



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

U.M.A.E.

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA 4 "LUIS CASTELAZO AYALA"

TESIS DE POSTGRADO

**"INFLUENCIA DEL TIPO HISTOLÓGICO EN LA PRESENCIA DE METÁSTASIS
GANGLIONARES EN CÁNCER DE CÉRVIX ESTADIO 1B1"**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
GINECO OBSTETRICIA**

PRESENTA

ZORAIDA DEL CARMEN MORENO LOPEZ

ASESOR DE TESIS

**DR. MOISES ZEFERINO TOQUERO
DR. JUAN CARLOS MARTINEZ CHEQUER**





Universidad Nacional
Autónoma de México



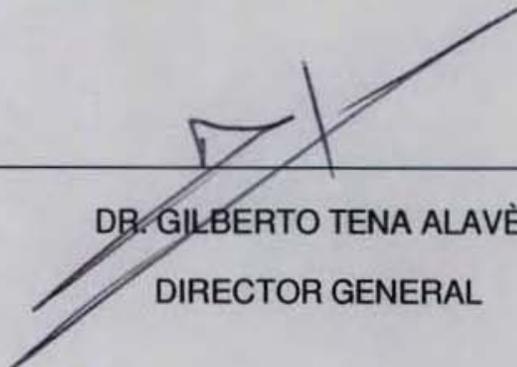
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

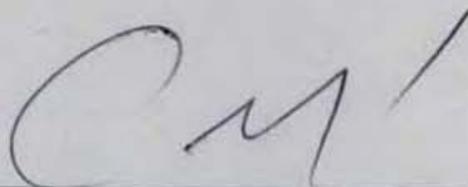
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

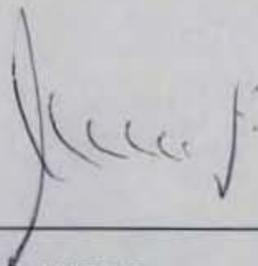
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No.4 "LUIS CASTELAZO AYALA "



DR. GILBERTO TENA ALAVÈZ
DIRECTOR GENERAL



DR. CARLOS EMIRO MORAN VILLOTA
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD



DR. MOISES ZEFERINO TOQUERO
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A **DIOS** quien me ha acompañado en cada paso de mi vida, guiando mi camino con su luz y dándome fortaleza en tiempos difíciles.

A la memoria de mis **PADRES** por haberme dado la vida, por enseñarme que se puede luchar por los sueños aunque todo parezca perdido y por no dejarme sola ni un solo momento... Siempre están en cada pensamiento!!

A **Gladys** por que sin ti nunca hubiera podido llegar a ser quien soy. Gracias por confiar en mí y estar a mi lado en todo momento... Te quiero mucho!!

A **Héctor** por permitirme compartir esta experiencia inolvidable cada segundo a tu lado. No se que hubiera hecho sin ti... Te amo!!

A **Yeri** por todos tus consejos, preocupaciones, regaños y por todos los buenos recuerdos en esta aventura, a **Renato** por ser un verdadero hermano y a ti **Martin** por todas las sonrisas y besos... Los quiero mucho!!

INDICE

Titulo.....	1
Antecedentes.....	2
Justificación.....	7
Planteamiento del problema.....	8
Objetivos.....	9
Hipótesis.....	10
Variables.....	11
Material y métodos.....	14
Análisis estadístico.....	15
Aspectos éticos.....	16
Recursos y factibilidad.....	17
Resultados	18
Discusión.....	26
Conclusión.....	27
Cronograma.....	28
Anexos.....	29
Bibliografía.....	32

ANTECEDENTES

El cáncer cervicouterino es un problema de salud pública en países subdesarrollados. Se diagnostican 500,000 casos nuevos y 200,000 muertes anuales mundialmente.¹ En América Latina se encuentran las áreas geográficas con las tasas de incidencia más altas del mundo junto con países de África y sureste de Asia.² El sistema Nacional de Salud Mexicano brinda atención médica aproximadamente a 9,000 casos de CaCu invasor y se registran 4,000 muertes anuales.³ Hasta el año 2004 la mortalidad por cáncer cervical era la principal causa de mortalidad, mientras que el cáncer de mama era la segunda causa y en el año 2006 este último se convierte en la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres en edad reproductiva.⁴ En el año 2007 el INEGI reportó al cáncer cervicouterino como la segunda causa de mortalidad (12.1%).⁵ La tasa de más de 25 años de edad fue de 19.4, lo que evidencia cada vez más e incremento en este rango de edad.⁶ La tasa de supervivencia de cáncer cervicouterino se ha incrementado de forma gradual durante las últimas décadas, esto debido al diagnóstico más temprano y a los avances en los tratamientos adyuvantes. La sobrevivencia para la enfermedad en el estadio 1B es mayor al 95% a 5 años ya sea con tratamiento mediante radiación o cirugía radical.⁷

Entre el 80 y 90% son carcinomas epidermoides, que se dividen en carcinoma epidermoide de células grandes queratinizante, carcinoma epidermoide de células grandes no queratinizante y carcinoma epidermoide de células pequeñas. Aproximadamente del 10 al 20% se diagnostican como adenocarcinomas, y pueden notificarse como tales o combinados como carcinoma epidermoide (carcinoma adenoescamoso). Otros tipos histológicos menos frecuentes son el carcinoma adenoideoquístico, tumor de células claras (neuroendocrino), los carcinoides y otros, como sarcomas, linfomas y melanomas.^{8,9} (Tabla 1)

En años recientes, la incidencia de adenocarcinoma se ha incrementado especialmente entre las mujeres de la tercera y cuarta década de la vida, cobrando importancia ya que afecta su estado reproductivo.^{2,7} Además de los factores antes mencionados, se han estudiado múltiples factores como son número de parejas sexuales, inicio de vida sexual, paridad, edad del primer embarazo, duración de anticonceptivos orales, índice de masa corporal y tabaquismo; González y Green encontraron que el tabaquismo se asocia de forma significativa a un incremento del riesgo para carcinoma epidermoide, pero no para adenocarcinoma y demostraron que no hay diferencia significativa entre estos dos subtipos para los demás factores estudiados.¹⁰

La sobrevivencia de las pacientes con cáncer cervicouterino se ve influenciada por diversos factores pronósticos tumorales tales como tamaño macroscópico del tumor, grado histológico, tipo histológico, extensión del tumor, profundidad de la infiltración tumoral, presencia de infiltración linfovascular, extensión extracervical (vagina, cuerpo uterino, parametrios, etc.), calidad de los límites de la resección y número de ganglios metastásicos.

