GACETA MEDICA DE MEXICO
Vol. 111 - No. 2 - Febrero 1976

SIMPOSIO

EL CANCER GINECOLOGICO *

I INTRODUCCION

ALFONSO ALVAREZ BRAVO ‡

La oncología ginecológica ofrece un campo fértil para la investigación básica y clínica, principalmente por el fácil acceso a los sitios en que se desarrolla el cáncer y la posibilidad de su estudio y evaluación directos. La información continuamente creciente que proporcionan los estudios realizados en centros científicos, la investigación programada, los estudios clínicos dirigidos y la experiencia clínica obtenida en diversas latitudes, forma ahora parte integral de nuestros planes de trabajo. Se hace pues necesario guardar constantemente el paso con el progreso y hacer una pausa para comentar los conceptos, las técnicas y la experiencia que actualmente presiden el manejo del cáncer ginecológico.

Somos testigos del impresionante éxito de la citología vaginal para el diagnóstico temprano del cáncer ginecológico y de las lesiones premalignas, cuya eficacia, aunada a la difusión del método y la educación del público, permite ahora el tratamiento más oportuno de la enfermedad y la reducción considerable de la tasa de mortalidad por carcinoma uterino.

Los importantes progresos de los estudios epidemiológicos, la aplicación del microscopio electrónico, la contribución de la bioquímica, la inmunología y la genética al estudio del cáncer están cambiando nuestros conocimientos en relación con la etiopatogenia de la enfermedad, y las nuevas técnicas radioterápicas y quirúr-

* Presentado en sesión ordinaria de la Academia, el 30 de julio de 1975.
‡ Académico titular. Hospital Español de México.

gicas, así como los progresos de la quimioterapia del cáncer, ofrecen elementos cada vez más importantes para el manejo del cáncer ginecológico.

En el corto tiempo de que disponemos para la presentación de este simposio no es posible, ni ha sido esa nuestra intención, tratar todos los aspectos concernientes al tema. Se presentarán solamente aspectos relacionados con la frecuencia, etiopatogenia y epidemiología del cáncer ginecológico, recursos y criterios para el correcto empleo de la radioterapia, la cirugía y la quimioterapia.

II FRECUENCIA RELATIVA DE LOS CANCERES GINECOLOGICOS

JORGE CARRANZA-GARCÍA *

Es comúnmente admitido que los cánceres en la esfera genital ocupan el primer lugar en la oncología femenina, siempre y cuando aceptemos la entidad, hasta hace poco no incluida, de los cánceres intraepiteliales también llamados *in situ,* cediendo de no ser así y con mucho, el primer lugar al cáncer del seno.[1] En la estadística presentada por la American Cancer Society en 1973 recopilada por los doctores Silverberg y Holleb, muestra que el cáncer del seno se encuentra en el 28 por ciento de todas las neoplasias malignas en la mujer, contra un 14 por ciento del cáncer del útero.

Ofrece gran interés el reporte que sobre incidencia e histopatología hacen Cramer y Cutler,[2] de febrero de 1974, en el que se exhiben datos estadísticos obtenidos mediante la tercera encuesta nacional en los Estados Unidos de América y que cubrió a un 10 por ciento de la población total de ese país. Encontraron, en el lapso estudiado, 20 855 nuevos cánceres genitales. De los cánceres invasores el 38 por ciento se originó en el cuerpo uterino; el 30 por ciento en el cérvix y el 25 por ciento en el ovario. Los cánceres invasores de la vulva en el 3.3 por ciento; solamente el 1.1 en vagina y el 0.6 en trompas uterinas y finalmente el 0.3 por ciento de coriocarcinoma. Entre los carcinomas intraepiteliales el 94 por ciento fueron del epitelio exocervical, el 3.4 de cáncer endometrial y el 1.8 y 0.4 de vulva y vagina respectivamente.

El método estadístico para el cálculo de la incidencia fue basado en el número total de neoplasias malignas reportadas y no en el número específico de pacientes nada más. El promedio anual se calculó dividiendo el total de casos entre la población total fijada en abril de 1970.

El ajuste estadístico entre los diferentes promedios de edades, y entre los grupos analizados con un decenio de diferencia, se hizo siguiendo el método de Chiang,[3] sumando y sustrayendo dos veces el error estándar a los promedios dados, con lo que obtienen un 95 por ciento de confiabilidad aproximada.

* Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Variantes respecto a edad y raza

La edad promedio y la desviación estándar, en los grupos de diferente invasión histológica muestran que fueron mujeres significativamente más jóvenes las que presentaron carcinoma *in situ* comparada con las de cánceres invasores. Para el cérvix esta diferencia fue de casi 15 años, para el cuerpo de 7 y para el de vulva de 12 años. En el cáncer vaginal de cerca de 6 años.

En el cáncer invasor cérvicouterino epidermoide la edad promedio (51.4 años) fue significativamente menor que para las mujeres con adenocarcinoma del cérvix (56.2 años). Las pacientes con adenoacantoma del cuerpo fueron más jóvenes que las que tuvieron adenocarcinoma (58.1 contra 60.7 años). Los sarcomas uterinos también aparecen en edades menores que los adenocarcinomas (56.5 contra 60.7 años).

Las enfermas con tumores germinales del ovario tienen edad promedio de 37.5 años, menor que el promedio global de 57.7 para los carcinomas ováricos de todo tipo. Finalmente los sarcomas de la vulva aparecen en mujeres de mucho menor edad que todos los demás cánceres vulvares (32.9 contra 65.3 años).

Variantes respecto a raza

Se observan así mismo diferencias interesantes entre algunos tipos histológicos y la raza, en particular en casos de cánceres del cuerpo, del ovario y de la vulva, en tanto que no hubo diferencias para las demás localizaciones. En el cáncer del cuerpo, las negras muestran proporcionalmente mayor número de sarcomas y menor cantidad de adenocarcinomas que las mujeres blancas.

En el cáncer de ovario, las negras presentan más frecuentemente cánceres del estroma gonadal y de células germinales en contraste con los adenocarcinomas quísticos serosos. Finalmente, los cánceres basocelulares y los melanomas de la vulva se ven raramente entre la población negra.

Estos hallazgos confirman los de otros autores, particularmente Hertzig y Gore,[4] Silverberg [1] y nuestra propia casuística en el Hospital de Oncología.[5-7]

Variantes en el transcurso de los años

En el curso de un decenio la frecuencia del cáncer invasor del cérvix, decreció en cerca del 58 por ciento y la mortalidad, según estadística de Silverberg de 1973, decreció del 30 por 100 000 en 1930 hasta el 11 por 100 000 en 1970;[1] en contraste con el aumento constante de la mortalidad producida por cáncer de la mama, que ha aumentado del 20 al 25 por 100 000 en los Estados Unidos de América y entre nosotros del 9 al 15.

El cáncer del ovario se ve en la actualidad con mayor frecuencia en mujeres blancas por encima de los 50 años de edad y su mortalidad ha crecido del 11 al 29 por 100 000. Los cánceres de la vulva y de la vagina, aumentan su frecuencia en relación estrecha con la edad de las mujeres y alcanza, en el estudio aludido, un pico en edades por encima de los 75 años, y casi no se encuentra diferencia con lo que se observaba en 1947.

Otras localizaciones

Los coriocarcinomas aparecen siempre en el periodo fértil de la mujer en proporción de 15 a 55, en tanto que los neo-

plasmas de las trompas y los anexos pueden presentarse en periodos más amplios. Estos cánceres representan en realidad menos del 1 por ciento de todos los cánceres genitales femeninos.

Ringertz [8] insiste en que la estimación de la ocurrencia de coriocarcinoma debe relacionarse con el número de embarazos en la población estudiada y no con toda la población. Esto podría explicar su menor frecuencia en países con programas de control natal.

En 1959 la Secretaría de Salubridad y Asistencia [9] intentó un censo nacional pero sólo obtuvo respuesta en 4 094 casos de los que 2 599 correspondieron al Distrito Federal, Jalisco aportó 214, Veracruz 118 y Nuevo León 116 casos. El 75.5 por ciento de los casos informados correspondieron al sexo femenino y sólo se obtuvo comprobación histológica en el 79.4 por ciento. El tumor maligno más frecuente fue el cáncer del útero que correspondió al 39.9 por ciento, y que sumado al de otros órganos genitales de la mujer dan una proporción del 42.84 por ciento del total.

En un informe [10] acerca de la frecuencia del cáncer en cinco continentes, se afirma que del análisis estadístico basado en la población latina del sur de los Estados Unidos de América, en México existen 407 848 cancerosos, siendo el cérvix con 41 454 casos y la mama con 32 375 los dos sitios más comúnmente afectados por neoplasias malignas (cuadro 1).

En el año de 1968 [9] murieron en la República Mexicana 15 937 personas debido a padecimientos malignos, causa que ocupa el sexto lugar, con índice de 33.7 defunciones por cada cien mil habitantes de todas las edades. Este índice aumenta a 54.2 en la población urbana de la capital y llega a ser de 83.1 en el grupo de población que tienen de 45 a 64 años de edad y se convierte en la primera causa de mortalidad en esas edades.

Cuadro 1 Ocurrencia de cáncer *

Localización	Hombres	Mujeres	Total personas
Colon	1 114	10 994	12 108
Pulmón	17 559	8 391	25 950
Estómago	17 121	9 529	26 650
Piel	18 226	18 780	37 006
Próstata	14 496		14 496
Mama		32 375	32 375
Cérvix		41 454	41 454
Otros sitios	78 566	133 364	211 930
Total	175 044	232 804	407 848

* Cancer incidence in five continents.[10]

En el Atlas de la Salud en la República Mexicana publicado por la Secretaría de Salubridad y Asistencia en 1973,[11] se ve que de 1940 a 1970 no aparecen informes sobre mortalidad por tumores malignos, pero a partir de esa fecha llegan a ocupar el 37.5 por 100 000 habitantes constituyendo la cuarta causa de mortalidad general. En los subgrupos de edad se ve que en el quinto y sexto decenios de la vida en mujeres, se constituyen en la primera causa de mortalidad con una tasa de 123 por 100 000.

La casuística del Instituto Nacional de Cancerología,[12] desde su creación hasta el año de 1960, informa 22 148 enfermas ginecológicas de las que el 90.6 por ciento tuvieron cáncer cérvicouterino, 1.98 cáncer del ovario, 3.49 cáncer del cuerpo uterino, 1.45 cáncer de la vulva y 1.87 por ciento de vagina. En el Hospital de Oncología la proporción entre el cáncer del cérvix uterino y el cáncer endometrial es del 23.9 a 1.

Cuadro 2 Citología exfoliativa

Año	Distrito Federal	Foráneas	Total
1962	6 130	—	6 130
1963	55 930	—	55 930
1964	73 417	—	73 417
1965	67 628	—	67 628
1966	71 534	—	71 534
1967	57 268	—	57 268
1968	56 227	33 407	89 634
1969	58 197	38 023	96 220
1970	62 242	29 455	91 697
1971	69 182	50 818	120 000
1972	87 438	201 735	289 173
Total	665 193	353 438	1 018 631

En una revisión así mismo llevada a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología [13] en la misma fecha, se encontraron 549 casos de tumores ováricos y de ellos 114 malignos, lo que da una proporción de 19.5 por ciento y, en relación con todos los tumores malignos del 0.62 por ciento.

En el Hospital de Oncología se vieron entre 1961 a 1973 inclusive, 56 584 nuevos pacientes de los que el 46 por ciento tenían tumores malignos, el 40.2 tumores benignos y el restante 13.8 por ciento padecimientos no tumorales. En un estudio parcial realizado en el servicio de ginecología en 1968, a propósito del cáncer de ovario en relación con el cáncer del cuello uterino y otros padecimientos se encontró [14] que el cáncer cérvicouterino ocupó el 87 por ciento de la serie con 4 621 casos; hubo 439 casos de cáncer del endometrio y 425 casos de cáncer de ovario que representan el 5.8 y el 5.6 por ciento respectivamente, mientras que la vulva y la vagina fueron el sitio de origen en el 1.6 por ciento restantes.

Hay que mencionar ahora los datos obtenidos por el Programa de Detección Oportuna del Cáncer realizado por el I.M.S.S.[15] En los primeros diez años de la campaña se efectuaron más de un millón de estudios (cuadro 2).

En el cuadro 3 se analizan los casos de cáncer cérvicouterino observados en el

Cuadro 3 Carcinoma cérvicouterino. (Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional, I.M.S.S.)

