Trabajos Originales

CÁNCER CERVICOUTERINO Y EMBARAZO: EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER*

Paola Castro C.¹, Roberto Yazigi I.², Sebastián Prado N.¹, Jaime Garrido B.¹, Marcelo González V.¹

¹Departamento de Ginecología Oncológica, Instituto Nacional del Cáncer. ²Departamento Ginecología Oncológica, Clínica Las Condes

RESUMEN

Se presenta la experiencia en el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino concomitante con embarazo, ingresadas al Instituto Nacional del Cáncer entre los años 1982 y 2004. Se estudiaron las fichas clínicas de 48 pacientes; evaluando edad, paridad, estadio clínico al momento del diagnóstico, tratamiento y resultados. La sobrevida se analizó según Kaplan-Meier con una mediana de seguimiento de 66 meses. A diferencia de las casuísticas de países desarrollados, el embarazo si se asoció a un peor pronóstico del cáncer cervicouterino, especialmente en los estadios curables de la enfermedad.

PALABRAS CLAVES: *Cáncer cervicouterino y embarazo*

SUMMARY

We report our experience in the management of patients with diagnosis of cervical cancer during pregnancy from 1984 to 2004 at the National Cancer Institute of Santiago, Chile. Clinical reports of 48 patients were recluded. Age, parity, clinical stage, treatment and results were evaluated. Survival was analyzed according to Kaplan-Meier; median follow up was 66 months. In comparison with publications of developed countries, pregnancy was associated with a worse prognosis, especially in curable stages.

KEY WORDS: *Uterine cervix carcinoma and pregnancy*

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de cuello uterino es el cáncer más frecuentemente diagnosticado durante el embarazo, con incidencias que según la población estudiada, van de 1 en 1.200 a 1 en 10.000 embarazos (1, 2, 3). En una serie de 1.675 pacientes, publicada en 1982 en Estados Unidos, mostró que 1 de 34 casos de cáncer cérvico uterino era diagnosticado durante el embarazo (4). Actualmente en ese país, entre 1 y 3% de los casos se

diagnostican en el embarazo (5). Desde esa fecha hasta hoy se han logrado avances en el tratamiento del cáncer cérvico uterino, sin embargo, tanto la paciente embarazada como el equipo médico siguen enfrentando dilemas de manejo para cada caso en particular.

Según lo revisado en la literatura, no existe evidencia de que la sobrevida sea diferente cuando se compara con la de pacientes sin embarazo de la misma edad, estadio y tipo histológico (2, 5, 6, 7). La cirugía y/o radioterapia son los tratamien-

*Trabajo leído en la sesión del 21 de septiembre de 2004 de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología.

tos de elección, ambos incompatibles con viabilidad fetal. Actualmente las pacientes embarazadas son mejor y más frecuentemente controladas, sumado a una mayor cobertura del examen de Papanicolaou (66%, Unidad de Cáncer Minsal, 2003) lo que ha permitido realizar el diagnóstico de cáncer en estadios más precoces. Esto ha llevado a plantear a algunos autores que en los casos diagnosticados en estadio I, posponer el tratamiento hasta alcanzar viabilidad fetal (28-30 semanas), para iniciar la terapia de la madre, esto no parece influir en el pronóstico de la paciente y de su hijo (1, 5, 6, 8). Lo que discrepa a lo publicado por otro autor, que ha calculado una reducción del 5 % en la sobrevida materna por cada mes que se pospone el tratamiento a partir del 2° trimestre de embarazo (9).

No existen datos sobre la incidencia de cáncer de cuello uterino en embarazadas chilenas, pero según lo publicado en series extranjeras, un médico obstetra debiera encontrarse con un caso cada 10 años, y en un centro oncológico de derivación, se debiera tratar a lo menos un caso por año, lo que genera un número no insignificante de casos (4).

