



UNIVERSIDAD DEL SURESTE LICENCIATURA EN MEDICINA HUMANA

**MATERIA:
MEDICINA INTERNA
CÁNCER CERVICO UTERINO**

**DOCENTE:
DR. EDUARDO ZEVADUA.**

**ALUMNO:
DIEGO LISANDRO GÓMEZ TOVAR.**

**TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS
CHIAPAS A; 29 DE NOVIEMBRE DE 2021**

Medicina interna

Cáncer Cervicouterino

1) Definición

Es el crecimiento anormal de las células que se encuentran en el cuello de la matriz. Al inicio las lesiones son tan pequeñas que no se pueden ver a simple vista y duran así varios años. Cuando el cáncer está en una etapa avanzada se puede ver a simple vista en la exploración ginecológica o causar otras molestias, entre ellas, el sangrado anormal después de la relación sexual, entre los periodos menstruales o después de la menopausia, aumento del flujo de sangrado vía genital con mal olor, dolor de cadera y pérdida de peso. Cuando apenas inicia, el tratamiento puede ser con cirugía quitando la matriz o con radioterapia y quimioterapia en los casos más avanzados.

2) Etiología

Con raras excepciones, el cáncer de cuello uterino es el resultado de una infección genital con el VPH, que es un carcinógeno humano conocido. Aunque las infecciones por VPH pueden transmitirse a través de rutas no sexuales, la mayoría es resultado del contacto sexual. En consecuencia, los principales factores de riesgo identificados en los estudios epidemiológicos son los siguientes:

- Sexo a una edad temprana
- Múltiples parejas sexuales
- Parejas masculinas promiscuas
- Historia de las enfermedades de transmisión sexual

La infección por VIH (veremos más abajo con detalle) está asociado con un incremento de 5 veces en el riesgo de CA cervical, probablemente debido a una respuesta inmune alterada a la infección por VPH.

La exposición al dietilestilbestrol in útero se ha asociado con un mayor riesgo de CIN grado 2 o superior.

Predisposición genética

La susceptibilidad genética es menor del 1% de los cánceres cervicales. Las mujeres con un pariente biológico en primer grado con CA tienen un riesgo relativo de 2 veces de desarrollar un tumor. ^[14,15]

Los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) están implicados de diversas maneras. Algunas anomalías de los genes HLA se asocian con un mayor riesgo de infección por VPH progresando al cáncer, otros con un efecto protector. El Receptor de Quimiocina-2 (CCR2) de genes en el cromosoma 3p21 y el Fas gen en el cromosoma 10q24.1 también pueden influir en la susceptibilidad genética al cáncer cervical, mediante la interrupción de la respuesta inmunológica al VPH.

Los cambios genéticos en varias clases de genes se han relacionado con el cáncer cervical. Los factores TNFa-8, TNFa-572, TNFa-857, TNFa-863 y TNF G-308A se han asociado con una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino.

Polimorfismos en otro gen implicado en la apoptosis y la reparación de genes, Tp53, se han asociado con un aumento de la tasa de infección por VPH progresando a cáncer de cuello uterino.

El gen CASP8 (también conocido como FLICE o MCH5) tiene un polimorfismo en la región promotora que se ha asociado con un menor riesgo de cáncer cervical. ^[32]

Las modificaciones epigenéticas también pueden estar implicadas en el cáncer cervical. La metilación es el mejor entendido y probablemente el mecanismo más común del modelado epigenético del ADN en el cáncer. Los patrones aberrantes de metilación del ADN se han asociado con el desarrollo del cáncer de cuello uterino y pueden albergar pistas importantes para el desarrollo del tratamiento. ^[30,32]

La susceptibilidad genética a los cánceres de cuello uterino causados por la infección por VPH se ha identificado a través de estudios en gemelos y en otros familiares de primer grado, así como estudios de asociación en todo el genoma.

Los VPH que infectan el cuello uterino humano se dividen en dos grandes categorías de riesgo:

Los tipos de bajo riesgo (por ejemplo, HPV 6 y 11) están asociados con condilomas y un número muy pequeño de lesiones epiteliales escamosas de bajo grado (SIL), pero nunca se encuentran en el cáncer invasivo.

