

---

## **Factores pronósticos en los tumores de origen ginecológico** *Prognostic factors in tumours of gynaecological origin*

---

R. Vera, E. Prujá, M. Marcos, J.J. Albistur, M. Tejedor, J.J. Valerdi

---

### **RESUMEN**

El conocimiento de los factores pronósticos nos sirve para intuir la evolución de la enfermedad y calcular la supervivencia del paciente, considerar las posibilidades de recaída, estratificar los pacientes en diferentes grupos, valorar el beneficio de administrar un tratamiento y la respuesta al mismo, comparar diferentes tratamientos y diseñar estudios.

Dentro de los tumores ginecológicos se engloban los tumores de ovario, los uterinos, los tumores de cérvix, de vagina y de vulva. Según sea el origen de la célula de la que deriva el tumor, éstos pueden ser de origen epitelial, mesenquimal o sarcomatoso y de origen germinal. Únicamente se han recogido los factores pronósticos de los tumores epiteliales ya que corresponden a más del 90% de los tumores ginecológicos.

El pronóstico de cada uno de ellos va venir determinado, en primer lugar, por el estadio tumoral, que en los tumores ginecológicos se determina según las normas de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

Además del estadio, en el pronóstico influyen también las características intrínsecas de la paciente como son la edad o el estado general, el tipo histológico y ciertas características de la célula tumoral.

**Palabras clave.** Factores pronósticos. Cáncer ginecológico. Estadaje.

### **ABSTRACT**

Knowledge of the prognostic factors helps us to intuit the evolution of the disease, to calculate the patient's chances of survival; to consider the possibilities of relapse; to stratify patients into different groups, to evaluate the benefit of administering a specific treatment and the response to the same, to compare different treatments and to design studies.

The gynaecological tumours include tumours of the ovary, the uterine cancers, tumours of the cervix, the vagina and the vulva. Depending on the origin of the cell the cancer derives from, these can be of epithelial, mesenchymal or sarcomatous origin and of germinal origin. Only the prognostic factors of the epithelial tumours have been collected as they correspond to more than 90% of gynaecological tumours.

The prognosis of each of them is determined in the first place by the tumour stage, which in gynaecological tumours is determined according to the norms of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

Besides the stage, the intrinsic characteristics of the patient also have an influence on prognosis, such as age or general state, histological type and certain characteristics of the tumoural cell.

**Key words:** Prognostic factors. Gynaecological cancer. Staging.

ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (Supl. 1): 121-132.

Servicio de Oncología. Hospital de Navarra.  
Pamplona

### **Correspondencia:**

Dra. Ruth Vera García  
Monasterio de Urdax, 10-2ªA  
31011 Pamplona  
Tfno. 948 261 190  
e-mail: jsuarez@eresmas.com

## CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario es la cuarta causa de muerte por cáncer en la mujer y la primera por cáncer ginecológico. A pesar de cirugía agresiva y del tratamiento de quimioterapia, la supervivencia a 5 años de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario es menos del 50%. Esto se debe a que la mayoría de las pacientes se diagnostican en un estadio avanzado de la enfermedad. El riesgo de una mujer de padecer cáncer de ovario a lo largo de su vida es de 1,8%, con una incidencia anual en EEUU de 61,8 por 100.000 mujeres entre 75 y 79 años.

Dentro del cáncer de ovario existen diferentes tipos histológicos según deriven de un origen epitelial, germinal o mesenquimal. Los tumores de origen epitelial constituyen el 90% de la incidencia de los tumores ováricos malignos.

La etiología del cáncer de ovario no es bien conocida. Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar su etiopatología. En 1972, Fathalla propuso que la ovulación mantenida e ininterrumpida aumentaba el riesgo de padecer cáncer de ovario<sup>1</sup>. Este hecho explicaría que el embarazo, la lactancia materna y el uso de anticonceptivos orales estén asociados con una disminución de riesgo de padecer cáncer de ovario.

Los factores pronósticos más importantes en el cáncer de ovario son la edad, el tipo histológico y grado, la extensión de la enfermedad (estadio), y el volumen de tumor residual tras la cirugía<sup>2,3</sup>.

### Edad

La incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad de forma que el pico de incidencia se halla en el inicio de la sexta década de la vida. El pronóstico de la enfermedad es mejor en las mujeres jóvenes, debiéndose fundamentalmente a que presentan con mayor frecuencia tumores en estadios iniciales, con grado histológico bajo y con menor cantidad de tumor residual tras la cirugía inicial<sup>4</sup>. La supervivencia media es al menos dos años superior en pacientes menores de 65 años respecto a las mayores de esa edad.

Además de la edad, otro factor pronóstico con valor independiente es el estado general de la paciente<sup>5</sup> que se relaciona con una mejor respuesta a los tratamientos de quimioterapia y por lo tanto mejor supervivencia.

### Histología

La mayoría de los tumores ováricos son de origen epitelial, siendo el más frecuente el tipo seroso. Dentro de éstos existen desde tumores de bajo potencial maligno o tumores *bordeline* a carcinomas invasivos. Los tumores *bordeline* tienen un excelente pronóstico comparado con los carcinomas invasivos.

El tipo histológico tiene una significación pronóstica independiente del estadio clínico. Los tumores de células claras y los mucinosos se han relacionado con un peor pronóstico tanto en los estadios iniciales como en los más avanzados de la enfermedad. En un análisis del *Gynecologic Oncology Group* (GOG) no había laparotomías negativas tras la administración de quimioterapia en la revisión que se hizo a pacientes con tumores de células claras o mucinosas.