El tamaño y la profundidad de las lesiones cervicales se correlacionan con la gravedad del pronóstico. Los tumores voluminosos mayores de 4 cm. de diámetro se acompañan de un riesgo elevado de metástasis ganglionares y enfermedad recurrente. La invasión tumoral hacia una profundidad de dos tercios del estroma cervical, o mayor de 10mm, tiene un efecto similar. Los pacientes con metástasis tumorales a ganglios linfáticos de la pelvis tienen un pronóstico menos favorable, con sobrevivencia de alrededor de 55 a 60%. La localización de la cadena principal más afectada es de gran significado para el pronóstico; la enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos paraaórticos o la cadena iliaca primitiva se relaciona con una sobrevivencia menor. El número total de ganglios linfáticos afectados es más significativo que la simple existencia de metástasis.

Se ha comparado la influencia de la histología del tumor en el pronóstico de pacientes con adenocarcinoma versus epidermoide en etapa IB1, aunque tradicionalmente es aceptado que el adenocarcinoma etapa por etapa es más agresivo que el carcinoma epidermoide, para muchos autores esto aun es controversial ya que algunos reportes encuentran que la sobrevivencia es igual entre estos dos subtipos.^{7,11} Otros autores han sugerido que el adenocarcinoma se comporta de manera diferente que el carcinoma epidermoide. Debido a que el adenocarcinoma usualmente aparece en el canal endocervical retardando así el diagnóstico. Debido a su localización es difícil comparar el tamaño de la lesión del adenocarcinoma con el epidermoide.^{7, 10, 11,12} También se ha visto que hay una incidencia más alta de metástasis ganglionares en el adenocarcinoma que en el carcinoma epidermoide lo que lleva a un peor pronóstico. Cuando se comparan carcinoma epidermoide versus adenocarcinoma, se ha observado una frecuencia más baja de invasión linfovascular, mayor diferenciación histológica en el adenocarcinoma pero no existen diferencias en metástasis ganglionares e implicación del parametrio, lo que lleva a tasas de recurrencias más bajas.^{8,11}

Se ha intentado determinar cuáles son los factores que influyen en el pronóstico de acuerdo al tipo histológico. Se han estudiado varios factores pronósticos tumorales para poder determinar el porqué del pronóstico de estos subtipos de carcinoma cervical, entre estos: tamaño tumoral y morfología dominante, presencia de lesiones invasivas con afectación del espacio linfovascular, presencia de metástasis a distancia. Eifel et al demuestra que pacientes con estadio IB de adenocarcinoma tiene un peor pronóstico que las pacientes con carcinoma epidermoide y que la influencia del tipo histológico es independiente del

tamaño tumoral, morfología, edad de la paciente o hallazgos del linfaangiograma.¹³

Fregnani en un estudio reportado en 2005 trata de comparar el comportamiento de estos dos subtipos de acuerdo a tres parámetros pronóstico: profundidad de invasión estromal, número de ganglios pélvicos con metástasis y presencia o no de reacción inflamatoria en cérvix, encontrando que existía mayor número de ganglios pélvicos comprometidos en el grupo de carcinoma epidermoide al igual que mayor profundidad de invasión estromal, la presencia de reacción inflamatoria a nivel cervical se observó con mayor frecuencia en el grupo de adenocarcinoma. Al ajustar estas variables para el tipo histológico concluyen que el grupo de adenocarcinoma presenta un comportamiento menos agresivo que el grupo de carcinoma epidermoide, pero encontraron una diferencia significativa en el tiempo de supervivencia libre de enfermedad entre estos dos grupos.⁸

La clasificación del cáncer cervicouterino es de índole clínica y se basa en el sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.¹⁴ (Cuadro y Figura 1).

Para el diagnóstico de los estadios Ia1 y Ia2 debe basarse en el examen microscópico del tejido extraído, preferentemente un cono que incluya la totalidad de la lesión. La profundidad de la lesión no debe superar los 5mm entre la base del epitelio de superficie o glandular donde tiene su origen y el punto de invasión más profundo. La segunda dimensión, la extensión horizontal, no debe de superar los 7mm. Aunque la infiltración del espacio vascular venoso o linfático no incide en la clasificación, debe de ser registrada porque puede influir sobre las decisiones terapéuticas futuras.

Las lesiones más extensas se clasificaran como estadios Ib. En términos generales, es imposible determinar clínicamente si un cáncer de cuello uterino ha alcanzado el cuerpo uterino. Por ello no debe tomarse en cuenta la extensión al cuerpo uterino.

El tumor fijado a pared pélvica por un parámetro corto e indurado pero no nodular pertenece al estadio Ib. Resulta imposible determinar mediante exámenes clínicos si un parametrio liso o indurado es realmente canceroso o si solo está inflamado. Por consiguiente, la enfermedad solo se considera en estadio III cuando existe un parametrio nodular sobre la pared pélvica o cuando el tumor mismo se extiende a la pared pélvica. La presencia de hidronefrosis de insuficiencia renal debida a estenosis uretral provocada por el cáncer implica la calificación en el estadio III, aunque los demás parámetros pertenezcan a los estadios I o II.

La clasificación TNM es propuesta por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) para unificar en un mismo lenguaje la extensión y diseminación del cáncer. También es usada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), de tal forma que desde 1987 este sistema fue unificado por la UICC y AJCC, así mismo es equiparable a la utilizada por la FIGO.¹⁴ Describe la extensión del cáncer en el cuerpo, y se basa en la descripción del tamaño de tumor (T) y su extensión en el órgano respectivo, describe los ganglios regionales que están involucrados (N) y también la presencia de metástasis distantes (M) o un órgano distante del que le dio origen.

