

ADENOCARCINOMA DE CUELLO UTERINO

Marleni Becerra, Manuel Alvarez, Carlos Santos, Oscar Galdos, Orlando Morales

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar características epidemiológicas, factores pronósticos y sobrevida del adenocarcinoma de cérvix. **DISEÑO:** Estudio retrospectivo de 648 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de cérvix en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas entre 1985 a 1994. **RESULTADOS:** El adenocarcinoma representó el 6,5% de todos los cánceres de cérvix. La media de edad fue 49 años (rango 19 a 89 años). La multiparidad se presentó en 89%. Se asoció a gestación en 1,6% de los casos. El síntoma más frecuente fue el sangrado vaginal anormal en 94%. La proporción de EC-I fue 11%, EC-II 50%, EC-III 36% y EC-IV 5%. El subtipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma escamoso (47,5%). La principal modalidad de tratamiento fue la radioterapia (90%) y la cirugía (4,8%), en especial para los estadios iniciales; la combinación de cirugía más radioterapia se usó en 3,9% de pacientes. La sobrevida global a 5 años fue 68,5% y a 10 años 62,6%, similares a los pacientes con carcinoma epidermoide. **CONCLUSIONES:** Los factores pronósticos más importantes fueron el estadio clínico, tamaño del tumor, subtipo histológico, grado histológico, no existiendo significancia estadística entre las modalidades de tratamiento para los estadios iniciales.

Palabras clave: Adenocarcinoma de cérvix: diagnóstico, tratamiento, factores pronósticos y sobrevida.

Ginecol Obstet (Perú) 2000; 46: 70-74

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine epidemiological characteristics, prognostic factors and survival of cervical adenocarcinoma. **DESIGN:** Retrospective study of 648 patients with

diagnosis of adenocarcinoma of cervix, at the Neoplastic Diseases National Institute, between 1985 and 1994. **RESULTS:** Cervical adenocarcinoma represented 6,5% of all cervical malignancies. Median age was 49 years (range 19 to 89). Multiparity represented 89%. It was associated to pregnancy in 1,6% of cases. Most frequent symptom was abnormal vaginal bleeding in 94%. EC-I occurred in 11%, EC-II in 50%, EC-III in 36% and EC-IV in 5%. Most frequent histologic subtype was squamous adenocarcinoma (47,5%). Main mode of treatment was radiotherapy (90%) and surgery (4,8%), specially for initial stages; surgery plus radiotherapy was used in 3,9%. Five-year survival was 68,5% and 10-year survival 62,6% similar to patients with epidermoid carcinoma. **CONCLUSIONS:** Most important prognostic factors were clinical stage, tumor size, histologic sub-type, histologic grade. No statistical significance was found among the modalities of treatment for initial stages.

Key words: Adenocarcinoma of cervix, diagnosis, treatment, prognostic factors, survival.

Ginecol Obstet (Perú) 2000; 46: 70-74

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de cuello uterino corresponde aproximadamente al 5% de todos los cánceres primarios del cuello uterino, siguiendo al carcinoma de células epidermoides. Recientes estudios han demostrado un incremento de la incidencia, con porcentajes que varían entre 10 y 34%, especialmente en mujeres menores de 35 años. Algunos autores están convencidos que el adenocarcinoma es biológicamente más agresivo que el carcinoma epidermoide, mientras que otros manifiestan que ello no es así. El manejo del carcinoma es

Departamento de Oncología Ginecológica, Dpto. de Patología, Dpto. Detección y Diagnóstico del Instituto de Enfermedades Neoplásicas Lima, Perú



