

**REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA**

**ASPECTOS CONTROVERTIDOS Y ACTUALES  
DEL CÁNCER GENITAL FEMENINO:  
NECESIDAD DE LA SUBESPECIALIZACIÓN**

Discurso de ingreso del Académico electo

**JESÚS GONZÁLEZ-MERLO**

el 21 de Octubre de 2001

Discurso de contestación del Académico numerario

**MANUEL CRUZ HERNÁNDEZ**

Barcelona

2001



**ASPECTOS CONTROVERTIDOS  
Y ACTUALES DEL CÁNCER GENITAL  
FEMENINO: NECESIDAD  
DE LA SUBESPECIALIZACIÓN**



**REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA**

**ASPECTOS CONTROVERTIDOS  
Y ACTUALES DEL CÁNCER GENITAL  
FEMENINO: NECESIDAD  
DE LA SUBESPECIALIZACIÓN**

Discurso de ingreso del Académico electo  
**JESÚS GONZÁLEZ-MERLO**  
el 21 de octubre de 2001

Discurso de contestación del Académico numerario  
**MANUEL CRUZ HERNÁNDEZ**

Barcelona  
2001



*A mis padres,  
a Trini y a mis hijos*



**Discurso de ingreso del Académico electo**  
**JESÚS GONZÁLEZ-MERLO**



Excelentísimo Señor Presidente,

Dignísimas Autoridades,

Muy Ilustres Señoras y Señores Académicos,

Señoras y Señores,

Al iniciar mi discurso, me gustaría expresar mi alegría y satisfacción por haber sido admitido, como miembro numerario, a formar parte de esta prestigiosa Institución que es la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Este acontecimiento constituye un alto honor y es, sin duda, uno de los actos más importantes y emotivos de mi ya dilatada trayectoria académica y profesional. Como decía el ilustre Prof. Piulachs en su discurso de ingreso en esta Institución, en el año 1961, recogiendo el concepto defendido por Schleiermacher, la Academia ocupa el más alto rango científico entre las instituciones consagradas al cultivo del saber, por encima de la Universidad y de la Escuela. La Academia ha de exigir y esperar de sus miembros una contribución personal al saber. Por todo ello, Señores Académicos, deseo darles mis más expresivas gracias por el apoyo que me han prestado y espero corresponder con dignidad a la confianza que han depositado en mí.

Como es habitual, a lo largo de mi vida una serie de personas han participado en mi formación y, por tanto, han contribuido en mayor o menor grado a que hoy me encuentre aquí ante ustedes. Como decía el poeta inglés Juan Donne (1572-1631), ningún hombre es una isla; cada humano es una parte del continente, una parte del todo. Aunque yo comparto la afirmación del estadista inglés Benjamín Disraeli (1766-1848) de que el carácter es más poderoso que la educación. Me van a permitir, porque lo creo de justicia, dedicarles un pequeño recuerdo de agradecimiento a todas esas personas.

Mi padre fue médico general muy aficionado a la Obstetricia. Ejerció unos años en su ciudad natal, Alcázar de San Juan, donde yo nací y pasé parte de mi infancia; posteriormente nos trasladamos a Madrid. Él fue quien, fundamentalmente, dirigió mi formación, inculcó en mí la pasión por la Medicina y la Universidad y en los momentos difíciles, de dudas, supo alentarme. Mi mujer, maestra y médico, me ha prestado una inestimable ayuda en el ejercicio de mi profesión. Dos de mis hijos son ginecólogos y siempre han constituido para mí un importante estímulo de superación.

Estudí en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid; al llegar al cuarto curso, conocí al profesor que más habría de influir en mi vida profesional y académica, el Dr. José Botella Llusía. Sus clases, extraordinariamente didácticas, me entusiasmaron. Mediante oposición, conseguí una plaza de alumno interno en el servicio de Obstetricia y Ginecología que él dirigía en la Maternidad Provincial. Allí conocí a un joven profesor, el Dr. José Ramón del Sol, que más tarde fue catedrático de Obstetricia y Ginecología y rector de la Universidad de Valladolid y después catedrático en Madrid. Con él entablé una entrañable amistad que se fue incrementando con el tiempo y fue sólo interrumpida por su prematura muerte. Él dirigió mis primeros pasos en la formación en Obstetricia y Ginecología.

Terminada la licenciatura de medicina, mi decisión era firme: deseaba realizar la especialización en Obstetricia y Ginecología y hacer la carrera universitaria bajo la dirección del Prof. José Botella Llusía, que en esta época, a mi juicio, era el número uno de la Ginecología española.

Para alcanzar mis objetivos, tuve que hacer dos oposiciones: una para conseguir una plaza de médico de entrada de la Maternidad Provincial, donde realizaría mi formación clínica, y otra de médico interno en la Cátedra de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico, donde tendría la oportunidad de desarrollar mi carrera universitaria. Ambos servicios estaban dirigidos por el Prof. Botella. Siempre he pensado, como mantenía el escritor romano Lucio I. Morato Columela (3 a.C.-54 d.C.), que nada se aprende o se enseña bien sin el ejemplo.

Posteriormente, apoyado por el Prof. Fernando Enríquez de Salamanca, catedrático de Patología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, con el que yo había cursado los estudios de licenciatura, y por el Prof. Vicente Aleixandre, catedrático de Física y Química del Instituto Cardenal Cisneros de Madrid, donde yo había estudiado el bachillerato, fui nombrado becario en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y poco tiempo después este mismo organismo me propuso para obtener una beca de la Deutscher Akademischer Austauschdienst para ampliar estudios en Alemania. Es de justicia que en estos momentos agradezca públicamente a estos dos insignes profesores el apoyo que me prestaron.

Durante 6 meses trabajé en la Universitäts-Frauenklinik de Heidelberg, bajo la dirección del Prof. Runge, y posteriormente 6 meses más en la Freie und Hansestadt de la Universitäts Krankenhaus de Hamburgo, bajo la dirección del Prof. Schubert. En ambos centros me dediqué, fundamentalmente, al diagnóstico precoz del cáncer ginecológico. Finalmente, bajo la dirección del Prof. Hirsch Hoffmann, trabajé 3 meses más en el Institut für funktionelle Gynäkologische Diagnostik de Bremen. A los tres profesores debo agradecer las posibilidades que me dieron para completar mi formación.

Regresado a Madrid continué trabajando bajo la dirección del Prof. Botella en la Maternidad Provincial, primero como médico de entrada y después como jefe clínico y en la Cátedra de Obstetricia y Ginecología, al comienzo como médico interno y posteriormente como profesor adjunto.

Siempre bajo la supervisión directa del Prof. Botella, creamos un equipo que yo lideraba, y que a mi juicio realizó una gran labor asistencial y científica. La mayoría de los componentes de dicho equipo ocupan hoy, o han ocupado, un puesto relevante en la Universidad y en los hospitales de España: los profesores Heraclio Martínez, Zamarriego, Sánchez Ramos y Tarancón. Todos ellos fueron y siguen siendo entrañables amigos y ejercieron una gran influencia en mi formación.

A final de enero de 1969 obtuve, mediante oposición, la II Cátedra de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Barcelona, sustituyendo al Prof. Manuel Usandizaga, miembro numerario de esta Real Academia. Llegué a Barcelona con una gran ilusión y entusiasmo y con la esperanza de po-

ner en marcha un servicio modélico en las tres ramas principales de nuestra especialidad, la Perinatología, la Fertilidad y Endocrinología y la Oncología. El servicio estaba dirigido por el profesor adjunto Juan Esteban Altirriba, experto perinatólogo, con el que pronto establecí una entrañable amistad, que hemos mantenido a lo largo del tiempo. Conseguimos reunir un grupo de jóvenes ginecólogos con muchas ganas de trabajar y entre todos conseguimos organizar, yo creo, un buen servicio de Obstetricia y Ginecología. Quisiera en estos momentos dedicar un recuerdo de gratitud a todos los colaboradores del departamento durante estos veinticinco últimos años. Muchos de ellos han conseguido ocupar puestos relevantes: los profesores Esteban Altirriba, Iglesias Guiu, Vanrell, Gamissans, Ausin, Lailla, Fortuny, Balasch, Márquez, Puig-Tintoré, Cararach, Lejárcegui.

A mis compañeros de trabajo del Hospital Clínic y a su dirección, mi agradecimiento por la ayuda que siempre me han prestado, especialmente al Prof. Manuel Cruz Hernández, con el que hemos mantenido una estrecha colaboración, hemos realizado sesiones clínicas conjuntas, y que ahora me hace el honor de contestar a mi discurso.

Terminaré esta primera sección reiterando mi agradecimiento a todas las personas citadas. Gracias a ellas hemos conseguido, tal como yo aspiraba en el año 1969, cuando accedí a la dirección de la II Cátedra de Obstetricia y Ginecología, organizar un buen departamento (perdonen ustedes la inmodestia), tanto en su aspecto asistencial como docente y científico. Todo ello constituye, junto con la benevolencia de ustedes, ilustres Señores Académicos, la razón por la que hoy me encuentro aquí, ocupando esta tribuna. Y por último deseo manifestar un especial testimonio de gratitud para el Prof. Botella por su constante estímulo y apoyo.

A continuación, como es habitual, expondré los datos más relevantes de la biografía de mi predecesor, el Prof. Víctor Conill Serra.

El Prof. Víctor Conill Serra nació en el año 1917, hijo de un ilustre profesor universitario y académico numerario de esta ilustre Institución. En la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona estudió la carrera de medicina, que terminó con Premio Extraordinario de la licenciatura. Realizó su formación en la especialidad de Obstetricia y Ginecología en la I Clíni-

ca y I Cátedra de dicha disciplina del Hospital Clínic de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, a la sazón dirigida por su padre, el Prof. Víctor Conill Montobio. Este servicio tenía fama de ser uno de los más prestigiosos de nuestro país. Amplió su formación con una estancia en Alemania, en la Clínica Universitaria de Kiel, bajo la dirección del Prof. E. Philipp.

Inició su carrera universitaria en la misma cátedra donde había realizado lo más importante de su formación en la especialidad, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona y allí, siempre bajo la experta dirección de su padre, primero fue profesor ayudante y posteriormente profesor adjunto. En 1960 obtuvo, mediante oposición, la cátedra de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Salamanca. Permaneció en esta plaza durante un período de tiempo muy breve.

En el año 1962 fue nombrado director del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, donde ejerció durante 8 años. En este servicio, el Prof. Conill reunió a un grupo de jóvenes colaboradores que, con gran ilusión, crearon una unidad de Perinatología que consiguieron alcanzara un gran prestigio. El Prof. Conill fue un gran cirujano que cultivó preferentemente la vía vaginal. Su servicio del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau fue, durante algún tiempo, centro de referencia para los ginecólogos que deseaban perfeccionar la práctica de la vía vaginal.

En el año 1970 fue nombrado catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Barcelona y fue encargado de dirigir la I Cátedra y la I Clínica del Hospital Clínic, cargos que ostentó hasta el año 1981, en que se jubiló prematuramente. Se incorporó, por tanto, a trabajar en el mismo centro donde yo dirigía, desde hacía poco más de un año, la II Cátedra y la II Clínica. Su carácter pragmático y generoso permitió que pudieran fusionarse algunas unidades o secciones que hasta entonces habían estado innecesariamente duplicadas, como los equipos de guardia, la Perinatología, la Esterilidad y la Oncología, así como las sesiones clínicas. Estas medidas contribuyeron a mejorar la calidad de la asistencia prestada a las pacientes que acudían al servicio y a disminuir sustancialmente el gasto del departamento de Obstetricia y Ginecología.

Entre sus numerosas publicaciones quisiera destacar el «Tratado de Ginecología», escrito en colaboración con su padre, que llegó a ser un clásico de la Ginecología española.

En el año 1982 fue nombrado académico numerario de esta Real Academia de Medicina. En el año 1994, coincidiendo con el 40 aniversario (1950-1994) de su fundación, la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) le concedió el premio FIGO, que constituye el más alto galardón que otorga esta institución.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS Y ACTUALES  
DEL CÁNCER GENITAL FEMENINO:  
NECESIDAD DE LA SUBESPECIALIZACIÓN

*A veces nuestro destino se parece a un árbol frutal en invierno. ¿Quién va a pensar, ante tan triste aspecto, que esas rígidas ramas reverdecerán en primavera?*

JOHANN WOLFGANG VON GOETHE (1749-1832)



## **I. Incidencia del cáncer genital femenino**

La incidencia del cáncer genital femenino varía ampliamente en las distintas zonas del mundo. Por otra parte, resulta difícil determinar con exactitud su incidencia, ya que con frecuencia no existen registros nacionales que comprendan toda la población, y los métodos de registro, la nomenclatura y las definiciones no siempre son las mismas.

Se ha calculado que en EE.UU., en el año 2000, se diagnosticaron 75.000 cánceres genitales femeninos invasores (excluyendo la mama) y varios cientos de miles de lesiones premalignas o potencialmente malignas (1). En España se calcula que la incidencia aproximada del cáncer ginecológico es de 33,9 por 100.000 mujeres/año (incluyendo la vulva, el cuello uterino, el endometrio y el ovario).

En los países desarrollados, el cáncer de endometrio muestra la incidencia más alta de los cánceres del tracto genital femenino (excluida la mama): en EE.UU. se diagnostican anualmente 36.100 nuevos casos y se comunican 6.300 muertes al año por esta enfermedad (1,2), con una incidencia de 21,6 por 100.000 mujeres. En España, el cáncer de endometrio tiene una incidencia de 11,3 por 100.000 mujeres (3) y una mortalidad de 2,1 por 100.000 mujeres.

El cáncer de ovario ocupa el segundo lugar de los cánceres genitales femeninos; en EE.UU. se diagnostican anualmente 23.100 nuevos casos y se comunican 15.000 muertes al año por esta causa (1,2), con una incidencia de 14,9 por 100.000 y una tasa de mortalidad que oscila entre 7,7 y 8,4 por 100.000 mujeres (4). En España, la incidencia del cáncer de ovario se calcula en 7,8 por 100.000, con una tasa de mortalidad de 3 por 100.000 (5).

El tercer lugar, en la mayoría de los países desarrollados, lo ocupa el cáncer del cuello uterino, pero en realidad la incidencia del cáncer de cérvix va-

ría extraordinariamente entre 2,6 y 54,6 por 100.000 mujeres/año en las distintas zonas del mundo (6). La mortalidad imputable al cáncer del cuello uterino varía igualmente en los distintos países entre 0,9 y 22,5 por 100.000 mujeres (7,8). En EE.UU., a pesar de la práctica masiva de la citología cervicovaginal, se diagnostican anualmente casi 12.000 nuevos cánceres cervicales y cerca de 5.000 mujeres mueren al año por esta enfermedad (1,2). En España, la incidencia oscila, en sus distintas áreas geográficas, entre 5 y 13 por 100.000 (9) y la tasa de mortalidad alcanza el 1,82 por 100.000 (10).