Año	Etapa clínica 0	I	II	III	IV	N. C.*	Total	%
1961	13	20	126	78	56	63	356	34.9
1962	27	51	107	68	68	65	386	30.5
1963	192	94	103	79	49	64	581	37.8
1964	205	101	121	118	89	104	738	38.1
1965	165	99	151	130	76	95	716	37.1
1966	190	59	83	145	67	104	648	32.7
1967	121	101	119	144	78	95	658	31.9
1968	165	63	69	163	75	115	650	28.3
1969	122	101	166	202	73	69	733	30.0
1970	141	94	170	186	91	76	758	28.6
1971	155	129	167	191	65	65	772	27.5
1972	192	146	156	156	75	94	819	32.0
1973	159	126	156	185	82	94	802	31.9
Total	1 847	1 184	1 694	1 845	944	1 103	8 617	31.9
%	21.4	13.7	19.6	21.4	10.9	12.8	100.0	

* No clasificable.

Hospital de Oncología. Se aprecia la proporción casi constante de esa localización nepolásica, de 34.9 en 1961 y de 31.9 en 1973, con un ligero pico que abarca los años de 63 a 65, seguramente condicionado por el inicio de la ya mencionada campaña de detección oportuna en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Los casos en etapa 0 (carcinoma intraepitelial) aumentaron considerablemente en los primeros años, pero en los últimos han permanecido casi estables. Lo mismo puede decirse para la etapa I. En cambio a pesar de los 11 años del programa de Detección Oportuna del Cáncer, las cifras para las etapas avanzadas III y IV no muestran diferencias importantes.

Finalmente en los cuadros 4 y 5 se exhiben las cifras encontradas por el programa nacional, entre los años de 1972 y 1973 en que se hicieron un total de 141 681 estudios.

Es de interés hacer notar que sólo una tercera parte de las citologías sospechosas o positivas llegan a continuar su estudio y tratamiento en el servicio de ginecología del hospital de Oncología. Pero resalta el beneficio que se obtiene de la campaña al observar la alta proporción de etapas tempranas 0, I-A e I-B, y como hallazgo interesante la presencia de un número importante de displasias y cervicitis crónicas, así como dos casos de neoplasias de colisión del cérvix.

Cuadro 4 Programa de detección oportuna del cáncer

Total de estudios:	141 681
Citologías sospechosas o positivas	962
Pacientes estudiadas en el Hospital de Oncología	353
Enfermas con diagnóstico de cáncer	185
Carcinoma cérvicouterino	180
Carcinoma de vagina	2
Carcinoma de endometrio	1
Carcinoma de ovario	2
Displasia del cuello uterino y cervicitis	168

Cuadro 5 Carcinoma del cuello uterino por estadios

0	122
I-A	19
I-B	26
II	4
III	6
IV	0
N. C.*	178
Neoplasia de colisión del cérvix: (Carcinoma epidermoide intraepitelial y adenocarcinoma cervical)	2
	180

* No clasificable.

Conclusiones

1. Del análisis somero de estadísticas extranjeras y nacionales se puede concluir que las neoplasias malignas en la esfera genital ocurren en un 35 a 38 por ciento de todos los cánceres femeninos.

2. En relación con el cáncer del seno, que en los Estados Unidos de América ocupa el primer lugar, el cáncer del cérvix invasor le sigue en frecuencia, pero si se incluyen los cánceres *in situ* del cérvix, vulva, vagina y endometrio, sobrepasan a los cánceres mamarios.

3. En México definitivamente el cáncer cérvicouterino es la neoplasia maligna de más alta morbimortalidad, con todos los implicados socioeconómicos y familiares que se pueden suponer.

4. Las variantes de edad, tienen un doble interés cuando se trata del cáncer

del cérvix: se ven con más frecuencia en mujeres de menor edad, especialmente entre nosotros y en la población negra y económicamente débil de los Estados Unidos de América. Además el carcinoma intraepitelial se adelanta en casi 10 años al cáncer invasor franco.

5. El coriocarcinoma debe ser analizado en relación con la población sexualmente activa y capaz por edad biológica de concebir y no en relación al total de la población investigada.

6. Son de indudable valor los programas de Detección Temprana, y representan uno de los principales factores en el abatimiento de la tasa de frecuencia, tanto para los cánceres *in situ,* como para los cánceres invasores en todas sus etapas. La estadística fundamental de Silverberg y Holleb y nuestra propia experiencia en el I.M.S.S., así lo demuestran.

7. La falta de estudios epidemiológicos de extensión nacional representa, en nuestro pías, un serio problema de salud pública y hacemos votos porque en un futuro próximo se pueda contar con un Registro Nacional de padecimientos neoplásicos malignos.

REFERENCIAS

1. Silverberg, B. S. y Holleb, A. I.: *Cancer statistics.* American Cancer Society, 1973.
2. Cramer, D. W. y Cutler, S. J.: *Incidence and histopathology of malignancies of the female genital organs in the United States.* Amer. J. Obstet. Gynec. *118*:443, 1974.
3. Bailar, J. y Eisenberg, H.: *Uterine tumors of unspecified origin.* Cancer. *18*:589, 1965.
4. Hertig, A. T. y Gore, H.: *Atlas of tumor pathology.* Washington, D. C. Armed Forces Institute of Pathology, 1960.
5. García-Sáinz, M. y Carranza-García, J.: *Cancer of the uterus, cervix and endometrium. Thep roblem of carcinoma* in situ. *Clinical aspects.* Proceedings of the Tenth International Cancer Congress. Chicago, Medical Publishers Inc., 1970, p. 232.
6. Carranza, G. J.: *Pelvic exenterations; experience in 73 cases.* Proceedings of the Tenth International Cancer Congress. Chicago, Medical Publishers Inc., 1970.
7. Carranza, G. J.; García-Sáinz, M. y Guevara, C.: *Cáncer cérvico uterino y embarazo.* Memorias del IV Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia, 1963, p. 655.
8. Ringertz, N.: *Hydatidiform mole, invasive mole and choriocarcinoma in Sweden. 1958-1965.* Acta Obstet. Gynecol. Scand. *49*:195, 1970.
9. S.S.A.: *Causas principales de mortalidad en México.* 1968.
10. *Cancer Incidence in five continents.* U.I.C.C. Latin (El Paso, Texas), 1960-1966, p. 171.
11. S.S.A.: Atlas de la salud en la República Mexicana, 1973.
12. Noriega, L. J.: *Aspectos, experiencia local del tratamiento del carcinoma cérvicouterino.* GAC. MÉD. MÉX. *97*:431, 1967.
13. Barbosa, J.; Graham, J. C. y Urrutia, M.: *Estudio anatomoclínico en 114 casos de cáncer del ovario.* Rev. Inst. Nac. Can. *12*:119, 1960.
14. Vázquez Fritz, G.: *Cáncer del ovario; estudio sobre 425 casos.* Memorias de la V Jornada Bienal del Hospital de Gineco-Obstetricia Número 1. I.M.S.S., 1972.
15. Gallegos Vargas, G. y Guillén Abasolo, D.: *Diez años del programa D.O.C. en el I.M.S.S.* Memorias del XXX Aniversario del I.M.S.S., 1973, p. 96.

III ETIOPATOGENIA Y EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER GINECOLOGICO

GERMÁN GARCÍA GARCÍA *

Epidemo-endemiología del cáncer del cuello uterino

Hablar de epidemiología en cáncer, o incluso de endemiología, término quizás más correcto, no posee un sentido estricto ya que ignoramos en qué medida los componentes extrínsecos y los intrínsecos al huésped integran la constelación cancerígena. Sí, en cambio, es significativa la patología geográfica en el cáncer del cuello uterino. Esta ofrece la máxima frecuencia en Latinoamérica, en ciertas zonas de Europa Oriental y en Africa. Es menos frecuente en los Estados Unidos de América y en Nueva Zelandia.

En México, en una encuesta practicada por García y Garza [1] (1964) fueron hechos muestreos en el Instituto Nacional de Cancerología, en el Hospital Español y en el Hospital de la Mujer. En la primera institución y en el intervalo 1957-1961 el cáncer cérvicouterino representó el 51.4 por ciento de 2 583 cancerosas estudiadas. En el Hospital Español, en el intervalo octubre 1958-junio 1962, en 300 cancerosas estudiadas, solamente el 12 por ciento correspondió al cáncer del cuello de la matriz. En el Hospital de la Mujer, en el periodo 1949-1962, de 1 883 cancerosas, el 82.81 por ciento padecía cáncer cérvicouterino.

Es bien ostensible que estas diferencias son función de la situación socioeconómica de los conjuntos investigados, si bien esta característica no es variable independiente, ni covariable de las que se mencionan más adelante.

La mortalidad por cáncer del cuello uterino comenzó a decrecer, en la raza blanca, en 1950, en tanto que en la raza negra no comenzó este descenso hasta 1955-1960.

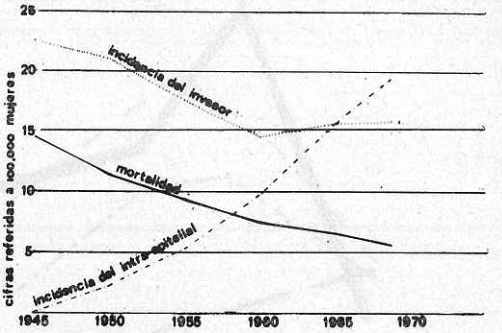
La curva de incidencia respecto a la edad del carcinoma cérvicouterino invasor, ofrece grandes variaciones según los países, pero muestra siempre un intervalo selectivamente frecuentado, en tanto que en otras localizaciones, la incidencia aumenta incesantemente con la misma. Es sin embargo, ostensible el aumento de la displasia intraepitelial y del carcinoma *in situ* a partir de 1950, coincidiendo este hecho con el aumento de la promiscuidad sexual; en la mujer joven hablaría de la existencia de un agente infectivo.[2]

En la figura 1 puede verse la marcha de las frecuencias, tanto del carcinoma *in situ* como la del carcinoma invasor y la de la mortalidad producida por esta localización neoplásica. En la figura 2 puede verse el franco descenso de la mortalidad por cáncer cérvicouterino a partir del año 1914, hecho que no encuentra aún una rigurosa explicación.

Los elementos coincidentes, si bien no causales, en la etiopatogenia del cáncer cérvicouterino son: situación socioeconómica débil, primer coito a edad temprana, promiscuidad sexual.

En el espectro de frecuencia aparecen con mínima incidencia las monjas; con

* Académico numerario. Hospital Español de México.



1 Evolución a través del tiempo de las curvas de incidencia del carcinoma intra-epitelial del invasor y de la mortalidad producida por éste.

máxima, las prostitutas. El estudio de estos componentes ha sido llevado a cabo por múltiples investigadores, entre ellos Wynder, E. L. y col.,[3] Rotkin, I. D.[4] y García, G. y col.[5] en nuestro país.

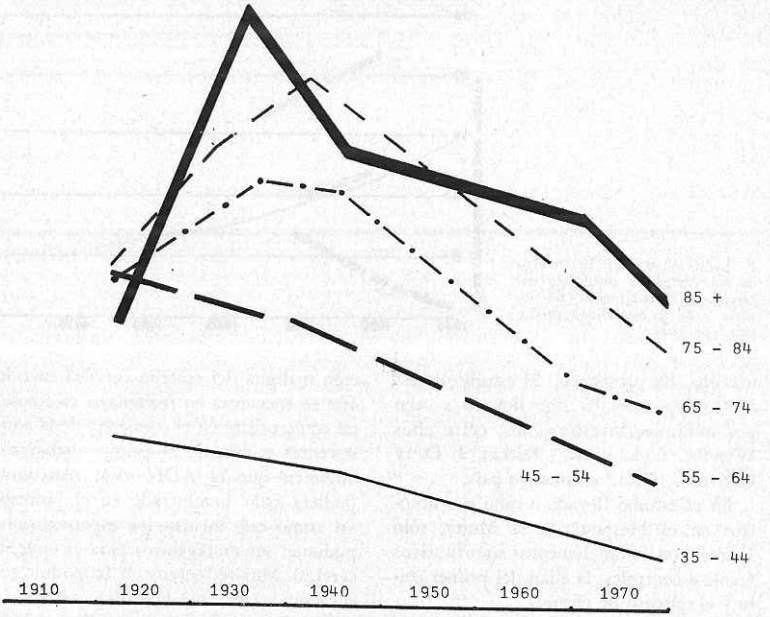
En el estudio llevado a cabo por nosotros en el Hospital de la Mujer, sólo aparecieron como elementos significativos frente a controles, la edad del primer coito y el número de partos.

El asunto de la circuncisión está siendo actualmente muy debatido. Es cierto que la mujer judía no padece cáncer cérvico-uterino y que el compañero es circuncidado inmediatamente después del nacimiento. La musulmana también padece esta neoplasia con menor frecuencia, si bien en esta población el individuo es circuncidado a los 8-10 años.