### Grado histológico

La diferenciación histológica se basa en la estructura histológica, grado de anaplasia celular e índice mitótico. Aunque hay estudios en los que se correlaciona el grado histológico con el pronóstico, detectándose una peor evolución de la enfermedad en aquellos tumores con menor grado de diferenciación<sup>6</sup>, el grado histológico de forma individual no va a ser utilizado como factor pronóstico independiente pero sí va a ser de importancia su valoración junto con otros factores pronósticos establecidos como son el estadio, el tipo histológico y el volumen de tumor residual tras la cirugía.

### Estadio

El estadio tumoral es el factor pronóstico más importante en el cáncer de ovario. La estadificación se basa en la clasificación internacional de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

FIGO (Tabla 1). El estadio de la enfermedad en ausencia de metástasis a distancia, se realiza quirúrgicamente. Para realizar un buen estadiaje es fundamental que el acto quirúrgico sea realizado por cirujanos expertos.

La supervivencia a los 5 años de las pacientes con cáncer de ovario estadio I varía entre el 50 y el 85% en función de las diferentes series publicadas; lo mismo ocurre en el estadio II, encontrándonos series que varían entre el 37 y el 79%. En los estadios avanzados las series son más uniformes, con una supervivencia a los 5 años alrededor de un 15% en el estadio III

y de aproximadamente un 2% en el estadio IV. El hecho de que en un mismo estadio encontremos series con diferentes datos en cuanto a supervivencia nos sugiere que en muchas ocasiones el estadiaje quirúrgico inicial es incorrecto<sup>7</sup>.

### Volumen tumoral tras cirugía

En los estadios avanzados el factor pronóstico más importante es la cantidad de tumor residual tras la cirugía. Ya hemos comentado con anterioridad la importancia de la cirugía en el cáncer de ovario no sólo como tratamiento sino como método

**Tabla 1.** Estadios según la FIGO para el cáncer de ovario.

**Estadio I.** Crecimiento limitado a los ovarios.

*Estadio IA.* Crecimiento limitado a un ovario; no hay ascitis. No hay tumor en las superficies externas; cápsula intacta.

*Estadio IB.* Crecimiento limitado a ambos ovarios; no hay ascitis. No hay tumor en las superficies externas; cápsulas intactas.

*Estadio IC.* El tumor está en estadio IA o IB, pero se encuentra tumor en la superficie de uno de los ovarios o de ambos; o la(s) cápsula(s) perforada(s), o ascitis positiva para células malignas o lavados peritoneales positivos.

**Estadio II.** Crecimiento que involucra un ovario o ambos con extensión pélvica.

*Estadio IIA.* Extensión y/o metástasis al útero y/o las trompas.

*Estadio IIB.* Extensión a otros tejidos pélvicos.

*Estadio IIC.* El tumor está en estadio IIA o en etapa IIB, pero se encuentra tumor en la superficie de uno de los ovarios o de ambos; o la(s) cápsula(s) perforada(s); o ascitis positiva para células malignas o lavados peritoneales positivos.

Los diferentes criterios para acomodar los casos a las etapas IC y IIC tienen un impacto en el diagnóstico. Para poder evaluar este impacto, sería valioso conocer si la ruptura de la cápsula fue espontánea o causada por el cirujano, y si la fuente de detección de las células malignas fue los lavados peritoneales o la ascitis.

**Estadio III.** Tumor que afecta uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios positivos retroperitoneales o inguinales. La metástasis superficial hepática equivale a la etapa III. El tumor se limita a la pelvis verdadera pero con extensión maligna histológicamente comprobada al intestino delgado o al omento.

*Estadio IIIA.* Tumor macroscópicamente limitado a la pelvis verdadera con ganglios negativos pero con siembra microscópica histológicamente confirmada de las superficies peritoneales abdominales.

*Estadio IIIB.* Tumor de uno o ambos ovarios con implantes histológicamente confirmados de las superficies peritoneales abdominales; ninguno excede 2 centímetros de diámetro. Ganglios negativos.

*Estadio IIIC.* Implantes abdominales de más de 2 centímetros de diámetro y/o ganglios positivos retroperitoneales o inguinales.

**Estadio IV.** Crecimiento que afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Si existe derrame pleural, deberá tener citología positiva. Las metástasis en parénquima hepático equivale al estadio IV.

de estadiaje y marcador pronóstico. En el manejo del cáncer de ovario es fundamental la resección del máximo volumen tumoral posible ya que esto va a condicionar el pronóstico de la paciente<sup>8</sup>. La supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada con una cirugía citorreductora radical es mayor que la obtenida en las pacientes en las que se realiza una extirpación parcial del tumor, existiendo una relación directa entre la cantidad de tumor residual tras cirugía y la supervivencia.

La base racional para la cirugía citorreductora ha sido adscrita a Griffiths<sup>9</sup>, quien demostró en 1974 que la supervivencia estaba directamente vinculada al grado inicial de cirugía citorreductora en mujeres con cáncer de ovario en estadio avanzado. En una revisión retrospectiva, las pacientes sin enfermedad residual tenían una supervivencia de 39 meses en comparación con 29 meses para la enfermedad residual de menos de 0,5 cm, 18 meses para enfermedad residual de 0,6 a 1,5 cm y 11 meses en las de masas mayores. Posteriormente, numerosos estudios han confirmado la importancia pronóstica en cuanto a respuesta terapéutica y supervivencia del tamaño del tumor residual.

La meta de la cirugía óptima citorreductora es reducir el tumor residual a menos de 1 cm, preferentemente menos de 0,5 cm de diámetro máximo.