La regla general para clasificar de acuerdo al TNM es la siguiente:

T: describe el tamaño o la extensión directa del tumor primario en centímetros

N: Mide el grado de diseminación tumoral a ganglios linfáticos regionales

N0: Ausencia de células malignas en ganglios regionales

N1: Presencia de célula malignas de ganglios linfáticos regionales

M: Mide la presencia o ausencia de metástasis a órganos distantes

M0: Sin metástasis distantes

M1: Presencia de metástasis en órganos distantes al primario.

La unión internacional contra el cáncer (UICC) define N0 patológico tomando el reporte histológico de la linfadenectomía pélvica incluyendo 10 o más ganglios linfáticos. Si los ganglios son negativos pero el número examinado se desconoce, se clasifica como N0 patológico.¹⁶

Por otra parte se ha apreciado en diversos estudios anatómicos que la presencia de la afección linfática muestra una buena correlación con el estadio de la enfermedad. La afectación de ganglios linfáticos en el estadio I se sitúa entre el 15 y 20%, en estadio II entre el 25 y 40%, se piensa que en el estadio III al menos un 50% de las pacientes presentan ganglios positivos.¹⁸

Lea JS, et al reportaron 276 casos de cáncer cervicouterino en etapa temprana con linfadenectomía pélvica y 69 linfadenectomía para- aortica. El promedio de ganglios pélvicos resecados fueron 13. De las pacientes que presentaron recurrencia el 90% fue pélvica y el 10% restante fue extra pélvica. Tres desarrollaron recurrencia extra pélvica aislada a pesar de presentar ganglios negativos originalmente.¹⁹

Saigo et al demuestran que la afectación del sistema linfático, ya sea por invasión a vasos o por metástasis a ganglios o ambos, prueba ser una asociación significativa con peor pronóstico en los diferentes tipos histológicos.¹⁷ Contrariamente a lo que reportan McDonald O y cols ya que describen al adenocarcinoma como el tipo histológico que predice un fenotipo mas agresivo, particularmente en mujeres con metástasis a ganglios linfáticos. El número de ganglios linfáticos examinados no predice la supervivencia cuando se compara de manera independiente las características de la paciente y de la enfermedad. Los ganglios linfáticos positivos en el carcinoma de cérvix predicen el pronóstico el cual es inversamente proporcional al número de ganglios involucrados. El grado, tamaño y la etapa FIGO fueron asociados con el incremento de metástasis a ganglios.²⁰

JUSTIFICACION

El cáncer cervical es la segunda causa de muerte en México⁵, en las últimas décadas ha aumentado la incidencia de adenocarcinoma con una tendencia en mujeres jóvenes.⁷

Diversos estudios fundamentan que la metástasis a ganglios linfáticos influye en el periodo libre de enfermedad y sobrevida en el cáncer de cérvix. Se han reportado incidencias de metástasis ganglionares en 21.4%, 13.6% y 15.8% para adenoescamoso, adenocarcinoma y epidermoide respectivamente, con sobrevidas de 82.4, 92.4 y 94% para cada uno de ellos.¹¹

Existen autores que sustentan que el pronóstico etapa por etapa es peor para pacientes con adenocarcinoma que para pacientes con carcinoma epidermoide y que la influencia del tipo histológico es independiente del tamaño del tumor, morfología y edad del paciente.¹³

El único estudio realizado en México a este respecto, considera los factores pronósticos tumorales, pero no hace énfasis ni considera específicamente la influencia del tipo histológico en la incidencia de metástasis ganglionares.⁶

Ante la ausencia de información nacional y discrepancia en la literatura internacional donde se establezca la influencia que ejerce el tipo histológico en la frecuencia de metástasis ganglionares, surge la imperiosa necesidad de investigar si la presencia de ganglios metastásicos esta determinada por el tipo histológico (adenocarcinoma, adenoescamoso y carcinoma epidermoide) en tumores de tamaños iguales medidos por patología y de esta manera establecer si la agresividad del comportamiento depende de ella.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Varios factores histopatológicos han demostrado estar relacionados con la supervivencia de pacientes con cáncer cervical estos incluyen: tamaño del tumor, invasión linfovascular, tipo histológico y metástasis ganglionares.

Se ha observado que la tasa de sobrevida para pacientes con adenocarcinoma generalmente es de peor pronóstico comparado con la sobrevida de pacientes con carcinoma epidermoide, pero estos resultados no son consistentes Por lo que la importancia del adenocarcinoma como histología en el cáncer cervical sigue siendo controversial y tema de debate en la literatura ya que para algunos autores es un factor de peor pronóstico, mientras que para otros carece de significancia.

Considerando que la presencia de metástasis ganglionares es el factor adverso más importante en el cáncer cervicouterino surge la siguiente pregunta:

¿Tiene influencia el tipo histológico: adenocarcinoma, adenoescamoso y carcinoma epidermoide sobre la presencia y número de ganglios metastásicos en el cáncer cervicouterino etapa Ib1?

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar si el tipo histológico: adenocarcinoma, adenoescamoso y carcinoma epidermoide influye en el mayor porcentaje de metástasis a ganglios linfáticos en cáncer de cérvix etapa Ib1.

ESPECIFICOS:

- Determinar si la edad influye en la metástasis a ganglionar.
- Conocer si el tamaño tumoral influye en la metástasis ganglionar.
- Determinar si la invasión linfovascular influye en la metástasis ganglionar.
- Determinar si el grado de diferenciación influye en la metástasis ganglionar.

HIPÓTESIS

➤ HIPÓTESIS DE TRABAJO:

El adenocarcinoma tiene más posibilidades de metástasis que el adenoescamoso y el epidermoide en etapa similar.

➤ HIPÓTESIS NULA:

El adenocarcinoma no tiene más posibilidades de metástasis que el adenoescamoso y el epidermoide en etapa similar.