Los tipos de alto riesgo (por ejemplo, VPH 16) varían en la prevalencia de acuerdo con el estado de la enfermedad cervical.

Tras la integración en el genoma humano, la alineación del ADN de alto riesgo del VPH coloca los genes E6 y E7 en una posición de replicación mejorada. E7 se une e inactiva la proteína Rb mientras que E6 se une a p53 y dirige su degradación, y la pérdida funcional de los genes TP53 y RB conduce a resistencia a la apoptosis, causando el crecimiento celular no censurado después del daño del ADN. Esto finalmente resulta en la progresión a la malignidad.

La infección por el virus del papiloma humano debe estar presente para que se produzca el cáncer de cuello uterino.

La evaluación completa comienza con la prueba Papanicolaou (Pap).

Las siguientes son recomendaciones del cribado sobre detección emitidas para grupos de edad específicos, basadas en las directrices de la Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), Sociedad Americana del Cáncer (ACS), Sociedad Americana de Patología Clínica (ASCP), la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical.

- <21 años: No se recomienda el cribado
- 21-29 años: Citología (Papanicolaou) solo cada 3 años

- 30-65 años: Virus del papiloma humano (VPH) y citología cada 5 años (preferido) o citología sola cada 3 años (aceptable)
- > 65 años: No se recomienda el cribado si el cribado previo adecuado ha sido negativo y no existe alto riesgo

La afirmación de la acción en la infección del VPH en el cáncer de cuello uterino ha llevado a la recomendación de agregar en la detección en las pruebas de VPH a mujeres de 30 a 65 años de edad.

Es muy importante ante la presencia de síntomas de sospecha, pruebas de detección con reportes anormales, o incluso la presencia de una lesión macroscópica del cuello uterino debe ser valorada mediante la colposcopia y biopsia.

3) Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante del cáncer de cuello uterino es la infección por el virus del papiloma humano (VPH, o HPV, por sus siglas en inglés). El VPH es un grupo de más de 150 virus relacionados. Algunos de ellos causan un tipo de crecimiento llamado papiloma que se conoce más comúnmente como verruga.

- El VPH puede infectar a las células de la superficie de la piel, y aquellas que revisten los genitales, el ano, la boca y la garganta, pero no puede infectar la sangre o los órganos internos como el corazón o los pulmones.
- El VPH se puede transmitir de una persona a otra durante el contacto con la piel. Una forma en la que el VPH se transmite es mediante la actividad sexual, incluyendo el sexo vaginal, anal y hasta oral.
- Los diferentes tipos de VPH causan verrugas en diferentes partes del cuerpo. Algunos tipos causan verrugas comunes en las manos y los pies; otros tipos tienden a causar verrugas en los labios o la lengua.

Antecedente sexuales

Varios factores relacionados con sus antecedentes sexuales pueden aumentar el riesgo de padecer cáncer de cuello uterino. Muy probablemente el riesgo se vea afectado cuando hay un aumento de las posibilidades de exposición al VPH.

- Ser sexualmente activo a una edad temprana (especialmente los menores de 18 años)
- Tener muchas parejas sexuales
- Tener una pareja que se considera de alto riesgo (alguien con infección por VPH o que tiene muchas parejas sexuales)

Tabaquismo

Cuando alguien fuma, tanto el fumador como las personas que le rodean están expuestos a muchas sustancias químicas cancerígenas que afectan a otros órganos, además de los pulmones. Estas sustancias dañinas son absorbidas a través de los pulmones y conducidas al torrente sanguíneo por todo el cuerpo.

Las mujeres que fuman tienen aproximadamente el doble de probabilidades de padecer cáncer de cuello uterino en comparación con las no fumadoras. Se han detectado subproductos del tabaco en la mucosidad cervical de mujeres fumadoras. Los investigadores creen que estas sustancias dañan el ADN de las células en el cuello uterino y pueden contribuir al origen del cáncer de cuello uterino. Además, fumar hace que el sistema inmunitario sea menos eficaz en combatir las infecciones con VPH.