El objetivo de esta comunicación es presentar la experiencia de cáncer cérvico uterino diagnosticado durante el embarazo en pacientes tratadas en el Instituto Nacional del Cáncer.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron las fichas clínicas de las pacientes tratadas en el Instituto Nacional del Cáncer desde marzo de 1982 a marzo de 2004 con diagnóstico de cáncer de cuello uterino concomitante con embarazo. Se incluyeron también los casos de pacientes diagnosticadas dentro de los 6 meses post parto.

Desde su ingreso y en los controles posteriores fueron evaluadas en conjunto por oncólogos médicos, radioterapeutas y ginecólogos oncólogos, en el Comité de Ginecología Oncológica. Tomando en cuenta los deseos de la paciente, según el estadio clínico se decidía la conducta y tratamiento a seguir, lo que posteriormente era evaluado por el Comité de Ética.

Se recopilaron datos sobre la edad, paridad y procedencia de la paciente, motivo de consulta y fecha del diagnóstico, tipo histológico, progresión del volumen tumoral durante el embarazo y tratamiento realizado. Se evaluaron también las complicaciones de la cirugía y tratamiento radiante. La sobrevida de las pacientes se analizó con la curva de Kaplan-Meier con una mediana de seguimiento

de 66 meses. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa computacional EPI INFO 2002.

RESULTADOS

De un total de 48 pacientes evaluadas en comité de Ginecología Oncológica derivadas para evaluación y manejo al Instituto, 24 fueron derivadas de otros centros en Santiago y 24 provenían de Regiones VI, VII, VIII y IX.

El promedio de edad fue de 35 años, con una mediana de 4 partos por paciente.

La distribución de los estadios se describe en la Tabla I.

En 42 la histología del tumor correspondía a un carcinoma de células escamosas (88%), 5 a un adenocarcinoma (10%) y una paciente presentaba un carcinoma escamoso mal diferenciado asociado a un adenocarcinoma. Siete pacientes debieron ser excluidas para el resto del análisis; 2 por estar en espera de tratamiento y 5 por no acudir o completar el tratamiento indicado.

Para el análisis, las 41 pacientes tratadas en el Instituto Nacional del Cáncer se dividieron en 2 grupos: GRUPO 1: tratadas durante el embarazo y GRUPO 2: tratadas una vez resuelto el embarazo

GRUPO 1. Seis pacientes (15%) se trataron durante el embarazo, 5 de ellas diagnosticadas en el primer trimestre y 1 en el segundo (16 semanas). 5 se diagnosticaron en estadio IB1, 1 en estadio IB2. Cuatro pacientes fueron tratadas con histerectomía radical y linfadenectomía pelviana, una requirió braquiterapia post operatoria por bordes cercanos. Dos recibieron radioterapia exclusiva a pelvis (45 Gy en 25 fracciones) más braquiterapia (hasta completar 75-80 Gy al punto A), y de ellas una debió completar tratamiento con una histerectomía radical modificada cuya biopsia resultó negativa para tumor. No se describen complicaciones intra o post operatorias importantes. Se describen complicaciones leves por radioterapia.

Tabla I
DISTRIBUCIÓN SEGÚN ESTADIO CLÍNICO
DEL TOTAL DE LAS PACIENTES

Estadio	n
I	30
II	9
III	7
IV	2
Total	48

Tabla II

GRUPO 2, DISTRIBUCIÓN SEGÚN ESTADÍO CLÍNICO Y MOMENTO DEL EMBARAZO AL DIAGNÓSTICO

Estadio	Diagnóstico en 1° trimestre	Diagnóstico en 2° trimestre	Diagnóstico en 3° trimestre	Diagnóstico en cesárea o postparto	n
I	9	2	2	6	19
II	4	2	0	3	9
III	1	1	1	2	5
IV	0	2	0	0	2
Total	14	7	3	11	35

pia. La mediana de la latencia entre diagnóstico y tratamiento fue de 10 semanas con una desviación estándar de $\pm 4,7$ semanas. La sobrevida según la curva Kaplan Meier a 60 y 120 meses de seguimiento para éste grupo de pacientes fue 83%.