### **Respuesta clínica**

La respuesta clínica al tratamiento quimioterápico es un dato pronóstico importante en relación con la supervivencia de la paciente. La quimiosensibilidad demostrada con una remisión clínica completa es un factor pronóstico favorable para una segunda respuesta en caso de recidiva, que es mejor cuanto mayor sea el intervalo libre de enfermedad.

### **CA 125**

Es una glucoproteína de alto peso molecular que se encuentra en el epitelio celómico de la superficie del ovario durante el desarrollo embrionario. Además del carcinoma de ovario también lo pueden expresar tumores ováricos benignos y enfermedades que afectan el peritoneo.

Los niveles de CA125 en suero reflejan a menudo el volumen de la enfermedad. En los análisis de variables múltiples, los niveles preoperatorios no han logrado ejercer un efecto pronóstico independiente en la supervivencia, sin embargo, los niveles postoperatorios de CA125 actuaron como una variable pronóstica independiente<sup>10</sup>.

### **Factores moleculares en investigación**

La aneuploidía en los tumores de ovario se ha relacionado con peor pronóstico<sup>11</sup>. El porcentaje de células en fase S tiene una buena correlación con el grado de actividad proliferante celular. Aunque su determinación parece tener valor pronóstico en varias neoplasias, su papel en el cáncer de ovario es controvertido. Una serie de nuevos factores moleculares han sido propuestos como de significación pronóstica en el cáncer de ovario. Estos factores incluyen marcadores de proliferación celular, marcadores de resistencia a drogas, niveles de citoquinas en suero, receptores del factor de crecimiento, genes asociados a metástasis y expresión de oncogenes<sup>12</sup>. El aumento de la actividad de angiogénesis tumoral, medida por medio del marcador endotelial CD37<sup>13</sup>, podría ser un factor de mal pronóstico, al igual que la sobreexpresión de c-erbB2 y que la disminución de la expresión del gen c-kit (codificador de un receptor tirosina - kinasa). Recientemente Baekelandt y col han relacionado la expresión de Bax (proteína relacionada con la apoptosis celular) con menor enfermedad residual tras la cirugía y un mejor pronóstico mientras que la expresión de Mcl-1 (proteína relacionada con la apoptosis celular) se relaciona con un peor pronóstico<sup>14</sup>. La mayoría de estos factores han sido identificados en estudios retrospectivos sin análisis multivariados o sin confirmación en estudios prospectivos por lo que no se utilizan habitualmente en la práctica clínica.

### **CÁNCER DE ENDOMETRIO**

El cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico más frecuente, representando el 13% de los cánceres que se presentan en mujeres. Afecta sobre todo a mujeres

postmenopaúsicas con una media de edad de 58 años. La obesidad, diabetes, hipertensión y la ausencia de embarazos están asociados al cáncer de endometrio. La gran proporción de supervivientes con este cáncer refleja un curso de enfermedad caracterizado por la aparición temprana de síntomas y líneas de diagnóstico bien establecidas. Aun así, las mujeres de alto riesgo o enfermedad avanzada tienen un pronóstico pobre.

Dentro de los factores pronósticos asociados al cáncer de endometrio vamos a reseñar la extensión tumoral o estadiaje, el tipo histológico y ciertas características biológicas propias de la célula tumoral.

### Estadio

El estadiaje según la clasificación FIGO de 1988 (Tabla 2) es el principal factor pronóstico. Las variables que relaciona son la infiltración tumoral, el grado de diferenciación celular, la citología del lavado peritoneal y la afectación ganglionar. La supervivencia a los 5 años varía entre el 90 y el 72 % en el estadio I, entre el 60 y el 56 % en el estadio II, el 40 y el 31 % en el estadio III y el 5 y el 10 % en el estadio IV.

La afectación del miometrio por el tumor ensombrece el pronóstico así como

la infiltración del cuello uterino; igualmente son signos de mal pronóstico la citología positiva del lavado peritoneal y la afectación ganglionar. Se ha correlacionado la propagación tumoral extrauterina y ganglionar con el grado histológico.

El grado de diferenciación se incluye dentro de cada estadio y tiene valor pronóstico. Puede clasificarse de la siguiente manera:

- G1: 5% o menos de un patrón de crecimiento sólido no escamoso.
- G2: 6 a 50% de un modelo de crecimiento sólido no escamoso.
- G3: más del 50% de un modelo de crecimiento sólido no escamoso.

### Histología

El tipo celular más frecuente en el cáncer de endometrio es el adenocarcinoma endometriode que está compuesto de elementos epiteliales glandulares malignos. Los tumores adenoescamosos contienen elementos malignos de epitelio glandular y escamoso<sup>15</sup>. El carcinoma de células claras y seroso papilar del endometrio son tumores histológicamente similares a los observados en el ovario y de peor pronóstico<sup>16</sup>.

**Tabla 2.** Clasificación FIGO de los tumores de endometrio.

---

**Estadio I.** Tumor limitado al cuerpo del útero.

Estadio IA. Tumor limitado al endometrio.

Estadio IB. Invasión a menos de la mitad del miometrio.

Estadio IC. Invasión a más de la mitad del miometrio.

**Estadio II.** El tumor afecta el cuerpo y el cuello uterino, pero no se ha extendido fuera del útero.

Estadio IIA. Invasión de las glándulas endocervicales.

Estadio IIB. Invasión del estroma cervical.

**Estadio III.** Extensión fuera del útero pero está limitado a la pelvis.

Estadio IIIA. Tumor invade la serosa y/o anexos y/o citología peritoneal positiva.

Estadio IIIB. Metástasis vaginales.

Estadio IIIC. Metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos.