El reconocimiento de estos datos fue desde luego anterior a la época viral. La intervención de la circuncisión sería impedir que el esmegma, que quizás contiene un posible cancerígeno, Fishman, M. M. y col. (1942),[6] pudiera actuar sobre el epitelio cervical.

Más recientemente Coppleson y Reid [7] invocan la posibilidad de una transformación maligna del epitelio cervical cuando éste se encuentra en metaplasia escamosa, tal como ocurre en el comienzo de la adolescencia y durante el primer embarazo. Sugieren que el ADN viral masculino pudiera estar involucrado en el proceso, así como que incluso los espermatozoos pudieran ser mutagénicos para el epitelio cervical. Muy recientemente ha podido ser conseguida *in vitro* la malignización de células pertenecientes al epitelio cervical, enfrentándolas a espermatozoides humanos, sin que este hecho pueda ser extrapolable *in vivo*.

Entra la investigación en un terreno más firme al intervenir la virología, quizás actualmente el área de investigación de mayor interés. Es muy verosímil que durante el acto sexual se produzca la transmisión de un agente, originándose una enfermedad de modalidad venérea, en la que el elemento transmitido sería un componente viral. Según Kessler "la mujer sería el huésped en riesgo, el compañero sexual el donador, quien contribuiría a la enfermedad, proporcionando un vector". El vector sería el elemento viral y entre los virus, el candidato más viable es el



2 Evolución de la mortalidad por cáncer cérvicouterino a través del tiempo y para diferentes grupos de edad. (Fuente: *Silverberg, E. y Holleb, A.*) *1974. The William & Wilkins Co.*

herpes virus hominis del tipo 2 (HVH-2). En múltiples estudios imunológicos ha sido demostrada la presencia de anticuerpos frente al HVH-2 en un 80 por ciento del suero de mujeres que padecen cáncer cérvicouterino, en tanto que en mujeres control, este hallazgo alcanzó solamente un 30 por ciento. Una síntesis de estas investigaciones [8] puede verse en el cuadro 1.

Algo de mayor interés es la elevada prevalencia de anticuerpos al HVH-2 en mujeres con carcinoma intraepitelial. Este hecho significaría que el agente viral no es operante en la malignización genuina; sí en cambio pudiera estar asociado a los precursores histológicos de la enfermedad. En el sexo masculino es muy alta la presencia de corpúsculos virales del HVH-2 en individuos no circuncidados y de escasa higiene genital.

Ha sido posible la identificación de antígenos pertenecientes al HVH-2 mediante inmunofluorescencia en células descamadas de carcinoma cérvicouterino. No ha sido posible, sin embargo, identificar estos antígenos en partículas virales, en células en cultivo procedentes de biopsias. No obstante, y también en cultivo, elevando considerablemente el *p*H del me-

Cuadro 1 Anticuerpos al herpesvirus tipo 2

Ciudad	Raza	Casos de cáncer %	Controles %	Referencia
Houston, Texas	Negra	47/59 (80)	167/355 (47)	Rawls, Adam y Melnick, 1972
Atlanta, Georgia	Negra	43/52 (83)	18/52 (35)	Nahmias y col., 1970
Baltimore, Md.	Negra	42/42 (100)	28/42 (67)	Royston y Aurelian, 1971a
Kampala, Uganda	Negra	53/65 (82)	63/82 (77)	Adam y col., 1972
Bruselas, Bélgica	Caucásica	25/30 (83)	15/46 (33)	Sprecher-Goldberg y col., 1970
Houston, Texas	Caucásica	14/26 (54)	22/85 (26)	Rawls, Adam y Melnick, 1972
Virginia del Oeste	Caucásica	27/52 (52)	22/98 (22)	Rawls, Adam y Melnick, 1972
Chicago, Illinois	Caucásica	13/27 (48)	8/47 (17)	Plummer y Masterson, 1971
Auckland, Nueva Zelandia	Caucásica	16/52 (31)	12/53 (23)	Rawls y col., 1970

Fuente: *Molecular studies in viral neoplasia p. 575, 1974. The William & Wilkins Co.*

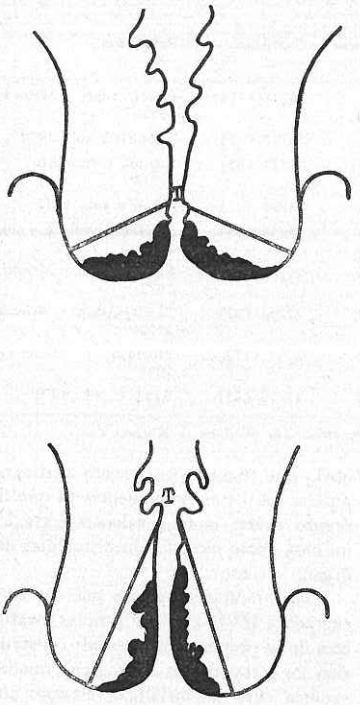
dio, aparecen estas partículas. La gran frecuencia de anticuerpos a los antígenos "no virales" del HVH-2, en enfermos con carcinoma epidermoide y la inexistencia de éstos en sujetos normales o cancerosos que padecen carcinomas no epidermoides, es también sugerente de la asociación entre el HVH-2 y las neoplasias epidermoides.[9] Es bien sabida, no obstante, la dificultad de identificaciones virales, dada la capacidad de estas entidades para camuflarse, escindirse, hibridarse, etc.

En estudios hechos con gran rigor estadístico por Kaufman, R. H. y Rawis, W. E.[10] (1974) ha podido demostrarse la relación existente entre la edad del primer coito, la promiscuidad sexual y la identificación del HVH-2. Deriva de este estudio que el componente más significativo es la presencia de anticuerpos virales. A él sigue la edad del primer coito. La multiplicidad del compañero sexual sería el elemento de menor potencia. Es obvio que resulta seguramente artificioso separar estos tres componentes ya que de seguro existe; tanto covalencia entre los mismos, como modulación histológica del órgano efector.

Podría también argüirse que los anticuerpos al HVH-2 no son simples covariables de la promiscuidad sexual: constituirían los componentes de una enfermedad venérea cuyo potencialidad estamos aún lejos de estimar, pero que probablemente en muchos, si no en todos los casos, conduciría más tarde a la malignización del cuello de la matriz.

Ya en el terreno de la patología humana es fundamental el conjunto de investigaciones realizadas por Aurelian, L.[11] Las conclusiones de este autor en investigaciones de la máxima finura y complejidad son las siguientes:

1. Los estudios epidemiológicos muestran que en la cancerización del cuello uterino interviene, en alguna fase, un factor transmitido venéreamente.



3 Contaminación genómica por el HVH-2 y producción de la proteína. (Fuente. *Cancer Research 34:1127, 1974.*)

2. La presencia de anticuerpos al HVH-2 es tan frecuente en las lesiones preinvasoras como en las invasoras de la neoplasia cervical. Esto sugiere que la asociación entre el HVH-2 y el carcinoma cervical no es debida a que esta neoplasia sea un terreno de cultivo propicio al virus. Muestra en cambio que la intervención de éste se ejerce ya en las entidades precursoras de la malignización genuina.

3. La edad promedio de la población infectada con el HVH-2 precede en 6 años la de aparición de la neoplasia. La intervención viral se realizaría en un momento en que el órgano padece los estadios precursores de la verdadera malignización.

4. La secuencia de la intervención del HVH-2 puede verse en la figura 3. Inicialmente el virus, que es de tipo ADN, penetra en el citoplasma celular; en una segunda fase, el virus es denudado de su cubierta o capsida apareciendo un ADN en el seno del citoplasma de la célula huésped. En la fase siguiente, el virus se integra al ADN del genoma celular produciéndose un complejo de integración cuya naturaleza no es bien conocida. Este fenómeno implica la existencia de una infección venérea. El genoma así contaminado queda, no obstante, en un estado de "represión", sin actividad oncológica propiamente dicha. En un momento ulterior, el ADN (hélice simple) mensajero, el cual contiene ya información de copia, modulada por el elemento viral (quizás mediante tan sólo una fracción del virus invasor) se escinde.

Continuando la secuencia, prodúcese la síntesis proteínica, pero esta proteína es ya cancerosa, origen quizás de una nueva cepa celular de carácter neoplásico. La figura del extremo inferior del esquema muestra una célula cuya cubierta aparece erizada de antígenos virales.

En suma, la síntesis proteínica normal sigue una falsa ruta, debida a la contaminación genómica del virus. Fundamental es el hecho de que células tumorales del cuello uterino puedan contener un genoma viral en un estado de "represión" sin que conozcamos el mecanismo por el cual es liberada la célula, de esta "represión".

No entraremos aquí en la explicación de por qué es posible identificar antígenos HVH-2 en células neoplásicas de descamación y no en células pertenecientes a una biopsia. Baste indicar que la aparente integración estructural del virus no es hecho íntimamente asociado a su efecto contaminante. Pudiera tan sólo indicarse, Aurelian (loc. cit.), que las células de descamación son la contrapartida de células de biopsia y en las cuales desapareció la "represión". En esta fenomenología, la información de copia o replicación se hace en el sentido normal, casi dogmáticamente aceptado hasta hace poco: ADN → ARN.

Bajo un punto de vista práctico, la enfermedad de Marek padecida por las aves es producida por un virus de tipo herpético y existe ya una vacuna capaz de neutralizar esta infección viral. Quizá esto abriría posibilidades profilácticas en el carcinoma del cuello de la matriz, operantes sobre los precursores del carcinoma uterino. La dificultad en la utilización de una vacuna en este caso, deriva del desconocimiento del determinante inmunológico del virus herpético. Posiblemente se trate de glicoproteínas que constituirían el elemento predominante del fenómeno inmunitario.

Historia natural del carcinoma cérvicouterino. Etiopatogenia

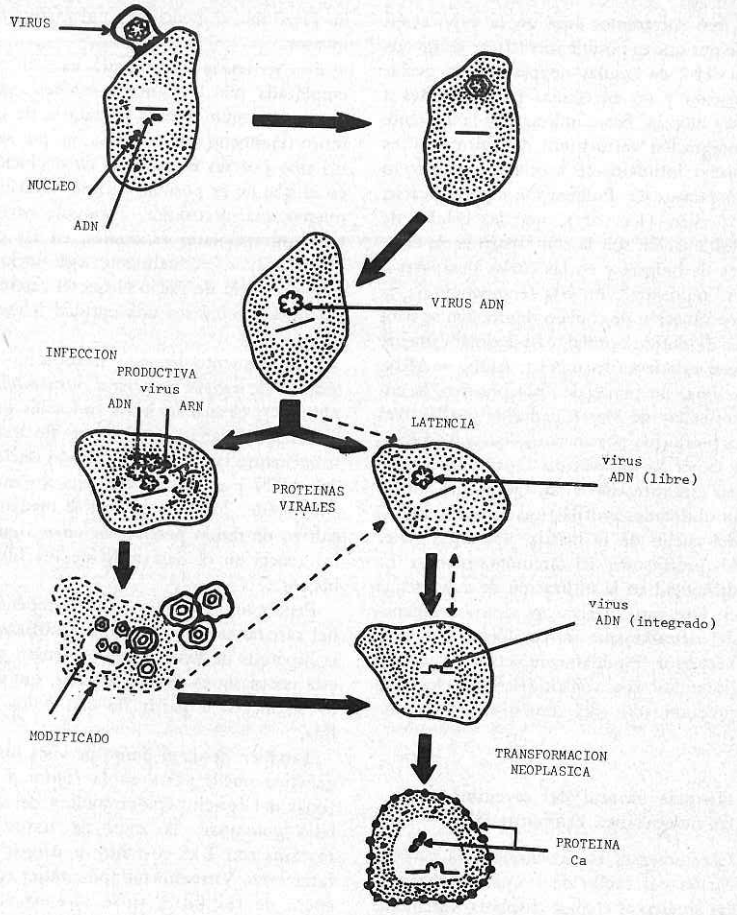
Clásicamente, la secuencia en la cancerización del cuello de la matriz recorrería las siguientes etapas: displasia, carcinoma intraepitelial, carcinoma microinvasor, carcinoma invasor. Ha sido muy discutido, tanto si todo carcinoma invasor habría de ser precedido de un carcinoma intraepitelial (mal llamado *in situ*), como si esta lesión ha de conducir inexorablemente en un plazo más o menos largo al carcinoma invasor.

Esta secuencia morfológica ha sido reemplazada por la llamada *hipótesis del continuo,* según la cual se trataría de un único fenómeno que progresa, no por saltos sino por un mecanismo de evolución en el que no es posible, incluso mediante microscopia electrónica, distinguir estructuras intracelulares especiales, en las diversas etapas. Actualmente está incluso puesto en tela de juicio el que el carcinoma intraepitelial sea una entidad irreversible.