Tener un sistema inmunitario débil o comprometido

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH o HIV, en inglés), el virus que causa el SIDA (AIDS), debilita el sistema inmunitario y ocasiona que las mujeres estén en un mayor riesgo de infecciones por VPH.

El sistema inmunitario es importante para destruir las células cancerosas y retardar su crecimiento y extensión. En las mujeres infectadas con VIH, un precáncer de cuello uterino puede transformarse en un cáncer invasivo con mayor rapidez.

Otro grupo de mujeres que también tienen un riesgo más alto de cáncer de cuello uterino son aquellas que reciben medicamentos para suprimir la respuesta inmune, como aquellas mujeres que reciben tratamiento para una enfermedad autoinmune (en la cual el sistema inmunitario identifica a los propios tejidos del cuerpo como extraños, atacándolos como haría en el caso de un germen) o aquellas que han tenido un trasplante de órgano.

Infección con clamidia

La clamidia es una clase relativamente común de bacteria que puede infectar el sistema reproductor. Se transmite mediante el contacto sexual. Las mujeres infectadas con clamidia a menudo no presentan síntomas y es posible que no sepan que están infectadas a menos que se les hagan pruebas durante un examen pélvico. La infección con clamidia puede causar inflamación de la pelvis que puede conducir a la infertilidad.

Algunos estudios han indicado que las mujeres cuyos resultados de análisis de sangre y mucosidad del cuello uterino muestran evidencia de una infección pasada o actual con clamidia tienen mayor riesgo de cáncer de cuello uterino. Ciertos estudios muestran que la bacteria clamidia puede ayudar al VPH a crecer y vivir en el cuello uterino, lo que puede aumentar el riesgo de cáncer de cuello uterino.

Uso prolongado de anticonceptivos orales (píldoras de control natal)

Existe evidencia de que el uso de anticonceptivos orales (píldoras de control natal) por períodos prolongados aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino. Los estudios de investigación sugieren que el riesgo de cáncer de cuello uterino aumenta mientras más tiempo una mujer tome las píldoras, pero el riesgo se reduce

nuevamente después de suspender las píldoras, y el riesgo regresa a lo normal muchos años después de suspenderlas.

Las mujeres y sus médicos deben considerar si los beneficios de usar píldoras anticonceptivas superan los riesgos potenciales.