El cáncer de vulva es un tumor más bien raro; su incidencia oscila entre 0,5 y el 3 por 100.000 mujeres/año, aunque en muchos países occidentales la incidencia alcanza el 1,8 por 100.000 mujeres por año (11).

La breve exposición de los datos mostrados hasta aquí destaca la importancia médica y social de los cánceres genitales (endometrio, ovario, cérvix y vulva). Sin embargo, a mi juicio, con frecuencia la atención que se presta a esta importante patología no es suficiente y ello puede repercutir de forma significativa en los resultados del diagnóstico y tratamiento del cáncer ginecológico. Esto constituye una de las principales razones por las que he elegido este tema como discurso de entrada en esta Real Acadèmia.

A continuación expongo brevemente algunos aspectos que considero de interés por su actualidad y/o por las controversias que despiertan.

## **II. Formación del ginecólogo oncólogo**

En 1971, la American Board of Obstetrics and Gynecology, convencida de la necesidad de una formación específica adicional de los ginecólogos que han de tratar el cáncer genital, estableció un sistema de entrenamiento en el cual, una vez terminados los 4 años de residencia, el futuro ginecólogo oncólogo ha de completar su formación 3 años más, durante los cuales tendrá la posibilidad de adquirir una serie de conocimientos médicos y quirúrgicos dentro de un programa previamente establecido que garantice que está en condiciones adecuadas para diagnosticar y tratar el cáncer ginecológico. Sólo después de haber demostrado que está en posesión de estos conocimientos, recibirá la certificación o tí-

tulo de ginecólogo oncólogo. Se crea así la subespecialidad de Ginecología Oncológica dentro de la clásica especialidad de Obstetricia y Ginecología.

Después de casi 30 años de funcionamiento de este sistema, la Sociedad Americana de Ginecólogos Oncólogos, en una reciente publicación (1), destaca la idoneidad de la formación proporcionada por este método y concluye que el ginecólogo oncólogo es el especialista más cualificado para diagnosticar, tratar y controlar a la mujer que padece cáncer genital.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia ha defendido en alguna ocasión la necesidad de esta formación e incluso ha publicado un documento provisional sobre «Proyecto de Subespecialización»; pero la realidad es que desgraciadamente no existe en nuestro país un sistema oficializado de formación semejante que permita al residente que concluye su formación en Obstetricia y Ginecología obtener una certificación o titulación como ginecólogo oncólogo que garantice que está capacitado para atender adecuadamente a toda paciente portadora de un cáncer genital. Este hecho ha de repercutir, sin duda, en los resultados obtenidos en el tratamiento.

Las principales áreas que desarrollar en la formación del ginecólogo oncólogo son (1):

1. Aspecto molecular, inmunológico, genético y ambiental de la etiología del cáncer.
2. Detección temprana del cáncer invasor y de las lesiones preinvasivas.
3. Procedimientos diagnósticos.
4. Anatomía patológica.
5. Tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia, empleados solos o combinados. El ginecólogo oncólogo ha de ser especialmente entrenado en cirugía pélvica radical y no radical, en cirugía gastrointestinal y del tracto urinario, así como en procedimientos de reconstrucción y disección del espacio retroperitoneal. Debe conocer bien sus indicaciones y sus posibles complicaciones.
6. Ha de ser instruido, igualmente, en el manejo de la quimioterapia y de la radioterapia, conociendo bien sus indicaciones y sus posibles complicaciones o efectos secundarios.

A continuación analizamos dos aspectos controvertidos e importantes en el estudio del cáncer genital femenino: el cáncer de ovario familiar y las lesiones premalignas. Posteriormente destacamos las particularidades de la cirugía del cáncer genital para finalmente concluir en la necesidad del reconocimiento de la subespecialización en Ginecología Oncológica.

### **III. Cáncer de ovario familiar o hereditario**

Los antecedentes familiares de haber padecido un cáncer de ovario constituyen un factor de riesgo que probablemente es el más importante después de la edad de la paciente.

Se define el cáncer de ovario familiar como aquel en el que existen antecedentes familiares de primer o segundo grado (11,12).

En 1981 se crea el Familial Ovarian Cancer Registry en Estados Unidos. Después de la muerte, por cáncer de ovario familiar, de la gran actriz cómica Gilda Radner, debido al gran impacto que produjo este acontecimiento, con gran difusión del conocimiento de esta enfermedad, el registro pasó a denominarse Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. En diciembre de 1999 el registro disponía de la historia de 1.503 familias con 2 o más casos de cánceres epiteliales del ovario (12). Este importante material ha permitido estudiar las características y evolución de esta enfermedad.

El cáncer de ovario hereditario representa entre el 5 y el 10% de todos los cánceres epiteliales del ovario. Sin embargo no resulta fácil establecer, con exactitud, la incidencia de esta enfermedad (11).

Según los datos recogidos en el Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry, basado en el estudio de 1.282 casos, la edad media del diagnóstico del cáncer hereditario es significativamente menor (53,5 años) que el cáncer de tipo esporádico en la población general (60,8 años) ( $p < 0,01$ ); igualmente, la edad media al diagnóstico de las hijas afectadas de cáncer familiar es menor (52,2 años) que la de sus madres (58,8 años) ( $p < 0,01$ ) (12). Asimismo, los datos de que disponemos nos permiten afirmar que la edad de desarrollo del cáncer de ovario hereditario desciende en las generaciones sucesi-

vas (12). Sin embargo, en algún estudio, como el realizado por el Royal Marsden Hospital de Londres, no se encuentran diferencias significativas entre la media de edad del comienzo de los cánceres de ovario familiares (51,5 años) comparada con la de los cánceres epiteliales de tipo esporádico (54 años), aunque el número de casos estudiados, sobre los que se apoyan estas conclusiones, es muy bajo: sólo 28 casos (13).

Resulta llamativo comprobar que algunos estudios (12,13) han demostrado que en el cáncer de ovario familiar predominan, de forma significativa, las variedades histológicas serosas y el adenocarcinoma seroso. En cambio, las variedades mucinosas y los tumores del estroma son poco frecuentes. Incluso se ha encontrado una relación entre las mutaciones en la línea germinal de BRAC1 y la existencia de la variedad histológica serosa (11,12,14,15).

El cáncer de ovario hereditario se asocia, con frecuencia, con otros tipos de cánceres, como el de mama, el de útero y el colorrectal (12,16).

Se han descrito tres posibles manifestaciones clínicas del cáncer de ovario familiar (11,12,14,17,19):

1. Síndrome de cáncer de ovario y de mama, en el que se detectan 5 o más casos de cáncer de mama o de ovario entre familiares de primero o segundo grado, o como mínimo 3 cánceres de ovario o de mama diagnosticados en edades precoces (antes de los 60 años) (20), incluso pueden asociarse ambos tipos de cánceres en la misma paciente. Esta variedad es la más frecuente: representa el 65-70% de todos los casos de cáncer hereditario (12,14,17).

2. Cánceres de ovario asociados a cánceres colorrectales y de endometrio, es decir, asociados al llamado síndrome de cáncer colorrectal no polipoideo hereditario (antes denominado síndrome de Lynch II). Este síndrome se caracteriza por la presencia de 3 o más cánceres de colon en familiares de primer grado y al menos 2 de los cánceres de colon han de haberse detectado a edades no superiores a 50 años (17,21). Se ha calculado que las pacientes portadoras de un síndrome de cáncer colorrectal no polipoideo hereditario tienen también un riesgo 3,5 veces mayor de padecer un cáncer de ovario que la población general (22). Esta asociación constituye del 10 al 15% de todos los cánceres de ovario hereditarios.

3. Síndrome de cáncer de ovario sitio-específico, en el que aparecen sólo cánceres de ovario y no de mama. Representa el 10-15% de todos los cánceres ováricos familiares (12). Para algunos autores (17,19) se trata de casos en los que el cáncer de mama no se ha desarrollado aún en edades tempranas.

**Herencia.** El cáncer de ovario familiar se transmite por herencia autosómica dominante con penetrancia elevada, aunque también puede realizarse por mutaciones de baja penetrancia (23).

Se ha encontrado una estrecha relación genética entre mutaciones del gen BRCA1 y el cáncer de ovario familiar (17,19,24-26). Este gen comprende 22 exones codificantes, distribuidos alrededor de 100 Kb de DNA genómico, localizados en el cromosoma 17q12-21 y se considera que es un gen de supresión tumoral (28).

Estudios realizados en el síndrome del cáncer de ovario familiar sitio-específico han demostrado una relación genética del BRCA1 con dichas familias en un porcentaje que varía entre 78% (19) y 89% (29).

En el síndrome de cáncer de ovario y mama, algunos estudios (30) han encontrado igualmente que el 92% de las familias están ligadas genéticamente con el BRCA1.

Parece, por tanto, existir cierta evidencia de que mutaciones del gen BRCA1 son responsables del cáncer de ovario familiar. Se investiga en la actualidad sobre las características de estas mutaciones: si existen mutaciones específicas que condicionen que unos casos desarrollen preferentemente cáncer de mama y otros de ovarios, así como la presencia de factores genéticos y ambientales que modifiquen la penetrancia y la especialidad de los tejidos implicados (17).

La herencia de mutaciones en el BRCA2 puede ser la responsable de algunos cánceres familiares de ovario en los que no se encuentra relación genética con el BRCA1 (12,31). El gen BRCA2 está formado por 26 exones codificados distribuidos sobre 70 Kb de DNA genómico en el cromosoma 13q12-13 (32). Sin embargo, las mutaciones del BRCA2 condicionan con mucha más frecuencia un cáncer de mama que un cáncer de ovario (31-34).

En la actualidad se especula sobre si el cáncer de ovario esporádico podría ser producido por mutaciones de los genes anteriormente descritos. En general, se estima que entre el 5 y el 10% de todos los cánceres de ovario son originados por mutaciones del BRCA1 y el BRCA2 (con 52% del BRCA1, 32% del BRCA2 y 16% por otros genes) (35).

En el síndrome de cáncer colorrectal no polipoidico hereditario se detectan mutaciones en los genes de reparación de mismarch (MMR). Este síndrome está condicionado por la herencia de un defecto en algunos de los siguientes genes: hMSH2 (ubicado en el cromosoma 2p), hMLH1 (cromosoma 3), hPMS1 (cromosoma 2q) o hPMS2 (cromosoma 7p), si bien la mayoría de los casos son originados por los dos primeros (11,36,37).

**Prevención.** La posibilidad de prevenir el cáncer de ovario es una de las aspiraciones más deseadas por los ginecólogos, ya que, como expusimos en la introducción, el cáncer de ovario, aunque no es el tumor maligno del aparato genital femenino con mayor incidencia, en cambio es el que comporta mayor mortalidad. Existen datos recientes que nos hacen concebir grandes esperanzas.

En la actualidad, existe la posibilidad de detectar y estudiar las mutaciones de los genes responsables del cáncer de ovario y, aunque la metodología es complicada, algunos laboratorios están en condiciones de ofrecer esta información al clínico interesado en estas cuestiones. Sin embargo, no hay acuerdo sobre si estas determinaciones deben realizarse sólo en el campo de la investigación hasta disponer de mayor experiencia, como defienden algunas entidades como la American Society of Human Genetic (38) y la National Advisory Council for Human Genome Research (39) o si por el contrario pueden ya incorporarse al programa de actuación de los clínicos, como sostiene la American Society of Clinical Oncology (40).

La fiabilidad y el valor predictivo de un test genético negativo en un individuo entre cuyos familiares no hay ningún caso de cáncer de ovario es baja (11). En cambio, ante un test genético positivo se puede, con bastante exactitud y fiabilidad y de forma relativamente sencilla y con bajo coste, detectar qué miembros de la misma familia son positivos y cuáles negativos (11).

El riesgo de padecer un cáncer de ovario en el curso de la vida de una mujer con mutaciones del gen BRCA1 se ha calculado entre el 28 y el 44%. Si la mujer es portadora de mutaciones en el gen BRCA2, el riesgo disminuye al 27%. En ambas situaciones el riesgo es significativamente elevado cuando se compara con la tasa de 1,8 de la población general de EE.UU. (12). Es interesante destacar que sólo 1 entre 800 mujeres en la población general son portadoras de mutaciones en el gen BRCA1.

Se han propuesto tres posibles alternativas de prevención en una mujer portadora de mutaciones de alguno de los genes responsables del cáncer de ovario: control, ovariectomía bilateral y quimioprevención con anovulatorios.

1. En la década de los 80 (12) se recomendó el control de las mujeres menores de 35 años que no hubieran completado sus deseos genésicos y con antecedentes familiares de haber padecido cáncer de ovario. Este control debería iniciarse a los 20 años y realizarse cada 6 meses, mediante exámenes pélvicos completos acompañados de una ecografía transvaginal y determinación de CA125. Más tarde, en la década de los 90, en una reunión del Cancer Genetics Studies Consortium, se llegó a un consenso sobre cuál debería ser el control que seguir en las mujeres con antecedentes de cánceres familiares y portadoras de mutaciones en el gen BRCA1 o BRCA2, aconsejándose igualmente realizar cada 6 o 12 meses exámenes pélvicos completos, acompañados de una ecografía (mejor asociada velocimetría Doppler) y determinación de CA125; estos controles no deberían practicarse en la época de la posible ovulación para reducir la incidencia de falsos positivos (41-44). Aunque no existen estudios aleatorizados prospectivos, se supone que con este proceder se detectará precozmente la producción de un cáncer de ovario.

Las mujeres que tienen entre sus antecedentes familiares padecimiento de un síndrome de cáncer colorrectal no polipoideo hereditario y que son portadoras de mutaciones de los genes MMR, deben ser controladas periódicamente no sólo mediante colonoscopia, sino también con ecografía transvaginal asociada a velocimetría Doppler y determinaciones de CA125 (11,45,46).