VARIABLES

EDAD

- DEFINICION: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la época actual.
- DEFINICION OPERACIONAL: Será el número de años que refiera la paciente y se estará registrada en el expediente.
- TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa
- ESCALA DE MEDICION: Discreta
- UNIDAD DE MEDICION: Años

TIPO HISTOLOGICO

- DEFINICION: Se refiere a la forma y tipo de células que se encuentran en el tumor
- DEFINICION OPERACIONAL: Tipo de células descritos en el reporte histopatológico.
- TIPO DE VARIABLE: Cualitativa
- ESCALA DE MEDICION: Nominal
- UNIDAD DE MEDICION: 1) Adenocarcinoma 2) Adenoescamoso 3) Epidermoide

NUMERO DE GANGLIOS RESECADOS

- DEFINICION: Cantidad de ganglios extirpados durante la cirugía
- DEFINICION OPERACIONAL: Cantidad de ganglios reportados por el servicio de patología extirpados durante la cirugía.
- TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa
- ESCALA DE MEDICION: Discreta
- UNIDAD DE MEDICION: Numero de ganglios

GANGLIO METASTASICO

- DEFINICION: Presencia de células tumorales en ganglios linfáticos cercanos al tumorales
- DEFINICION OPERACIONAL: Cantidad de ganglios con presencia de células tumorales reportados en el estudio histopatológico.
- TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa
- ESCALA DE MEDICION: Discreta
- UNIDAD DE MEDICION: Numero de ganglios

TAMAÑO DEL TUMOR

- DEFINICION: Diámetro del tumor reportado en centímetros en el estudio histopatológico
- DEFINICION OPERACIONAL: Diámetro del tumor reportado por el servicio de patología.
- TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa
- ESCALA DE MEDICION: Discreta
- UNIDAD DE MEDICION: Centímetros

GRADO DE DIFERENCIACION

- DEFINICION: Semejanza que tengan las células del tumor con las células normales del mismo tejido.
- DEFINICION OPERACIONAL: Semejanza de las células del tumor con las células del tejido reportadas en el estudio histopatológico.
- TIPO DE VARIABLE: Cualitativa
- ESCALA DE MEDICION: Nominal
- UNIDAD DE MEDICION: 1) Bien diferenciado 2) Medianamente diferenciado 3) Poco diferenciado

INVASION ESTROMAL

- DEFINICION: Presencia de células neoplásicas rebasando la membrana basal.
- DEFINICION OPERACIONAL: Presencia de células neoplásicas que hayan rebasado la membrana basal reportado en el estudio histopatológico
- TIPO DE VARIABLE: Cualitativa
- ESCALA DE MEDICION: Nominal
- UNIDAD DE MEDICION: 1) Presente 2) Ausente

INVASION LINFOVASCULAR

- DEFINICION: Presencia de células neoplásicas en la luz del vaso con adherencia a la célula endotelial.
- DEFINICION OPERACIONAL: Presencia de células neoplásicas en la luz del vaso con adherencia a la célula endotelial reportado en el estudio histopatológico
- TIPO DE VARIABLE: Cualitativa
- ESCALA DE MEDICION: Nominal
- UNIDAD DE MEDICION: 1) Presente 2) Ausente

NECROSIS TUMORAL

- **DEFINICION:** Se refiere a la isquemia producida por la oclusión que producen las células neoplásicas en los vasos sanguíneos.
- **DEFINICION OPERACIONAL:** Presencia de isquemia producida por la oclusión que producen las células neoplásicas a los vasos sanguíneos reportada en el estudio histopatológico.
- **TIPO DE VARIABLE:** Cualitativa
- **ESCALA DE MEDICION:** Nominal
- **UNIDAD DE MEDICION:** 1) Presente 2) Ausente

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Observacional
- Transversal
- Retrospectivo

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con cáncer cervicouterino con tumores menores de 4 cm por patología que fueron intervenidas quirúrgicamente en el servicio de Ginecología Oncológica del Hospital de Gineco-obstetricia numero 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social y se les realizo histerectomía radical tipo Piver II y III mas linfadenectomia pélvica bilateral y retroperitoneal, en el periodo comprendido entre enero 1990 y diciembre 2008.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con expedientes completos
- Pacientes a quienes se les realizo histerectomía radical tipo piver II y III mas linfadenectomia pélvica bilateral e retroperitoneal en el periodo de enero 1990 a diciembre 2008 en nuestro servicio.
- Pacientes con reporte histopatológico de adenocarcinoma o carcinoma epidermoide de cérvix estadio Ib1 realizado por el servicio de patologia de nuestra unidad.
- Pacientes en quienes se hayan resecado al menos 10 ganglios linfáticos.¹⁶

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes con reporte histopatológico incompleto.
- Pacientes intervenidas quirúrgicamente fuera de la unidad.
- Pacientes que hubieran recibido radioterapia o quimioterapia pre operatoria

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes incompletos

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra será el total de pacientes que cumpla criterios de inclusión en el periodo de tiempo mencionado.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Del registro de pacientes del servicio, se seleccionaran a las pacientes que cumplan con los criterios de selección. Se buscaran estos expedientes en el archivo clínico de la unidad y se llenara una hoja de captura y posteriormente su análisis en una base de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA

Se realizará una prueba de comparación de tres grupos independientes para variables cuantitativas. De acuerdo a la distribución de los datos se seleccionara la más apropiada.

ASPECTOS ETICOS:

Al tratarse de un protocolo en el que no se realizará ninguna intervención sobre pacientes no se requiere de carta de consentimiento informado. No obstante se mantendrá la confidencialidad de los mismos para que no puedan ser identificados en aspectos relacionados con la difusión de los resultados del estudio.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por tratarse de un protocolo retrospectivo en donde solo se trabajara con expedientes y no se hará ninguna intervención sobre los pacientes, no es necesario realizar carta de consentimiento informado.

RECURSOS

➤ Humanos :

- a) Un coordinador del proyecto quien realizara la organización de las actividades.
- b) Investigador asociado.
- c) Un coordinador estadístico quien se encargara de realizar el análisis de la investigación

➤ Materiales

- a) Expediente clínico
- b) Equipo de cómputo.
- c) Equipo de oficina.
- d) 2 dispositivos de almacenamiento secundario.
- e) Hojas blancas.
- f) Teléfono celular para investigador y colaboradores.

FINANCIAMIENTO

Quedará a cargo del investigador principal.

FACTIBILIDAD:

Debido a que la unidad hospitalaria cuenta con una cantidad importante de pacientes, es factible conseguir la muestra para el estudio.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Dicho proyecto servirá como tesis de residencia médica, además se difundirán resultados en el congreso nacional de ginecología y finalmente se buscara su publicación en revista médica internacional.