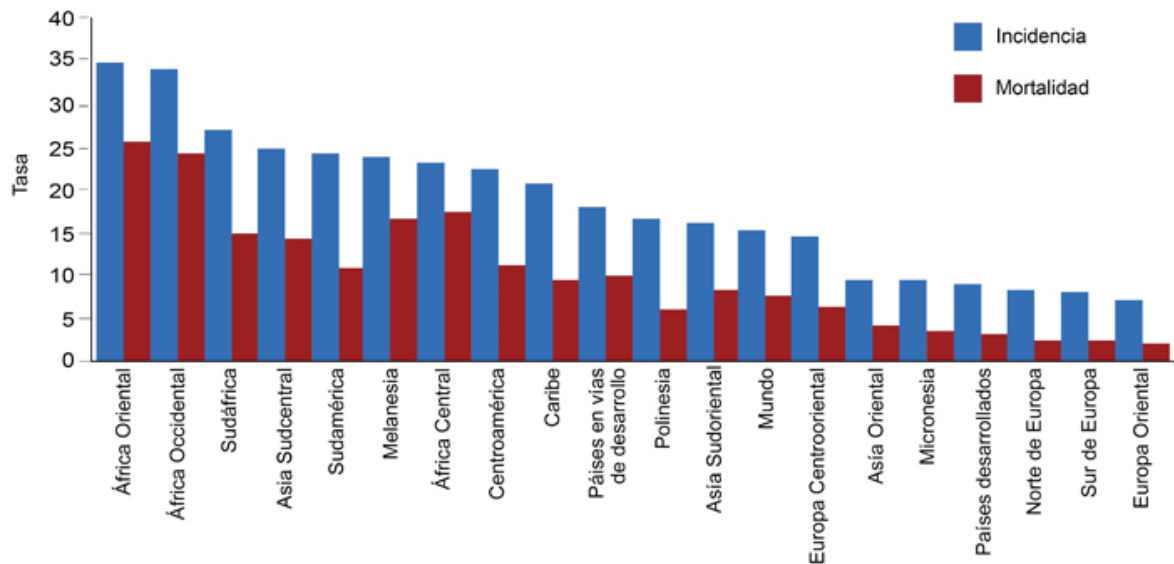
Tener muchos embarazos a término

Las mujeres que han tenido tres o más embarazos a término (completos) tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de cuello uterino. Se cree que esto se debe probablemente a una mayor exposición a la infección por VPH con la actividad sexual. Además, algunos estudios han indicado que los cambios hormonales durante el embarazo podrían causar que las mujeres sean más susceptibles a infección con VPH o crecimiento tumoral. También se cree que las mujeres embarazadas podrían tener sistemas inmunitarios más débiles, lo que permite la infección por VPH y crecimiento tumoral.

4) Epidemiología

El CaCU es el segundo cáncer más frecuente de distribución mundial que se presenta en la población femenina, con una estimación de 530 232 casos nuevos, de los cuales aproximadamente el 86 % (453 531 casos) se presenta en los países en desarrollo. De acuerdo con estimaciones de la OMS en 2008,2 la tasa estandarizada a nivel mundial es de 15.2 x 100 mil mujeres, solo por debajo del cáncer de mama (38.9 x 100 mil mujeres). Las tasas con mayor incidencia por CaCU se presentan en las regiones de África, sureste de Asia y las Américas, con intervalo de 30.7, 24.4 y 15.3 x 100 mil mujeres, respectivamente, que comparativamente con otras áreas geográficas de baja frecuencia llegan a ser mayores de 1.7 a 3.4 veces. En los países de América Latina el CaCU es el segundo cáncer más común en mujeres. Los países con tasas de incidencia mayores de 30 x 100 mil mujeres son Guyana (44.7), Nicaragua (39.9), Honduras (37.8), El Salvador (37.2 x 100 mil), Bolivia (36.4), Paraguay (35.0), Perú (34.5), Venezuela (31.4) y Guatemala (30.5). Solo Chile y Puerto Rico presentan tasas menores de 15 x 100 mil mujeres (14.4 y

7.5, respectivamente). Los países más desarrollados muestran tendencias importantes hacia la disminución en la incidencia de casos. Por ejemplo, Dinamarca, que tenía una tasa de 22.5 x 100 mil en 1975, disminuyó 20 puntos para una tasa reportada de 2.5 x 100 mil mujeres en 2008.