Recientemente ha sido introducido el término de *neoplasia cervical intraepitelial* (*N.C.I.*), el cual incluiría todos los precursores del carcinoma invasor. En todos se encuentra la misma distribución nuclear del ADN y el mismo tipo macrosómico aneuploide. Tan sólo es posible mediante cultivo de tejido percibir *in vitro* alguna diferencia en el desarrollo de los fibroblastos.

Penetrando aún más en la histogénesis del carcinoma cérvicouterino y utilizando la hipótesis de Lyon algunos piensan que esta neoplasia es clonal, es decir, que tiene su origen a partir de una única célula.

También desde el punto de vista histogenético puede verse en la figura 4 las zonas del epitelio epidermoide y del epitelio columnar; la zona de transición marcada con T es el punto de origen del carcinoma. Virtualmente toda mujer en la época de fertilidad, sufre una eversión, es decir, el epitelio endocervical columnar avanza sobre el epitelio epidermoide exocervical; posteriormente se produce el fenómeno inverso y es ahora el epitelio epidermoide el que avanza sobre el epitelio columnar.



4 Desplazamiento del epitelio epidermoide y del epitelio columnar.

Estos desplazamientos tienen quizá significación en lo mencionado más arriba, según lo cual la edad del primer coito sería significativa en la cancerización, ya que entonces la zona de transición, "zona blanco" o receptiva, está más expuesta a los elementos de cancerización, semen por ejemplo.

Mecanismos sistémicos (inmunología)

En la actualidad ha sido invocada la intervención inmunitaria tanto en la génesis de los cánceres como en el proceso de su evolución e incluso de su curabilidad: coexistencia de deficiencias inmunitarias y neoplasias malignas; aparición de éstas en receptores de órganos transplantados; curación espontánea de algunos cánceres; agravación de los mismos por depresiones inmunitarias... etc., han sido razones que intentan justificar la intervención inmunitaria en el cáncer. Es muy verosímil que esta intervención sea operante en la secuencia de la malignización del epitelio cervical y que la aceleración o el freno del "continuo" dependan del perfil inmunitario del huésped. Sin embargo, este mismo potencial inmunitario, que puede actuar obstaculizando la progresión del tumor, podría también, según Prehn, T. (1974), favorecer la progresión inicial de la neoplasia.[12]

Conclusiones

1. La patología geográfica y la historia natural del cáncer cérvicouterino humano podrían tal vez proporcionar información más fidedigna que la experimentación de laboratorio.

2. La intervención de la virología en esta enfermedad aporta un factor venéreo a la etiopatogenia de la misma.

3. Es posible que en un futuro no muy lejano exista una profilaxis del cáncer del cuello uterino mediante un mecanismo de vacunación que actúe sobre la intervención viral en los precursores de esta neoplasia maligna.

REFERENCIAS

1. García, G. y Garza, T.: *La epidemiología del cáncer cérvico uterino.* Rev. Inst. Nac. Can. *16*:372, 1964.
2. Kessler, Irving I.: *Perspectives on the epidemiology of cervical cancer with special reference to the herpesvirus hypothesis.* Cancer Research. *34*:1091, 1974.
3. Wynder, E. L. y col.: *A study of environmental factors in carcinoma of the cervix.* Am. J. Obst. Gynecol. *68*:1016, 1954.
4. Rotkin, I. D.: *Adolescent coitus and cervical cancer: associations of related events with increased risk.* Cancer Res. *27*:603, 1967.
5. García, G.; Bruguera, J. y Garza, T.: *Análisis estadístico de las características gineco-obstétricas de 530 casos de cáncer del cuello uterino.* Rev. Mex. Ginec. y Obstet. *17*:120, 1962.
6. Fishman, M. M. y col.: *Studies in cancerogenesis. XVII. Local effect of repeated application of 3-4 benzpyrene and of human smegma to the vagina and cervix of mice.* J. Natl. Cancer Inst. *2*:361, 1942.
7. Coppleson, M. y Reid, B.: *The etiology of squamous carcinoma of the cervix.* Obstet. & Gynecol. *32*:432, 1968.
8. Rawls, W. E. y col.: *Antibodies to herpesvirus types 1 and 2 and cervical cancer.* En: *Molecular studies in viral neoplasia.* 1a. ed. The University of Texas/Houston (Ed.). The Williams & Wilkins Co. 1974, p. 574.
9. Hollinshead, A. C. y Lee, O.: *Antibodies to herpesvirus nonviron antigens in squamous carcinomas.* Science. *182*:713, 1973.
10. Kaufman, R. H. y Rawis, W. E.: *Herpes genitalis and its relationship in cervical cancer.* Ca. (A cancer Journal for clinicians). *24*: 258, 1974.
11. Aurelian, L.: *Persistence and expression of the Herpes Simplex Virus type 2 Genome in cervical tumors cells.* Cancer Research. *34*: 1126, 1974.
12. Prehn, R. T.: *Immunological surveillance: Pro and Con.* En: *Clinical immunobiology.* 1a. ed. vol. 2. Bach, F. H. y Good, R. A. (Eds.). Nueva York, Academic Press, 1974, p. 191.
13. Wynder, E. L. y Licklider, S. D.: *The question of circumcision.* Cancer. *13*:442, 1960.

IV ADELANTOS EN LA RADIOTERAPIA DE LOS CANCERES GINECOLOGICOS

José Noriega Limón *

Los avances técnicos de la radioterapia de los cánceres ginecológicos, la aplicación de nuevos conceptos de radiobiología en el fraccionamiento de la dosis, la asociación de la radioterapia a la cirugía y a la quimioterapia, así como los posibles efectos de la inmunoterapia asociada, han dado diferentes resultados según la estirpe histológica, la localización y la etapa clínica de las neoplasias malignas del aparato genital femenino. Es por eso útil que los adelantos al respecto, sean analizados separadamente para cada caso de localización neoplásica.

Carcinoma del cuello uterino

En el carcinoma invasor, particularmente a partir de las etapas IB, la radioterapia continúa a la fecha siendo el tratamiento inicial de elección, en la mayoría de los centros oncológicos nacionales y extranjeros. En los estadios I y II, la braquiterapia intracavitaria uterina y vaginal es en la mayor parte de los casos, el método básico para tratar el primario, usándose la radiación externa con supervoltaje para complementarla, radiando las zonas más externas parametriales y las linfático portadoras que no reciben una dosis suficiente de radiación de las fuentes intracavitarias. En las etapas más avanzadas el énfasis es, por el contrario, en la radiación externa, transcutánea, con supervoltaje, de todo el contenido pélvico y las zonas linfáticas satélites, complementada al final con una sola aplicación intracavitaria de radium o sus sucedáneos.

En la braquiterapia intracavitaria uterina y vaginal, la tendencia actual es sustituir, progresiva o totalmente, las fuentes de Radium 226 por tubos de Cesio 137. La acción radiobiológica y clínica de éste, está comprobado que es igual a la del Radium.[1, 2] Sus ventajas son: más bajo costo, ya que es un producto de desecho de la pila atómica; emitir una radiación menos penetrante que el Radium 226 o el Cobalto 60 —radiación gamma de 0.66 Mev contra 1.5 Mev del Radium—, lo que facilita su manipulación y la protección del personal al disminuirse el espesor de los contenedores y placas protectoras empleadas para su manejo y almacenamiento. Por otra parte no tiene los peligros potenciales de las fuentes de Radium: emisión de gas radón en caso de fisuras y la contaminación por sales radiactivas muy tóxicas que se fijan en huesos. Su vida media es de 30 años, es adecuada para hacer del cesio 137 una fuente de uso permanente, sin tener que hacer correcciones frecuentes para su decaimiento, como en el caso del Cobalto 60. Finalmente, en la actualidad, gracias a su actividad específica, es posible obtenerlo, si así se desea, en microfuentes encapsuladas de unos cuantos milímetros de diámetro, equivalentes a tubos de Radium de 5 a 10 mg. con logitudes de 2 a 3 cm.[1, 2] Esto como se mencionará más tarde, permite el

* Académico numerario. Instituto Nacional de Cancerología.

uso de sistemas de carga diferida muy finos y de muy sencilla aplicación.[3, 4]

En los países de gran frecuencia de carcinoma uterino, la radioterapia ginecológica intracavitaria, usando los tubos intrauterinos y los colpostatos cargados con fuentes de Radium o de Cesio, es la principal fuente de exposición a radiación del personal involucrado en el tratamiento de estas pacientes. Esta exposición se efectúa en la carga y preparación de los aplicadores, en el acto operatorio, en el transporte de la paciente, en su paso al departamento de rayos X para verificación de la posición de las fuentes y, finalmente, durante todo el tiempo que permanece la enferma en su cama. Aunque en centros organizados la exposición real del personal está bien por debajo de los niveles permitidos por diversos códigos internacionales, es deseable disminuir o suprimir del todo esta irradiación innecesaria.

El uso actual de las técnicas llamadas de carga diferida "after-loadings", descritos originalmente por Henschke,[5] reduce o elimina dicha exposición. Los sistemas de carga diferida consisten esencialmente en el uso de aplicadores intrauterinos y vaginales que se introducen sin cargas radiactivas, las cuales posteriormente son colocadas rápida, manual o automáticamente, en los contenedores a lo largo de tubos que conectan éstos al exterior por la vagina. Los métodos de carga diferida pueden ser:

a) *Carga diferida simple manual.* Estos aplicadores ya han estado en uso por varios años, siendo los más conocidos los de Henschke, Suit-Fletcher, Horwitz, etc.[5, 6, 7] Nosotros hemos diseñado uno en nuestro departamento y el método lo hemos usado desde 1970.[8, 9] En general el efecto clínico de este método es igual al de las aplicaciones convencionales, ya que usan fuentes de Radium o de Cesio con carga y dimensiones iguales. Su principal ventaja es la disminución de la exposición del personal en la sala de operaciones, durante el transporte del paciente y en la sala de rayos X. El personal en el piso recibe la misma irradiación que con los métodos convencionales, aunque con una buena organización, las fuentes pueden ser extraídas rápidamente y almacenadas al lado de la cama cada vez que la enfermera hace el aseo de la paciente, reduciendo de una manera notable la exposición. Además, en nuestra experiencia, quizá la principal ventaja ha sido la posibilidad de una inserción más individualizada y cuidadosa, sin el apresuramiento ocasionado por el temor de estar recibiendo una dosis alta de radiación durante el acto operatorio. Se tiene así la posibilidad de tener una geometría casi ideal en la posición de las fuentes radiactivas, obteniéndose una mejor distribución de la radiación que disminuye realmente las recidivas locales y las reacciones indeseables.

El procedimiento es relativamente económico y es el más adecuado en nuestro medio. A pesar de estar en uso por varios años son, sin embargo, todavía pocos los centros que entre nosotros lo utilizan.

La posibilidad actual de obtener microfuentes de Cesio 137 de unos cuantos milímetros de diámetro, ha permitido construir aplicadores de carga diferida manual muy finos, como los de Simon, que permiten una aplicación intrauterina y vaginal sin anestesia y casi sin dilatación del cuello uterino.[3, 4] Su más alto costo y la posibilidad de problemas de identificación o recuperación de estas microfuentes en caso de deterioro o ruptura de los

contenedores de plástico, han hecho que, desafortunadamente, su uso no se haya popularizado.

b) *Carga diferida a control remoto.* Los sistemas son en general de dos tipos: el primero usa fuentes pequeñas de Cesio que reproducen las distribuciones tradicionales de tubos de Radium de 5, 10 ó 15 mg. Un ejemplo es el aparato llamado Cervitron II [10] diseñado en Suiza, en el cual las esferas radiactivas están almacenadas en un aparato transportable completamente protegido con plomo y que contiene un mecanismo para seleccionar automáticamente la distribución deseada de cargas radiactivas en cada caso. El aparato está conectado por cables a los aplicadores intrauterinos y vaginales, que pueden ser de tipo de carga diferida manual como los de Fletcher, los cuales han sido previamente introducidos en el paciente sin carga radiactiva. La transferencia de las fuentes a los aplicadores en el paciente, se hace por medio de aire comprimido en menos de medio segundo y es controlada por medio de una caja de control remoto situada fuera del cuarto de la enferma. El tiempo de tratamiento puede ser establecido de antemano y al terminar éste, las fuentes son automáticamente transferidas de los aplicadores dentro del paciente a la caja de seguridad. Igualmente pueden retirarse las fuentes a voluntad cada vez que el personal de enfermería entra al cuarto. Se tiene así, por métodos automáticos de control remoto, una protección completa a la irradiación. El alto precio de estos equipos y el gran número de ellos que se necesitan en nuestros centros cancerológicos, los hacen poco recomendables en nuestro medio. Similar tipo de equipo ha sido diseñado en Francia con el nombre de Curietrón en el cual el cambio es a control remoto pero por medios mecánicos manuales.[10]

La otra modalidad de carga diferida a control remoto ha sido desarrollada en diferentes tipos, por Waltzman, O'Connel y otros.[11-15]

Estos métodos utilizan fuentes radiactivas de muy alta actividad, de 0.5 a 5 curies y tienen un enfoque totalmente diferente de los métodos tradicionales de radiación intracavitaria con fuentes de baja actividad. El tiempo total de tratamiento puede ser de minutos en lugar de días, las pacientes son tratadas como externas y la aplicación no requiere anestesia. Se necesita un cuarto de tratamiento especialmente protegido, en donde se encuentra un contenedor de las fuentes. La introducción de los aplicadores se hace sin carga, ahí mismo se toman las radiografías de localización y posteriormente las fuentes son transferidas del contenedor al interior de los aplicadores en el paciente por un sistema automático electrónico, controlándose la operación desde fuera del cuarto de tratamiento. El radioisótopo usado es Cobalto 60, ya que con él se pueden obtener fuentes de pequeño tamaño con una alta actividad específica.