RESULTADOS

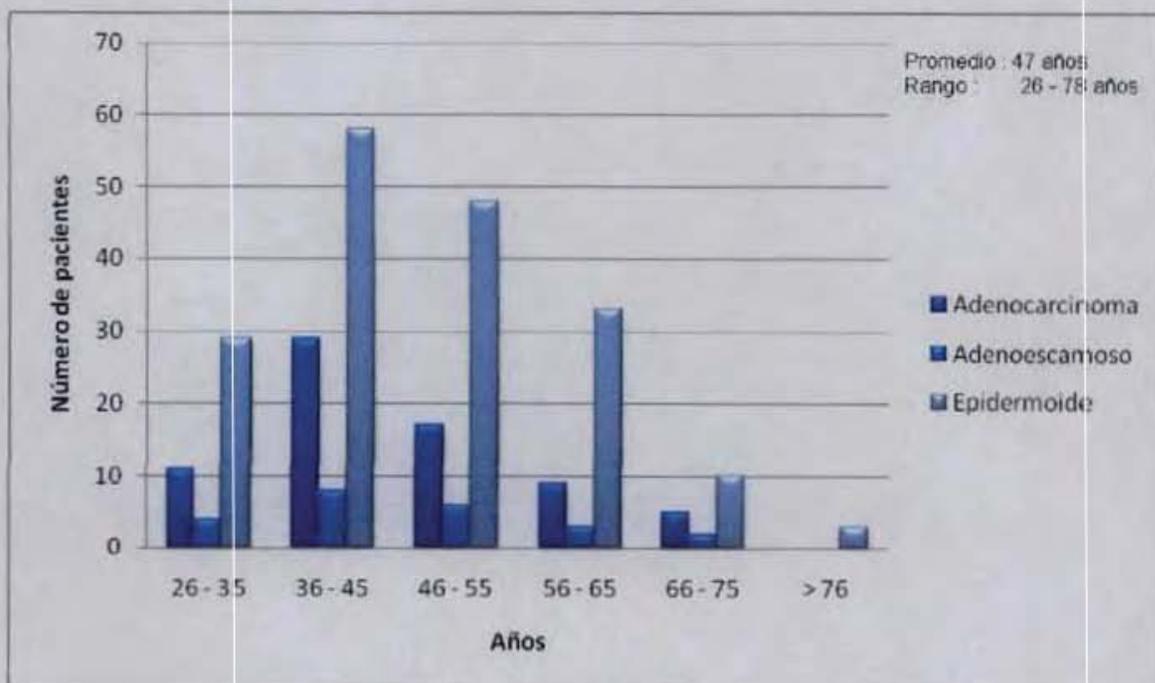
Durante el periodo comprendido del 01 de Enero de 1998 al 31 de diciembre del 2008 en el Servicio de Onco Ginecología de la Unidad Medica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 del Instituto Mexicano del Seguro Social "Luis Castelazo Ayala" se diagnosticaron 477 casos de cáncer cervicouterino, de los cuales para fines de nuestro estudio se excluyeron 76 pacientes por encontrarse en etapas diferentes a 1B1, 21 pacientes por otras histologías, en 69 pacientes no se encontraron expedientes completos y finalmente 36 pacientes en las cuales no se reportaron al menos 10 ganglios.

Quedando un total de 275 pacientes en Etapa 1B1 de las cuales 181(66%) corresponden a Carcinoma Epidermoide (CE) 71(26%) Adenocarcinoma (AC) y 23 (8%) Adenoescamoso (AE) (Cuadro 1) a quienes se les realizo Histerectomía Total Abdominal tipo PIVER II – III con linfadenectomia pélvica bilateral y retroperitoneal.

Tipo Histológico	Total	%
Adenocarcinoma	71	26
Adenoescamoso	23	8
Epidermoide	181	66

Cuadro 1. Distribución por tipo histológico.

El rango de edad fue de 26 a 78 años con un promedio de 47 años; De acuerdo al tipo histológico para el adenocarcinoma fue de 45 años, y similar que para la población total para el adenoescamoso y epidermoide un promedio de 47 años para ambos grupos. (Grafica 1). Encontramos que la pacientes de menor edad (26 años) y la de mayor edad (78 años) se encontraron en las que tenían diagnostico de carcinoma epidermoide.



Grafica 1. Distribución de la edad de acuerdo al tipo histológico

Del total de pacientes con adenocarcinoma presentaron metástasis a ganglios linfáticos 11 pacientes (16%); De los tipos histológicos Adenoescamoso y Epidermoide presentaron metástasis 4 (17%) y 40 (22%) pacientes respectivamente. Considerando la totalidad de la población estudiada (n=275) el 22% de pacientes con metástasis este representado por pacientes con adenocarcinoma, el 7% pacientes con adenoescamoso y el 51% restante esta dado por carcinoma epidermoide ($p < 0.62$). Cuadro 2

Tipo histológico	Total	Sin metástasis		Con metástasis		Población total (n=275)	
		Total	%	Total	%	% sin metástasis	% metástasis
Adenocarcinoma	71	60	84	11	16	22%	4%
Adenoescamoso	23	19	83	4	17	7%	1%
Epidermoide	181	141	78	40	22	51	15

Cuadro 2. Porcentaje de pacientes con metástasis a ganglios linfáticos.

Otra variable importante en nuestro estudio fue el tamaño tumoral para lo que fue necesario dividir cada tipo histológico de acuerdo a si las dimensiones del tumor eran menores o superiores a 20mm. Encontramos que en la estirpe histológica adenocarcinoma 31 pacientes (44%) tenían tumores menores a 20mm y 40 pacientes tumores mayores de 20mm (56%). Se obtuvo similar distribución para las pacientes con carcinoma epidermoide 47% y 53% respectivamente. En cuanto al adenoescamoso los porcentajes fueron de la siguiente manera 26% para tumores menores de 20mm y 74% para tumores mayores de 20mm. Cuadro 3 y 4

Tipo histológico	Total	Sin metástasis		Con metástasis		Total de casos (n=x)	
		Total	%	Total	%	% sin metástasis	% metástasis
Adenocarcinoma (n= 71)	31	30	97	1	3	42	1
Adenoescamoso (n=23)	6	5	83	1	17	22	4
Epidermoide (n=181)	85	74	87	11	13	41	6

Cuadro 3. Tamaño tumoral menor a 20mm.