controversial; algunos análisis mostraron que el tratamiento con cirugía más radioterapia incrementaba el porcentaje de sobrevida en estadios tempranos, pero otros indicaban que la radioterapia sola es satisfactoria. La significancia pronóstica para algunos subtipos histológicos de adenocarcinoma es indeciso. Algunos estudios indican que algunos subtipos histológicos tienen peor sobrevida, que el adenocarcinoma tubular y adenocantoma son de mejor pronóstico, y que el adenocarcinoma a células claras y el seroso papilar son de peor pronóstico. El presente estudio tiene el objeto de evaluar la incidencia, algunas características epidemiológicas, determinar algunos factores pronósticos y evaluar la sobrevida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta una revisión retrospectiva de 648 casos de adenocarcinoma de cuello uterino diagnosticados y tratados en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas - Lima. El período de estudio comprende desde enero de 1985 a diciembre de 1994. Se revisó las historias clínicas de cada paciente, recogiendo datos de filiación, como edad, procedencia, paridad, síntomas, métodos diagnósticos usados, subtipos histológicos, tipo de tratamiento, seguimiento y sobrevida, siendo necesarios en algunos pacientes perdidos de vista, la entrevista telefónica o visitas domiciliarias. Todos los pacientes fueron estadiados de acuerdo a la clasificación usada por la Federación Internacional de Gineco-Obstetricia (FIGO), con un seguimiento mínimo de 60 meses o menos, de aquellos que fallecieron por enfermedad. La principal modalidad de tratamiento fue la radioterapia, constituida por radioterapia pélvica externa 5040 cGyS más radium intracavitario a dosis de 4000 a 5000 cGyS. La histerectomía radical tipo III de Meigs fue el tratamiento de elección para los pacientes operables, recibiendo radioterapia complementaria las pacientes con ganglios pélvicos con metástasis, presencia de permeación linfática vascular, infiltración parametrial y/o borde de sección quirúrgico positivo. Un pequeño porcentaje de pacientes recibió además quimioterapia. Se evaluó algunos factores pronósticos, como estadio clínico, tamaño de tumor, grado histológico y subtipo histológico. El análisis de sobrevida se realizó mediante el método actuarial de Kaplan-Meiser.

Tabla 1. Incidencia por años del cáncer de cuello uterino

Años	Epidermoide	Adenocarcinoma	%	Total
• 1985	884	38	4,1	922
• 1986	959	47	4,6	1006
• 1987	899	40	4,2	939
• 1988	1032	63	5,7	1095
• 1989	757	62	7,5	819
• 1990	849	62	6,8	911
• 1991	895	73	7,5	968
• 1992	978	98	9,1	1076
• 1993	1057	60	5,3	1117
• 1994	959	105	9,8	1064
Total	9269	648	6,5	9917

RESULTADOS

En el período enero 1985 a diciembre 1994, un total de 9,917 pacientes nuevos con cáncer fueron admitidos en el Instituto. De éstos, 648 fueron adenocarcinoma, correspondiendo a 6,5% de todos los cánceres de cérvix (Tabla 1). Si evaluamos el primer período 1985 a 1989, la incidencia fue 5,2% y en el segundo período, 1990 a 1994, la incidencia fue 7,7%, con una incidencia a incrementarse en el orden del 2% en el segundo período.

La media de edad de los 648 pacientes con adenocarcinoma fue 49 años (rango de 19 a 89 años). La mayor incidencia fue en el grupo de 40 a 50 años y sólo el 4% de las pacientes fue menor de 30 años. Figura 1.

En este grupo, 70% inició sus relaciones sexuales antes de los 20 años, con mayor incidencia entre las edades de 16 a 17 años, y sólo siete pacientes no tuvieron relaciones sexuales.

Tabla 2. Presentación de síntomas

Síntomas	n	%
• Sangrado posmenopáusico	310	48,1
• Sangrado intermenstrual	199	30,9
• Sangrado poscoital	98	15,2
• Flujo	26	4,0
• Dolor	2	0,3
• Asintomática	8	1,2
Total	644	100,0



Tabla 3. Tratamiento por estadio clínico

EC	Cr	Rt	Cr+Rt	Rt+Qt	Rt+Qt+Cr	Sin lto	Total
I	23	27	16	0	0	5	71
II	0	249	2	0	1	54	306
III	0	137	1	4	0	88	230
IV	0	22	0	0	1	11	34
Total	23	435	19	4	2	158	641

EC = Estadio clínico; Cr = Cirugía; Rt = Radioterapia; Qt = Quimioterapia; lto = Tratamiento

La paridad media fue cinco partos, con rangos que variaron de 0 a 20 partos. El 89% (570) tuvo de dos o más partos, la nuliparidad representó sólo el 3,7% (24 casos). Se asoció con gestación en 11 pacientes, que representó 1,6% con mayor incidencia en el segundo trimestre.

El síntoma principal fue el sangrado vaginal anormal (Tabla 2). El sangrado posmenopáusico representó el 48,1%, el sangrado intermenstrual 30,9% y el poscoital 15,2%. No hubo sintomatología en sólo 1,2%.

El tamaño del tumor fue estimado en la primera consulta: en 61 pacientes (11%) el tamaño fue menor de 2 cm, en 274 (52%) de 2 a 4 cm y en 187 (36%) el tumor fue mayor de 4 cm. El 62% (376) fue exofítico, 34% (210) endofítico y el cérvix de apariencia normal en 4% (26) de pacientes.