**Estadio IV.** Invasión de mucosa vesical o intestinal o metástasis a distancia.

Estadio IVA. Invasión de tumor de la mucosa vesical y/o intestinal.

Estadio IVB. Metástasis a distancia, incluyendo ganglios linfáticos intraabdominales o inguinales.

---

El grado de diferenciación tiene una gran influencia en la evolución de la enfermedad. Cuanto más indiferenciado es el tumor, menor es la supervivencia cualquiera que sea el estadio. Los tumores bien diferenciados tienden a limitar su propagación a la superficie del endometrio; la extensión del miometrio es menos común. De igual forma la afectación ganglionar es más frecuente en los carcinomas más indiferenciados y cuanto mayor es la profundidad de la invasión miometrial.

### **Características biológicas de la célula tumoral**

#### **Receptores hormonales**

Los niveles de receptores de progesterona son importantes indicadores pronósticos en el carcinoma de endometrio sobre todo en los estadios I y II. En un estudio se publica que las pacientes con niveles de receptores de progesterona altos tuvieron una supervivencia libre de enfermedad a los tres años de un 93% comparado con un 36% para aquellas con niveles bajos o negativos. Se observó que solamente el compromiso cervical y citología peritoneal fueron variables pronósticas significativas después de ajustar los niveles de receptores de progesterona<sup>17</sup>. Otros autores confirman la importancia del estado de los receptores hormonales como un factor pronóstico independiente<sup>18</sup>.

Además se ha demostrado que la presencia de receptores tanto de estrógenos como de progesterona se correlaciona de forma inversa con el grado de diferenciación, confirmando la positividad de estos un mejor pronóstico.

#### **Ploidía y fase S**

Entre un 25 y un 45% de los cánceres de endometrio son aneuploides. Tanto la aneuploidía como un alto porcentaje de células en fase S se han relacionado con menor supervivencia<sup>19</sup>. Ambas características se suelen asociar a tumores poco diferenciados, con gran invasión miometrial y estadios avanzados.

#### **Her-2/neu**

El oncogén Her-2/neu codifica una glicoproteína de membrana de la familia de

los EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). La sobreexpresión de este oncogén se ha asociado con peor pronóstico<sup>20</sup>. Otros trabajos correlacionan la sobreexpresión de Her-2/neu con la ausencia de receptores hormonales y la presencia de metástasis.

#### **Angiogénesis tumoral**

La angiogénesis tumoral se ha relacionado como factor pronóstico independiente de la supervivencia libre de enfermedad y de la invasión del miometrio cuando ha sido valorada por medio del PD-EGFR (*Platelet-Derived Endothelial Growth Factor Receptor*)<sup>21</sup>; también se ha asociado a peor pronóstico al ser valorada por inmunohistoquímica mediante antígenos anti-CD 34<sup>22</sup>.

#### **Otros**

También se han asociado como factores de mal pronóstico en el cáncer de endometrio las mutaciones de K-ras, la sobreexpresión de la p53 y niveles bajos de cathepsina D; por el contrario, la mutación del gen supresor PTEN se relaciona con histología endometroide, ausencia de sobreexpresión de p53 y otros factores histológicos y clínicos de pronóstico favorable.

### **FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE CÉRVIX**

El cáncer cervical es uno de los cánceres más comunes, el cual representa el 6% de todas las neoplasias malignas en mujeres y el 18% de los cánceres ginecológicos; en España ocupa el 12º puesto en mortalidad por cáncer en mujeres y es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en países subdesarrollados. El pronóstico depende en gran medida de lo avanzada que se encuentre la enfermedad en el momento del diagnóstico. La tasa de mortalidad actual es alta aunque una gran mayoría de estos casos (más del 90%) podrían ser detectados precozmente a través de la prueba de Papanicolaou, lo que refleja que, aún en la actualidad, las pruebas de Papanicolaou no se efectúan en aproximadamente un tercio de las mujeres que cumplen los requisitos para esta prueba.

En cuanto a la histología, aproximadamente el 85% de los tumores son carcinomas escamosos y el 10-15 % adenocarci-

nomas, aunque este porcentaje está aumentando, quizá por el incremento de diagnóstico de lesiones precursoras de carcinoma escamoso a través de la prueba de Papanicolaou.

Con respecto a la etiología, el carcinoma escamoso de cérvix se comporta como una enfermedad de transmisión sexual; estudios moleculares han demostrado la relación entre el papilomavirus humano (HPV), la neoplasia intraepitelial de cérvix y el carcinoma invasivo; en la neoplasia intraepitelial de alto grado y el carcinoma invasivo, el papilomavirus está integrado en el genoma humano y más raramente permanece intacto en la cápsula viral<sup>23</sup>. Son los tipos 16, 18, 31 y 33 los que se asocian comúnmente con el cáncer de cérvix. La etiología del adenocarcinoma de cérvix no está aclarada aunque para algunos autores se relaciona con el uso de anticonceptivos orales.

Los factores pronósticos más importantes son la edad, el estadio tumoral, el tamaño del tumor, el grado tumoral, el tipo histológico, la diseminación linfática y la invasión vascular.

### Edad

Las pacientes jóvenes no tienen mayor supervivencia a pesar de que se diagnostican en estadios más precoces<sup>24</sup>. Un factor que puede contribuir a este hecho es el creciente porcentaje de tumores de tipo adenocarcinoma que aparece típicamente en pacientes jóvenes y presenta peor pronóstico que el carcinoma escamoso; además, los tumores más indiferenciados parecen corresponder a pacientes de menor edad<sup>25</sup>.