Tipo histológico	Total	Sin metástasis		Con metástasis		Total de casos (n=x)	
		Total	%	Total	%	% sin metástasis	% metástasis
Adenocarcinoma (n= 71)	40	30	97	1	3	42	15
Adenoescamoso (n=23)	17	14	82	3	18	13	61
Epidermoide (n=181)	96	67	70	29	30	16	37

Cuadro 4. Tamaño tumoral mayor a 20mm.

Al considerar el número de pacientes con metástasis respecto al total de pacientes de cada histología tomando el tamaño tumoral para los casos con adenocarcinoma y Adenoescamoso en particular si influyo de manera significativa ($p < 0.003$).

El grado de diferenciación para cada tipo histológico no fue significativamente importante ($p < 0.09$, $p < 0.054$, $p < 0.56$ para adenocarcinoma, adenoescamoso y epidermoide, respectivamente).

Del total de pacientes con adenocarcinoma y metástasis ganglionar (n= 11) en siete pacientes (10%) fue poco diferenciado, en 2 pacientes moderadamente diferenciado y en las 2 restantes bien diferenciado. El comportamiento del adenoescamoso en tres de las cuatro pacientes con metástasis ganglionares fue poco diferenciado, lo que representa el 13% del total de pacientes (n= 23). En el caso de pacientes con carcinoma epidermoide 166 tuvieron carcinoma poco diferenciado de las cuales 37 (22%) presentaron metástasis ganglionares, representando el 20% del total de pacientes(n= 181).

Tipo histológico	Grado	Total	Sin metástasis		Con metástasis		Total de casos (n=x)	
			Total	%	Total	%	% sin metástasis	% metástasis
Adenocarcinoma (n= 71)	1	56	49	88	7	12	69	10
	2	10	8	80	2	20	11	3
	3	5	3	60	2	40	4	3
Adenoescamoso (n=23)	1	14	11	79	3	21	48	13
	2	5	5	100	0	0	22	0
	3	4	3	75	1	25	13	4
Epidermoide (n=181)	1	166	129	78	37	22	71	20
	2	11	10	91	1	9	6	1
	3	4	2	50	2	50	1	1

Cuadro 5. Grado de diferenciación. 1. Poco diferenciado 2. Medianamente diferenciado. 3. Bien diferenciado

En las pacientes con adenocarcinoma (n=71) hubo invasión estromal en 18 pacientes, en las cuales hubo metástasis a ganglios linfáticos en el 39 %, al considerar el total de pacientes de este tipo histológico el 10% presento metástasis ganglionar e invasión estromal. Cuando no existió invasión estromal la metástasis estuvo presente en el 8%, lo que significa que no estuvo presente en el 6% al considerarse las 71 pacientes de este grupo. (p<0.001).

En los casos de pacientes con tipo histológico adenoescamoso la invasión estromal estuvo presente en 4 pacientes (24%) del total de pacientes con metástasis a ganglios (n= 17), y cuando esta no se presento no hubieron casos de metástasis. En los casos de carcinoma epidermoide no hubo significancia estadística (p<0.20). Cuadro 5

Tipo histológico	Adenocarcinoma		Adenoescamoso		Epidermoide	
	No	Si	No	Si	No	Si
Invasión estromal						
Total	53	18	6	17	95	86
Sin metástasis	49	11	6	13	79	62
% Sin metástasis	92	61	100	76	83	72
Con metástasis	4	7	0	4	16	24
% Con metástasis	8	39	0	24	17	18

Cuadro 6. Invasión estromal

La invasión linfovascular estuvo presente en 54 pacientes para los casos con adenocarcinoma (n= 71), de las cuales presentaron metástasis ganglionares 9 pacientes (17%), tomando el total de pacientes con adenocarcinoma (n= 71) únicamente el 13% tuvo metástasis ganglionares e invasión linfovascular ($p < 0.52$). De las cuatro pacientes del grupo de adenoescamoso con metástasis ganglionares el 50% presento invasión linfovascular. Al considerar el total de pacientes (n= 23) solo en el 8% tuvo invasión linfovascular y metástasis ganglionares ($p < 0.42$). La presencia de invasión linfovascular fue asociada a metástasis ganglionares en 13 pacientes (12%) con diagnostico de carcinoma epidermoide ($p < 0.01$). Cuadro 6

Tipo histológico	Adenocarcinoma		Adenoescamoso		Epidermoide	
	No	Si	No	Si	No	Si
Invasión Linfovascular						
Total	17	54	14	9	76	105
Sin metástasis	15	45	12	7	49	92
% Sin metástasis	88	83	86	78	64	88
Con metástasis	2	9	2	2	27	13
% Con metástasis	12	17	14	22	36	12

Cuadro 7. Invasión linfovascular

Finalmente, se considero la necrosis tumoral. En el grupo de adenocarcinoma estuvo presente en 65 pacientes, de la cuales 10 (15%) tuvieron metástasis ganglionares.

Al considerar la totalidad de pacientes (n=71) el porcentaje fue el mismo (p<0.62). En el grupo de pacientes de adenoescamoso el 100% (n=4) de las pacientes con metástasis presento necrosis tumoral. Sin embargo al considerar las 23 pacientes de este grupo solo el 17% de las pacientes presento necrosis tumoral y metástasis a ganglios (p<0.19). En el tercer grupo, de las 148 pacientes que presentaron necrosis tumoral 24 pacientes (16%) tuvieron metástasis ganglionar, del total de pacientes (n=181) el 13% tuvieron necrosis tumoral y metástasis a ganglios linfáticos (p<0.004).

Tipo histológico	Adenocarcinoma		Adenoescamoso		Epidermoide	
	No	Si	No	Si	No	Si
Necrosis tumoral						
Total	6	65	2	21	33	148
Sin metástasis	5	55	0	17	17	124
% Sin metástasis	83	85	0	81	52	84
Con metástasis	1	10	2	4	16	24
% Con metástasis	10%	15%	100	19	48	16

Cuadro 8. Necrosis tumoral

DISCUSION

Muchos investigadores han intentado determinar la influencia histológica del tumor en el pronóstico de pacientes con etapa 1b. Mientras algunos han concluido que en esta etapa tiene un pronostico peor, otros no encuentran diferencia.