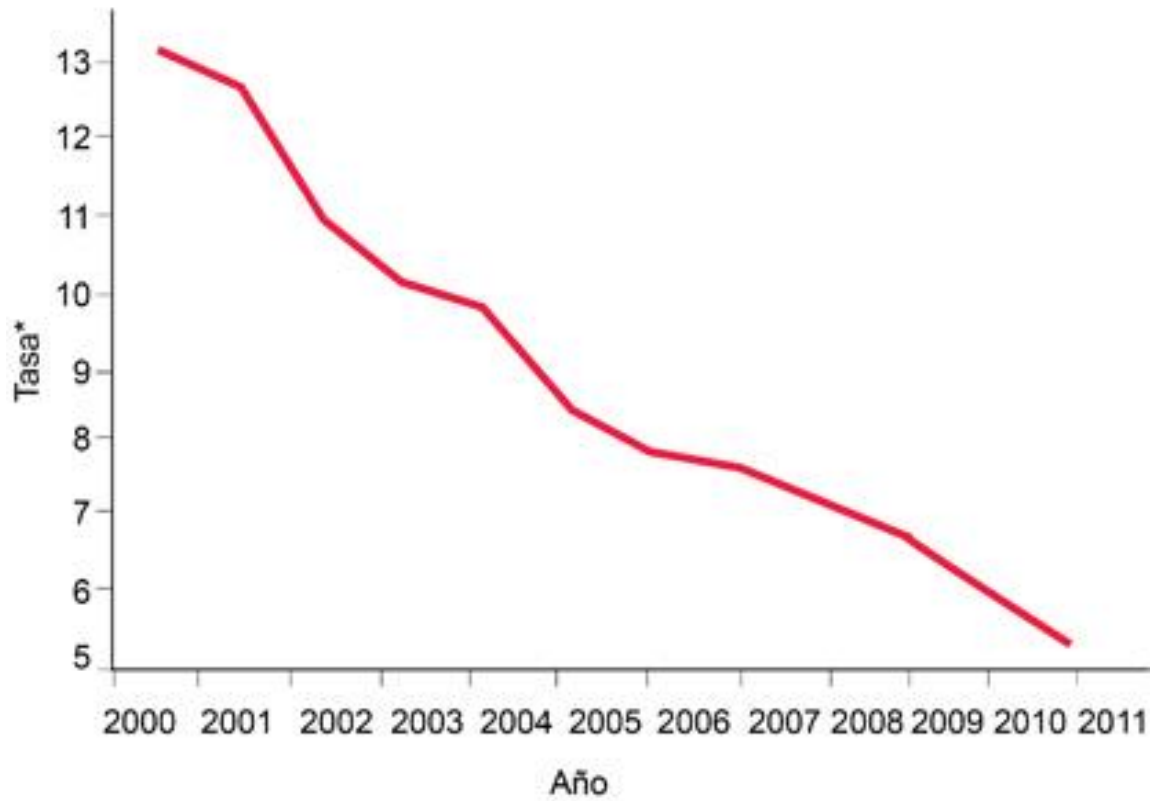
Las muertes por CaCU ocupan el tercer lugar de la mortalidad por cáncer en la mujer en el mundo, con un total de 31 712 defunciones, lo cual representa el 8.22 % de las muertes ocurridas por neoplasias malignas, con una tasa de mortalidad estandarizada de 7.8 x 100 mil mujeres. Las tasas de mortalidad son coincidentes con la incidencia reportada para países en el área de las Américas. Las tasas de mortalidad más elevadas por arriba de 20 x 100 mil mujeres se observaron en Jamaica, Guyana y Nicaragua, mientras que las mas bajas, menores a 7 defunciones x 100 mil mujeres se reportaron en Uruguay, Chile y Puerto Rico (6.8, 6.6 y 2.8 respectivamente).

En los países en desarrollo la mayor importancia del CaCU se debe a las altas tasas de mortalidad reportadas, las cuales están relacionadas con el diagnóstico tardío en etapas avanzadas de la enfermedad.