### Estadio tumoral

La FIGO ha definido un sistema de estadiaje del carcinoma de cérvix (Tabla 3) que se relaciona directamente con la supervivencia y el control de la enfermedad a nivel pélvico. El estadiaje se debe realizar en base a los hallazgos clínicos y los estudios radiológicos, no debiendo ser cambiado por hallazgos posteriores. La supervivencia a los 5 años varía entre el 91 % en el estadio I y el 14 % en el estadio IV<sup>26</sup>.

### Tamaño del tumor

El diámetro del tumor determinado por métodos clínicos y radiológicos guarda relación con el pronóstico de estas pacientes tratadas con radioterapia o cirugía. En un estudio de 1.028 pacientes tratadas con cirugía radical, las tasas de supervivencia se relacionaron más consistentemente con el volumen del tumor (determinado por volumetría del tumor) que con el estadio clínico o la histología<sup>27</sup>. Además del tamaño del tumor la invasión medial o lateral del parametrio en el estadio IIB también encierra valor pronóstico, así como la afectación unilateral o bilateral de los parametrios<sup>28-30</sup>. La invasión del cuerpo uterino también se ha relacionado con peor pronóstico en pacientes tratadas con radioterapia o con cirugía<sup>31,32</sup>.

### Invasión ganglionar

La presencia de adenopatías pélvicas o paraaórticas invadidas es un factor de mal pronóstico. Varios estudios relacionan el número de adenopatías afectadas con el pronóstico. En un análisis de diversos factores pronósticos en 626 pacientes con enfermedad localmente avanzada (principalmente en los estadios II, III, y IV) que fueron estudiadas por el GOG reveló que el estado de los ganglios linfáticos periaórticos y pélvicos, el tamaño del tumor, la edad de la paciente y su estado de salud tenían una importancia significativa en el intervalo libre de progresión y en la supervivencia<sup>33</sup>.

### Histología

La histología del tumor es también un factor que influye en el pronóstico. El 80-90% de los tumores son carcinomas escamosos; los que presentan células grandes queratinizantes tienen mejor pronóstico que los que presentan células pequeñas no queratinizantes. Asimismo, los carcinomas con bajo grado de diferenciación presentan un peor pronóstico. Aunque no existen estudios concluyentes, para algunos autores los carcinomas escamosos de cérvix tienen un mejor pronóstico que los adenocarcinomas<sup>34</sup>. Algunos subtipos de adenocarcinoma, como el papilar villoglandular<sup>35</sup> y el carcinoma adenoide basal implicarían

**Tabla 3.** Clasificación FIGO de los tumores de cérvix.

**Estadio I.** Carcinoma estrictamente limitado al cérvix; se debe descartar la extensión al cuerpo uterino.

- *Estadio IA.* Carcinomas invasivos sólo identificados por microscopio. Todas las lesiones de gran magnitud aún con invasión superficial se consideran como cáncer en etapa Ib. La invasión se limita al estroma con una profundidad máxima de 5 mm\* y no más de 7 mm de ancho.
  - Estadio IA1.* Invasión del estroma de no más de 3 mm de profundidad y no más de 7 mm de diámetro.
  - Estadio IA2.* Invasión del estroma de más de 3 mm pero no de más de 5 mm de profundidad y no más de 7 mm de diámetro.
- *Estadio IB.* Lesiones clínicas limitadas al cuello uterino o lesiones preclínicas de mayores de IA.
  - Estadio IB1.* Lesiones clínicas de no más de 4 cm.
  - Estadio IB2.* Lesiones clínicas de más de 4 cm.

**Estadio II.** El carcinoma se extiende más allá del cérvix, pero no se ha extendido a la pared pélvica. El carcinoma afecta la vagina, pero no al tercio inferior.

- *Estadio IIA.* No hay afectación obvia del parametrio, dos tercios de la parte superior de la vagina se encuentran afectados.
- *Estadio IIB.* Afectación obvia del parametrio.

**Estadio III.** El carcinoma se ha extendido a la pared pélvica. Por examen rectal no hay espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica. El tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Se deben incluir todos los casos con hidronefrosis o con insuficiencia renal, a menos que se sepa que se deben a otras causas.

- *Estadio IIIA.* Sin extensión a la pared pélvica, pero sí al tercio inferior de la vagina.
- *Estadio IIIB.* Extensión a la pared pélvica, hidronefrosis o insuficiencia renal.

**Estadio IV.** El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis misma o ha afectado clínicamente la mucosa vesical o rectal.

- *Estadio IVA.* Diseminación a órganos adyacentes a la pelvis.
- *Estadio IVB.* Diseminación a órganos distantes.

\* La profundidad de la invasión no debe ser mayor de 5 mm desde la base del epitelio, ya sea superficial o glandular. La invasión del espacio vascular, ya sea venoso o linfático, no debe alterar la clasificación.

mejor pronóstico mientras que el carcinoma adenoide quístico<sup>36</sup> tendría peor pronóstico. Tanto la invasión vascular, como la invasión de vasos linfáticos se asocia a un peor pronóstico.

### Otros factores

Hay otros factores que también pueden influir en el pronóstico de estos tumores. La infección por HPV tipo 18 se relaciona con tumores más indiferenciados, con mayor capacidad de producir invasión ganglionar y mayores tasas de recurrencia<sup>37</sup>; algunos autores relacionan la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) con tumores más agresivos. El mal estado general de la paciente en el momento del diagnóstico es otro factor

que se asocia a peor pronóstico. Niveles altos de timidilato sintetasa determinados por inmunohistoquímica en pacientes en estadio IIIb se asocian a peor pronóstico y menor supervivencia a los 5 y 8 años<sup>38</sup>. La sobreexpresión de HIF-1 alpha (hypoxia inducible factor-1 alpha) se asocia a menor intervalo libre de enfermedad en pacientes en estadios precoces<sup>39</sup>. Además se han relacionado con el pronóstico el recuento de plaquetas, niveles de hemoglobina menores de 10 gm%, la ploidía del tumor y la sobreexpresión del oncogén c-myc.