2. Otra posible opción para las mujeres con riesgo elevado de padecer cáncer de ovario es la ooforectomía profiláctica. Se aconseja practicarla des-

pués de que la mujer ha completado sus deseos genésicos, a partir de los 35 años (44), particularmente en mujeres con antecedentes familiares de padecimiento de cáncer de ovario y portadoras de mutaciones del gen BRCA1 (41). La principal objeción a este proceder es la posibilidad de aparición, tras varios años de practicada la ovariectomía, de cánceres peritoneales primarios o carcinomatosis intraabdominal que tienen caracteres histológicos semejantes al cáncer de ovario; esta posibilidad varía, según las diferentes estadísticas, entre el 2 y el 11% (12,47,48). Es interesante destacar que algunos estudios (47-50) han encontrado en los ovarios procedentes de ooforectomía profiláctica cambios histológicos en su superficie, detectables particularmente con citometría y no reconocibles con el microscopio de luz, que han sido considerados como lesiones neoplásicas preinvasoras. Estas lesiones avalarían la conveniencia de la ooforectomía (12), aunque en realidad, no hay ningún trabajo que haya podido demostrar de forma clara que la ooforectomía profiláctica disminuya significativamente el número de cánceres de ovario familiares.

3. Una tercera posibilidad de realizar la prevención del cáncer de ovario familiar es mediante el uso de contraceptivos hormonales orales (quimioprevención). Piver, en 1993 (12), defendió, por primera vez, esta posibilidad. Posteriormente Narod y cols., en 1998 (51), en un estudio retrospectivo caso-control y multicéntrico, demostraron que el uso de contraceptivos orales, durante un período de 6 o más años en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de ovario y portadoras de mutaciones de los genes BRCA1 o BRCA2, se asociaba con una disminución del 60% del riesgo de padecer cáncer de ovario (50% para mutaciones del BRCA1 y 60% para mutaciones del BRCA2). No se dispone hasta ahora de estudios prospectivos aleatorizados con suficiente número de casos para tener evidencia científica de esta posibilidad de prevención: se necesita proseguir y profundizar con la investigación en este campo (11).

**Futuro.** El cáncer de ovario familiar es una entidad que no es de aparición rara. Hemos analizado las características clínicas y genéticas que hoy conocemos gracias, fundamentalmente, a los registros creados en EE.UU. y en Europa sobre esta entidad; pero en el futuro deberá investigarse y compro-

barse si existen otros genes responsables de la aparición del cáncer de ovario familiar, así como las características de las mutaciones de los genes y si existen mutaciones específicas que condicionen la aparición de un cáncer de ovario o de mama. Debe, igualmente, investigarse más profundamente en qué medida el cáncer esporádico de ovario puede estar condicionado por la existencia de estas mismas mutaciones. Tendrá que dilucidarse con seguridad si los cambios encontrados en la superficie de los ovarios procedentes de las ovariectomías profilácticas pueden calificarse o no como lesiones premalignas o preinvasoras. Es éste, a mi juicio, un aspecto especialmente trascendente. También debemos conocer mejor el valor que para el clínico tiene la detección de las mutaciones de los genes responsables del cáncer familiar del ovario, cuándo y cómo deben realizarse los análisis necesarios para detectar a las mujeres de elevado riesgo de padecer cáncer de ovario familiar. Debe profundizarse en el conocimiento del valor de la ooforectomía profiláctica si debe realizarse o no, cuándo y en qué circunstancias, y conocer mejor la posible aparición de cánceres primarios peritoneales tras años de su realización. También es importante conocer con exactitud el valor de la quimioterapia preventiva con contraceptivos orales, a partir de qué edad deben administrarse y durante cuánto tiempo.

En suma, es mucho todavía lo que nos queda por saber de este importante y apasionante tema.

**Terapia génica.** La terapia génica constituye una nueva modalidad de tratamiento dirigida directamente a la célula del paciente, que se caracteriza por realizar transferencia de material genético, ya sea ADN o ARN, y así conseguir el efecto terapéutico (52). Puede aplicarse a células somáticas (terapia génica somática), a las células germinales, con la pretensión de modificar su genoma (terapia génica germinal), o sobre el embrión o el feto (53-55). Este tipo de tratamiento se considera que tiene un gran futuro y puede ser eficaz en enfermedades hereditarias y en algunas enfermedades adquiridas, entre ellas el cáncer. Sin embargo, esta terapia está todavía en fase experimental y ya ha despertado grandes controversias, tanto en el campo de la bioética como en el ámbito legal. La legislación española ha prohibido algunas de sus aplicaciones.

La terapia génica puede aplicarse según dos modalidades diferentes (53). El gen puede ser incorporado a la célula alterada y así reemplazar a un gen lesionado o perdido (terapia génica intracelular) o el efecto terapéutico puede producirse por sustancias originadas por el nuevo gen aportado, sustancias que pueden ejercer su efecto localmente o a distancia (terapia génica extracelular) (11).

A su vez, el mecanismo de transferencia de los genes puede efectuarse de dos formas distintas: el gen se incorpora a la célula *in vitro* y posteriormente la célula se introduce directamente en el paciente (transferencia *ex vivo*); o puede introducirse directamente el gen en las células del receptor (transferencia *in vivo*).

La transferencia de genes al interior de las células del receptor y su normal funcionamiento es, como fácilmente puede comprenderse, un proceso complicado que se ha efectuado por ciertos métodos o vectores. Se han utilizado como vectores retrovirus, adenovirus y complejos liposomas-plásmidas (56).

El vector ideal debería reunir las siguientes condiciones (11,56): poder transportar los genes necesarios cualquiera que sea su tamaño, tener especificidad para sus fines, no despertar reacción inmunológica, tener estabilidad, ser fácilmente reproducible en las cantidades y concentraciones necesarias, no originar inflamación, ser inocuo para el individuo que lo recibe, expresar los genes que transporta durante el tiempo necesario y poder ser regulados convenientemente.

En realidad, no existe en la actualidad ningún vector que reúna todas estas condiciones.

Los retrovirus son los vectores más utilizados pues reúnen gran parte de los condicionamientos antes reseñados; pero tienen los siguientes inconvenientes: no pueden transportar genes de cierto tamaño (más de 7-9 Kb) y sólo infectan células en división; no son, por lo tanto, activos en células en reposo (56). Estos vectores se emplean en la transferencia *ex vivo* y pueden ser efectivos en enfermedades hereditarias y crónicas (11,56).

Los adenovirus suelen emplearse en transferencias *in vivo* (56). Al contrario que los retrovirus, son activos frente a células en reposo y se mantienen epí-cromosomales, es decir, no penetran en el genoma del receptor, evitando o re-

duciendo significativamente la posibilidad de perturbarlo u originar mutagénesis (11,56). Sin embargo, pueden producir infecciones y despertar reacciones inmunológicas (11,57). Tampoco pueden transportar genes de cierto tamaño (11).

También se ha usado complejos liposomas-plásmidos como vector de transporte del material genético (56). Al igual que los anteriores, no están exentos de inconvenientes.

**Conclusión.** Podemos resumir que la transferencia de material genético al humano es posible y que la regulación de la expresión de los genes introducidos es igualmente controlable. Sin embargo, la realidad es que hasta el momento ninguna enfermedad humana se ha curado por este procedimiento (11). Por otra parte, la transferencia génica no está desprovista de complicaciones, particularmente la inflamación.

El perfeccionamiento de las técnicas actualmente utilizadas, que permitirá resolver las dificultades aun existentes en la transmisión génica, junto con el conocimiento completo del genoma humano, permitirá muy probablemente en un futuro muy próximo que la terapia génica sea una realidad con muchas e importantes aplicaciones (11).

#### IV. Lesiones premalignas

Se han descrito lesiones premalignas localizadas en distintos niveles del aparato genital (vulva, vagina, cuello uterino y endometrio). Se trata de cambios epiteliales que tienen capacidad potencial para transformarse en lesiones invasivas. Las mejor conocidas son las que aparecen en el cuello uterino; a ellas dedicaremos atención preferente.

El concepto y la terminología empleada para designar a las lesiones premalignas del cuello uterino ha variado extraordinariamente a lo largo del tiempo. Conocidas desde finales del siglo XIX (58), han recibido nombres muy diferentes. Durante algún tiempo, los términos más empleados han sido el de carcinoma *in situ*, propuesto por Rubin (59) y el de displasia, propuesto por Reagan (60).

El cáncer *in situ* fue definido «como un epitelio que tiene las características histológicas y citológicas propias del carcinoma, pero está limitado al epitelio de superficie o endocervical» (61).

La displasia se definió como un espectro de epitelios que muestran cambios o atipias que no alcanzan la intensidad del carcinoma *in situ* (60).

Posteriormente, Richart (62) introdujo el término de neoplasia cervical intraepitelial (conocida con las siglas CIN, del inglés *cervical intraepithelial neoplasia*) para designar todo el conjunto de las lesiones premalignas del cuello uterino, basándose en el concepto de que en realidad se trata de una entidad única. La neoplasia cervical intraepitelial fue definida como «un espectro de epitelios escamosos, en uno de cuyos extremos se hallan lesiones con cambios en la estructura y en la maduración, pero bien diferenciadas (se corresponderían con las displasias leves) y en el otro extremo del espectro se hallan epitelios totalmente indiferenciados, extendidos en la superficie y/o en las glándulas sin invasión (se corresponderían con el carcinoma *in situ*)» (63). Se distinguen tres grados (I, II, III) según la intensidad de los cambios y se supuso que la entidad comenzaría como CIN I y terminaría como cáncer invasor, si bien no siempre necesariamente se correrían todas las etapas.

En los últimos años, el descubrimiento del decisivo papel que representa la infección por papilomavirus humano (HPV) en la génesis de las lesiones premalignas y del cáncer genital, unido al avance de los conocimientos moleculares celulares, han puesto en duda que las lesiones premalignas constituyan una entidad única. Por ello el Instituto Nacional del Cáncer Americano (64) ha propuesto sustituir el término neoplasia intraepitelial por el de lesión escamosa intraepitelial (SIL, siglas del inglés *squamous intraepithelial lesion*) y distinguir dos grupos de lesiones diferentes, siguiendo la denominación del sistema Bethesda:

1. *Lesión escamosa intraepitelial (SIL) de bajo grado.* Este grupo comprende epitelios que muestran cambios en la estructura y en las células análogas a la displasia leve y a la CIN I. Están producidos por determinados tipos de HPV (6 y 11, aunque en algunos casos también el 16) que dan lugar a infecciones autolimitadas; habitualmente el virus no se integra en los cromosomas.

somas de las células, las cuales suelen presentarse como poliploides. Son lesiones que excepcionalmente progresan a carcinoma invasor.

2. *Lesión escamosa intraepitelial (SIL) de alto grado.* Comprende epitelios con cambios idénticos a las displasias moderadas o graves o CIN II o CIN III. Están producidos por infecciones de determinados tipos de HPV (fundamentalmente el 16 y el 18) y sus células habitualmente son aneuploides. Contrariamente al grupo 1, tiene una potencial capacidad de transformación en cánceres invasores, constituyen auténticas lesiones premalignas.

Esta terminología y clasificación en dos grupos se ha extendido ampliamente en la práctica y hoy en día es muy empleada. Al clínico le resulta muy útil conocer que está ante una lesión que excepcionalmente se transformará en invasora y que por tanto puede adoptar un actitud expectante de control, o que por el contrario se encuentra ante un epitelio con potencialidad de transformación en un carcinoma invasor y que deberá ejecutar un tratamiento más o menos agresivo, según los casos.

Sin embargo, esta clasificación ha sido también objeto de numerosas críticas. En primer lugar, resulta difícil diferenciar ambos grupos con seguridad mediante la citología y la histología (63). Por otra parte, aunque habitualmente el tipo de HPV es distinto en uno y otro grupo, el tipo 16 de HPV puede originar lesiones que unas veces progresan a carcinoma invasor, pero otras pueden regresar (65-68). Finalmente el término «lesión» parece apropiado para el primer grupo, pero no para el segundo, que es una verdadera lesión premaligna (69).

No resulta fácil obtener datos fiables ni sobre la prevalencia (número de casos detectados en mujeres controladas por primera vez) ni sobre la incidencia (número de casos nuevos en un período de tiempo determinado) de las lesiones premalignas. En primer lugar, en muchas estadísticas el diagnóstico se basa sólo en la citología, sin comprobación histológica, y es bien conocido, como más adelante analizamos, el elevado número de falsos negativos de este método diagnóstico aplicado a la neoplasia cervical intraepitelial. Por otra parte, la población elegida puede condicionar los resultados, y, finalmente, los cambios en la terminología y en las clasificaciones pueden también influir sobre algunos resultados.

En una reciente revisión practicada por nosotros (63) recogimos los resultados de un amplio estudio (70) de 800.000 mujeres en edades comprendidas entre 13 y 19 años con diagnóstico histológico de CIN y en el que se encontró una prevalencia de 13,3‰. En una serie de estadísticas (14 en total), todas ellas pertenecientes a la década de los 90, se encontró una prevalencia de CIN que osciló extraordinariamente entre 7,8 y 111,6‰ (71). Estas cifras tan dispares se explican por las razones anteriormente expuestas. En nuestro propio material, la prevalencia de la CIN es de 18,7‰ (72).

Es interesante destacar que en algunas publicaciones (70,73-75) se comunica que, en la última década, ha habido un fuerte aumento (el doble) de la prevalencia de CIN. Se ha discutido (63) si este aumento puede ser el resultado de los diferentes cambios de terminología y clasificación habidos en los últimos años o si en ello ha influido el distanciamiento en la práctica, recomendada por algunas sociedades, en los controles periódicos de la mujer mediante la citología cervicovaginal. También pueden ser en parte responsables el aumento de la incidencia de la infección por HPV del tracto genital bajo y el incremento de otros factores de riesgo desconocidos (63).

No existen datos seguros sobre la prevalencia o la incidencia de la neoplasia intraepitelial de la vulva (VIN). Las estadísticas comunican habitualmente sólo la relación existente entre la VIN y las neoplasias escamosas invasoras de la vulva, relación que varía del 2,6 al 49% (76). En varias de estas estadísticas se señala un incremento de la cifra, que expresa esta relación entre neoplasia intraepitelial y cáncer de vulva, en los últimos años (77-80). En nuestro material hemos observado igualmente esta tendencia: entre los años 1970 y 1974 la relación era sólo del 13% y ha ido aumentando con el transcurrir de los años, para alcanzar, en el período 1995-1998, el 57,5%. Este incremento de la relación no significa que necesariamente la incidencia de la VIN haya aumentado, ya que puede simplemente ser el resultado de un mayor interés por esta entidad que condicione un mejor diagnóstico de la misma.

La incidencia de la neoplasia intraepitelial primaria de la vagina es muy rara. Se ha calculado que aparece en el 0,3 por 100.000 año, lo que no puede extrañar si tenemos en cuenta que también el cáncer epitelial primario de la vagina es muy poco frecuente (81).