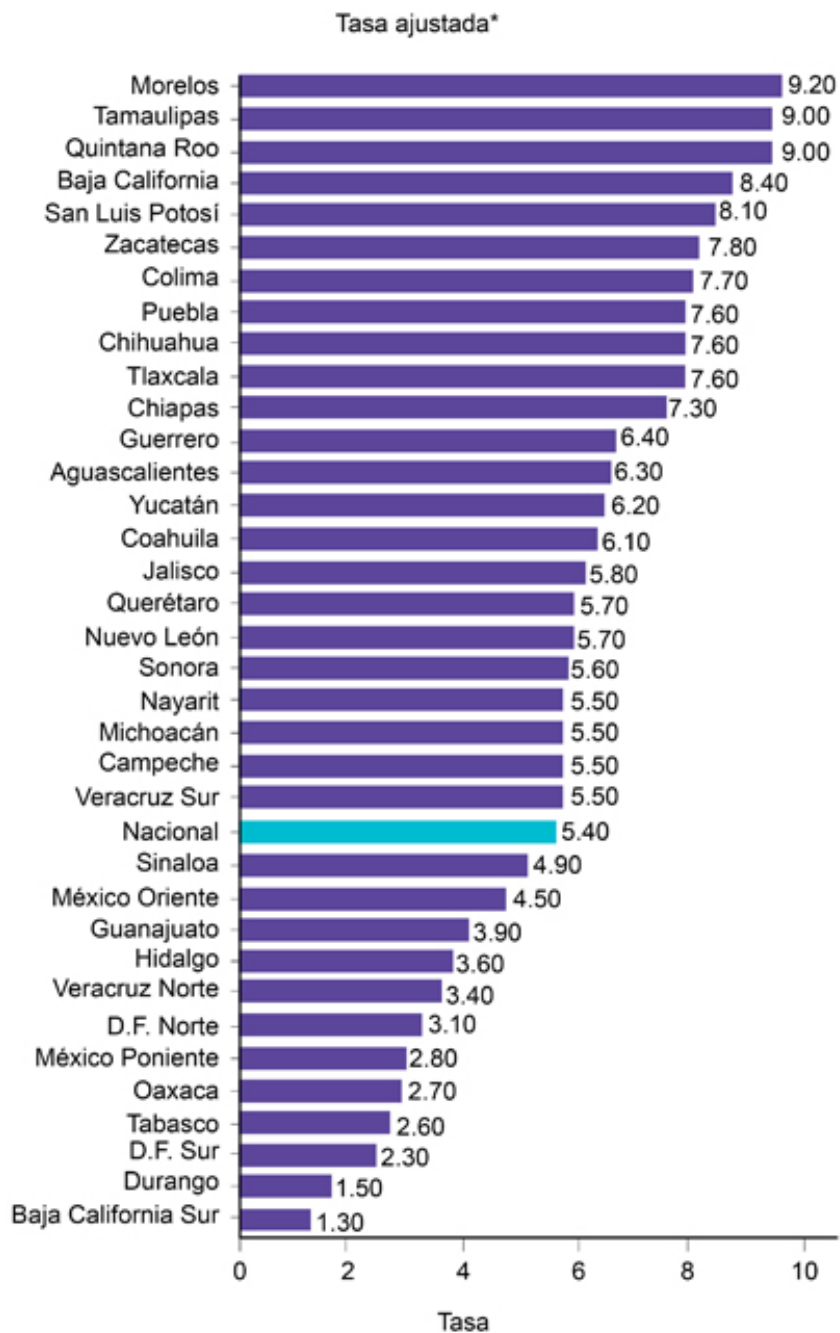
En México, de acuerdo con la OMS (2008), la frecuencia de casos nuevos de CaCU fue de 10 186, lo cual representa una tasa estandarizada a nivel mundial de 19.2 x

100 mil mujeres; esto implica un riesgo acumulado de 1.94 x 100 mujeres.¹ El CaCU ocupa el segundo lugar en frecuencia de morbilidad por neoplasias malignas en la mujer, después del cáncer de mama (27.2 x 100 mil mujeres), a diferencia de las mujeres hispanas residentes en Estados Unidos, donde el CaCU ocupa el séptimo lugar de las neoplasias, mientras que el cáncer de mama se mantiene en la primera posición.

La tasa de mortalidad en México disminuyó aproximadamente 2.5 % por año en la década de los noventa y aproximadamente 5 % por año en la última década, con un estimado en el 2008 de 9.7 x 100 mil mujeres (5061 defunciones), el cual se considera todavía excesivamente alto. En relación con la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), institución de salud que atiende a cerca de la mitad de la población en México, se reporta que la tendencia de la mortalidad continúa disminuyendo, con una tasa de 13.3 defunciones x 100 mil mujeres en el año 2000 y de 5.3 x 100 mil en el año 2011. De acuerdo con esta información, para el año 2011 los tres estados que presentaron tasas iguales o mayores a 9.0 x 100 mil mujeres derechohabientes fueron Morelos, Tamaulipas y Quintana Roo; la media nacional fue de 5.4 x 100 mil mujeres, y entre los estados con valores mínimos de referencia mundial (< 2.0 x 100 mil) estaban Baja California Sur y Durango.