Fregnani et al, describe que AC presenta un comportamiento histopatológico menos agresivo que el CE, ya que estos fueron bien diferenciados, menos invasión linfovascular y menor tasa de metástasis ganglionares.⁸

La metástasis a ganglios pélvicos ha sido un factor pronóstico importante en el carcinoma de cérvix que deteriora la supervivencia de las pacientes. Hay estudios que sugieren que la metástasis ganglionar en casos de AC tiene un comportamiento más agresivo que el CE, tal vez por su poca radiosensibilidad. Nakanishi et al, estudio 509 casos de cáncer cervical (405 de epidermoide y 104 de adenocarcinoma) en etapa 1b y observo que entre las pacientes sin metástasis ganglionares los casos de AC y CE tenían un pronóstico similar. Sin embargo en los casos con metástasis el pronóstico era peor para el AC que para CE.²³

En nuestro estudio las pacientes con CE presentaron mayor metástasis (22%) sin embargo al igual que en la literatura internacional no hubo significancia estadística respecto al AC y AE.

Gallup encontró una marcada disminución en la supervivencia en pacientes con ASC. La supervivencia de los pacientes con ASC fue del 20% en comparación con el 83% y 85 respectivamente, para los pacientes con CE y AC. Esta disminución de la supervivencia fue significativa en todas las etapas de la ASC.⁷ Saigo confirmó la hipótesis de que el tamaño de la lesión y el estadio son los factores clínicos significativos en el pronóstico de los pacientes con ASC.¹⁷ Nosotros encontramos que para los casos de AE la invasión estromal es un factor pronostico importante ya que se encuentra presente en el 50% de los casos que presentaron metástasis y que el tamaño tumoral si influyo de manera significativa en los casos de AC y AE.

CONCLUSION

El cáncer cervicouterino sigue siendo en nuestro país una de las principales causas de muerte por neoplasias malignas en la mujer, lo que demuestra que a pesar de los esfuerzos por lograr un diagnóstico oportuno, una buena parte de los casos continúan siendo diagnosticados en estadios avanzados, en la que la terapéutica específica no ofrece los resultados requeridos.

En nuestro estudio al igual que en la literatura mundial el carcinoma epidermoide fue el más frecuente (66%), y a su vez demuestra que el adenocarcinoma se hace cada vez más frecuente y alcanza el 26%.

La supervivencia del cáncer cervicouterino está influida por el estadio clínico en que se diagnostique la enfermedad, y las pacientes deben de recibir tratamiento de acuerdo con los criterios oncológicos aceptados por la comunidad internacional. La metástasis a ganglios pélvicos es un factor pronóstico importante que deteriora la supervivencia de las pacientes en base a los resultados obtenidos en nuestro estudio este no se ve influenciado por el tipo histológico.

El cáncer cervicouterino en etapas tempranas (IB, IIA) tiene un pronóstico relativamente favorable con una proporción de curación cercana al 80 a 90%, logrado con histerectomía radical o radioterapia. Finalmente, debemos señalar la importancia en el diagnóstico oportuno y tratamiento óptimo para reducir la mortalidad por cáncer cervicouterino.

ACTIVIDAD	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE
* Identificación del programa de investigación.												
* Análisis de asesor.												
* Redacción de protocolo de investigación.												
* Revisión de protocolo en el comité.												
*Diseño de investigación de campo.												
*Trabajo de campo (recolección de datos).												
*Análisis de los resultados.												
*Redacción de resultados.												
*Presentación de reporte final.												

Tabla 1¹⁴

Clasificación de los tumores de cérvix

Tumores epiteliales

Lesiones escamosas

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC)

NIC 1

NIC 2

NIC 3

Carcinoma epidermoide

Queratinizante

No queratinizante

Verrugoso

Condilomatoso

Papilar

Semejante a linfopitelioma

Lesiones glandulares

Neoplasia intraepitelial glandular cervical (NIGC)

NIGC de bajo grado

NIGC de alto grado

Adenocarcinoma

Tipo endocervical

Desviación mínima

Mucinoso

Endometroide

Células claras

Seroso papilar

Otros tumores epiteliales

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma de células vidriadas

Carcinoma adenoideo basal

Carcinoma de células pequeñas

Tumores mesenquimatosos

Leiomioma

Sarcoma de estroma endometrial

Rabdomiosarcoma embrionario (sarcoma botrioides)

Tumores mesenquimatosos y epiteliales mixtos

Adenosarcoma

Carcinoma (Turnor Mulleriano maligno)