GRUPO 2. De un total de 35 pacientes evaluadas, 8 tienen el antecedente de haberse embarazado después del diagnóstico de cáncer cérvico uterino. En la Tabla II se muestra la distribución por estadio al momento del diagnóstico del embarazo. Con respecto a la resolución del embarazo, 6 pacientes abortaron entre las 15 y las 28 semanas. En las 29 pacientes restantes el embarazo se resolvió por cesárea entre las 34 y 38 semanas. La mediana de la latencia entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento fue 21 semanas, con una desviación estándar de ± 22 semanas, con un mínimo de 1 semana y un máximo de 104. Este último caso se trata de una paciente de 48 años, derivada de Copiapó, multipara de 5, en la que se diagnosticó cáncer cérvico uterino en estadio IIB mientras cursaba un embarazo de 8 semanas; por temor al tratamiento (según lo descrito en la ficha) no acudió a controles hasta que presentó síntomas (etapa IV) casi 2 años después de hecho el diagnóstico. De las pacientes en estadio I, 1 paciente se trató con histerectomía simple por diagnóstico de IA1; 6 fueron tratadas con histerectomía radical más linfadenectomía pelviana durante la cesárea, y de ellas 2 recibieron radioterapia complementaria por invasión estromal profunda (borde a serosa < 3 mm). Trece recibieron radioterapia a pelvis, 45-50,4 Gy en 25 o 28 fracciones más braquiterapia hasta completar 75-80 Gy al punto A. Dos debieron completar tratamiento con histerectomía radical modificada por respuesta clínica insuficiente a la radioterapia (biopsias postoperatorias sin tumor). No se describen complicaciones por los tratamientos efectuados. La sobrevida de las pacientes en estadio I tratadas a 60 y

120 meses de seguimiento fue de 66 y 56% respectivamente. Las pacientes en estadio II presentaron una sobrevida de 16% a los 55 meses de seguimiento, y las pacientes en estadio III y IV de 0% antes de los 15 meses de seguimiento. Utilizando la curva de sobrevida de Kaplan Meier con el test de Wilcoxon (Figura 1), o utilizando el Riesgo Proporcional de Cox (Figura 2), se observa una tendencia de mejor sobrevida de las pacientes en estadio I tratadas durante el embarazo vs las tratadas después del embarazo, 87 % y 82 % a 60 y 120 meses, vs 66 % y 56 % ($p = 0,3$; Cox). Durante las reuniones de comité, en 17 pacientes se pudo evaluar la evolución durante el embarazo del tamaño tumoral con el examen clínico; en sólo 4 de las pacientes no se constató un aumento del tamaño tumoral y/o un cambio en el estadio.

DISCUSIÓN

En el Instituto Nacional del Cáncer ingresan un promedio de 2 pacientes al año con diagnóstico

Figura 1. Curva de sobrevida de Kaplan Meier (Wilcoxon; $p=0,28$).

Figura 2. Riesgo proporcional de Cox ($p=0,3$).

de cáncer de cuello uterino y embarazo. Progresivamente se ha observado un aumento en el porcentaje de pacientes en estadios más avanzados de la enfermedad a través de los años. Lo anterior podría explicarse por el aumento de la subespecialización en el área de la ginecología oncológica que ha permitido tratar quirúrgicamente a las pacientes en sus hospitales de origen, derivándose sólo los casos en los que se requiera tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia.

Los resultados con respecto a la edad, paridad e histología, son comparables a las series publicadas por otros autores (1, 4, 7, 10). El 63% de las pacientes se encontraban en estadios I de la enfermedad, resultados también comparables a los publicados en otras series. Esto permite tratar pacientes en etapas curables de la enfermedad, punto que adquiere especial importancia cuando se trata de pacientes que en promedio tienen 35 años.