Tendencia de la mortalidad por cáncer cervicouterino en población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social, 2000-2011 *Tasa ajustada por edad x 100 000 mujeres derechohabientes de 25 años o más



Tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino de acuerdo con delegaciones del IMSS, 2011 *Tasa ajustada por edad x 100 000 mujeres derechohabientes de 25 años o más

5) Fisiopatología

Para que ocurra la infección y se produzca el CA de cuello uterino el VPH debe estar presente.

Las mujeres sexualmente activas tienen un alto porcentaje de desarrollar la infección por VPH. Pero, el 90% aproximadamente de las infecciones por VPH desaparecen por sí solas en aproximadamente meses a pocos años y no dejan secuelas, aunque en algunos los informes citológicos a los 2 años siguientes de ocurrida la infección pueden mostrar una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

En promedio, sólo el 5% de las infecciones por VPH resultará en el desarrollo de lesiones grado 2 o 3 de CIN (el precursor del cáncer cervical reconocido) dentro de los 3 años de la infección. Sólo el 20% de las lesiones CIN 3 progresan a cáncer cervical invasivo dentro de los 5 años, y sólo el 40% de las lesiones CIN 3 progresan a cáncer cervical invasivo con 30 años.

Se han involucrado otros factores en el proceso de carcinogénesis, porque sólo una pequeña proporción de las infecciones por VPH progresa al cáncer.

| Factores que se han postulado para influir en el desarrollo de las lesiones CIN 3 | | | |
|--|--|--|--|
| El tipo y la duración de la infección viral, con alto riesgo de tipo VPH y la infección persistente predice un mayor riesgo de progresión; Los tipos de VPH de bajo riesgo no causan cáncer cervical | Condiciones de que comprometen la inmunidad (por ejemplo, estado nutricional deficiente, inmunodepresión e infección por el VIH) | Los factores ambientales (por ejemplo, el tabaquismo y las deficiencias vitamínicas) | La falta de acceso al cribado de citología de rutina |

| Factores ginecológicos | |
|---|-----------------------------------|
| Edad temprana de la primera relación sexual | Mayor número de parejas sexuales. |

La posibilidad de existir una posible interacción directa entre los anticonceptivos orales y la infección por VPH no ha sido contradicha. [8]

De todas maneras, el uso de anticonceptivos orales durante o más de 5 años se ha asociado con un mayor riesgo de CA útero, y el mayor riesgo puede darse a mayor eventos de infección por VPH en las mujeres sexualmente activas.

6) Cuadro clínico

En muchas mujeres que se han examinado rutinariamente, el hallazgo más común es un resultado anormal de Papanicolaou (Pap), siendo lo más común que se encuentran asintomáticas.

Clínicamente, el primer síntoma de cáncer de cuello uterino es el sangrado vaginal anormal (generalmente postcoital), malestar vaginal, la secreción maloliente y la disuria no son raros.

El tumor crece extendiéndose a lo largo de las superficies epiteliales, tanto escamosas como glandulares, hacia arriba de la cavidad endometrial, a través del epitelio vaginal y lateralmente a la pared pélvica. Puede invadir la vejiga y el recto directamente, dando lugar a estreñimiento, hematuria, fístula y obstrucción ureteral, con o sin hidroureter o incluso hidronefrosis.

El hallazgo más común en pacientes con CA de cuello uterino es un resultado anormal de Papanicolaou (Pap).

Examen físico:

- Los hallazgos al examen físico pueden ser relativamente normales.
- A medida que la enfermedad progresa, el cuello uterino puede volverse anormal en apariencia, con erosión gruesa, úlcera o masa. Estas anomalías pueden extenderse a la vagina.
- El examen rectal puede revelar una masa externa o sangrado por erosión tumoral.
- Los hallazgos de la exploración pélvica bimanual a menudo revelan metástasis pélvica o parametrial.
- La metástasis pulmonar por lo general es difícil de detectar en el examen físico a menos que el derrame pleural o la obstrucción bronquial aparezca.
- Si la enfermedad afecta al hígado, puede desarrollarse hepatomegalia.
- El edema de la pierna sugiere una obstrucción linfática o vascular causada por un tumor.

La tríada del edema de la pierna, el dolor y la hidronefrosis sugieren la participación de la pared pélvica.