## **A. Papel de la infección por papilomavirus humano (HPV) en la génesis de las lesiones premalignas y del cáncer genital**

Numerosos trabajos epidemiológicos de biología molecular y clínicos han confirmado el importante papel que la infección por HPV desempeña en la génesis tanto de las lesiones premalignas como del cáncer genital (63).

Los HPV son virus de pequeño tamaño de la familia *Papoviridae*. Están formados por una cápside que rodea al genoma. La cápside, de naturaleza proteica, tiene forma de icosaedro y contiene una serie de capsómeros que, a modo de antígenos, dotan de especificidad al virus (82,83).

El genoma está compuesto por dos cadenas de ADN que contienen alrededor de 8.000 pares de bases (84). En el genoma se distinguen tres regiones: la precoz, que contiene los genes E1, E2, E3, E4, E5, E6 y E7, se expresa en el inicio del ciclo viral y codifica las proteínas necesarias para la replicación y mantenimiento del virus; la región tardía contiene los genes L1, L2 y L3, se expresa al final del ciclo viral y codifica las proteínas que componen la cápside y la región reguladora no codificante que rige la replicación y transcripción del virus (85).

Se ha conseguido diferenciar más de 100 tipos distintos de HPV que tienen una gran especificidad por determinados tejidos y por ciertas localizaciones. Así, se sabe que aproximadamente 25 tipos afectan a la mucosa del tracto anogenital (86). Entre estos virus que afectan al tracto genital unos son considerados como de bajo riesgo y otros de alto riesgo.

Los HPV de bajo riesgo se encuentran habitualmente en los condilomas y en las lesiones escamosas de bajo grado, excepcionalmente se hallan en los carcinomas invasores y en las lesiones escamosas de alto grado. Las variedades más representativas de este grupo son los tipos 6 y 11 (87,88) y producen lesiones que tienen muy poca o nula tendencia a progresar (89,90).

Los HPV de alto riesgo se asocian frecuentemente con los cánceres invasores del tracto genital bajo y con las lesiones escamosas de alto riesgo. Los tipos más representativos son los 16 y 18. El tipo 16 se encuentra habitualmente en los carcinomas escamosos, mientras que el 18 se asocia, con más frecuencia, con el adenocarcinoma (87,91,92). El tipo 16 puede encontrarse

también en las lesiones de bajo grado y en infecciones latentes (69). Menos frecuentemente pueden asociarse con el cáncer genital los tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 (87).

En una serie de trabajos recientes (93-96) se ha demostrado que si se emplean métodos de gran sensibilidad, en un porcentaje elevado de casos que se aproxima al 100%, se encuentra el HPV en los cánceres invasores del cuello uterino y en las lesiones premalignas del mismo. Igualmente en estudios casos y control (97-101) se ha demostrado que la prevalencia del HPV en cánceres invasores y lesiones premalignas del cuello uterino son significativamente superiores que en la población de mujeres sanas. También el HPV se asocia en un alto porcentaje con cánceres invasores y lesiones premalignas en la vulva, vagina y ano (92).

Habitualmente, las mujeres contraen la infección por HPV en las relaciones sexuales. El virus penetra en el epitelio escamoso y se localiza en las células basales. En las lesiones escamosas de bajo grado (condilomas acuminados y SIL de bajo grado) lo hace de forma episómica, es decir, el genoma, el ADN vírico, no se integra en los cromosomas de las células del huésped. Las células de la capa basal se dividen y con ellas el genoma viral se replica. Al iniciarse la diferenciación con el ascenso de las células basales a capas superiores del epitelio, la división celular cesa y también la replicación del virus, el genoma puede ampliarse y en la capa superficial del epitelio los genes tardíos producen la cápside proteica, originando numerosos viriones completos que dan a estas células un aspecto particular que se conoce como coilocitos. El resto del epitelio, tanto estructural como morfológicamente, es normal, la maduración y la diferenciación se conservan con normalidad. Este tipo de infección está producida, en la mayoría de los casos, por los tipos 6 y 11, aunque en ocasiones pueden producirlas los tipos 16 y otras variedades. En esta fase la infección puede fácilmente regresar y no progresar a lesiones más graves.

En las lesiones escamosas de alto riesgo (CIN II y III) y en los cánceres invasivos, asociados muy frecuentemente con los tipos 16 y 18 de HPV, el ADN vírico se integra en el genoma de las células epiteliales del huésped. El epitelio muestra alteraciones en la maduración y en la estructuración, todas

sus capas recuerdan a la basal y las células que lo componen son aneuploides. Los virus no completan su ciclo vital, la cápside no se forma y no aparecen viriones completos.

La integración del ADN vírico en el genoma de las células del huésped produce una expresión de los genes transformantes E5, E6 y E7, que estimulan la proliferación celular y al parecer son los responsables de la acción carcinógena del HPV, desarrollo y mantenimiento del cáncer (102-103). La proteína E6 de los HPV de alto riesgo (como el tipo 16) inactiva el gen supresor o antioncogén p53 (104-106). La proteína E7 de los virus de alto riesgo inhibe otra proteína supresora de tumores, la Rb o retinoblastoma (107-109). La proteína E5, según algunos estudios (106), se une a determinados receptores de factores de crecimiento (PDGF, EGF y erb-b) y de esta forma podría activar la proliferación celular (63).

En algunas mujeres la infección por HPV se mantiene en fase latente. No se aprecia ninguna alteración ni en la arquitectura del epitelio ni en las células que lo componen, de forma que la detección de estas infecciones sólo puede realizarse por métodos moleculares de gran sensibilidad como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa).

Podemos concluir que la infección por HPV desempeña un importante papel en la génesis de las lesiones premalignas y en el cáncer invasor del cuello uterino y en otros tramos bajos del aparato genital. En una primera etapa, probablemente, la mujer contrae una infección por HPV latente que permanece sin progresar un período más o menos largo de tiempo y que incluso en la mayoría de los casos regresa espontáneamente; pero en otros, la infección se agrava y puede dar origen a un SIL de alto grado e incluso finalmente a un carcinoma invasor. En esta progresión intervienen una serie de factores que no se conocen bien y que no entraremos a analizar, aunque es probable que el tipo de HPV responsable de la infección (virus de alto riesgo) pueda también desempeñar un papel en la progresión (63,69).

Se discute si existe un pequeño número de cánceres de cérvix para los que el HPV no juega ningún papel en su génesis o si, por el contrario, la infección interviene en la producción de todos los cánceres del cuello uterino como fase inicial (63,69).

Un aspecto importante en la práctica es el conocimiento del potencial evolutivo de las lesiones premalignas, es decir, su capacidad de transformación en un carcinoma invasor. La valoración exacta de este potencial es difícil. En primer lugar, por la dificultad del diagnóstico de estas lesiones, posibilidad que después discutiremos, pero además la biopsia, necesaria para realizar la detección, podría modificar la evolución espontánea de las mismas. Por otra parte, una serie de factores, como la población estudiada, el tiempo de control, etc., pueden influir bastante en los resultados. Finalmente, no resulta ético adoptar una conducta expectante ante una lesión que creemos tiene un elevado riesgo de convertirse en un cáncer invasor. A pesar de ello, algunos estudios lo han intentado. Östor, en 1993 (110), publicó un análisis que recoge alrededor de 100 estudios prospectivos que reunían un total de 4.504 mujeres afectas de una neoplasia cervical intraepitelial, y encontró que sólo el 1% de los casos de CIN I progresaron a carcinoma invasor, mientras que en las CIN III halló una tasa de progresión del 12% (tabla 1). Pero ya hemos expuesto que la infección por HPV interviene, probablemente de forma importante, en esta progresión de las lesiones premalignas a cánceres invasores. En una serie de estudios prospectivos que recogen y analizan Syrjänen y Knopio se detalla la influencia del HPV sobre la capacidad evolutiva de la neoplasia cervical intraepitelial. Podemos concluir que la progresión de la SIL o la CIN a cáncer invasor está, en gran parte, condicionada por la infección del HPV y que la infección por el tipo 16 condiciona una posibilidad de progresión 5 veces superior a la producida por los tipos 6 y 11 (63).

**Tabla 1.** *Potencial evolutivo de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) en porcentaje*

CIN	Regresan	Persisten	Progresan a carcinoma <i>in situ</i> , CIN III	Progresan a cáncer invasor
I	57	32	11	1
II	43	35	22	5
III	32	56		12

Östor (110).

Se ha calculado que una lesión portadora de tipos de HPV de alto riesgo tiene un riesgo relativo de desarrollar un cáncer cervical que oscila entre 60 y 130. Por otra parte, se ha calculado que la prevalencia de los tipos de HPV de alto riesgo alcanza el 8-12% en mujeres de edad comprendida entre 18 y 24 años y disminuye después para llegar a 2-5% cuando la mujer alcanza los 35 años.

## **B. Diagnóstico de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) o lesión escamosa intraepitelial (SIL)**

La CIN o SIL es asintomática. El diagnóstico se apoya en la práctica de la citología cervicovaginal, en la colposcopia y en la biopsia. En la actualidad se discute el valor de la detección de la infección por HPV y la tipificación del virus tanto para el diagnóstico como para enjuiciar el riesgo de la lesión de progresar a un cáncer invasor.

1. La *citología cervicovaginal* empieza a ser empleada de forma masiva y periódica (anualmente) en una serie de países, tras la publicación de Papanicolaou y Traut en 1943 (111). El uso de este método diagnóstico, aplicado convenientemente en programas previamente establecidos, ha permitido reducir de forma significativa la incidencia y la mortalidad del cáncer del cuello uterino (75,112-117) en una serie de países.

En un trabajo realizado por nosotros (118), entre los años 1969 y 1981, sobre un total de 21.700 mujeres, a las que estudiamos mediante citología cervicovaginal y colposcopia sistemática, detectamos 292 CIN y, con cierta sorpresa, comprobamos un porcentaje elevado de falsos negativos (CIN diagnosticados por colposcopia y biopsia con citología negativa): 63,8% para las CIN I, 41,2% para las CIN II y 26 % para las CIN III. Algunos colegas españoles y americanos afirmaron que probablemente nuestro citólogo no era lo suficientemente experto en la materia.

Posteriormente, las estadísticas han demostrado de forma indiscutible que el porcentaje de falsos negativos de la citología cervicovaginal es mayor

que el que en los primeros años de la introducción de dicho método diagnóstico se estableció. Las estadísticas coinciden en destacar que el porcentaje de falsos negativos de la citología disminuye al aumentar las atipias del epitelio, así para la CIN I o SIL de bajo grado es superior al 50%, en cambio para la CIN II-III o SIL de alto grado los resultados oscilan, en los diferentes estudios, entre el 6 y el 45% (118-130). Cuando se practican citología y colposcopia asociadas como primer escalón diagnóstico la tasa es más alta que cuando sólo se realiza citología (63).

Las principales causas de los falsos negativos de la citología (63) son: *a*) toma inadecuada del material; para disminuir el número de fallos por esta causa se ha de frotar con energía toda la circunferencia del orificio cervical externo con espátula de madera y el canal cervical con cepillo, y *b*) interpretaciones incorrectas del frotis, favorecidas por el escaso número de células atípicas en él presente. Se han propuesto técnicas automatizadas que detectan por sí mismas estas células atípicas para conseguir disminuir el número de falsos negativos. El empleo de la técnica citológica *liquid-bases* (Thin Prep 2000 Papanicolaou) podría disminuir, igualmente, el porcentaje de falsos negativos en relación al clásico método de Papanicolaou (131).

Recientemente ha existido una gran controversia sobre si la detección del HPV y su tipificación puede ayudarnos eficazmente a caracterizar la CIN o la SIL. Posteriormente analizaremos, con detalle, esta posibilidad.

La especificidad de la citología aplicada al diagnóstico de las lesiones premalignas es alta, es decir, el número de falsos positivos es bajo. Sin embargo, el uso del término ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) y ASGUS (células glandulares atípicas de significado indeterminado), introducido en 1988 con la clasificación de Bethesda (132), plantea al clínico problemas importantes de conducta ante estos casos.

También existe en la actualidad una gran controversia sobre el intervalo más adecuado que debe existir entre los controles citológicos (63). En principio, clásicamente se recomendaba el empleo periódico anual. Posteriormente, una serie de sociedades especializadas han recomendado distanciar los exámenes citológicos cada 2 años, cada 3 e incluso cada 5 por razones de rentabilidad (eficacia/coste). A mi juicio, este distanciamiento en la periodicidad

de los controles citológicos puede resultar peligroso si tenemos en cuenta que la incidencia de la CIN ha aumentado en los últimos años y que la práctica anual de la citología cervicovaginal permitiría detectar un determinado número de falsos negativos de la exploración anterior.

2. La *infección por HPV puede ser diagnosticada* por diferentes procedimientos: a) por cambios morfológicos de las células infectadas; b) por la demostración de la existencia de las proteínas de la cápside del virus, y c) por detección de secuencias del genoma del HPV en el interior de las células.

Las alteraciones de la morfología que produce el HPV en las células del epitelio escamoso pueden ser muy evidentes: aumento del tamaño de los núcleos, que se tiñen intensamente, son hiper cromáticos, muestran una membrana de superficie irregular y están rodeados de un halo blanco de citoplasma muy característico. Estos cambios, denominados coilocitosis o atipia coilocítica, están producidos por la presencia de una gran cantidad de viriones en el interior de las células y pueden observarse fácilmente en el tejido obtenido por biopsia y en los frotis citológicos. La coilocitosis es un signo de infección por HPV que tiene una alta especificidad (133) pero, en cambio, la sensibilidad es muy baja, puesto que sólo se observa en los condilomas acuminados y en las lesiones escamosas de bajo grado, y no en la mayoría de las SIL de alto grado ni en los cánceres escamosos invasores, ni tampoco en el adenocarcinoma *in situ* ni en el invasor del cuello uterino (69).

Para demostrar la presencia del HPV pueden emplearse también las tinciones inmunohistoquímicas. Estos métodos detectan realmente las proteínas de la cápside del HPV y, como expusimos anteriormente, la cápside sólo se forma en las células escamosas de las capas superficiales del epitelio escamoso. Por ello, estos métodos, al igual que los anteriores, tienen una sensibilidad baja, puesto que habitualmente sólo detectan la infección por HPV de las SIL de bajo grado, pero comúnmente son negativos en las SIL de alto grado y en los carcinomas invasores (69,134). Por otra parte, las proteínas de la cápside dotan al virus de cierta especificidad antigénica, pero no suficiente para basar en éstas la diferenciación de los diferentes tipos de HPV (69).