Tumores miscelaneos

Melanoma maligno

Linfoma

Tumores de células germinales

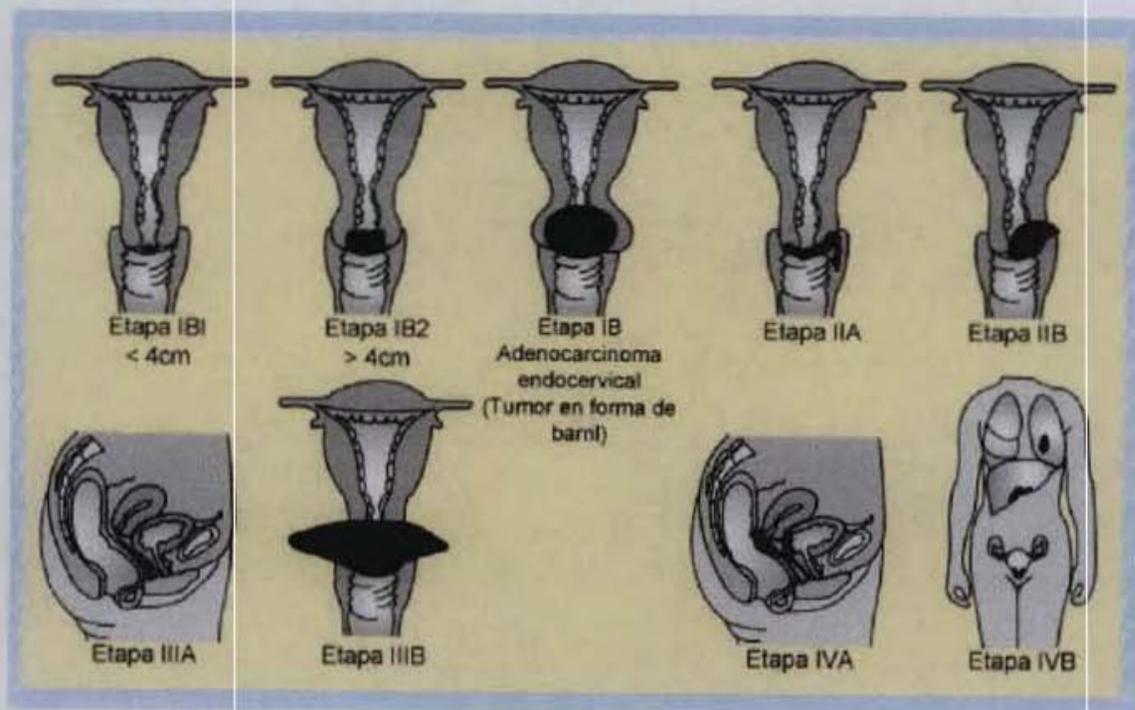
Tumores secundarios

Cuadro 1¹⁴

Clasificación Clínica (FIGO, 1995)

Etapa	Definición
0	Carcinoma intraepitelial (in situ)
I	Carcinoma invasor confinado al cérvix (la invasión al cuerpo uterino no cambia la etapa)
IA	Invasión en profundidad hasta de 5mm y en superficie hasta de 7 mm. Toda macroscópica se clasifica como IB
IA1	Invasión mínima: hasta de 3mm en profundidad . extensionen superficie hasta de 7 mm
IA2	Invasión hasta de 5mm y extensión de 7 mm
IB	Invasión franca confinada a cérvix. Lesión mayor que en etapa IA2
IB1	Lesiona clínica no mayor de 4cm
IB2	Lesión clínica mayor de 4 cm
II	Carcinoma con invasión fuera del útero , sin llegar a la pared pélvica, ni al tercio inferior de la vagina
IIA	Sin invasión parametrial evidente
IIB	Invasión parametrial evidente
III	Extensión a la pared pélvica y/o tercio inferior de la vagina, con o sin hidronefrosis
IIIA	Invasión del tercio inferior de la vagina, si extensión a la pared pélvica
IIIB	Extensión a la pared pélvica. Hidronefrosis y/o exclusión renal
IV	Extensión fuera de la pelvis o invasión de la mucosa de la vagina y/o del recto
IVA	Invasión de la mucosa de la vejiga y/o del recto. Extensión fuera de la pelvis verdadera o ambos
IVB	Metástasis a distancia

FIGURA 1²⁴



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ahmedin J, et al. Cancer Statistics 2009 *Ca Cancer J Clin* 2009; 59: 000-000
- 2.- Arrossi S, Maxwell DP. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud pública de México* 2003; 45 (3):306- 314
- 3.- Estadísticas de mortalidad en México: Muertes registradas en el 2001. *Salud Publica de Mexico* 2002; 44: 565 – 81.
- 4.- Palacio L, Lazcano E; Allen B, Hernández M. diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud pública de México* . 2009, vol.51, suppl.2
- 5.- INEGI. Estadísticas Demográficas 2009.
- 6.- Hurtado G, et al. Factores pronostico en cáncer de cuello uterino EC1B en el Hospital General de México. *GAMO* 2004; 3(4): 97-100.
7. Gallup DG, Harper RH, Stock RJ. Poor prognosis in patients with adenosquamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1985;65:416-422
8. – Fregnani J, Soares F, Novik P, Latorre M. Comparison of biological behavior between early-stage adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix 2008 *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 136 (2);215-223
- 9.- Rocha ZL, Garcia CA, Lira CA, Barrios T, Valdespino V, Cruz TF. Molecular evaluation of the prevalence of oncogenic human papiloma virus genotypes in cervical acetowhite lesions. *Intervirolgy* 2002; 45: 111 – 114
- 10.- Appleby P, Beral V, Berrington de González A , Colin D, Franceschi S, Goodill A, Green J et al. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative re-analysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma of the cervix from 12 epidemiological studies. *International Journal of Cancer* 2007: 120; 885-91.
11. – Yasuda S, Kojima A, Maeno Y, et al. Poor prognosis of patients with stage Ib1 adenosquamous cell carcinoma of the uterine cervix with pelvic lymphnode metastasis. *Kobe J Med Sci* 2006; 52: 9-15.

12. - 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.
- 13.- Eifel P, Burke T, Morris M, Smith T. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage 1B cervical carcinoma. *Gynecol oncol* 1995; 59: 38 – 44.
- 14.- Torres A. *Cáncer Ginecológico: Diagnostico y Tratamiento*. Primera edición. Mexico: McGraw – Hill Interamericana, 2004; 131- 168.
15. - Wittekind, Ch; Sobin, L. H. (2002). *TNM classification of malignant tumours*. New York: Wiley-Liss.
16. - L. H. Sobin, Chrisian Wittekind, *International Union against Cancer. TNM: classification of malignant tumours*. 2002
17. – Saigo PE, Cain JM, Kim WS, Gaynor JJ, Johnson K, Lewis JL. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1986; 57: 1584-1593.
- 18- Kasamatu T, et al . Radical hysterectomy for FIGO stage IIB cervical cancer: Clinicopathological characteristic and prognostic evaluation. *Gynecol oncol* 2009; 114: 69 - 74
- 19.- Lea JS, Sheets EE, Duska LR, Miller DS, Schorge JO. Early-stage cervical adenocarcinoma treated by surgical intent: the role of para-aortic lymph node dissection. . *Gynecol Oncol* 2002; 84(2):285-8
- 20.- Macdonald O, Chen J, Dodson M, Lee CM, Gaffney DK. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 2009 Aug;32(4):411-6.
21. - Takeda N, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta obstet Gynecol Scand* 2002; 81:1144 - 1151.
22. - Farley J, Hickey K, Carison J, Scott G, Kost E, Harrison T. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced – stage, but not early – stage, cervical carcinoma. *Cancer* 2003;97: 2192 – 2202.

23.- Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inoue T, Nakamura S, Kuzuya K. A compararison of prognoses of pathologic stage 1b adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 79:289 -93.

24. - American Cancer Society. *Cancer Facts and figures*. Atlanta: American Cancer Society: 2008