Los sitios comunes para metástasis a distancia incluyen ganglios linfáticos extrapélvicos, hígado, pulmón y hueso.

Recordar entonces que los síntomas físicos del cáncer cervical pueden ser los siguientes:

- Hemorragia vaginal anormal
- Malestar vaginal
- Descarga maloliente

- Disuria

7) Diagnóstico: estudios laboratoriales y de gabinete

1. La evaluación completa comienza con la prueba del Papanicolaou.
2. Los resultados positivos deben llevar a la colposcopia y las biopsias con ulterior estudio de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN), incluyendo procedimientos de escisión.
3. Si la evaluación patológica después de la escisión o conización electroquirúrgica de bucle sugiere cáncer invasivo con márgenes positivos, la paciente debe ser referido a un oncólogo ginecológico.
4. Las pacientes con lesiones cervicales sospechosas o muy anormales en el examen físico deben someterse a biopsia independientemente de los hallazgos citológicos.

Una vez establecido el diagnóstico, se debe pedir un hemograma completo y químicas séricas de función renal y hepática para buscar anomalías de una posible enfermedad metastásica, y los estudios de imagen deben realizarse para fines de estadificación.

Las directrices de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), los procedimientos se limitan a lo siguiente:

- Colposcopia
- Biopsia
- Conización del cuello uterino
- Citoscopia
- Proctosigmoidoscopia

- Rayos X de tórax

La cistoscopia y la proctoscopia se deben realizar en pacientes con un tumor primario voluminoso para ayudar a descartar la invasión local de la vejiga y el colon.

Los estudios de enema de bario se pueden utilizar para evaluar la compresión rectal extrínseca de la masa cervical.

Otros estudios radiológicos más complejos se hacen a menudo para guiar la elección de opciones terapéuticas. Estos incluyen la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET), así como la estadificación quirúrgica.

8) Tratamiento

El tratamiento del cáncer cervical varía con la etapa de la enfermedad. Para el cáncer invasivo temprano, la cirugía es el tratamiento de elección. En los casos más avanzados, la radiación combinada con quimioterapia es el estándar actual de atención. En pacientes con enfermedad diseminada, la quimioterapia o la radiación proporcionan paliación de los síntomas.

Virus de inmunodeficiencia humana

El papel de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la patogénesis del cáncer cervical no se entiende completamente. Sin embargo, se sabe que la infección por VIH suprime el ya bajo nivel de reconocimiento inmunológico de la infección producida por VPH, lo que produce que el VPH cause más daño que en las mujeres inmunocompetentes.

El cáncer de cuello uterino es al menos 5 veces más frecuente en las mujeres infectadas por el VIH, y este aumento de la prevalencia se ha mantenido esencialmente sin cambios con el uso de terapia antirretroviral altamente activa. Los

estudios han demostrado una mayor prevalencia de infección por VPH en mujeres seropositivas que en mujeres seronegativas y la prevalencia de VPH fue directamente proporcional a la gravedad de la inmunosupresión medida por el recuento de células T CD4+

9) Pronóstico

El pronóstico en los pacientes con cáncer de cuello uterino depende de la etapa de la enfermedad. En general, las tasas de supervivencia a los 5 años son las siguientes:

- Etapa I - Más del 90%
- Etapa II - 60-80%
- Etapa III - Aproximadamente el 50%
- Etapa IV - Menos del 30%

La ACS estimó que 4220 mujeres morirían de cáncer cervical en los Estados Unidos en 2012. Esto representa el 1,3% de todas las muertes por cáncer y el 6,5% de las muertes por cáncer ginecológico.

Bibliografía:

1. Harrison: Principios de Medicina Interna, 19ª Edición. McGraw-Hill Interamericana de España 2016.
2. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. [Internet]. GLOBOCAN 2008. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years worldwide in 2008. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality world-wide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: Inter-national Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12):2893-917.
5. Parkin DM, Ferlay J, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR, Forman D. Fifty years of cancer incidence: C15 I-IX. *Int J Cancer* 2010; 127(12):2918-27. doi: 10.1002/ijc.25517.