### CÁNCER DE VAGINA

Los carcinomas de vagina son raros, correspondiendo al 2-3% de las neoplasias ginecológicas malignas. Más comúnmente

la vagina es lugar de metástasis o extensión directa de tumores que se originan en otras localizaciones genitales como el cérvix o el endometrio o de sitios extragenitales como el recto y vejiga.

El carcinoma invasivo primario de vagina es una enfermedad predominantemente de mujeres ancianas, con 70-80% de los casos, afectando a mujeres mayores de 60 años. Excepto en el carcinoma de células claras que está asociado a la exposición materna a dietilestilbestrol, los carcinomas invasivos de vagina son extremadamente raros en mujeres menores de 40 años.

Los factores pronósticos más importantes son: el estadio tumoral, el tamaño del tumor, la localización, el grado tumoral y el subtipo histológico.

### Estadio tumoral

Las tasas de control local, metástasis a distancia, y supervivencia se correlacionan fuertemente con el estadio tumoral. De acuerdo con la FIGO, las normas para el estadiaje clínico de las pacientes con cáncer de vagina son las mismas que para las pacientes con cáncer de cérvix. Las categorías de la FIGO se enumeran en la tabla 4. Dado que es un sistema de estadiaje clínico, la asignación de lesiones a los estadios I y II son probablemente muy subjetivas. La FIGO tampoco especifica cómo clasificar los tumores cuando presentan ganglios inguinales clínicamente positivos. La supervivencia a los cinco años oscila entre un 70-78% en el estadio I y un 28-0% en el estadio IV<sup>40,41</sup>. La *American Joint Committee for Cancer* ha sugerido un sistema de clasificación TNM que clasifica a las pacientes con metástasis inguinales unilaterales como N1 (Estadio III) y aquellas

con ganglios bilaterales como N2 (Estadio IVA), pero este sistema raramente se usa.

### Histología

El 80-90% de las neoplasias malignas primarias vaginales son carcinomas de células escamosas. Histológicamente son similares a carcinomas escamosos de otras localizaciones. Aproximadamente un tercio de estos tumores son queratinizantes, y más de la mitad son lesiones no queratinizantes, moderadamente diferenciadas. Macroscópicamente, pueden ser nodulares, ulcerativos, indurados, o placas exofíticas. Aproximadamente el 5-10% de las neoplasias primarias vaginales son adenocarcinomas. Estos tumores a menudo presentan dificultad en el diagnóstico diferencial y deben ser distinguidos de los tumores metastásicos de otras localizaciones.

Chyle y col<sup>42</sup> encontraron una supervivencia y una tasa de control local significativamente más pobres para pacientes con adenocarcinoma, pero estos hallazgos no han sido confirmados en otros estudios.

Dentro del tipo histológico también cabe destacar diferentes datos en supervivencia a 5 años en función de la diferenciación. Así, tenemos desde un 62,5% para tumores bien diferenciados, un 41,5% en los moderadamente diferenciados hasta un 34,9% en tumores poco diferenciados.

Raramente aparecen otras histologías más raras, como son tumores de célula pequeña, sarcomas o melanomas primarios de vagina. En estos el pronóstico vendría marcado en función de la variedad histológica.

### Otros

El tamaño del tumor también parece ser un importante factor pronóstico. Chyle y

**Tabla 4.** Clasificación FIGO de los tumores de vagina.

Estadio 0.	Carcinoma "in situ".
Estadio I.	Tumor limitado a pared vaginal.
Estadio II.	Invasión de tejidos intravaginales, sin extenderse a la pared pélvica.
Estadio III.	Extensión a la pared pélvica.
Estadio IV.	Extensión más allá de la pelvis verdadera o invasión de la mucosa de la vagina o el recto.
Estadio IVA.	Diseminación a órganos adyacentes, extensión directa más allá de la pelvis verdadera o ambos.
Estadio IVB.	Diseminación a órganos a distancia.

col<sup>42</sup> objetivaron una tasa más alta de recaída local y a distancia para tumores mayores de 5 cm. Estos autores también encontraron una tasa más alta de recurrencias locales y globales en pacientes con lesiones en pared posterior. La localización del tumor en el tercio superior parece conferir un mejor pronóstico aunque no todos los autores están de acuerdo. Kucera y Vavra<sup>43</sup>, en un estudio de 434 casos comunicaron una supervivencia a los 5 años del 61,1% en los tumores localizados en el tercio superior y del 36,9% en los situados en el tercio inferior.

También se han identificado como factores pronósticos la edad, y el estado general de la paciente al diagnóstico.

## CÁNCER DE VULVA

El carcinoma de vulva es una enfermedad rara que representa aproximadamente el 5% de todos los tumores ginecológicos. La edad media de las pacientes afectas de cáncer de vulva es de 65 a 70 años. La etiología de la enfermedad se relaciona con dos factores: la infección por HPV y el liquen escleroso. La infección por HPV produce tumores en mujeres de 35 a 55 años, se asocia a carcinoma no invasivo, suelen ser multifocales y son menos queratinizantes. En las mujeres de edad más avanzada, el carcinoma se asocia frecuentemente a

inflamación vulvar o liquen escleroso, suele ser unifocal y bien diferenciado con formación de queratina. Las localizaciones más frecuentes son los labios mayores, seguidas de los menores y el clitoris.