Estos métodos, a pesar de llevar ya algunos años en uso, especialmente en Inglaterra, Suecia y algunos sitios en los Estados Unidos de América, deben considerarse todavía en etapa experimental, y sus resultados deberán ser comparados a largo plazo con los excelentes obtenidos hasta ahora con los procedimientos tradicionales, usando fuentes radiactivas intracavitarias de baja intensidad y radiando continuamente por periodos largos. El nuevo parámetro de radiobiología que introduce el tratamiento en unos cuantos minutos, en lugar de la radiación conti-

nua por varios días, está todavía por evaluarse. Por otra parte el alto costo de las instalaciones necesarias, del equipo mismo y su mantenimiento, quizá no justifican por ahora la ventaja de no tener que internar a las pacientes por 48 ó 72 horas, como al usar los métodos convencionales.

La dosimetría de la radiación intracavitaria se ha refinado y en la actualidad es posible tener distribuciones isodósicas en cada caso individual por métodos manuales o por computadoras, lo que permite hacer una mejor asociación de la irradiación intracavitaria con la radiación externa. Sin embargo, el énfasis en la radiación intracavitaria en etapas tempranas del padecimiento y el uso de cargas diferidas permiten en la actualidad hacer aplicaciones muy estandarizadas y geométricamente muy satisfactorias, que hacen a los métodos sofisticados de dosimetría por computación, útiles, pero de ninguna manera indispensables.

En síntesis, los avances técnicos en la irradiación intracavitaria ginecológica, permiten en la actualidad tratamientos más precisos, más simplificados y reproducibles, con poca o ninguna irradiación al personal, con un más alto porcentaje de control tumoral local y con menos morbilidad.

Radiación externa o transcutánea

La irradiación con telecobalto o la de supervoltaje con aceleradores lineales o betatrones, es indispensable en la actualidad como complemento de la irradiación intracavitaria en las etapas tempranas y es la base principal del tratamiento en estadios más avanzados. Se han mejorado los índices de sobrevida a cinco años especialmente en etapas moderadamente avanzadas y la paliación de los casos muy extensos es más constante y con mínima morbilidad.[16]

En las etapas II y tempranas IV la tendencia al presente, es la de irradiar volúmenes más grandes en el abdomen incluyendo los ganglios preaórticos que están invadidos en más de un 30 por ciento en estas etapas, como lo han demostrado estudios quirúrgicos, *postmortem* y linfográficos.[16-18] Esta ampliación de los campos de irradiación ha dado un porcentaje un poco mayor de control tumoral en estas etapas [16, 19] a expensas, sin embargo, como era de esperarse, de una mayor morbilidad intestinal temprana o tardía; de particular importancia en nuestro medio, dada la alta frecuencia de colitis y enteritis crónicas parasitarias que disminuyen grandemente la tolerancia a la irradiación.

Como en la irradiación intracavitaria, es posible ahora tener distribución de radiación externa en cada caso particular por métodos gráficos manuales o por computadora, pudiéndose tener una mayor correlación dosimétrica de las dos modalidades terapéuticas.[19, 20]

Los estudios de radiobiología, tanto experimentales como clínicos han permitido desarrollar planes de tratamiento de radiación externa con diversos regímenes de adminsitración de radiación, ya sea modificando el número de sesiones semanales, como el tiempo total de tratamiento o dándose series interrumpidas "split coures". Aplicando los sistemas desarrollados por Cohen, Fowler, Ellis y otros, el radioterapeuta actual, puede escoger estos diversos regímenes en su departamento, ya sea con fines puramente económicos o de facilidades para tratar mayor volumen de enfermos o de adaptarse

a determinadas condiciones del paciente, utilizando tres sesiones por semana en lugar de las cinco o seis tradicionales.[21, 22] De igual manera pueden utilizarse los cursos interrumpidos para aumentar la tolerancia en casos avanzados.

En nuestro departamento hemos venido usando satisfactoriamente los conceptos de Ellis sobre "dosis equivalente única" (*nominal standard dose*) expresados en unidades "ret", para variar nuestros regímenes de radiación externa, establecer ocasionalmente cursos interrumpidos y tener un criterio de dosis por administrar en los casos que por alguna razón habían abandonado su tratamiento.[23]

Múltiples estudios clínicos comparativos y revisiones retrospectivas, han hecho que en la actualidad se tenga un mejor conocimiento y pueda prevenirse la morbilidad temprana o tardía producida por la irradiación del carcinoma cérvicouterino.[23-28] La cuidadosa dosimetría individual, el tratamiento previo de todas las parasitosis o alteraciones intestinales, la especial atención a otros padecimientos asociados y la cuidadosa atención del estado general de la paciente, han disminuido la morbilidad de una manera notable.[29] La estenosis vaginal tardía, de especial importancia en el caso de mujeres jóvenes puede preverse con dilataciones tempranas usando dilatadores [25] intravaginales, que la paciente usa por sí misma.

Los estudios de Soresen 1958, Zippin y col. en 1942 y más recientemente los de L. Campos, en Ann Arbor, 1974,[30, 31] sobre las perspectivas y esperanza de vida en las enfermas irradiadas, analizadas de 7 a 27 años después del tratamiento, demuestran que éstas no se disminuyen en relación a la población sana o las pacientes en etapa I tratadas quirúrgicamente. Se aclaran así las dudas surgidas hace unos años sobre la posibilidad que la irradiación de estas pacientes acortara estadísticamente su esperanza de vida y se produjera una mayor incidencia de leucemia, hechos de gran importancia particularmente en casos de mujeres jóvenes con cánceres en etapas tempranas I susceptibles de un tratamiento quirúrgico.[30, 32]

Asociaciones con otros medios terapéuticos

Aunque realizada ya en varios centros oncológicos nacionales, la asociación sistemática entre cirujano y radioterapeuta para decidir la mejor forma de tratamiento en cada caso particular de carcinoma cérvicouterino está lejos de ser una práctica sistemática y universal. La radioterapia a partir de las etapas Ia sigue siendo el tratamiento de elección, habiendo indicaciones quirúrgicas para las recidivas, los residuales o para el tratamiento simultáneo de patología ginecológica asociada al carcinoma. En los casos de adenocarcinoma del endocérvix, particularmente en las lesiones infiltrantes expansivas llamadas en "barril", la asociación de radioterapia con la cirugía en etapas operables parece ser un tratamiento mejor que la radioterapia sola.

En los poco comunes tumores mixtos mesodérmicos el grupo del hospital M.D. Anderson, de Houston [33] ha mostrado que en los casos tempranos el pronóstico es mejor con la asociación de radioterapia intracavitaria, externa y cirugía, que usando uno solo de los métodos.

La quimioterapia a la fecha no ha dado resultados constantes e importantes para considerar su uso sistemático asociado al tratamiento radiactivo, aun en los casos avanzados.

La radioterapia asociada a la oxigenación hiperbárica ha estado en estudio hace varios años. Su complejidad y costo, así como el hecho de que a la fecha los resultados no sólo no sean mejores sino en ocasiones con más morbilidad, no han hecho que el procedimiento se divulgue. A pesar de todo se siguen haciendo investigaciones al respecto en especial de asociación de oxigenación hiperbárica y el uso del Cathetron.[34]

El impacto que la inmunología tiene actualmente en la oncología experimental y clínica abre nuevas perspectivas al estudio de las condiciones inmunológicas de las pacientes con cáncer cérvicouterino y de la influencia que la radioterapia pueda tener en las mismas.

En el Instituto Nacional de Cancerología se están estudiando los perfiles inmunológicos de las pacientes con carcinoma cérvicouterino en distintos estadios clínicos sometidas a radioterapia, juzgando la respuesta inmunológica por medio de pruebas cutáneas con PPD y dinitroclorobenceno DNB. Más recientemente se han agregado estudios de laboratorio como son: la formación de rosetas, la transformación blástica de los linfocitos y la migración de macrófagos. En general el estudio se enfoca a evaluar la reacción celular tardía medida por linfocitos "T". La asociación de la radioterapia con la inmunoterapia, ya sea ésta activa inespecífica o específica, no entra todavía al uso clínico. Es un tema de estudio, sin embargo, la estimulación inespecífica ya sea con BCG u otros productos, durante y después del tratamiento radioterápico en pacientes de alto riesgo, como son las jóvenes con tumores indiferenciados o las que presentan una manifiesta inmunodepresión juzgada por los métodos antes mencionados. Sin haberse todavía tabulado y analizado estadísticamente los resultados, a la fecha se tiene la impresión que en los estadios avanzados hay una marcada inmunodepresión de la reacción celular tardía.

Son de interés los hallazgos de Plesnicar [34] de que los niveles de inmunoglobulinas IgG, IgA y IgM se encuentran elevadas en las etapas I, en relación a controles sanos y más bajas que éstos en las etapas III. Por otra parte se ha encontrado que la presencia de anticuerpos a células de la línea tipo Hela en cáncer cérvicouterino, antes o después de la irradiación puede ser un factor de buen pronóstico. Igualmente se ha estudiado la acción de la radiación sobre estos anticuerpos, Einhorn 1972.[36]

Carcinoma del endometrio

Con excepción de lesiones mínimas en etapas I, de la FIGO, la asociación de radioterapia seguida de cirugía en los casos operables, sigue siendo el tratamiento de elección.[38] El énfasis actual es en la radiación sistemática de la vagina, sitio más frecuente de recurrencia por metástasis linfáticas retrógradas. Las técnicas clásicas de empaque Heyman, o la de doble o triple tandem de Manchester, exponen al operador y al personal a una irradiación importante; las técnicas nuevas de Simon y Silverstones usando microesferas de Cesio 137 permite una aplicación sencilla, de tipo de carga diferida manual, que evita esta irradiación innecesaria. Por otra parte hay actualmente tendencia a utilizar radiación externa preoperatoria, seguida de cirugía.[37] En el Instituto Nacional de Cancerología se está estudiando la radiación total del contenido pélvico a

5 000 Rads con telecobalto, seguida de radiación de todo lo largo de la vagina con una aplicador cilíndrico de Radium o Cesio a una dosis de 4 500 a 5 000 Rads en la superficie de la mucosa. La histerectomía radical se practica tres semanas después.

En los casos tempranos inoperables, por razones médicas, la radioterapia puede lograr actualmente índices altos de sobrevivencia usando la radiación intracavitaria por cualesquiera de los métodos señalados. La presencia de metástasis lejanas en los estudios avanzados indica la asociación de los progestágenos a la irradiación.

Carcinoma del ovario

En este tipo de tumores la radioterapia juega un papel limitado y siempre como parte de un enfoque multidisciplinario, quirúrgico-radioquimioterápico. En las etapas muy iniciales: descubrimiento de malignidad en un quiste, la ruptura del mismo durante el tratamiento quirúrgico o la presencia de invasión local muy discreta, la radioterapia debe seguir a la cirugía. Las técnicas actuales permiten radiar todo el contenido abdominal y pélvico hasta el diafragma, a una dosis relativamente baja, tolerable, pero suficiente para destruir los posibles clonos celulares metastáticos. Las dosis en la pélvis se llevan después a 5 000 ó 5 500 Rads.[39] El grupo del M. D. Anderson utilizando supervoltaje ha aprovechado la antigua técnica de Manchester de radiación progresiva en bandas, "Moving Strip", para radiar todo el abdomen y tener una mayor tolerancia.[40]

En los casos en que los hallazgos quirúrgicos muestran lesiones más extensas, la radioterapia ha limitado su indicación, ya que en estos casos es preferible, en la actualidad, quitar la mayor parte del tumor por cirugía y emplear de inmediato la quimioterapia múltiple. La radioterapia puede ser útil ocasionalmente en la irradiación de masas residuales que den sintomatología.