Analizando sólo los datos de las pacientes tratadas en estadio I, no existe una diferencia significativa entre las tratadas durante el embarazo y las tratadas post parto. Sin embargo, se observa una tendencia a un peor pronóstico de las pacientes tratadas post embarazo (82% vs. 56%). Lo anterior se contradice con lo publicado durante los últimos años en la literatura (7, 8, 11, 12, 13, 14), donde la espera en estadios precoces de la resolución del parto, no parece influir en la supervivencia materna. Sin embargo, en las series revisadas, cuando analizamos la latencia en semanas entre el diagnóstico y el tratamiento, éstas excepcionalmente sobrepasan las 20 semanas.

Los tratamientos quirúrgicos y de radioterapia no se asociaron a mayor incidencia de complica-

ciones en las pacientes tratadas durante el embarazo, lo que es comparable a lo publicado (7, 14, 15, 16).

No existen datos suficientes con respecto a la espera de tratamiento en pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad (III-IV), sin embargo, la supervivencia a 5 años de seguimiento es mala para pacientes tratadas durante el embarazo como para las tratadas post parto. Hacker y cols. (4), recopilan los datos de 326 pacientes en estadio III-IV, tratadas durante el embarazo, con supervivencia a 5 años de 16%. No muestran datos de pacientes donde el tratamiento se haya pospuesto en espera de la resolución del embarazo. Jones y cols. (1), no encuentran diferencia entre las pacientes tratadas durante el embarazo vs las tratadas postparto, sin embargo, los resultados se basan en un número reducido de casos (8 pacientes vs. 3 pacientes) donde difícilmente se puede sacar una conclusión. Lo anterior sumado a una latencia mayor a la deseable, explica la mala supervivencia de las pacientes en nuestra serie.

Otros autores han reportado su experiencia con quimioterapia neoadyuvante en estadios localmente avanzados durante el 2° y 3° trimestre del embarazo, sin embargo, se trata de casos clínicos y se requiere mayor evidencia para proponerlo como una alternativa terapéutica (17, 18).

La asociación del embarazo al cáncer de cuello uterino hace aún más difícil una acertada estadificación clínica. La precisión en la identificación de la extensión tumoral es aún más difícil debido a que la induración y/o nodulación en la base de los parametrios, característico del compromiso tumoral, se hace menos prominente durante el embarazo, generando en muchos casos una subestimación de la extensión tumoral (19). En estos casos, especialmente se hace necesario un examen de resonancia nuclear para objetivar y mejorar la estadificación clínica.

Desde hace 20 años se ha publicado que el embarazo no parece influir en el pronóstico del cáncer de cuello uterino (20). Sin embargo, al igual que en otra serie latinoamericana (21), en nuestra casuística, que proviene de un país en vías de desarrollo, sí se asocia a un peor pronóstico. No se puede explicar por una relación causal, pero lo que sin lugar a dudas influye, es la latencia o demora que tiene el tratamiento en estas pacientes. Las causas son varias, entre ellas problemas burocráticos de coordinación y derivación entre Servicios de Salud.

La falta de Servicios de Radioterapia suficientes en el sistema público, para cubrir la demanda

nacional del tratamiento de la patología oncológica general en población beneficiaria; complicaciones del puerperio, problemas domésticos, socioculturales y económicos, dificultan que la paciente tenga acceso a un tratamiento oportuno o que incluso llegue a tratarse. Cinco pacientes (10%) no se trataron, 3 de las cuales se encontraban en estadio I al momento del diagnóstico. Todo lo anterior hace dar seria consideración al hecho de que lo publicado en la literatura mundial no es extrapolable a nuestra realidad.

Como médicos debemos asumir el rol que nos corresponde y mejorar dentro de lo posible la atención a éstas pacientes. Darse el tiempo necesario, para educarlas y orientarlas, asumiendo la responsabilidad de lo que significa diagnosticar un cáncer potencialmente curable en una paciente joven (8 pacientes podrían haber recibido en forma oportuna un tratamiento curativo si se les hubiera educado en como y porqué evitar el embarazo).