Más del 90% de los tumores malignos de vulva son carcinomas escamosos; raramente se encuentran melanomas, sarcomas, adenocarcinomas de glándula de Bartolino u otros.

El pronóstico de la enfermedad depende en gran medida de la afectación de los ganglios inguinales; también influyen, el tamaño, el estadio, el grado de diferenciación, la invasión del estroma y el espacio linfático capilar.

## Afectación ganglionar

El hallazgo de adenopatías inguinales invadidas ensombrece considerablemente el pronóstico de estas pacientes, de manera que la supervivencia a los 5 años es del 90% en las pacientes con tumores operables y sin adenopatías, pero disminuye al 50% si los ganglios están invadidos<sup>44</sup>. El pronóstico empeora al aumentar el número de adenopatías invadidas y cuando la afectación es bilateral. La presencia de adenopatías pélvicas patológicas empeora aún más el pronóstico (Estadio IV en la clasificación FIGO) (Tabla 5).

**Tabla 5.** Clasificación FIGO de los tumores de vulva.

### Estadio 0

El cáncer de la vulva en estadio 0 se define como un carcinoma "in situ", carcinoma intraepitelial.

### Estadio I

Lesión de 2 cm o menor confinada a la vulva o el periné. No existen metástasis de los ganglios linfáticos.

- Estadio IA. Lesiones de 2 cm o menos de tamaño confinadas a la vulva o el periné con invasión estromal no mayor de 1 mm\*. No existe metástasis ganglionar.
- Estadio IB. Lesiones de 2 cm o menos de tamaño confinadas a la vulva o el periné con invasión estromal mayor de 1 mm\*. No existe metástasis ganglionar.

### Estadio II

Tumor confinado a la vulva y/o periné o más de 2 cm en su mayor dimensión sin metástasis ganglionar.

### Estadio III

Tumor de de cualquier tamaño con 1) afectación adyacente a la uretra inferior y/o vagina o el ano; y/o 2) metástasis linfática regional unilateral.

### Estadio IV

- Estadio IVA. Tumor que invade cualquiera de los siguientes: uretra superior, mucosa de la vejiga, mucosa rectal, hueso pélvico y/o metástasis ganglionar regional bilateral.
- Estadio IVB. Metástasis a distancia, incluyendo los ganglios linfáticos pélvicos.

\* Nota: Se define la profundidad de la invasión, como la medida del tumor, desde la unión epitelial estromal de la papila dermal adyacente mas superficial, hasta el punto más profundo de la invasión.

Hay otros factores de riesgo que se asocian a la enfermedad ganglionar. El diámetro del tumor se ha relacionado directamente con la presencia de adenopatías invadidas<sup>44</sup>, así como la invasión del estroma y el espacio linfovascular. Los tumores aneuploides presentan peor pronóstico que los diploides<sup>45</sup>, al igual que los menos productores de queratina (menos diferenciados) y los relacionados con infección por HPV<sup>46-48</sup>. La localización tiene también influencia en el pronóstico, siendo éste peor en los localizados en el clítoris y mejor en los labios menores.

## BIBLIOGRAFÍA

- CASAGRANDE JT, LOUIE EV, PIKE MC, ROSS RK, HENDERSON BE. Incessant ovulation in ovarian cancer. *Lancet* 1979; 2:170-173.
- OMURA GA, BRADY MF, HOMESLEY HD, YORDAN E, MAJOR FJ, BUCHSBAUM HJ et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1138-1150.
- VAN HOUWELINGEN JC, TEN BOKKEL HUININK WW, VAN DER BURG ME, VAN OOSTEROM AT, NELJT JP. Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 769-773.
- THIGPEN T, BRADY MF, OMURA GA, CREASMAN WT, Mc GUIRE WP, HOSKINS WJ et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. *Cancer* 1993; 71(2 Suppl): 606-614.
- SWENERTON KD, HISLOP TG, SPINELLI J, LE RICHE JC, YANG N, BOYES DA. Ovarian carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 264-269.
- SORBE B, FRANKENDAL B, VERESS B. Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 576-582.
- PIVER MS. Importance of proper staging in ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 10: 223-234.
- HOSKINS WJ. The influence of cytoreductive surgery on progression-free interval and survival in epithelial ovarian cancer. *Baillieres Clin Obstet and Gynecol* 1989; 3: 59-71.
- GRIFFITHS CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Ntl Cancer Ins Monogr* 1975; 42:101-104.
- MOGENSEN O. Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 207-212.
- VOLM M, BRUGGEMANN A, GUNTHER M, KLEINE W, PFLEIDERER A, VOGT-SCHADEN M. Prognostic relevance of ploidy, proliferation, and resistance-predictive tests in ovarian carcinoma. *Cancer Res* 1985; 45: 5180-5185.
- VAN DER ZEE AGJ, HOLLEMA H, SUURMEIJER AJH, KRANS M, SLUITER WJ, WILLENSE PHB et al. Value of p-glycoprotein, glutathione s-transferase pi, c-erbB-2, and p53 as prognostic factors in ovarian carcinomas. *J Clin Oncol* 1995; 13:70-78.
- HEIMBURG S, OEHLER MK, PAPADOPOULOS T, CAFFIER H, KRISTEN P, DIETL J. Prognostic relevance of the endothelial marker CD 34 in ovarian cancer. *Anticancer Res* 1999; 19: 2527-2529.
- BAEKELANDT M, HOLM R, NESLAND JM, TROPÉ CG, KRISTENSENGB. Expression of apoptosis-related proteins is an independent determinant of patient prognosis in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3775-3781.
- ZAINO RJ, KURMAN R, HERBOLD D, GLIEDMAN J, BUNDY BN, VOET R et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 2293-2302.
- GUSBERG SB. Virulence factors in endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71(4 Suppl): 1464-1466.
- INGRAM SS, ROSENMAN J, HEATH R, MORGAN TM, MOORE D, VARIA M. The predictive value of progesterone receptor levels in endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 21-27.
- CREASMAN WT: Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71(4 Suppl): 1467-1470.
- FRIBERG LG, NOREN H, DELLE U. Prognostic value of DNA ploidy and S-phase fraction in endometrial cancer stage I and II: a prospective 5-year survival study. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 64-69.
- PC, CHA SS, PODRATZ KC. HER-2/neu expression: a major prognosis factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 179-185.
- SEKI N, KODAMA J, HONGO A, MIYAGI Y, YOSHINOCHI M, KUDO T. Angiogenesis and platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase expression in endometrial cancer. *Int J Oncol* 1999; 15: 781-786.
- OBERMAIR A, TEMPFER C, WASICKY R, KAIDER A, HEFLER L, KAINZ C. Prognostic significance of tumor angiogenesis in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 367-371.
- WILCZYNSKI SP, BERGEN S, WALKER J, LIAO SY, PEARLMAN LF. Human papillomaviruses and cervical cancer: analysis of histopathologic