Carcinoma primitivo de vagina

Al presente en la inmensa mayoría de los casos, el tratamiento es radioterápico, usando irradiación vaginal total con aplicadores tipo fálico, empleando Radium o de preferencia Cesio. Estos aplicadores pueden ser construidos para carga diferida manual o automática. En los residuales nodulares o en las metástasis vaginales, el uso de la radioterapia intersticial está indicado, preferentemente con las técnicas de Henschke o las de Pierquin, empleando alambre u horquillas de Iridium.[41]

Carcinoma de la vulva

En las etapas iniciales el tratamiento sigue siendo quirúrgico; en los inoperables o en las recurrencias locales la radioterapia puede ser un agente paliativo, en el primer caso utilizando radiación externa a base de electrones acelerados, y en el segundo con implantación intersticial de Radium o Cesio pero de preferencia con Iridium 192.

Carcinoma de uretra femenina

En las etapas I y III del tercio anterior de esta estructura en la actualidad se obtienen excelentes resultados con la radiación intersticial, utilizando agujas de Radium o de Cesio 137. Las técnicas de Pierquin

con Iridium radiactivo en forma de horquillas permiten una aplicación más precisa y menos molesta para la paciente.

Resumen

Los adelantos en la radioterapia de los cánceres ginecológicos han sido, por una parte, de orden técnico permitiendo una más amplia y mejor utilización de nuevas fuentes de radiación, una mejor dosimetría, que se traduce en un más constante control tumoral local y menor morbilidad. Por otra parte, los avances en radiobiología permiten distintos regímenes de fraccionamiento y quizá, en el futuro, sea posible sincronizar la radiación con las fases de los ciclos celulares más sensitivas a la radiación. La asociación con la cirugía en casos seleccionados y a la quimioterapia, en particular en el cáncer de ovario, ofrecen nuevas posibilidades de avance. Por último los estudios inmunológicos permitirán un mejor y más oportuno uso de la radiación en función del estado inmunológico de la paciente.

Entre nosotros, un gran adelanto se obtendrá cuando se adopte de una manera general en el país, un criterio multidisciplinario para la decisión y ejecución de la terapéutica de cada caso individual de cáncer ginecológico.

REFERENCIAS

1. Cohen, M.: *Choice of substitues for radium.* En: *Cancer of the uterus in developing areas.* Proceeding of a Conference in Rio de Janeiro, Brasil, 1973, pp. 156-166.
2. *Physical Aspects of Radioisotope Brachytherapy.* Technical Report No. 75. International Atomic Energy Agency. Viena, 1967.
3. Simon, N.; Silverstone, N. S. y Roach, L. C.: *An overview of afterloading in radiotherapy.* Editoral. Am. J. Roentgnol. *114*:649, 1972.
4. Simon, N.: *An inflatable system for intracavitary treatment of cancer of the uterine cervix.* The Mount Sinai J. of Medic. *39*:547, 1972.
5. Henschke, U.: *Afterloading applicator of radiation therapy of carcinoma of the uterus.* Radiology. *74*:834, 1960.
6. Suit, H. D.; Moore, E. B. y Fletcher, G.: *Modification of Fletcher ovoid system for afterloading using standardsized radium tubes.* Radiology. *81*:126, 1963.
7. Horwitz, H.: *Cesium 137 afterolading sistem for the treatment of the cervix.* En: *Afterloading in Radiotherapy.* Proceedings Conference in New York, 1971, pp. 244-250.
8. García-Sáinz, M.; Díaz-Perches, R.; Noriega-Limón, J. y Acosta-Ruiz, R.: *Estudio de la aplicación de material radiactivo intracavitaria, para el tratamiento del cáncer del cuello uterino. Experiencia en México.* Cancer of the uterus in developing countries. Proceedings of a Conference, de Río de Janeiro, Brasil, 1973, pp. 59-81.
9. Noriega-Limón, J.: *The status of afterloading in Latin America.* En: *Afterloading in Radiotherapy.* Proceedings of a Conference, Nueva York, 1971, pp. 83-89.
10. *Afterloading in Radiotherapy.* Proceedings of a Conference, Nueva York. Dept. of Health Education and Welfare, 1972.
11. O'Connell, H.: *The treatment of uterine carcinoma using the Cathetron Part I. Technique.* Brit. J. Radiol. *40*:882, 1967.
12. Henschke, U.; Hilaris, B. y Mahan, D.: *Intracavitary radiation therapy of cancer of the uterine cervix by remote afterloading withcycling sources.* Amer. J. Roentg. *96*:45, 1966.
13. Joslin, C. A.: *Radical and postoperative treatment of uterine cancer by intracavitary afterloading high intensity CO 60 sources.* En: *Modern Radiotherapy: Gynecological Cancer.* Butterworths, Londres, 1971.
14. Joslin, C. A.; Smith, C. W. y Mallik, A.: *The treatment of cervix cancer using high activity CO 60 sources.* Brit. J. Radiol. *45*:257, 1972.
15. Joslin, C. A.: *The Cathetron.* En: *Cancer of the uterus in developing countries.* Proceedings of a Conference, Río de Janeiro, Brasil, 1973, pp. 270-273.
16. Fletcher, G. y Rutledge, F.: *Extended field technic in the management of cancers of the uterine cervix.* Am. J. Roentgenol. *114*:116, 1972.
17. Terry, N. L.: *Value of lymphangiography in malignant diseases of the uterine cervix.* Radiology. *103*:175, 1972.
18. Alpetekin, Ucmakli y Booney, W.: *Exploratory laparatomy as routine pretreatment: Investigation in cancer of the cervix.* Radiology. *104*:371, 1972.
19. Collins, V. P.; Peterson, M.; Wall, J. y Janez, G.: *Study of anatomy and dosimetry in treatment of carcinoma of the uterus.* Am. J. Roentgenol. *114*:123, 1972.

20. Jones, J. C.: *Planning of treatment of gynecological cancer with combined intracavitary and external beam irradiation.* Brit. J. Radiol. *45*:684, 1972.
21. Marcial, V. A. y Bosch, A.: *Fractionation in radiation therapy of carcinoma of the uterine cervix: Results of a prospective study of 3 versus 5 fractions per week.* Frontiers of Radiation y Therapy and Oncology, 3 vols., Karger Basel, Nueva York, 1968, pp. 238-249.
22. Green, J. P.; Vaeth, J. y Lowy, R.: *Never on Sunday, Saturday or Wednesday.* En: *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology.* S. Karger, Basel and New York, 1968, vol. 3, pp. 229-237.
23. Ellis, F.: *Nominal standard dose and the ret.* Brit. J. Radiol. *44*:101, 1971.
24. Halpin, F. T.: *Critical points of failure of cancer of the cervix: Reapraisal.* Am. J. Obst. & Gynec. *114*:356, 1972.
25. VillaSanta, U.: *Complications of radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix.* Am. J. Obst. & Gynec. *114*:717, 1972.
26. Hartman, P. y Diddle, A. W.: *Vaginal stenosis following irradiation therapy for carcinoma of the cervix uterine.* Cancer. *30*:426, 1972.
27. Castro, B.: *Carcinoma of large intestine in patients irradiated for carcinoma of the cervix and uterus.* Cancer. *31*:45, 1973.
28. Mickal, A.; Torres, J. y Scholsser, J.: *Complications of therapy of the cervix.* Am. J. Obst. & Gynec. *112*:556, 1972.
29. Noriega-Limón, J.: *Algunos aspectos de la experiencia local del tratamiento del cáncer cérvicouterino.* Gac. Méd. Méx. *97*:431, 1967.
30. Zippin, C.; Bailar, J. y Kohn, H.: *Radiation therapy for cervical cancer: late effects on life span and leukemia incidence.* Cancer. *28*:937, 1971.
31. Campos, J. L.: *Long term survival in carcinoma of the cervix: a comparison of surgically an radiologically treated cases.* Brit. J. Radiol. *47*:112, 1974.
32. Morton, R. y VillaSanta, U.: *New cancers arising in 1 563 patients with carcinoma of the cervix treated by irradiation.* Am. J. Obst. & Gynec. *115*:462, 1973.
33. Disaia, P.; Castro, J. y Rutledge, F.: *Mixed mesodermal sarcoma of the uterus.* Am. J. Roentgenol. *117*:632, 1973.
34. Ward, A. J.; Stubbs, B. y Dixon, B.: *Carcinoma of the cervix: establishment of a hyperbaric oxigen trial associated with the use of the catheiron.* Brit. J. Radiol. *47*:319, 1974.
35. Plesnicar, S.: *Immunoglobulins in carcinoma of the uterine cervix.* Act. Radiolog. *2*:37, 1972.
36. Einhorn, N. y Johnson, J.: *Antibodies to a Hela cell, line in carcinoma of the cervix uterine. The effect of radiation therapy.* Acta Radiolog. *2*:83, 1972.
37. Del Regato, J. A. y Chabazian, C. M.: *External pelvic irradiation as preoperative surgical adjuvant in treatment of carcinoma of the endometrium.* Am. J. Roentgenol. *114*:106, 1972.
38. Beiler, D. C.; Schmutz, D. y O'Ruoke, R.: *Carcinoma of the endometrium radiation and surgery versus surgery alone.* Radiology. *102*: 139, 1972.
39. Pérez, C. y Bradfield, J.: *Radiation therapy in the treatment of carcinoma of the ovary.* Cancer. *29*:1027, 1972.
40. Delclos, L. y Quinlan, E. J.: *Malignant tumour of the ovary managed by postoperative megavoltaje irradiation.* Radiology. *93*:659, 1969.
41. Pierquin, B.: *Précis de Curietherapie.* Masson et Cie. París, 1964, pp. 267-272.

V OPERABILIDAD DE LOS CANCERES GINECOLOGICOS

Alfonso Alvarez Bravo *

El concepto de operabilidad de un cáncer no debe basarse únicamente en las posibilidades técnicas de extirpación del mismo, las cuales están condicionadas a la destreza del cirujano y a su agresividad, a menudo no justificable, sino que ha de tomarse en cuenta otros elementos y conceptos de gran importancia, de orden patológico, terapéutico, quirúrgico y de probables resultados, encaminados a formar un criterio específico en cada caso, acerca del beneficio real que pueda ofrecer a la paciente una intervención quirúrgica dada.

* Académico titular.

Para decidir la conveniencia de una operación, deben tomarse en cuenta los factores generales siguientes:

1. Puesto que disponemos en la actualidad de tres métodos terapéuticos esencialmente distintos para el tratamiento del cáncer —la radioterapia, la cirugía y la quimioterapia— debe determinarse en primer término, cuál de ellos debe preferirse de acuerdo con la naturaleza y sitio del cáncer, así como de las condiciones circunstanciales del caso, sin excluir, por supuesto, la conveniencia de un tratamiento combinado.

Este concepto permitirá alejar de la cirugía cánceres técnicamente extirpables que, sin embargo, se tratan mejor por otros medios, radiaciones o quimioterapia.

2. En igualdad de posibles resultados de la cirugía y la radioterapia, debe tomarse en cuenta la morbilidad derivada de uno u otro métodos, las facilidades del medio para llevar a cabo con propiedad una u otra terapéutica y las condiciones particulares del caso, patológicas, económicas y sociales.

3. Esta obliga al médico bien formado a mantenerse continua y perfectamente informado, sin prejuicios, de las posibilidades y progresos de ambos métodos terapéuticos a fin de aprovecharlos con honestidad y correcta indicación, teniendo como única mira el beneficio de las enfermas. El cirujano general, el ginecólogo y aun el especialista en oncología que no considere tener los conocimientos y experiencia necesarios para formular, en un caso dado, este juicio de tanta trascendencia, debe pedir la opinión de personas autorizadas y no basar sus indicaciones solamente en su pericia técnica, la cual siempre debe estar subordinada a criterios válidos.

4. Desde un punto de vista muy general deben aceptarse los siguientes criterios para formular indicaciones:

a) El tratamiento quirúrgico, asociado o no a la radioterapia y a veces a la quimioterapia, según el caso, es el método de elección en los carcinomas de la vulva, del endometrio y del ovario.

b) En los carcinomas de la vagina y del cuello uterino, el tratamiento más frecuentemente adecuado es la radioterapia. El tratamiento quirúrgico, sin embargo, puede estar indicado en algunos casos, según se verá más adelante.

c) La cirugía, asociada o no a la radioterapia, es el método de elección en el tratamiento de los sarcomas y de los melanomas malignos del aparato genital femenino.

d) Hasta hace pocos años el tratamiento del coriocarcinoma era predominantemente quirúrgico. Desde los trabajos de Hertz y col.[1, 2] el tratamiento básico es quimioterápico y las indicaciones para hacer histerectomía, según se indicará después, son muy reducidas.