Las técnicas de elección para realizar el diagnóstico de la infección producida por HPV son procedimientos de biología molecular que se fundamen-

tan en la detección de secuencias de ADN de HPV en el interior de las células. Se han puesto a punto una serie de técnicas de este grupo: hibridación *in situ*, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y capturas de híbridos; algunas de ellas, particularmente las basadas en PCR, tienen una elevada sensibilidad y especificidad, son capaces de detectar los diferentes tipos de HPV y pueden realizarse tanto en el tejido obtenido por biopsia como en el material recogido para la práctica de la citología cervicovaginal (135-139).

Hemos expuesto dos grupos de datos interesantes: *a*) el importante papel de la infección por HPV en la génesis de la neoplasia intraepitelial y del cáncer invasor, el papel de algunos tipos de HPV en la progresión de la neoplasia intraepitelial a cáncer invasor, la posibilidad de detectar la infección por HPV y sus diferentes tipos en el material obtenido para citología y biopsia, y *b*) una elevada tasa de falsos negativos de la citología (15-40% en la SIL de alto grado y más de 50% en la SIL de bajo grado), y de acuerdo con ello, se ha comunicado recientemente que el 50% de las mujeres que padecieron cáncer del cuello uterino recibieron en el pasado un *screening* citológico adecuado con resultado negativo (140) e incluso en EE.UU. se han producido varias demandas judiciales de mujeres que padecieron cáncer de cérvix con citología previa negativa (141,142). Estos datos han originado recientemente un interesante debate sobre si la investigación de la existencia de infección por HPV puede mejorar los resultados obtenidos por la práctica de la citología cervicovaginal.

En algunos estudios (143,144) se ha recomendado asociar la detección de la infección por HPV realizada con métodos que permitan identificar los distintos tipos de HPV, con la práctica de la citología cervicovaginal, colposcopia y biopsia en el control periódico de la mujer. De esta forma se podría, según estos estudios, disminuir el porcentaje de falsos negativos de la citología y se dispondría de información adicional para tratar los casos de SIL de bajo grado y los ASCUS y ASGUS. Se necesita valorar la relación coste/eficacia.

En otros estudios (145,146), se insiste en el valor de la detección de HPV en mujeres de edad media y avanzada (superior a 35 años), recomendando la práctica de las pruebas para diagnosticar la infección por HPV y sus diferen-

tes tipos para decidir la periodicidad necesaria en la práctica de la citología, particularmente tras varias citologías negativas. Si la detección de HPV es positiva, circunstancia que sucede en el 5-10% de la población aparentemente sana, los controles deben realizarse con mayor frecuencia (anualmente) que si la detección es negativa; en estos casos podrían distanciarse los controles cada 2 o 3 años.

La detección de la infección por HPV y sus diferentes tipos podría ayudarnos en la conducta a seguir ante un resultado citológico repetido de SIL de bajo grado con colposcopia normal. En estos casos, la negatividad del test podría aconsejar un control de la paciente, mientras que si éste es positivo deberá procederse a la biopsia inmediata (63,145), aunque esta consulta no es aceptada por todos los clínicos. Se ha calculado que la prevalencia de lesiones de bajo grado sería de 5-10% de la población estudiada y en este grupo entre el 20-30% muestra infección por HPV de elevado riesgo.

Igualmente se ha recomendado la ayuda de la detección del HPV en resultados citológicos de ASCUS y ASGUS y en los casos con colposcopia positiva y citología negativa (63), aunque también aquí las opiniones son discordantes.

La información de que disponemos en la actualidad nos permite concluir que la detección por HPV tiene una sensibilidad semejante o incluso superior que la citología cervicovaginal, pero en cambio su especificidad está en controversia (147,148). Por otra parte, no se ha demostrado que la introducción de la detección de HPV en el control de las mujeres haya disminuido ni la incidencia (147), ni la morbilidad, ni la mortalidad de cáncer cervical (149), lo que ha llevado a destacados ginecólogos a negar el valor en la clínica práctica de la detección del HPV (149) y afirmar que la citología cervicovaginal, ayudada de la colposcopia y la biopsia, continúan siendo los métodos de mayor eficacia para el diagnóstico de las lesiones premalignas y del cáncer invasor en fase temprana.

.Se necesita disponer de estudios prospectivos aleatorizados bien diseñados con suficiente número de casos y realizados durante un determinado tiempo, que comparen los diferentes métodos diagnósticos para concluir qué puesto debe ocupar la detección del HPV en el control de las pacientes y cómo

debe asociarse, no sólo a la clásica citología cervicovaginal, sino también a los nuevos métodos propuestos *liquid-bases* (Thin Prep 2000) y automatización de la citología, y de esta forma establecer un programa de detección de gran eficacia y coste asequible.

## **V. Particularidades de la cirugía del cáncer genital femenino**

### **A. Carcinoma de endometrio**

La clasificación quirúrgica del cáncer de endometrio fue propuesta en 1988 (150). Desde entonces se ha demostrado que, cuando se emplea de forma adecuada, la supervivencia por estadio es superior que cuando se utiliza sólo la clasificación clínica (151).

El tratamiento primario del carcinoma de endometrio es la cirugía, que comprende un estudio cuidadoso de la pelvis y del abdomen para establecer el estadio quirúrgico, seguido de la extirpación del útero, de las trompas y de los ovarios.

El estudio clínico preoperatorio no permite establecer con exactitud el estadio de la enfermedad; así, en el 28% de los casos en los que, según la investigación clínica, la enfermedad estaba localizada en el útero, el estudio quirúrgico halló extensión fuera del mismo (152).

Para establecer la clasificación quirúrgica es necesaria la exéresis de los ganglios linfáticos regionales (pélvicos y paraórticos), y parece ventajoso practicarla en todos los estadios y en todos los grados (153,154). La escisión de sólo los ganglios linfáticos palpables aumentados de volumen no es correcta, ya que sólo el 10% de los ganglios afectados son palpables y la mayoría de los que tienen metástasis miden igual o menos de 2 cm (155). Algunos autores mantienen que en los casos más iniciales no sería necesario practicarla, sin embargo, se ha demostrado que el 20% de los adenocarcinomas diagnosticados preoperatoriamente como de bajo grado (G1) tienen un grado superior en el estudio postoperatorio final y el 17% tienen una invasión profunda (1,151).

Por lo tanto, parece necesario realizar el diagnóstico de extensión durante el acto operatorio de forma cuidadosa y exhaustiva y no fiarlo a pruebas preoperatorias (1). Se ha demostrado que el empleo de exámenes preoperatorios con los métodos radiológicos actualmente existentes reporta pocas ventajas clínicas a la paciente (152).

La práctica de la linfadenectomía pélvica y paraaórtica no eleva significativamente la mortalidad si el cirujano que la practica ha sido convenientemente entrenado para ello (1,156,157).

La clasificación quirúrgica adecuadamente realizada no sólo nos proporciona el método más exacto para evaluar la extensión de la enfermedad, sino que además nos puede informar sobre las características anatomopatológicas del caso.

La evaluación correcta de la extensión de la enfermedad y el conocimiento exacto del subtipo histológico nos permitirá realizar el tratamiento adecuado sin excesos ni defectos:

- El carcinoma de endometrio limitado al útero evaluado quirúrgicamente (con linfadenectomía regional extensa) no precisa, además de la cirugía, ningún tipo de tratamiento adyuvante o neoadyuvante. La supervivencia supera el 85% y no mejorará con terapia supletoria (1,157-160). Llama la atención, sin embargo, que el 47% de las pacientes portadoras de carcinoma endometrial estadio Ia y el 68% de las pacientes con estadio Ib reciban radiación neoadyuvante (151).

- El carcinoma de endometrio extendido fuera del útero necesita tratamiento adyuvante. Si el diagnóstico no se realiza en la primera intervención, el pronóstico es malo. Por el contrario, si la detección se efectúa adecuadamente de entrada, la aplicación correcta del tratamiento adyuvante puede obtener resultados aceptables, incluso la curación. Estos datos expresan la extraordinaria importancia del estudio quirúrgico extenso con linfadenectomía regional.

- En el carcinoma de endometrio con invasión extrauterina extensa puede estar indicada la cirugía citoreductora (161,162) asociada a un tratamiento adyuvante con radiación y/o quimioterapia; con ello se puede mejorar la su-

pervivencia (161,162). El especialista más adecuado para realizar este tipo de operaciones de citorreducción es el ginecólogo oncólogo, que debe haber sido entrenado convenientemente para ello, tal como se hace en EE.UU. y otros países que tienen oficialmente reconocida la subespecialidad de Ginecología Oncológica. La asociación de varios especialistas, ginecólogo y cirujano general, eleva el coste del tratamiento sin incrementar el beneficio de la paciente (1).

- Los ginecólogos oncólogos deben conocer bien el aspecto macroscópico y microscópico del carcinoma de endometrio y sus diferentes variedades histológicas.

- Igualmente, los ginecólogos oncólogos tienen que conocer las diferentes técnicas, las indicaciones y los posibles efectos secundarios de la radioterapia y de la quimioterapia del carcinoma endometrial.

Desgraciadamente, en nuestro país el futuro ginecólogo, durante los cuatro años que dura su residencia, no recibe una formación teórico-práctica adecuada para tratar con garantías el cáncer ginecológico. Es necesario conseguir la oficialización de la subespecialidad de Ginecología Oncológica para que el ginecólogo que ha de tratar el cáncer genital femenino tenga la posibilidad de recibir una formación adicional, como sucede en otros países, y que sean ellos los encargados del tratamiento del cáncer ginecológico. La incorporación de varios tipos de cirujanos para completar los cuidados de la paciente incrementa el coste sin añadir ventajas.

## **B. Cáncer de ovario**

Resulta enormemente llamativo y frustrante el reciente informe publicado en EE.UU. en el que se destaca que sólo el 9% de los cánceres de ovario en estadio precoz, el 71% de los cánceres en estadio III y el 51% de los que se diagnostican en el estadio IV reciben el tratamiento adecuado (de cirugía más quimioterapia) (1,163). Así se explica que el cáncer de ovario sea la primera causa de muerte entre los tumores malignos del aparato genital femenino, aunque no sea el de mayor prevalencia.

Los fallos más frecuentes se producen en la clasificación quirúrgica del cáncer de ovario precoz, en la citorreducción y en los esquemas de quimioterapia. La investigación quirúrgica ha de ser extensa y debe comprender la disección del espacio retroperitoneal con la práctica de linfadenectomía regional pélvica y paraaórtica. La experiencia demuestra que los especialistas que realizan una clasificación quirúrgica más exacta y completa son los ginecólogos oncólogos, que lo hacen en el 97% de los casos, mientras que los ginecólogos no preparados adicionalmente en oncología sólo la efectúan en el 52%, y los cirujanos generales, en el 32% (1,164,165). Cuando el estudio quirúrgico no es extenso, la reoperación demuestra que en un porcentaje elevado (20-30%) de pacientes la enfermedad está en un estadio superior al inicialmente establecido y por ello, con frecuencia, el tratamiento aplicado no ha sido el adecuado (166,167).

La citorreducción se considera el tratamiento quirúrgico de elección para cánceres de ovario avanzados (estadios II-IV). Puede ser eficaz si va precedida de 6 tandas de quimioterapia y se realiza adecuadamente (citorreducción primaria óptima). La primera intervención quirúrgica constituye la mejor oportunidad para conseguir una mayor supervivencia (168,169). Incluso en el estadio IV puede aumentar la supervivencia (170). Recientemente la Sociedad Americana de Ginecólogos Oncólogos (1) comunicó que el especialista que está más preparado para realizar este tipo de intervención es el ginecólogo oncólogo, opinión que compartimos. En algunos estudios se demuestra que el ginecólogo oncólogo es capaz de realizar mediante reoperaciones citorreducciones óptimas en el 70% de las pacientes, intervenidas por ginecólogos no especialistas en Ginecología Oncológica, y consideradas por ellos como inoperables (171). Igualmente, es menor la morbilidad y la frecuencia de colostomías cuando el tratamiento lo realiza el ginecólogo oncólogo (172).

Un aspecto importante y debatido es si una mujer joven portadora de un cáncer de ovario puede ser tratada conservando su fertilidad. En general se acepta que en casos precoces (estadio Ia), cuando el diagnóstico se apoya en un estudio quirúrgico extenso, puede realizarse sólo ovariectomía unilateral, particularmente en tumores de bajo potencial maligno y en los de células germinales; pero la mujer debe conocer y asumir el riesgo que corre (173).

### C. Cáncer de cuello uterino

En el cáncer de cuello uterino, al contrario de lo que sucede en los cánceres de endometrio y de ovario, el diagnóstico de extensión puede hacerse con relativa exactitud preoperatoriamente mediante la exploración física (inspección y tacto), preferentemente bajo anestesia, legrado endocervical, histeroscopia, radiografía de pulmón y de huesos, urografía intravenosa, cistoscopia y proctoscopia que, en ocasiones, pueden ser complementadas por algunos de los siguientes métodos: la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la ecografía, la linfografía, la punción aspiración con aguja fina o la tomografía por emisión de positrones y el examen de la fosa clavicular y eventual punción del ganglio escaleno si se palpa (174).

Disponer de un diagnóstico de extensión exacto es importante para efectuar el tratamiento adecuado y, en ocasiones, el diagnóstico realizado durante la intervención y el estudio histológico de la pieza extirpada no coincide con el diagnóstico de extensión, realizado preoperatoriamente. Por ello se ha propuesto realizar una laparotomía exploradora diagnóstica o una laparoscopia previa a la operación y, aunque existen controversias sobre la utilidad de estos últimos métodos, no hay datos que demuestren que mejoren los resultados sobre la supervivencia y la morbilidad (175,176), por lo que su uso no se ha generalizado (174).

El tratamiento de elección en el cáncer de cuello uterino precoz es la histerectomía radical o modificada asociada a la linfadenectomía pélvica (174). En los últimos años, se ha introducido la linfadenectomía realizada por vía laparoscópica y con ello ha vuelto a emplearse la histerectomía radical vaginal tipo Schauta (177). Se necesitan estudios prospectivos aleatorizados para decidir si la introducción de la linfadenectomía laparoscópica puede mejorar los resultados de la histerectomía radical más linfadenectomía realizada por vía abdominal laparotómica. En algunos casos, los resultados de la cirugía pueden mejorarse con la asociación de radioterapia y/o quimioterapia (174).

En mujeres jóvenes con cáncer cervical en estadio Ia-b que desean conservar la fertilidad puede utilizarse la traquelectomía radical (178).