- features associated with different viral types. *Hum Pathol* 1988 ; 19: 697-704.
24. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: results of a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1464-1467.
  25. PREMPREE T, PATANAPHAN V, SEWCHANEL W, SCOTH RM. The influence of patient's age and tumor grade on the prognosis of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1983; 51: 1764-1771.
  26. FLETCHER GH, RUTLEDGE FN. Extended field technique in the management of the cancers of uterine cervix. *Am J Roentgenol* 1972; 114: 116-122.
  27. THOMAS GM. Improved treatment for cervical cancer - concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1198-1200.
  28. JAMPOLIS S, ANDRAS J, FLECHER GH. Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology* 1975; 15: 681-685.
  29. LANCIANO RM, WON M, HANKS GE. A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer: a study of patterns of care. *Cancer* 1992; 69: 482-487.
  30. KOVALIC JJ, GRIGSBY PW, LOCKETT MA. Cervical stump carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 933-938.
  31. NOGUCHI H, SHIOZAWA I, KITAHARA T, YAMAZAKI T, FUKUTA T. Uterine body invasion of carcinoma of the uterine cervix as seen from surgical specimen. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 173-182.
  32. PREMPREE T, PATANAPHAN V, VIRAVATHANA T, SEWCHANEL W, CHO Y, SCOTT R. Radiation treatment of carcinoma of the cervix with extension into the endometrium: a reappraisal of its significance. *Cancer* 1982; 49: 2015-2020.
  33. STEHMAN FB, BUNDY BN, DI SAIA PJ, KEYS HM, LARSON JE, FOELER WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy I: A multivariate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991; 67: 2776-2785.
  34. EIFEL PJ, BURKE TW, MORRIS M, SMITH TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with Stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 38-44.
  35. YOUNG RH, SCULLY RE. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic analysis of 13 cases. *Cancer* 1989; 63: 1773-1779.
  36. FERRY JA, SCULLY RE. "Adenoid cystic" carcinoma and adenoid basal cell carcinoma of the uterine cervix: a study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 134-144.
  37. BARNES W, DELGADO G, KURMAN RJ, PETRILLI ES, SMITH DM, AHMED S et al. Possible prognostic significance of human papillomavirus type in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1988; 29: 267-273.
  38. SUZUKI M, TSUKAGOSHI S, SAGA Y, OHWADA M, SATO I. Enhanced expression of thymidylate synthase may be of prognostic importance in advanced cervical cancer. *Oncology* 1999; 57: 50-54.
  39. BIRNER P, SCHINDL M, OBERMAIR A, PLANK C, BREITENECKER G, OBERHUBER G. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 alpha is a marker for an unfavorable prognosis in early-stage invasive cervical cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 4693-4696.
  40. EDDY GL, MARKS RD, MILLER MC, UNDERWOOD PB. Primary invasive vaginal carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 292-298.
  41. PREMPREE T. Role of radiation therapy in the management of primary carcinoma of the vagina. *Acta Radiol Oncol* 1982; 21: 195-201.
  42. CHYLE V, ZAGARS GK, WHEELER JA, WHARTON JT, DELCLOS L. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 891-905.
  43. KUCERA H, VAVRA N. Radiation management of primary carcinoma of the vagina: clinical and histopathological variables associated with survival. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 12-16.
  44. HOMESLEY HD, BUNDY BN, SEDLIS A, YORDAN E, BEREK JS, JAHSHAN A et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 997-1004.
  45. MARIANI L, CONTI L, ATLANTE G, SCIARRETTA F, POZZI M, VERCILLO M et al. Vulvar squamous carcinoma: prognostic role of DNA content. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 159-164.
  46. BOYCE J, FRUCHTER RG, KASAMBILIDES E, NICASTRI AD, SEDLIS A, REMY JC. Prognostic factors in carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1991; 20: 364-1004.
  47. SEDLIS A, HOMESLEY H, BUNDY BN, MARSHALL R, YORDAN E, HACKER N et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1159-1164.
  48. BINDER SW, HUANG I, FU YS, HACKER NF, BEREK JS. Risk factors for the development of lymph node metastasis in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 9-16.