Una vez decidida la conveniencia del tratamiento quirúrgico de acuerdo con los criterios generales antes enunciados, debe limitarse su aplicación sin olvidar nunca de tomar así mismo en consideración el estadio clínico evolutivo y las particularidades de cada caso, según se indica a continuación:

Carcinoma de la vulva

El tratamiento quirúrgico es el de elección y la operabilidad de este cáncer alcanza del 70 al 90 por ciento. Nuestro criterio para la selección del tratamiento se basa en los conceptos siguientes:

1. El carcinoma *in situ* puede tratarse simplemente por excisión local,

pero más frecuentemente requiere vulvectomía siemple.

2. Los casos de carcinoma invasor de la vulva, con infiltración difusa y amplia que se extiende más allá del tercio inferior de la vagina, con metástasis alejadas y adenopatía neoplásica ulcerada, hacen imposible o inútil la operación radical.
3. Los casos en estadio clínico I y II (clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) deben tratarse por vulvectomía radical con vaciamiento inguinal homolateral y estudio histológico transoperatorio de los ganglios inguinales extirpados. Si se demuestran metástasis inguinales homolaterales procede hacer linfadenectomía pélvica homolateral y vaciamiento inguinal contralateral. Debe hacerse también el estudio histológico transoperatorio de los ganglios inguinales contralaterales extirpados y, si se demuestra cáncer en ellos, debe hacerse también linfadenectomía pélvica contralateral.
4. En el carcinoma vestibular y en el clitoridiano debe planearse desde el principio la vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal y pélvica bilaterales.

Carcinoma primario de la vagina

Los resultados cada vez mejores de la radioterapia y la gran extensión que requieren las operaciones radicales para tratar estos casos, hacen que la cirugía esté raramente indicada. Sin embargo, la histerectomía radical con resección suficiente de vagina puede estar indicada en carcinomas vaginales de localización yuxtacervical en estadio I, en mujer joven. Este es con frecuencia el caso de los adenocarcinomas y de los mesometanefromas de la vagina sobre los que se ha llamado la atención recientemente.[3, 4, 5] El tratamiento quirúrgico se justifica además en la mujer joven, porque posteriormente a la cirugía radical puede restablecerse la función copuladora haciendo una neovagina, cosa que no es posible lograr después de la radioterapia. La operabilidad de los cánceres de la vagina es, pues, muy baja (5 a 10 por ciento).

Cuadro 1 Carcinoma cérvicouterino. Curación a cinco años

	Estadio I %	Estadios I a IV %
Cirugía abdominal (A) (selección mínima)	79	57.4
Cirugía abdominal (B) (selección más o menos rigurosa)	73–84	14–64
Cirugía vaginal y abdominal (C) (selección más o menos rigurosa)	72–82	54–63
Radioterapia (D) (selección mínima)	69–86	47–59
Radioterapia seguida de cirugía abdominal (E)	82	—

(A): Memorial Hospital y James Erving Hospital, Nueva York.
(B): Frankfort, Graz, Ljubljana, St. Louis.
(C): Amsterdam, Hannover, Jana, Wuppertal.
(D): Estocolmo, Copenhague, Manchester, Munich.
(E): Nueva Orleans (Ochsner Clinic).

Carcinoma del cuello uterino

El criterio de operabilidad de este cáncer, en nuestro servicio, es el siguiente:

1. El carcinoma *in situ* es siempre quirúrgico y puede requerir —según su extensión y la edad de la paciente— desde la simple conización del cuello uterino hasta la histerectomía total simple o ampliada (Te Linde). En la mujer joven que requiere histerectomía, conservamos los ovarios.
2. El carcinoma invasor del cuello uterino es motivo de controversia permanente entre radioterapeutas y cirujanos. Participamos de la opinión de Käeser [6] en el sentido de que la curación depende principalmente de la naturaleza y extensión del tumor, y secundariamente de las modalidades del tratamiento y de la experiencia y habilidad del terapeuta. Esto explica que los resultados del tratamiento según diversos métodos —radioterapia, cirugía y combinaciones— no difieran mayormente, como puede verse en el cuadro 1.

No obstante que los datos estadísticos, según lo dicho anteriormente, no son concluyentes en favor de uno u otro método, es indudable que al seleccionar el tratamiento de cada caso particular deben tomarse en cuenta los factores individuales que hacen más adecuado o conveniente uno u otro. No cabe duda, además, que en esta decisión influyen la formación y conceptos personales del médico tratante. El criterio adoptado por nuestro servicio es el siguiente:

a) El tratamiento quirúrgico está indicado en el carcinoma microinvasor (estadio Ia de la Clasificación Internacional de la F.I.G.O.). Aún se discute si en estos casos debe hacerse histerectomía radical o si basta la histerectomía total simple. De acuerdo con Navratil [7] pensamos que el uso sistemático de la conización permite ahora un diagnóstico adecuado de microinvasión de acuerdo con el concepto actual y que, por tanto, en el supuesto que se trate realmente de un carcinoma microinvasor sin invasión linfática ni vascular demostrable, basta la histerectomía total simple.

b) En el estadio Ib la histerectomía radical y la radioterapia dan resultados similares. En particular, en mujer joven con carcinoma en estadio Ib, es aconsejable [11] la cirugía radical conservando los ovarios.

c) El tratamiento quirúrgico puede estar indicado en adenocarcinomas resistentes a las radiaciones y en los casos en que por las condiciones locales no sea posible practicar un tratamiento radioterápico correcto.

d) La cirugía radical ha sido propuesta recientemente como complemento del tratamiento radioterápico. Los resultados de Stallworth y de Schneider en la Clínica Ochsner [8] con este método complementario, parecen ser mejores.

e) La evisceración pélvica propuesta por García-Noriega y Brunschwig ha cambiado el concepto de operabilidad de los cánceres avanzados y actualmente se acepta para los carcinomas en estadio IV, cuando han permanecido limitados a la pélvis verdadera y tienen discreta invasión parametrial, es decir, casos con invasión de vejiga o recto, con parametrios libres.

Carcinoma del cuerpo uterino

El tratamiento quirúrgico es aplicable a un alto porcentaje de carcinomas endometriales (75 a 94 por ciento). Este tratamiento es obligado cuando no hay contraindicaciones locales o generales para la intervención quirúrgica, pues los esfuerzos recientes de la escuela de Estocolmo [9] para lograr técnicas eficientes exclusiva-

mente con radiaciones, no han demostrado aún sus buenos resultados ni tienen aceptación general. Por otra parte, en la revisión de nuestros casos hemos encontrado cáncer residual en el útero después de la radioterapia en el 74 por ciento de los úteros extirpados seis semanas después.

En dos grupos simultáneos corridos a lo largo de 10 años en nuestro hospital, se obtuvieron mejores resultados con el tratamiento combinado —radium seguido de cirugía seis semanas después— que con cirugía sola.

Cuando el cáncer ha descendido al cuello uterino, toma la biología propia del cáncer del cuello y en estos casos debe preferirse la histerectomía radical; la misma operación radical debe hacerse cuando se demuestre invasión ganglionar.

Carcinoma de la trompa

En este cáncer infrecuente, la cirugía está indicada, salvo en los casos de gran extensión hacia la pared pélvica o al colon.

Carcinoma del ovario

Este es el único tipo de carcinoma pélvico femenino en que, aun cuando se considere avanzado, está indicada la intervención quirúrgica, tanto para comprobar la neoplasia y su extensión, como para reducir la masa tumoral cuando no puede extirparse radicalmente. La experiencia ha demostrado que aun en los casos de metástasis múltiples al peritoneo, epiplón e intestino, la extirpación del tumor primario o, al menos, la reducción de la masa neoplásica y la resección del epiplón mayor, ofrecen algún beneficio a la enferma reduciendo la posibilidad de formación de ascitis y mejorando los resultados de la radioterapia o quimioterapia postoperatorias. Por otra parte, se acepta en la actualidad que el epiplón mayor debe resecarse sistemáticamente, aun en los casos de carcinoma ovárico en estadio I.

Sarcomas del aparato genital

En este tipo de tumor, cualquiera que sea su localización, debe darse preferencia al tratamiento quirúrgico. Al juzgar la operabilidad de estos casos hay que tener presente que las operaciones planeadas deben ser de tipo radical y no cometer el error de hacer operaciones económicas aun cuando el tumor parezca circunscrito.

Coriocarcinoma

Ya se indicó anteriormente que el tratamiento moderno del coriocarcinoma es la quimioterapia. La histerectomía ha disminuido su importancia en el manejo de esta enfermedad trofoblástica, con ciertas excepciones.[9, 10] Cuando se contempla la conveneniencia de una histerectomía, ésta debe ser precedida por la quimioterapia para disminuir las posibilidades de diseminación embólica del tumor. Las indicaciones para la cirugía incluyen las siguientes:

1. Multípara añosa con mola hidatiforme.
2. Complicaciones, como hermorragia uterina, perforación del útero, sangrado intraperitoneal, etc.
3. Resistencia o toxicidad a la droga.
4. Ciertos casos en que la enfermedad parece confinada al útero y se considera que puede lograrse la erradicación de la enfermedad sin necesidad de una quimioterapia prolongada.

Para terminar es conveniente señalar que la operabilidad de los cánceres del

aparato genital femenino depende de los siguientes factores:

1. Que haya indicación quirúrgica de acuerdo con la naturaleza, localización y extensión de la neoplasia.
2. Que haya posibilidades técnicas de extirpación no sólo del tumor mismo sino del órgano en que se desarrolla, de los órganos y estructuras vecinas en que es habitual que se extienda y de los linfáticos correspondientes, salvo en los casos en que la experiencia ha demostrado que puede ser útil una operación incompleta paliativa.
3. Que no haya contraindicaciones quirúrgicas formales o que éstas puedan ser corregidas satisfactoriamente antes de la intervención.
4. Del entrenamiento y capacidad del cirujano para realizar las operaciones necesarias y de su juicio fundado y honesto para indicarlas.

REFERENCIAS

1. Hertz, R.; Ross, G. T. y Lipsett, M. B.: *Chemotherapy in women with trophoblastic disease: choriocarcinoma, chorioadenoma destruens and complicated hydatiform mole.* Ann. N. Y. Acad. Sci. *114*:881, 1964.
2. Hertz, R.; Ross, G. T. y Lipsett, M. B.: *Primary chemotherapy of nonmetastatic trophoblastic disease in women.* Am. J. Obstet. & Gynec. *86*:808, 1963.
3. Alvarez-Bravo, A.; Andrade, A. S. y Quiroz R.: *Un caso de adenocarcinoma primitivo de la vagina y embarazo.* Ginec. Obstet. Mex. *28*:379, 1970.
4. Nix, H. G. y Wright, H. L.: *Mesonephric adenocarcinoma of the vagina.* Am. J. Obstet. & Gynec. *99*:893, 1967.
5. Herbst, A. L. y Scully, R. E.: *Adenocarcinoma of the vagina in adolescence.* Cancer. *25*:745, 1970.
6. Käeser, O.: *Histerectomía abdominal radical para tratamiento del cáncer del cuello uterino.* En: *Actualidades en Ginecología y Obstetricia.* Ed. Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, México, 1971, p. 87.
7. Navratil, E.: *Diagnóstico y tratamiento del microcarcinoma del cuello del útero.* En: *Tratamiento del Cáncer del Cuello del Utero.* Ed. Salvat Editores, S. A., Barcelona, 1973, p. 15.
8. Schneider, G. T. y Weed, J. C.: *Tratamiento del carcinoma del cuello uterino en estadios I y II.* En: *Actualidades en Ginecología y Obstetricia.* Ed. Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, México, 1971, p. 97
9. Lewis, J. L.; Ketcham, A. S. y Hertz, R.: *Surgical intervention during chemotherapy of gestational trophoblastic disease.* Cancer. *19*: 1517, 1966.
10. Lewis, J. L.; Ketcham, A. S.; Hertig, A. T. y Ross, D. A.: *Treatment of trophoblastic disease.* Am. J. Obstet. & Gynec. *95*:710, 1966.
11. Webb, G. A.: *La importancia de la conservación de los ovarios en el tratamiento del carcinoma del cuello uterino mediante cirugía radical.* En: *Tratamiento del Cáncer del Cuello del Utero.* Ed. Salvat Editores, S. A. Barcelona, 1973, p. 73.