En el cáncer cervical avanzado, recientes estudios (179-181) han demostrado que la asociación de quimioterapia al tratamiento clásico con radioterapia puede mejorar los resultados. En algunos cánceres cervicales avanzados y, particularmente, en radiorrecidivas de localización central, la cirugía ultrarradical (exenteración pélvica) puede ser curativa en el 35,2% de los casos (182), aunque este tipo de cirugía comporta una elevada mortalidad operatoria, que alcanza el 12%, y una morbilidad que oscila entre el 25 y el 60% (174), por lo que algunos ginecólogos la han rechazado hasta ahora. Sin embargo, en casos de radiorrecidivas no existe otro tratamiento con alguna posibilidad de éxito.

Al igual que otros cánceres del aparato genital femenino, el cáncer cervical debe ser tratado por el ginecólogo oncólogo, que ha recibido un entrenamiento específico para tratar estas enfermedades, tanto el cáncer primario en sus diferentes estadios, como el recidivado. Es más eficaz y menos costoso que la participación de cirujanos generales junto con ginecólogos. Sin embargo, en Estados Unidos, donde la subespecialidad de Oncología Ginecológica existe desde hace casi 30 años, sólo el 64% de los cánceres genitales femeninos son tratados por el ginecólogo oncólogo (1).

#### **D. Cáncer de vulva**

El tratamiento de elección en el cáncer de vulva es la vulvectomía total radical asociada a linfadenectomía inguinal bilateral superficial y profunda. La linfadenectomía pélvica, que se realizaba en otra época, ha sido prácticamente abandonada. En algunos casos precoces puede realizarse hemivulvectomía o incluso resección local amplia que incluya la lesión primaria con amplios márgenes aparentes sanos, asociados a linfadenectomía unilateral del lado de la lesión (183).

Habitualmente, el tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva es de técnica sencilla, pero en algunos casos es necesario extirpar la zona distal de la uretra o la porción inferior de la vagina o del recto o incluso puede ser necesaria la práctica de una exenteración pélvica. No es raro que haya necesidad

de realizar cirugía reconstructora de la vulva, con injertos o colgajos de piel, así como reparación del suelo pelviano. Por todo ello, es aconsejable que el tratamiento del cáncer de vulva sea realizado por el ginecólogo oncólogo.

Frecuentemente, la cirugía ha de completarse con radiación postoperatoria, particularmente cuando se aprecian metástasis en alguno de los ganglios extirpados.

La morbilidad consecutiva a la cirugía del cáncer de vulva es elevada; son frecuentes las infecciones locales, el dolor, las flebitis o tromboflebitis y el linfedema de los miembros inferiores. Son igualmente frecuentes las alteraciones de la función sexual originados por la extirpación del clítoris, por las distorsiones anatómicas y por la sensación de minusvalía que experimenta la paciente. Por todo ello es frecuente la necesidad de asistencia psicológica.

## **E. Cáncer de vagina**

El cáncer primario de vagina tiene mal pronóstico (1,184). La mayoría de los casos son tratados mediante la asociación de radiación y quimioterapia (184).

La cirugía sólo está indicada cuando el cáncer en estadios precoces (estadio I) se localiza en la porción superior de la vagina o en la porción distal. En el primer caso, se trata como el cáncer del cuello uterino, se practica histerectomía radical o modificada asociada a la extirpación del tercio superior de la vagina y linfadenectomía pelviana (184). Cuando el cáncer se localiza en la parte inferior de la vagina, el tratamiento será semejante al del cáncer de vulva, vulvectomía más linfadenectomía inguinal asociada a vaginectomía (184).

En los tumores en estadio I y II localizados en la pared vaginal anterior puede realizarse una exenteración anterior (184). La exenteración pélvica parcial o total está también indicada en casos de radiorrecidivas y en recidivas centrales (1).

La reconstrucción de la vagina empleando intestino o injerto de piel es necesaria en algunas ocasiones, particularmente cuando se practica exenteración pélvica.

La función ovárica debe conservarse en las mujeres premenopáusicas, bien preservando los ovarios durante la cirugía o realizando su transposición si se emplea la radioterapia, mediante laparoscopia o laparotomía (1).

La morbilidad del tratamiento del cáncer de vagina es elevada, son frecuentes las fístulas vesicovaginales y rectovaginales, así como la alteración de la función sexual debido al estrechamiento de la vagina.

La cirugía del cáncer de la vagina deben realizarla los ginecólogos oncológicos, que habrán recibido el entrenamiento adecuado para practicar cirugía radical y ultraradical (1).

## EPÍLOGO

Al iniciar esta exposición insistía en la conveniencia del reconocimiento en nuestro país de la subespecialidad de Ginecología Oncológica dentro del amplio campo de la clásica Obstetricia y Ginecología, al igual que existe en otros estados de Norteamérica y de Europa. Hemos expuesto de forma sucinta los principales campos en que debe completarse la formación del ginecólogo para conseguir un ginecólogo oncólogo que pueda tratar con garantías de éxito el cáncer del aparato genital femenino. A continuación hemos comentado algunos aspectos controvertidos y de gran actualidad del cáncer genital, para finalmente exponer las particularidades de la cirugía de los cánceres localizados en los distintos tramos del aparato genital femenino.

Se han hecho algunos intentos, por parte de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, que ha publicado un documento provisional, «Proyecto de Subespecialización», en el que se detalla el programa de formación del futuro ginecólogo oncólogo y ha creado una sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria; pero la subespecialidad de Ginecología Oncológica no está en la actualidad oficialmente reconocida, de forma que cualquier ginecólogo que termina la residencia, de 4 años de duración, puede tratar el cáncer genital sin exigírsele un entrenamiento adecuado. No vamos a discutir en este momento qué tiempo adicional, una vez terminada la residencia, es necesario para formar un ginecólogo oncólogo eficaz, si 2 o 3 años, ni tampoco el número que debe formarse al año, ni las condiciones mínimas que deben reunir los centros para ser acreditados para la enseñanza de esta subespecialidad; pero urge el reconocimiento oficial de la subespecialización de Ginecología Oncológica, y que un grupo de ginecólogos que terminen la residencia de Obstetricia y Ginecología reciban la formación necesaria y una certificación que los acredite como ta-

les. Sólo ellos deberían tener la responsabilidad del tratamiento del cáncer genital.

La mujer tiene derecho a recibir una información adecuada sobre la enfermedad que padece, a decidir la terapéutica que se le aplica ante una lesión premaligna y maligna y, finalmente, a ser tratada por un especialista cualificado, y ya hemos señalado que el ginecólogo oncólogo debe ser el médico que mayores garantías le ofrezca para realizar un diagnóstico exacto, para seleccionar la terapéutica más adecuada para su caso individualizado y para el control postoperatorio a corto y a largo plazo.

La Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología y la Comisión Nacional de Especialidades deberían presionar, con todas sus fuerzas, para conseguir este objetivo: el reconocimiento oficial de la subespecialidad de Ginecología Oncológica.

Muchas gracias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines for Referral to a Gynecologic Oncologist: Rationale and Benefits. A Special Issue by The Society of Gynecologic Oncologist. *Gynecol Oncol* 2000; 78: S1-S13.
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistic 2000. *Cancer J Clin*, 2000; 50: 7-33.
3. Santos Luque M. Factores predictivos de supervivencia en el carcinoma de endometrio. Universidad Autónoma de Barcelona, 1998. Tesis.
4. Rozenberg S, Liebens F, Kroll M, Vandromme J. Principal cancers among women: breast, lung and colorectal. *Int J Fertil Menopausal Stud*, 1996; 41: 166-171.
5. Quintana MJ. Epidemiología y factores etiológicos del cáncer de ovario. En: Iglesias X, Balagueró LI, Xercavins J, Cabero L (eds). VI Curso intensivo de formación continuada. Girona: Registre del Càncer de Girona, 1996; 76-93.
6. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao Y-T, Ferlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents. Agency for Research on Cancer (WHO) and International Association of Cancer Registries, Lyon: IARC, 1992; 6: 120.
7. Shingleton HM, Orr IW Jr. Cancer of the cervix. Filadelfia: Lippincott, 1995; 9-15.
8. Boring SL, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 4: 7-26.
9. Informe sobre programas y actividades de control y prevención del cáncer en España y sus Comunidades Autónomas. Serie de informes técnicos. 5. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de Epidemiología, Promoción y Educación para la Salud, 1995; 40-43.
10. Instituto Nacional de Estadísticas. Defunciones según la causa de muerte. Años 1988-1990. Madrid: INE, 1993.
11. González-Bosquet J. En: González-Merlo J, González-Bosquet J (eds). *Ginecología Oncológica*, 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2000; 41-78.
12. Piver MS. The Gilda Radner familiar ovarian Cancer Registry. *Eur J Gynec Oncol* 2000; XXI: 325-333.
13. Chang J, Fryatt I, Ponder B, Fisher C, Gore ME. «A matched control study of familial epithelial ovarian cancer: patient characteristic, response to chemotherapy and outcome». *Annals of Oncol* 1995; 6: 80.
14. Narod SA, Madlensky L, Bradley L et al. Hereditary and familial ovarian cancer in southern Ontario. *Cancer* 1994; 74: 2341-2346.
15. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N England J Med* 1996; 335: 1413-1416.
16. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldar DE. Breast Cancer Linkage Consortium: Risk of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet* 1994; 343: 692.
17. Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 196-206.

18. Lynch HT, Bewtra C, Wells IC, Schnelke GS, Lynch JF. Hereditary ovarian cancer: Clinical and biomarker studies. En: Lynch HT, Kullander S (eds.). *Cancer genetics in women*. Boca Raton: CRC Press 1987; 49-97.
19. Steichen-Gersdorf E, Gallion HH, Ford D et al. Familial site-specific ovarian cancer in linked to BRCA1 on 17q12-21. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 870-875.
20. Narod SA, Ford D, Devilee P et al. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 254-264.
21. Lynch RJ, Smyrk TC, Watson P et al. Genetics natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535-1549.
22. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nopolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 667-685.
23. Piver MS, Baker TR, Jishi MF et al. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner familial ovarian cancer registry 1981-1991. *Cancer* 1993; 71: 582-588.
24. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Gockford GP. Genetic linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678-701.
25. Hall JM, Lee MK, Newman B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-1689.
26. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, Watson P, Conway T et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12q23. *Lancet* 1991; 338: 82-83.
27. Miki Y, Swensen J, Shattuch-Eidems D, Futreal PA et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
28. Holt JT, Thompson ME, Szabo C et al. Growth retardation and tumour inhibition by BRCA1. *Nature Genet* 1996; 12: 298-302.
29. Richard WE, Gallion HH, Schmitt J, Holliday DV, Smith SA. BRCA1-related and sporadic ovarian cancer in the same family: implications for genetic testing. *Gynecol Onc* 1999; 75: 468-476.
30. Narod S, Smith S, Ponder B et al. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 254-262.
31. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gen, BRCA2, to cromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-2090.
32. Tartigian SV, Simard J, Rommens S et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked Kindreds. *Nature Genet* 1999; 12: 333-337.
33. Narod SA, Ford D, Devilee P et al. Genetic heterogeneity of breast ovarian cancer revisited. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 957-958.
34. Thorlacins S, Olajsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S. A single BRCA2 mutation in mole and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nature Genet* 1996; 13: 117-119.
35. Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 y BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-690.
36. Fishel R, Ewel X, Lee S, Lescoe MK, Griffith J. Binding of mismatched microsatellite DNA sequences by human MSH2 protein. *Science* 1994; 266: 1403-1409.
37. Leach FS, Nicolaidis NC, Papadopoulos N et al. Mutations of a muts homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993; 75: 1215-1225.
38. Statement of American Society of Human Genetic on genetic testing for breast and ovarian cancer predisposition. *Am J Hum Genet* 1994; 55: I-IV.

39. Statement on use of DNA testing for presymptomatic identification of cancer risk JAMA 1994; 271-285.
40. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing cancer susceptibility. J Clin Oncol 1996; 14: 1730-1736.
41. Burke W, Daly M, Garber J et al. Recommendations for follow-up care of individuals with inherited predisposition to cancer. JAMA 1997; 277: 997-1003.
42. Ford D, Easton DF, Bishof DT, Narod SA, Goldgar DE. The Breast Cancer Linkage Consortium. Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers. Lancet 1994; 343: 692-695.
43. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. The Breast Linkage Cancer Consortium. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer. Am J Hum Genet 1993; 52: 678-701.
44. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. Ovacancer: screening, treatment and follow-up. JAMA 1995; 273: 491-497.
45. Lynch HT, Lynch J. Genetic counseling for hereditary cancer. Oncology 1996; 10: 27-34.
46. Menko FH, Wijnen JT, Khan PM, Vasen HF, Oosterwijk MM. Genetic counseling in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Oncology 1996; 10: 71-76.
47. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. Cancer 1993; 2651-2655.
48. Nguyen HN, Averette HE, Janicek M. Ovarian cancer. Cancer 1984; 74: 545-555.
49. Werness BA, Afity AM, Bielat KL, Eltabbakh GH, Piver MS, Paterson JM. Altered surface and cyst epithelium of ovaries removed prophylactically from women with a family history of ovarian cancer. Human Pathology 1999; 30: 191.
50. Salazar H, Godwin AK, Daly MB et al. Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and cancer-prone phenotype in prophylactic oophorectomies. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1810.
51. Narod SA, Risch H, Moslehi R et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. N Engl J Med 1998; 339: 424-428.
52. Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. Principles of medical genetics, 2.<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998; 245-272.
53. Jacks T, Weinberg RA. The expanding role of cell cycle regulators. Science 1998; 280: 1035-1207.
54. Guidelines for research involving recombinant DNA molecules (NIH guidelines). Department of health and human services. National Institute of Health. Amendment Effective 1998. April 30 (Federal Register, May 11, 1998; 63 FR, 26018). <http://www.nih.gov/od/orda/guidelines.pdf>
55. Prenatal Gene Transfer: Scientific, Medical and Ethical Issues. National Institutes of Health (NIH) Gene Therapy Policy Conference: Conclusions 1999, January 7-8. <http://www.nih.gov/od/orda/gtpcconc.htm>
56. Crystal RG. Transfer of genes to humans: Early lessons and obstacles to success. Science 1995; 270: 404-410.
57. Yang Y, Numes FA, Berencki K, Turth EE, Gonczoi E, Wilson JM. Cellular immunity to viral antigens limits E1-detected adenoviruses for gene therapy. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 4407-4411.
58. Cullen JS. Cancer of the uterus. New York: Appleton, 1900.
59. Rubin IC. The pathological diagnosis of incipient carcinoma of the uterus. Am J Obstet Gynecol 1910; 62: 668-676.