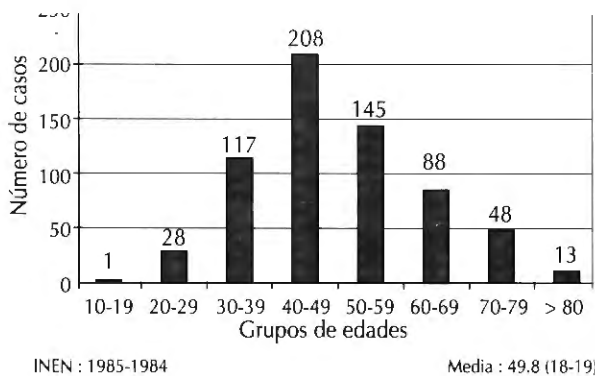


Figura 1. Grupo de edades

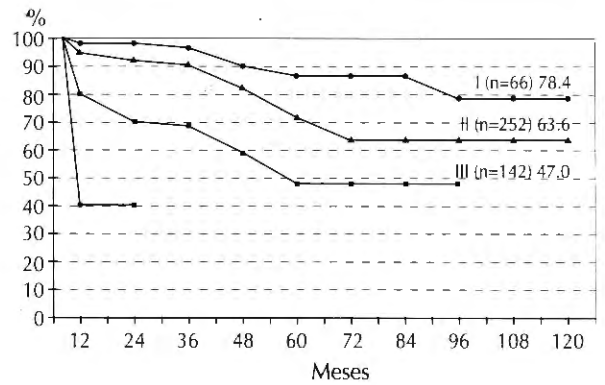


Figura 2. Supervivencia estadio clínico

La biopsia fue suficiente para el diagnóstico en 92% de los casos. La biopsia dirigida con colposcopia fue realizada en 5,4%, cono en 0,4% y en la pieza operatoria en 2,9%.

En relación al estadio clínico de 641 pacientes, se encontró EC-I en 71 (11%), EC-II en 306 (50%), EC-III en 230 (36%) y EC-IV en 34 (5%). En siete pacientes (1,1%) no se pudo determinar el estadio clínico (Figura 2).

Los patrones histológicos fueron adenocarcinoma tubulopapilar en 269 (42%), adenoescamoso en 308 (48%), adenocarcinoma de células claras en 60 (9%) y otros tipos histológicos en 11 (2%) de las pacientes (Figura 3). El grado histológico sólo fue evaluable en 513 pacientes: grado I en 203 (39%), grado II en 244 (47%) y grado III en 66 (8%) pacientes.

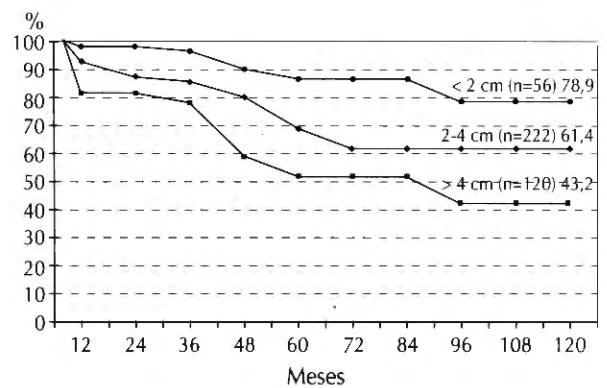


Figura 3. Supervivencia tamaño del tumor

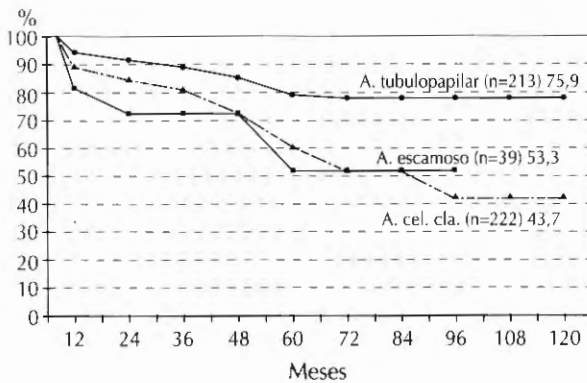


Figura 4. Sobrevida subtipo histológico

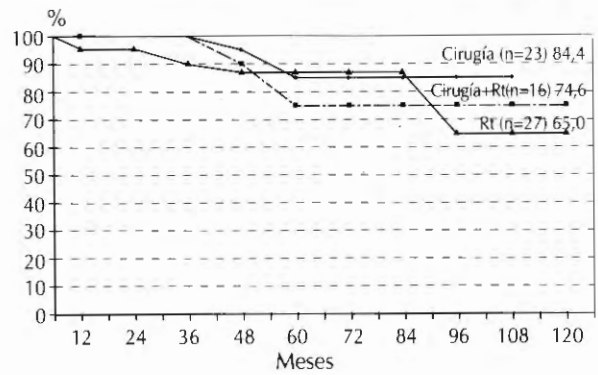


Figura 6. Sobrevida estadio clínico I-tratamiento

Modalidad de tratamiento

De 483 pacientes que recibieron tratamiento con intento curativo, 23 pacientes (4,8%) fueron sometidas a histerectomía radical sola, 435 (90,1%) recibieron radioterapia, 19 (3,9%) cirugía más radioterapia. Se asoció quimioterapia en sólo el 1,2%. El tratamiento por estadios es mostrado en la Tabla 3.