VI QUIMIOTERAPIA DEL CANCER GINECOLOGICO

JAIME G. DE LA GARZA SALAZAR *

Los tumores malignos que son beneficiados por la quimioterapia antineoplásica son:

1. Coriocarcinoma uterino
2. Adenocarcinoma de ovario
3. Adenocarcinoma del endometrio
4. Carcinoma epidermoide cérvicouterino.
   Mola invasora
   Mola hidatidiforme persistente

* Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro 1

Autor	No. de casos	Mejoría objetiva %	Mejoría subjetiva %	Meses
Smith, J. F. y col. 1967	150	19	31	3-24
Malkesian y col. Clínica Mayo, 1967	80	16.3	28	3-24
Solidoro y col. Lima, Perú	55	26	—	2-25
De la Garza y col. México, 1975	62	18	27	4-48

Cérvix

El carcinoma epidermoide cérvicouterino avanzado puede ser beneficiado por la quimioterapia en un 18 a 26 por ciento. Los informes de la literatura mencionan que con la utilización de 5 fluorouracilo se obtiene paliación muy importante en lo que respecta al dolor pélvico y lo mismo se menciona para la ciclofosfamida. En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional del I.M.S.S. se han estudiado 62 enfermas tratadas con una combinación de 5 fluorouracil y ciclofosfamida; la respuesta objetiva ha consistido en reducción de más de un 50 por ciento del volumen tumoral. En dos casos con metástasis pulmonares se observó desaparición de las lesiones y un caso más, que presentaba diseminación pélvica, se encontró sin evidencia de actividad tumoral y totalmente asintomática después de 4 años.

En general el 26 por ciento de las enfermas han sido beneficiadas en lo que respecta al aspecto subjetivo y sólo en 18 por ciento en lo que respecta a la evaluación objetiva.

Las dosis habitualmente utilizadas son: 5 fluorouracil, 500 mg.; ciclofosfamida, 200 mg. en aplicación intravenosa diaria, durante cinco días, y repitiendo el tratamiento cada dos semanas.

Se aprecia cierto grado de toxicidad en el 24 por ciento de los casos, principalmente manifestada por leucopenia, náusea y vómito.

Es opinión general que se justifica intentar la quimioterapia en casos avanzados y en aquellos en que exista dolor importante o síntomas respiratorios (cuadro 1).

Endometrio

En 1961 Kelley y Bayer informaron por primera vez de resultados positivos con el uso de agentes progestacionales en el adenocarcinoma avanzado del endometrio. Se observaban regresiones objetivas en el 32 por ciento de los casos con duración

Cuadro 2 Agentes progestacionales utilizados en adenocarcinoma de endometrio

Droga	Dosis	Vía
Delalutina 17 alfa-hidroxiprogesterona-N-caproato	1 000 mg. dos × sem. pulmón-óseo 1 500 mg. dos × sem. pélvicas-intrabdominales	I.M.
Provera 17-alfa hidroxi-6-alfa-metilacetato de progesterona	400 – 800 mg. × sem. 400 – 800 mg. diario	I.M. Bucal
Farlutal Medroxiprogesterona	1 500 mg. × semana	I.M.

Cuadro 3

Droga	Dosis	Toxicidad
Alkeran	1 mg. × Kg. × 4 días. Dosis total, para repetirla cada mes	
Endoxan	Dosis total, 2 g. IV en 4 días Dos semanas después, administr. bucal 50 a 100 mg. por día	Leucopenia Trombocitopenia Náusea Vómito
Thio-tepa	15 mg. IV × 5 días; después de dos semanas dosis 15 mg. cada 5 días	Alopecia Cistitis Hemorragias

de 9 meses a 5 años, datos que posteriormente han ratificado diferentes autores.

La respuesta objetiva es vista más frecuentemente en tumores de evolución lenta, bien diferenciados histológicamente y cuando existen metástasis pulmonares.

La dosis de 17 caproato hidroxiprogesterona es de 500 mg. por vía intramuscular, tres veces por semana. Cuando se utiliza la dosis correcta se espera de un 30 a 50 por ciento de resultados favorables; la toxicidad a esta hormona es mínima. La quimioterapia no hormonal ofrece muy poco beneficio (cuadro 2).

Para otros tumores menos frecuentes del endometrio se utilizan distintos agentes quimioterápicos: en el adenocantoma se aconseja la thiotepa; para los leiomiosarcomas y los linfosarcomas lo mejor es la combinación conocida con las siglas COPA (ciclofosfamida, oncovín, prednisona y adriblastina); para los tumores mesodérmicos mixtos, la combinación PEBA (prednisona, endoxán, bleomicina y adriablastina).

Ovario

Desde 1950, utilizando la mostaza nitrogenada se reportaron resultados muy satisfactorios en el cáncer avanzado del ovario principalmente en el adenocarcinoma papilar seroso. Esto despertó el interés para investigar nuevos compuestos de este tipo de agentes alquilantes tales como el clorambucil, la ciclofosfamida, la thiotepa, y el alkeran. En la actualidad el preferido es este último por la comodidad de administrarse por vía bucal, con un efecto benéfico igual al de los otros y con menos toxicidad tanto hematológica como gastrointestinal. Las formas de administración, dosis y frecuencia, se pueden ver en el cuadro 3.

La respuesta favorable, en nuestra experiencia, se encuentra en el 50 por ciento de los casos. En 1972 se estudiaron 50 casos en el Hospital de Oncología, y los resultados fueron muy satisfactorios, tal como puede apreciarse en el cuadro 4.

Se entiende por respuesta excelente aquella en que desaparecen todos los datos clínicos y radiológicos de actividad tumoral durante un periodo de más de 5

Cuadro 4 Quimioterapia en cáncer del ovario

Respuesta	No. de casos	%
Excelente	5	10
Buena	15	30
Favorable	5	10
Nula	25	50

Cuadro 5 Cáncer del ovario

	No. de casos	Respuesta favorable * %
Agentes alquilantes		
Mostaza nitrogenada	42	29
Clorambucil	512	47
Thio-Tepa	360	42
Ciclofosfamida	165	42
Antimetabolitos		
5 fluorouracil	172	16
Methotrexate	16	25

* Disminución de más de 50 por ciento de tumor.

años. Respuesta buena es la que obtiene reducción de más de 50 por ciento del volumen de todo el tejido tumoral y la favorable cuando hay menos del 50 por ciento. Es definitivo que en los casos avanzados se obtienen a menudo respuestas muy importantes por lo que se justifica intentar siempre este método terapéutico. En el cuadro 5 se concentran datos obtenidos de la literatura médica.

Actualmente está siendo utilizada la quimioterapia en forma profiláctica para las enfermas que han sido tratadas quirúrgicamente en forma radical y en las que no existe evidencia de actividad tumoral; y también en las enfermas que, durante el acto quirúrgico, sufrieron ruptura del quiste. La droga utilizada es el Alkeran en ciclos mensuales, siendo la tolerancia excelente sobre todo por la facilidad y comodidad de la administración bucal; este esquema se lleva a cabo durante 12 meses.

Enfermedad del trofoblasto maligno

Los tumores trofloblásticos (mola hidatidiforme, corioadenoma *destruens* y coriocarcinoma) pueden ser curados en la mayoría de las enfermas con el uso de drogas antineoplásicas. Esto ha sido demostrado por medio de una extensa aplicación en múltiples centros médicos en el mundo y en nuestra propia experiencia.

Los métodos terapéuticos de los tumores trofoblásticos han cambiado radicalmente en los últimos años; anteriormente el tratamiento consistía en histerectomía cuando no había metástasis. En caso de que sí existieran metástasis después de la extirpación del útero se irradiaban las metástasis o se practicaba excisión de ellas.

En 1956 Li, Hertz y Spencer informaron que el methotrexate había producido remisión de metástasis pulmonares en tres enfermas con diagnóstico de coriocarcinoma uterino. Más adelante, Hertz publicó un informe de 98 enfermas con coriocarcinoma uterino metastático que recibieron methotrexate, en el que obtuvo respuesta favorable en 46 casos con regresión total de la actividad tumoral que duró más de 7 años.

En el Hospital de Oncología se han tratado más de 80 casos de coriocarcinoma uterino metastático, y en el 72 por ciento de los casos la sobrevida ha sido de más de 12 años. La dosis de methotrexate que se ha empleado es en general inferior a la señalada por Li y col. pero la respuesta es la misma y la toxicidad mínima.

Antes de la era de la quimioterapia la sobrevida a 5 años de las enfermas con coriocarcinoma localizado era del 10 a 14 por ciento y solamente de 6 por ciento cuando había metástasis. Actualmente la sobrevida a 5 años es del 70 a 88 por ciento del total de pacientes en quienes se hace dicho diagnóstico.

De acuerdo con la experiencia acumulada en nuestro hospital se han estableci-

Cuadro 6 Quimioterapia del coriocarcinoma

Droga	Dosis	Vía	Toxicidad
Methotrexate (tres diferentes métodos de acuerdo al sitio de metástasis)	0.4 mg. × Kg. × 4 días, cada 2 semanas	I.M. I.V.	Náusea Vómito
	0.6 mg. × Kg. 2 × semana	I.M. I.V.	Diarrea Estomatitis
	5 mg. × 5 × 5	Bucal	Leucopenia
Actinomicina D	0.5 mg. × día × 5 días, cada 2 semanas	I.V.	Trombocitopenia

do ciertas normas para indicar la quimioterapia:

1. Tener diagnóstico histológico de enfermedad del trofoblasto, o

2. Que exista evidencia clínico-radiológica de actividad tumoral sin diagnóstico histológico, pero con elevación de los títulos de gonadotrofina coriónica.

3. Paciente con mola hidatidiforme, con persistencia de sangrado vaginal o de títulos elevados de gonadotrofina coriónica, cuatro semanas después del legrado uterino.

4. Enferma joven con deseos de tener hijos y diagnóstico de coriocarcinoma uterino sin metástasis.

Las enfermas mayores de 35 años, multíparas, sin deseos de tener hijos, con diagnóstico de coriocarcinoma uterino sin metástasis y sin contraindicación quirúrgica, deben someterse a histerectomía. El esquema de tratamiento se puede ver en el cuadro 6.

Habitualmente el methotrexate es la droga de elección para iniciar el tratamiento, pero cuando no hay respuesta se recurre a la actinomicina D.

El tratamiento debe suspenderse inmediatamente que aparezca cualquiera de estos síntomas, o signos: diarrea con cuatro o más evacuaciones en 24 horas; estomatitis, vómitos persistentes aun con el uso de antieméticos, leucopenia menor de 3 000 por milímetro cúbico, o trombocitopenia menor de 100 000.

El criterio para suspender la quimioterapia y considerar a la enferma curada es: títulos de gonadotrofina coriónica negativos durante tres semanas consecutivas; dasaparición de metástasis en la pélvis o las intra-abdominales; desaparición radiológica de las metástasis pulmonares. Es conveniente continuar cada 2-3 meses haciendo radiografías y titulando la gonadotrofina coriónica durante el primer año.

Es importante mencionar la gran variabilidad en el curso clínico de estos tumores, ya que existe un cierto número de casos en que se observan regresiones espontáneas, lo que dificulta la evaluación exacta de la quimioterapia, sin embargo, es indiscutible que las enfermas con este tipo de tumores han logrado una sobrevida mayor desde el inicio de este método terapéutico.

Es digno de mencionar por último que existe una droga antineoplásica de reciente adquisición, se trata de un antibiótico de origen italiano, la adriamicina que hemos utilizado principalmente en leiomiosarcoma uterino con excelentes resultados; otros centros médicos han obtenido así mismo respuestas muy favorables en el cáncer del endometrio.

LUCHA CONTRA LA TUBERCULOSIS

He aquí, señores, lo que vengo á proponer: *que instruyamos á todo el mundo sobre la trasmisión de la tuberculosis, sobre, la posibilidad de evitarla y de curarla.*

Si logramos que cada hombre esté profundamente penetrado de estos conocimientos, tendremos en cada uno un auxiliar de nuestra empresa.

Me diréis que no todos los hombres que están convencidos de la utilidad de determinada práctica tienen la energía suficiente para obrar de conformidad con esa convicción. Es cierto. Pero si logramos que unos cuantos de los convencidos obren de acuerdo con su convicción, á esos los salvaremos de la tuberculosis.

Es preciso no olvidar que cada hombre que lleguemos a salvar, porque le hayamos convencido de los medios de hacerlo, es una unidad salvada. (Eduardo Liceaga: *El combate contra la Tuberculosis.* Gac. Méd. Méx. Tomo II, Tercera Serie, No. 5, pág. 153-163, 1907.)