60. Reagan JW, Seidemann JL, Saracusa Y. The celular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hiperplasia of the uterine cervix. *Cancer* 1953; 6: 224-225.
61. OMS. Rapport du groupe d'étude sur la classification des tumeurs uterines. Genève 1968.
62. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Path Annu* 1973; 8: 301-328.
63. González-Merlo J, González-Bosquet J, Casanova Domenech LI. Lesiones premalignas: neoplasia cervical intraepitelial, lesión escamosa intraepitelial. En: González-Merlo J, González-Bosquet J y cols (eds.). *Ginecología Oncológica*, 2.ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 121-176.
64. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262: 931-934.
65. Zur Hausen H. Genital papillomavirus infections. En: Ribby PWJ y Wilkie NM (eds.). *Viruses and cancer*. Cambridge: Cambridge University Press, 1985.
66. Gissman L, Schneider A. Human papillomavirus DNA in preneoplastic and neoplastic genital lesion. En: Peto R y Zur Hausen H (eds.). *Viral etiology of cervical cancer*. New York: Cold Spring Harbor. 1986: 217-224.
67. Obalek S, Jablonska S, Orth G. HPV associated intraepithelial neoplasia of external genitalia. *Clin Dermatol* 1985; 3: 104-113.
68. Crum CP, Ikenberg H, Richars RM, Gissman L. Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. *N Engl J Med* 1984; 310: 880-883.
69. Ordí Majà J, Márquez Ramírez M. Anatomía patológica del carcinoma escamoso del cérvix y de las lesiones preneoplásicas. En: González-Merlo J y González-Bosquet J (eds.). *Ginecología Oncológica*, 2.ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 177-198.
70. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988; 10: 122-163.
71. Comino Delgado R. Neoplasia cervical intraepitelial. *Madrid: Arké* 144, 1996: 87-117.
72. González-Merlo J. Neoplasia cervical intraepitelial. En: González-Merlo J (ed.). *Ginecología*, 7.ª ed. Barcelona: Masson, 1997; 350-371.
73. Fredricson B, Nasiell M, Sennerstam R, Wadas AM. Is there a changing epidemiology of premalignant lesion of the cervix? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 435-439.
74. Sadeghi SB, Hsieh EW, Gunn SW. Prevalence of cervical intraepitelial neoplasia in sexually active teenagers and young adults. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 726-729.
75. Noller KL. Incident and demographic trends in cervical neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1088-1090.
76. Puig-Tintoré LIM. Neoplasia vulvar intraepitelial. En: González-Merlo J y González-Bosquet J (eds.). *Ginecología Oncológica*, 2.ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 25-39.
77. Japaze H, García-Buñuel R, Wooddruff JD. Primary vulvar neoplasia. A review of in situ and invasive carcinoma, 1935-1972. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 404-411.
78. Andreasson B, Bock J. Intraepithelial neoplasia in the vulvar region. *Gynecol Oncol* 1985; 21: 300-305.
79. Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS, Kurmann RJ. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987). *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1480-1485.
80. Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The national cancer data base report on early stage invasive vulvar carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 505-513.
81. Ausin Ulizar J. Neoplasia vaginal intraepitelial. En: González-Merlo J y González-Bosquet J (eds.). *Ginecología Oncológica*, 2.ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 98-100.
82. Murphy FA, Kingsburg DW. Virus taxonomy. En: Fields BN y Knipe DM (eds.). *Virology*. Nueva York: Raven Press, 1990; 9-35.

83. Pfister H, Euchs PG. Papillomaviruses: particles genoma organization and proteins. En: Syrjanen K, Gissman L y Koss LG (eds.). Papillomaviruses and human disease. Heidelberg: Springer, 1987; 1-18.
84. Pfister H, Fuchs PG. Anatomy, taxonomy and evolution of papillomaviruses. Intervirology 1994; 37: 143-149.
85. Laimins LA. The biology of human papillomaviruses: from warts to cancer. Infect Age Dis 1993; 2: 74-96.
86. De Villiers EM. Human pathogenic papillomavirus types: on update. Curr Top Microbiol Immunol 1994; 186: 1-12.
87. Stoler MH. A brief synopsis of the role of human papillomaviruses in cervical carcinogenesis. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1091-1098.
88. Van Ranst MA, Tachezy R, Delius H, Burk RD. Taxonomy of the human papillomavirus. Hum Pathol 1993; 3: 61-65.
89. Crum CP, Mitao M, Levine RU, Silverstein S. Cervical papillomaviruses segregate within morphologically distinct precancerous lesion. J Virol 1985; 54: 675-681.
90. Howley PM. Role of the human papillomaviruses in human cancer. Cancer Res 1991; 51(supl): 5019s-5022s.
91. Tase T, Sato S, Wada Y, Yajima A, Okagaki T. Prevalence of human papillomavirus type 18 DNA in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix occurring in Japan. Exp Med 1988; 156: 47-53.
92. Duggan MA, Benoit JL, McGregor SE, Nation JG, Inoue M, Stuart GC. The human papillomavirus status of 114 endocervical adenocarcinoma cases by dot blot hybridization. Hum Pathol 1993; 24: 121-125.
93. Muñoz N. Human papillomavirus and cervical cancer: epidemiological evidence. En: Franco E y Monsonego J (eds.). New development in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science, 1997; 3-13.
94. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 64. Human papillomaviruses. Lyon: IARC monographs, 1995.
95. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a world wide perspective. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 796-802.
96. Walboomers JMM, Meijer CJ. Do HPV-negative cervical carcinomas exist? J Pathol 1997; 181: 253-254.
97. Bosch FX, Muñoz N, de San José et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma in situ: a case-control study in Colombia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent 1993; 2: 415-422.
98. Schiffman M, Bauer H, Hoover R et al. Epidemiologic evidence showing that HPV infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 958-964.
99. Becker TM, Whele CM, McGough NS et al. Sexually transmitted diseases and other risk factor for cervical dysplasia among southwestern. Hispanic and non hispanic white women. JAMA 1994; 271: 1181-1188.
100. Olsen AO, Gjoen K, Sauer T et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade II-III: a population-based case-control study. Int J Cancer 1995; 61: 312-315.
101. Liaw K-L, Hsing AW, Chen CJ et al. Human papillomavirus and cervical neoplasia: a case control study in Taiwan. In J Cancer 1995; 62: 565-571.
102. Schwartz E, Freese UK, Gissman L, Mayer L et al. Structure and transcription of human papillomaviruses sequences in cervical carcinoma cell. Nature 1985; 314: 111-114.

103. Yee CL, Krishnan-Hewlett I, Baker CC, Schlegel R, Howley PM. Presence and expression of human papillomavirus sequences in human cervical carcinoma cell lines. *Am Pathol* 1985; 119: 3261-3266.
104. Huijbregtse JM, Scheffner M, Howley PM. Localization of the E6-AP regions that direct human papillomavirus E6 binding, association with p53 and ubiquitination of associated proteins. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 4918-4927.
105. Lechner MS, Laimins LA. Inhibition of p53 DNA binding human papillomavirus E6 proteins. *J Virol* 1994; 68: 4252-4273.
106. Dürst M, Bosch FX, Glitz D, Schneider A, Zur Hausen H. Inverse relationship between human papillomavirus (HPV) type 16 early gene expression and cell differentiation in nude mouse epithelial cyst and tumors induced by HPV-positive human cell lines. *J Virol* 1991; 65: 796-804.
107. Dysin N, Howley PM, Münger K, Harlow E. The human papillomavirus 16E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989; 243: 934-937.
108. Heck DV, Yee CL, Howley PM, Münger K. Efficiency of binding the retinoblastoma protein correlates with the transforming capacity of the E7 oncoproteins of human papillomaviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4442-4446.
109. Phelps W, Yee CL, Münger K, Howley PM. The human papillomavirus type 16E7 gene encodes transactivation and transformation function similar to those of adenovirus E1A. *Cell* 1988; 53: 539-547.
110. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-192.
111. Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of the uterine cancer by vaginal smear. Nueva York: Commonwealth Foundation, 1943.
112. Kessler II. Cervical cancer epidemiology in historical perspective. *J Reprod Med* 1974; 12: 173-185.
113. Robra BP, Schwartz FW, Brecht JG. Evaluation of the screening program for cervical cancer in the Federal Republic of Germany from an epidemiological perspective. En: Bender HG y Beck L (eds.). *Cancer of the uterine cervix. Cancer Campaign*. New York: Gustav Fisher, 1985; 8: 23-30.
114. Boyes DA. The impact of the pap smear on the morbidity and mortality from carcinoma of the uterine cervix. En: Bender HG y Beck L (eds.). *Cancer of the uterine cervix. Cancer Campaign*. New York: Gustav Fisher, 1985; 8: 31-39.
115. Hakama M. Practical experiences with a screening program for cervical cancer in Finland. En: Bender HG y Beck L (eds.). *Cancer of the uterine cervix. Cancer Campaign*, New York: Gustav Fisher, 1985; 8: 41-48.
116. MacGregor JE, Campbell MR, Maun EM, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland Shows fall in incidence and mortality from invasive with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ* 1994; 308: 1407-1411.
117. Devesa SS, Young JL, Brinton LA, Fraumeni JR. Recent trends in cervix uterine cancer. *Cancer* 1989; 64: 2184-2190.
118. González-Merlo J, Puig-Tintoré LM, Casanova LI, Jou Collell P. Lesiones premalignas del cérvix. Neoplasia intraepitelial. En: González-Merlo J (dir.). *Oncología Ginecológica*, Barcelona: Salvat, 1991; 87-145.
119. Yule R. False negative cytology in a randomly selected group of women. *Acta Cytol* 1972; 16: 389-390.
120. González-Bosquet J. Estudio prospectivo del tratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial. Barcelona: Universidad Autónoma, 1998; 166-168. Tesis doctoral.

121. Coppleson LW, Brown B. Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 953-958.
122. Bayrle E. Kritische Betrachtungen zur Rate der falsch negative Befunden in der gynäkologischen Zytologie. *Geburtsh Frauenheilk* 1977; 37: 864-872.
123. Beilby JOW. Paired cervical smears a method of reducing the false-negative rate in population screening. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 46-48.
124. Goy JD, Donaldson LD, Goellner JR. False-negative results in cervical cytology studie. *Acta Cytol* 1985; 29: 1043-1046.
125. Hakama R, Miller AB, Day NE. Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon. International Agency for Research on Cancer 1986.
126. Van der Graaf X, Voojjs GP, Gaillard HLJ, Go DMDS. Screening errors in cervical cytologic screening. *Acta Cytol* 1987; 31: 434-438.
127. Yobs AR, Plott AE, Hicklin MD. Retrospective evaluation of cytologic cytodiagnosis: II Interlaboratory reproductibility as shown in screening large consecutive samples of reported cases. *Acta Cytol* 1987; 31: 900-910.
128. Barton SE, Jenkins D, Hollingworth A, Cusik J, Singer A. An explanation for the problem of false-negative cervical smears. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 482-585.
129. Sherman ME, Kelly A. High-grade squamous intraepithelial lesion and invasive carcinoma following the report of three negative Papanicolaou smears: screening failure or rapid progresion? *Mod Pathol* 1992; 5: 337-342.
130. Puig-Tintoré LM. Neoplasia cervical intraepitelial en España. Estudio cooperativo nacional. Resúmenes de la XVIII Reunión de la Ginecología Española. Sección de Prevención del Cáncer de la SEGO. Granada, abril 1985: 18-20.
131. Bishop JW, Marshall CJ, Bentz JS. New tecnologies in ginecologic cytology. *J of Reprod Med* 2000; 45: 701-719.
132. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262: 931.
133. Meisels A, Fortin R. Condilomatous lesion of the cervix and vagina. II Cytologic pattern *Acta Cytol* 1976; 20: 505-559.
134. Jenson AB, Kurman RJ, Lancaster WD. Detection of papillomavirus common antigens in lesions of skin and oral mucosa. *Clin Dermatol* 1985; 3: 56-63.
135. Nagai N, Nuovo G, Friedman D, Crump CP. Detection of papillomavirus nucleic acids in genital precancers with the in situ hybridization technique. *Int J Gynecol Pathol* 1987; 6: 366-379.
136. Chapman WB, Loricz AT, Willet GD, Wright VC, Kurman RJ. Evaluation of two commercially available in situ hybridization. Kits for the detection of human papillomavirus DNA in cervical biopsies: comparison to southern blot hybridization. *Mod Pathol* 1993; 16: 73-79.
137. Gravitt PE, Manos MM. Polymerase chain reaction-based methods for the detection of human papillomavirus DNA. En: Muñoz N, Bosch FX, Shuh KV y Meheus A (eds.). *The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus* (IARC Scientific publication). Lyon: IARC, 1992; 121-133.
138. Walboomers JMM, De Roda Husman AM, Van den Brule AJC, Snijders PJF, Meifer CJLM. Detection of genital human papillomavirus infections: critical review of methods and prevalence studies in relation to cervical cancer. En: Stern PL y Stanley MA (eds.). *Human papillomaviruses and cervical cancer biology and immunology*. Oxford: Oxford University Press, 1994; 4-71.

139. Kiyabu MT, Shibata D, Arnheim N, Martin WJ, Fitzgibbons PL. Detection of human papillomavirus in formalin-fixed invasive squamous carcinoma using the polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol* 1989; 23: 221-224.
140. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E, NCN Working Group. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 1001-1005.
141. Koss LG. Performance of cytology in screening for precursor lesions and early cancer of the uterine cervix. En: Franco E, Monsonego J (eds.). *New development in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell Science 1997; 147-150.
142. Boronow RC. Death of the Papanicolaou smear? A tale of three reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 391-396.
143. Denny L, Kuhn L, Risi L, Richart RM, Pollack A, Athila L, Kostecki F, Wright C Jr. Two-stage cervical cancer screening. An alternative for resource-poor settings. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 383-388.
144. Jenkins D, Sherlaw-Johnson C, Gallivans S. Value of human papillomavirus testing. *Int J Cancer* 1996; 65: 768-773.
145. González-Merlo J, Abad Martínez L, Balaguero Lladó L et al. *Cáncer de cérvix*. Madrid: Documento Consenso SEGO 1997; 115-118.
146. Fait G, Daniel Y, Kupferminc MJ, Lessing JB, Niv J, Bar-Am A. Does typing of human papillomavirus assist in the triage of women with repeated low-grade, cervical cytology abnormalities? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 70: 319-322.
147. Cusik J, Sasieni P, Davies P et al. A systematic review of the role of human papillomavirus. I testing within a cervical screening programme: summary at conclusion. *Br J Cancer* 2000; 83: 561-565.
148. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 812-825.
149. Kaufman RH, Adam E. Is human papillomavirus testing of value in clinical practice? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1049-1053.
150. Mikuta JJ. International Federation of Gynecologic and Obstetrics staging of endometrial cancer 1988. *Cancer* 1993; 71: 1460-1463.
151. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the corpus uteri: Annual report on the result of treatment in gynecological cancer. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3: 35-61.
152. Orr JW Jr, Orr PF, Taylor PT. Surgical staging endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 656-668.
153. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD et al. Adenocarcinoma of the endometrium: surgical comparison of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1994; 56: 29-33.
154. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz RC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 348-356.
155. Girardi F, Petsu E, Heydarfadai M et al. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 177-180.
156. Partridge EE, Taylor PT, Randal M et al. Patient care evaluation study (PCE) of cancer of the corpus uteri. The National Cancer Data Base (NCDB). *American College of Surgeons (abst) Gynecol Oncol* 1999; 72: 445.
157. Orr JW Jr, Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 777-789.