De las pacientes clasificadas como EC-I, fueron sometidas a histerectomía radical 29 de ellas, 6 recibieron radioterapia complementaria, por presencia de ganglios pélvicos positivos (1), permeación linfaticovascular (4), infiltración parametrial (2); en 10 pacientes en quienes se hizo el diagnóstico por pieza operatoria, sólo se realizó histerectomía extrafacial.

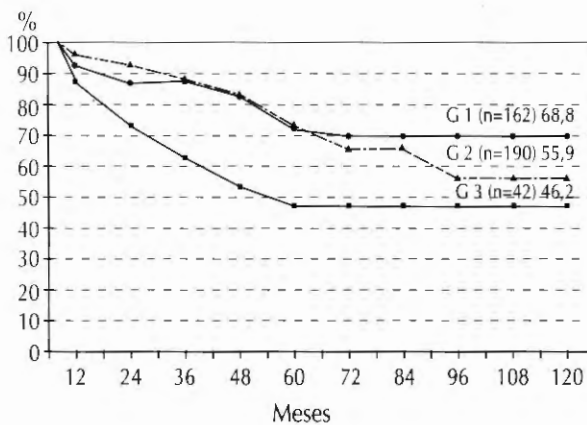


Figura 5. Sobrevida grado histológico

La sobrevida global para todos los estadios fue evaluable de 483 pacientes que recibieron tratamiento con intento curativo. La sobrevida de cinco años fue 68,5% y a 10 años 62,6%. Cuando se evaluó la sobrevida por estadios clínicos, la sobrevida a cinco años para el EC-I fue 78,4%, EC-II 63,6%, EC-III 47% y EC-IV 39,3% ($p = 0,007$). Cuando se relacionó el tamaño de tumor y sobrevida a cinco años, en los tumores menores de 2 cm hubo sobrevida de 78,9%, de 2 a 4 cm 61,4% y mayor de 4 cm 43,2% ($p = 0,003$) (Figura 3).

Respecto a la sobrevida a cinco años por subtipo histológico, el adenocarcinoma tubulopapilar tuvo mejor sobrevida de 75,9%, el adenoblastoma 43,7% y el adenocarcinoma a células claras 43,7% ($p = 0,012$). Figura 4. El grado histológico y la sobrevida a cinco años para el G-1 fue 68,6%, G-2 55,9% y G-3 46,2% ($p = 0,003$) (Figura 5).

Para pacientes con EC-I, según la modalidad de tratamiento, los pacientes sometidos a cirugía sola tuvieron sobrevida a 5 años de 84,4%, cirugía más radioterapia 74,6% y radioterapia sola 65%, sin significancia estadística (Figura 6).

DISCUSIÓN

El adenocarcinoma es el segundo de los carcinomas de cuello uterino más común, siguiendo al carcinoma epidermoide. Hasta hace dos décadas esta proporción relativa había sido considerada entre 3% y 6%. No obstante, años después la proporción relati-



va de adenocarcinoma se había incrementado entre 10 y 34%, siendo claro si el incremento de la frecuencia era verdadero o existía un descenso relativo de carcinoma escamoso o un incremento absoluto de la incidencia de adenocarcinoma en mujeres jóvenes.

En nuestro estudio, la incidencia fue 6,5%, con un incremento del 2% al comparar el primer período con el segundo período, con mayor incidencia en el grupo de 40 a 50 años. En la mujer menor de 30 años, sólo representó el 4,5%.

El mayor porcentaje de pacientes fue múltipara, observándose la nuliparidad en sólo 3,7%. Otros hallazgos clínicos sugieren similitud con el cáncer de endometrio, apreciándose la multiparidad en 19% a 24%, no encontrado en nuestro estudio.

El síntoma principal fue el sangrado vaginal anormal, como en el carcinoma epidermoide. La proporción de asintomáticas, en la mayoría de series es 1% a 9%; en nuestra serie fue 1,2%.