CONCLUSIÓN

En los distintos centros, desde el diagnóstico a su derivación, desde la evaluación por el comité de ética hasta el tratamiento final, debería estar normada una forma particular de manejo. Con tiempos limitados de espera, contando además con una red social de apoyo que permita a la madre y el recién nacido ser acogidos y manejados en conjunto, ya que a diferencia de los otros casos de pacientes con cáncer, son dos individuos los que deben ser tratados. Sólo habiendo logrado estos simples objetivos, se puede ofrecer en forma responsable la posibilidad de tratar una vez resuelto el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones WB, Shingleton HM, Russell A, Fremgen AM, Clive RE, Winchester DP. Cervical carcinoma and pregnancy. *Cancer* 1996; 77(8): 1479-1487.
2. Eitam R, Abu-Rustum NR. Management of cervical carcinoma diagnosed during pregnancy. *Prim Care Update Ob/Gyn* 2003; 10: 196-200.
3. Oduncu FS, Phil MA, Kimmig R. Cancer in pregnancy: maternal-fetal conflict. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 133-146.
4. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Charles EH, Savage EW, Moore JG. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 59(6): 735-740.
5. Method MW, Brost BC. Management of cervical cancer in pregnancy. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 251-260.
6. Van der Vange N, Weverling GJ, Ketting BW, Ankum WM, Samlal R, Lammes FB. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a Matched Cohort Study. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 1022-1026.
7. Sood AK, Sorosky JI, Krogman S, Anderson B, Benda J, Buller RE. Surgical management of cervical cancer complicating pregnancy: a case control study. *Gynecol Oncol* 1996; 63(3): 294-8.
8. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: Outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 185-189.
9. Bokhman JV, Bakhidze EV, Ourmancheeva AF. Fertility, pregnancy and cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 14 -18
10. Hopkins MP, Morley GW. The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 9-13.
11. Duggan B, Mudderspach LI, Roman LD, Curtin JP, Gerrit d'Ablaing III, Morrow CP. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 598-602.
12. Sood AK, Sorosky JI. Invasive cervical cancer complicating pregnancy. How to manage the dilemma. *Obstet Gynecol* 1998; 25(2): 343-51.
13. Sorosky JI, Cherouny PH, Podezaski ES. Stage IB cervical carcinoma in pregnancy: Awaiting fetal maturity. *J Gynecol Tech* 1996; 2: 155-158.
14. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Krogman S, Anderson B, Buller RE. Radiotherapeutic management of cervical carcinoma that complicates pregnancy. *Cancer* 1997; 80(6): 1073-78.
15. Bradley JM, Montz FJ. Invasive cervical cancer complicating intrauterine pregnancy: Treatment with radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 199-203.
16. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Anderson B, Buller RE, Niebyl J. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol* 2000; 95(6): 832-38.
17. Tewari K, Cappucini F, Gambino A, Kolhler MF, Pecorelli S, DiSaia PJ. Neoadjuvant chemotherapy in treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy. *Cancer* 1998; 82(8): 1529-34.
18. Marana HR, De Andrade JM, Da Silva Mathes, Duarte G, Da Cunha SP, Bighetti S. Chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer and pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 80(2): 272-274.
19. Yazigi R, Cunningham G. *Cancer and Pregnancy*. Williams Obstetrics (Supplement 4) 1990. Eight edition.
20. Nazzari O. Cáncer cervicouterino y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67(1): 66-68.
21. Novoa A, Padilla ME, Bacellis CC. Cervix cancer and pregnancy. Experience of 5 years at the Gynecology-Obstetrics Hospital No.3, CM. La Raza from the Mexican Institute of Social Security. *Ginecología y Obstetricia de México* 1999; 67: 565-570.