El estadio clínico de la enfermedad determinado al diagnóstico es uno de los predictores de resultados más importantes, a diferencia de otros países, donde la mayoría de pacientes fueron EC-Ib. En nuestra serie, como en todos los países en desarrollo, el EC-II fue más frecuente, con 50%, el EC-III 36% y el EC-I sólo 11%. La sobrevida global a cinco años para todos los estadios fue 68,5% y a 10 años 62,6%, no existiendo diferencia con el carcinoma epidermoide, como se demuestra en los diferentes estudios en los que el adenocarcinoma tenía peor pronóstico. La sobrevida fue significativamente mejor en los estadios tempranos, de 78,4% a 63,6%, y para los estadios avanzados fue 39,3%.

Como en el carcinoma epidermoide, el tamaño del tumor fue un factor pronóstico importante, con una significancia estadística cuando se compara la sobrevida de los pacientes con tumores menores de 2 cm (78,9%) y los tumores mayores de 4 cm (43,2%).

El subtipo histológico más frecuente en nuestra serie fue el adenocarcinoma con diferenciación escamosa. Cuando se le comparó la sobrevida con el adenocarcinoma tubulopapilar, tuvo peor sobre-

vida, el adenocarcinoma tubulopapilar 75,9% y el adenoescamoso 53,5%. Respecto al grado histológico, el G-I tuvo mejor sobrevida de 68,8% comparado con el G-3, 46,2%, como en las otras series y como el tipo epidermoide.

Cuando se comparó la sobrevida a cinco años por tipo de tratamiento para el estadio clínico I, la sobrevida no tuvo significancia estadística, con sobrevidas similares con cirugía sola 84,4%, cirugía más radioterapia 74,6% y radioterapia sola 65%, no apreciándose mejorar la sobrevida cuando se combinaba la cirugía más radioterapia, como en otras comunicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pura B, Gani RD. Adenocarcinoma of the uterine cervix: a study of 37 cases. *J Surg Oncol* 1996; 61: 249-55.
2. McLellan R, Dillon MB, Woodruff JP, et al. Long-term follow-up stage I cervical adenocarcinoma treated by radical surgery. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 253-9.
3. Brinton LA, Herrera R, Reeves WC, et al. Risk factors for cervical cancer by histology. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 301-6.
4. Hopkins MD, Marley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 912-7.
5. Karolyn K, Rawlins MD, Katherine Cook, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix presenting as ovarian cancer: diagnostic considerations. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 304-8.
6. Goodman H, Butler C, Niloff J. Adenocarcinoma of the uterine cervix: prognostic factors and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 241-7.
7. Leminen A, Paavonen J, Forss M, Wahstom T, Vesterinen E. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 65: 53-9.
8. Brinton LA, Herrera R, Reeves WC, De Britton RC. Risk factors for cervical cancer by histology. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 301-6.
9. Angel C, Dubeshter D, Jeffrey J. Clinical presentation and management of stage I cervical adenocarcinoma: A 20 years experience. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 71-8.
10. Schwartz SH, Weiss NS. Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in Los Angeles County. *JNCI* 1986; 76: 423-8.
11. Toki N, Tsukamoto N, Kaku T, Saito M. Microscopic ovarian metastasis of uterine cervix cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 46-51.
12. Owens S, Roberts WS, Fiorica JV, Hoffman MS. Ovarian management at the time of radical hysterectomies for cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 449-51.
13. Leminen A, Paavonen J, Forss M. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 65: 53-9.
14. Fífel PJ, Morris M, Oswald MS. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 1990; 65: 2507-14.
15. Craig J, Hopkins M, Delucis A. Uterine cervix adenocarcinoma with both human papillomavirus type 18 and tumor suppressor gene p53 mutations from a woman having an intact hymen. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 423-6.
16. Wilczynski SP, Walker J, Lutz S, Bergen S, Berman M. Adenocarcinoma of the cervix associated with human papillomavirus. *Cancer* 1998; 62: 1331-6.
17. Van Der Broek NR, Todes A de B, Ansink A, Mongaham JM. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix implanting in a episiotomy scar. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 297-9.
18. Young RL, Gersell DJ, Roth EM, Sculley RE. Ovarian metastasis from cervical carcinoma other than pure adenocarcinoma. *Cancer* 1993; 71: 407-18.
19. Pretorius R, Semrad N, Watring W, Theringham N. Presentation of cervical cancer. *Oncology* 1991; 42: 48-53.
20. Sargo PL, Cain JM, Kim WS, Gaynor JJ, Johnson K, Lewis JL. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1986; 57: 1584-93.