158. Fanning J, Nanavati PJ, Hilgers RD. Surgical staging and high dose rate brachytherapy for endometrial cancer: limiting external radiotherapy to node-positive tumors. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 1041-1044.
159. Larson DM, Broste SK, Krawisz BR. Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 355-359.
160. Mohan DS, Samueli MA, Sellin MA et al. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 165-171.
161. Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, Barakal RR. The role of surgical cytoreduction in stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 56-60.
162. Bristow R, Zerbe MJ, Rosenshein NB et al. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 240.
163. Muñoz KA, Harlan LC, Trimble EL. Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3408-3415.
164. McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, Barnett M. Mis-staging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 568-572.
165. Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Penalver M, Sevin BU, Steren A. National survey of ovarian carcinoma par V. *Cancer* 1993; 72: 3663-3670.
166. Young RC, Decker DG, Wharton JT et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3073-3076.
167. Wu PC, Qu JY, Lang JH, Huang RL, Tang MY, Lian LJ. Lymph node metastasis of ovarian cancer: a preliminary survey of 74 cases of lymphadenectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 5: 1103-1108.
168. Ozol RT, Rubin SC, Thomas G, Rubby S. Epithelial ovarian cancer. En: Hoskins WJ, Perez CA y Young RC (eds.). *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 2.ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 941.
169. Trimble EL, Kosari CA, Cornelison TL, Christian MC. Improved survival for women with ovarian cancer (Abs) *Gynecol Oncol* 1999; 72: 458.
170. Bristow R, Montz F, Lagasse L, Leuchter R, Karlan B. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 278-287.
171. Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 591-596.
172. Eisenhop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 80: 144-153.
173. González-Merlo J. Cirugía conservadora del cáncer de ovario en la mujer con deseos de fertilidad. Conferencia extraordinaria en el XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad. Madrid, 20-22 mayo, 1998.
174. González-Merlo J, González-Bosquet E, Biete Sola A, Casanova Domenech LI, Mestres Estartus J. Cáncer de cérvix. En: González-Merlo J y González-Bosquet J (eds.). *Ginecología Oncológica*, 2.ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 141-176.
175. Goff B, Muntz HG, Paley PJ, Tamimi HK, Koh W, Greer BE. Impact of surgical staging in locally advanced cervix cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 436-442.
176. Holcomb K, Abulafa A, Matthews R et al. The impact of pretreatment staging laparotomy on survival in locally advanced carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 1999; 20: 90-93.
177. Magriñá JF. El uso de la laparoscopia en Ginecología Oncológica. En: González-Merlo J y González-Bosquet J (eds.). *Ginecología Oncológica*, 2.ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 421-435.

178. Covens A, Shaw P, Murphy J, DePetrillo D, Lickrish G, Lafombrise S, Rosen B. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patient with stage IAB carcinoma of the cervix? *Cancer* 1999; 86: 2273-2279.
179. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-1161.
180. Rose PG, Buncy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-1153.
181. Morris M, Eifel PH, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-1143.
182. Di Saia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecology Oncology*. Saint Louis: Mosby, 1993.
183. González-Bosquet J, Casanova Domenech LI, Roviroso Casino A. Cáncer de vulva. En: González-Merlo J y González-Bosquet J (eds.). *Ginecología Oncológica*, 2.ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 41-78.
184. Ausin Ulizar J, Iglesias Guiu X, Roviroso Casino A, García Jiménez A. Lesiones premalignas y cáncer de vagina. En: González-Merlo J y González-Bosquet J (eds.). *Ginecología Oncológica*, 2.ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 97-119.

**Discurso de contestación del Académico numerario**

**MANUEL CRUZ HERNÁNDEZ**



Excelentísimo Señor Presidente de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya,

Excelentísimas Autoridades,

Ilustrísimos Señores Académicos,

Señoras y Señores,

Debo manifestar, en primer lugar, mi reconocimiento a la presidencia y junta de esta Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya por haberme designado para cumplir una tarea muy honrosa: el discurso de contestación y recepción al nuevo académico, el Prof. Jesús González-Merlo. El día de hoy es para mi una fiesta de la amistad y mi gratitud resulta doble, porque el recipiendario es uno de mis mejores compañeros y amigos en la Facultad de Medicina y Hospital Clínico de la Universidad de Barcelona, y a partir de ahora, en esta docta corporación.

Su deseo, fácilmente aceptado, de proponerme para estar ahora ante tan ilustre auditorio y comentar su indudable merecimiento y su valiosa disertación, es uno de los momentos más agradables, ya que, además, me permite contribuir a las tareas reglamentarias de esta real corporación, lejos de quienes esperan la medalla de académico como una distinción honorífica.

Igualmente me resulta muy satisfactorio el acto de hoy, no ya por traer el recuerdo de otros similares aquí vividos, sino por una serie de circunstancias, más que coincidencias, que nos afectan a los dos de una manera bastante similar.

En el *curriculum vitae* del nuevo académico, que le ha permitido optar con brillante resultado a la nominación que se celebra hoy, puedo apreciar más de un hecho común. Define una trayectoria que resulta obligada para una generación (nacimos el mismo año 1926) que debía ir deprisa para dejar atrás una época ciertamente difícil, en especial por las huellas de la guerra civil.

Aunque ahora es hijo predilecto de su ciudad natal, Alcázar de San Juan (Ciudad Real), tuvo que trasladarse la familia a Madrid, entre otras cosas, en busca de la universidad. Allí terminó la licenciatura en 1951, el mismo año que yo, dejando a nuestras espaldas los años difíciles de la adolescencia y juventud. Su vida empezaba a cambiar con la ilusión de toda su espléndida carrera, que ya tenía orientada hacia la Obstetricia y Ginecología, y en un momento en que la medicina se estaba transformando de manera profunda, para ser cada vez más científica. Tal vez no se daba cuenta de que el entorno estatal también estaba cambiando, para dejar de ser un país del tercer mundo o de baja renta. La terminación del aislamiento internacional, el aumento del turismo y la industria renovada iban a producir lo que, con alguna hipérbole, se llamó «milagro económico español». Todavía quedaba mucho por hacer, pero es posible que aquel impulso renaciente influyera algo en nuestra acelerada carrera universitaria, aparte del condicionamiento familiar, bastante común. Antes de recibir el título de médico, había sido, lo mismo que un servidor, alumno interno numerario durante los últimos años de la licenciatura. Con algunas diferencias según la facultad de medicina, era ésta una primera plaza laboral con su título administrativo y remunerada con 150 pesetas mensuales exactamente, suficiente como dinero de bolsillo para un estudiante de nuestro tiempo. Era el momento de consolidar una vocación, empezando así una formación clínica y una especialidad, e incluso una primera aproximación a la docencia. En aquellos años, cuando sólo existían 9 universidades y 10 facultades de medicina, una cátedra con su clínica contaban como pilares oficiales precisamente con el catedrático, el profesor adjunto (antes llamado auxiliar y ahora titular) y el alumno interno numerario. Existían otros alumnos no numerarios o «internoides», que se adscribían a una cátedra y clínica, siempre que demostraran su interés y estuvieran dispuestos a realizar todo tipo de actividad, como Jesús González-Merlo hizo en la sala de partos, en el quirófano, en la sala del hospital o en la consulta externa. Bien es cierto que las clínicas podían subsistir gracias a un grupo numeroso y valioso de asistentes voluntarios, sin remuneración hasta que los hospitales fueron jerarquizados, cerca ya de los años 70, cuando el nuevo académico ya estaba en Barcelona.

Pronto también, en los años 50, como el que ahora habla, fue doctor por la universidad de Madrid, entonces llamada Central. Las coincidencias continuán con el acceso a profesor adjunto por concurso oposición y al cuerpo de especialistas del Estado, prestigioso grupo de maternólogos y puericultores, con una orientación eminentemente preventiva y que de forma un tanto paradójica, ha sido suprimido, en una época donde la medicina se basa cada vez más en la profilaxis.

En la década de los 60 comenzó su actividad en la universidad de Barcelona y al mismo tiempo nuestra estrecha colaboración, de modo que puedo ser un testigo excepcional y de primera mano de su extraordinaria labor clínica, docente y científica. Más de una vez hemos comentado el viejo y ya olvidado malentendido entre Obstetricia y Pediatría. En 1957 viví todavía esta situación al llegar a la cátedra de Cádiz, donde el profesor encargado de obstetricia defendía que el recién nacido pertenecía sólo al obstetra. Hubo que esperar la llegada de Eugenio Recasens para que todo neonato recibiera cuidado pediátrico.

Nada de eso ocurrió en Barcelona. Desde entonces en Pediatría ya no se habla de «traumatismo obstétrico» sino de «trauma del feto y recién nacido». Obstetra y pediatra se encuentran en la sala de partos, en el nido o *nursery*, para unir el común esfuerzo y conseguir rebajar la cifra de morbilidad y mortalidad perinatal y neonatal. La creación de los hospitales materno-infantiles de la seguridad social en 1965-1967, en primer lugar La Paz, en Madrid, y después el Hospital de la Vall d'Hebron, en Barcelona, estaba configurando esta imprescindible unión que en un hospital general, como en el Clínic, también dio su buen fruto. En nuestro caso, un ejemplo fue la sesión conjunta periódica del departamento de Obstetricia y Ginecología con el de Pediatría, en donde salieron beneficiadas la Perinatología y la Neonatología, pero también a título personal los que allí teníamos un cálido punto de encuentro. Esta era muy de agradecer para quien procedente de facultades pequeñas, como Granada y Cádiz, sentía un relativo aislamiento de las cátedras y servicios en una facultad grande y un hospital mayor. Estas concomitancias edificaron una sólida relación, que fue fraguada asimismo por las amistades comunes, dentro y fuera de Cataluña, como Heraclio Martínez, y por la necesidad de vencer al mismo tiempo alguna adversidad.

Gracias a esta Academia es posible revivir aquellos años 50 y 60 donde tanto obstetra como pediatra experimentaban la enorme responsabilidad y la gran presión asistencial derivada de una natalidad que casi duplicaba la actual. También era época en que el médico salía de la facultad dispuesto o autorizado a tratar cualquier tipo de problema médico, incluida la asistencia al parto y al niño. Como docentes, en consecuencia, debíamos esforzarnos en dar una preparación mínima, teórica y práctica. De ahí que nuestras asignaturas no fueran para el sufrido alumno de entonces de las más fáciles, precisamente. Con la creciente especialización y el sistema MIR las cosas han cambiado de manera profunda y afortunada, pero entre otras cosas ponen de manifiesto que hacían falta 4 años para la preparación que nosotros queríamos obtener en 1 o 2 cursos.

No puede extrañar a nadie que el expediente académico de Jesús González-Merlo fuera ya en la licenciatura muy brillante, desmintiendo, una vez más, esa fama de mal alumno de alguna figura de la ciencia y de la medicina. Existen excepciones, pero la mayoría de las personalidades sobresalientes en su especialidad empezaron así: con un expediente lleno de sobresalientes y matrículas de honor. De esta forma fue adquiriendo, entre otros saberes, la metodología del aprendizaje, que deja su huella y en el día de mañana permite ayudar a que otros aprendan, que eso es la enseñanza, a la que ha dedicado gran parte de su vida.

Aportó a Barcelona el Prof. González-Merlo una experiencia amplia como docente y como clínico, formado bajo la dirección inicial de su maestro, el Prof. José Botella Llusía, y previo el paso por diversos escalones asistenciales como médico interno por oposición del departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Complutense de Madrid (1958) y médico por oposición de la Casa de la Maternidad de la Diputación provincial (1959), lo que alternó con estancias en el extranjero, siempre formativas y casi obligadas al menos entonces, donde al mismo tiempo que se aprendía mejor la especialidad, se aprovechaba la ocasión para respirar un poco de aire fresco. Fue asistente en la Universitäts Frauenklinik de Heidelberg (1957), en la Freie und Hansestadt Hamburg de la Universitäts Krankenhaus de Eppendorf (1957) y en el Institut für funktionelle gynäkologische Diagnostik de Bremen

(1958). Más adelante, en un tiempo donde la diferencia empezaba a ser menor, realizó estancias en el Queen Charlotte's Hospital de Londres (1973), el Medical College of Wisconsin, Milwaukee (1974) y la Clínica Mayo de Rochester (1977).

En suma, su trayectoria profesional y universitaria es un paradigma de lo que la mayoría ve como preferible: no considerar la cátedra como un galardón que premia a un distinguido profesional, sino la culminación lógica de una larga carrera docente, partiendo de los escalones más bajos para poner a prueba el afán mantenido por enseñar, el «vicio» o la «manía» de transmitir el conocimiento y no atesorarlo, la pasión por ayudar al saber de otro y en fin lo que define tanto la vocación docente, como la capacidad docente, ya que enseñar también es una especialidad. Y todo esto fortalecido por el ejemplo del maestro y enriquecido por el estímulo diario gracias a los alumnos y discípulos, que los ha tenido del máximo nivel, para ser un maestro de maestros, a quienes les honra mencionar. Su dedicación docente la ha mostrado de forma generosa y plena, aunque la universidad no le ha otorgado eso que se llama, creo que erróneamente, dedicación exclusiva. Exclusiva ha sido en realidad su labor al frente del departamento asistencial de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina del Hospital Clínico, como director de la Escuela Profesional, hasta la implantación del sistema de médico interno residente, de la Escuela de Matronas de nuestra Facultad y ahora como profesor emérito. Nunca ocultó sus conocimientos, ni siquiera al ambicioso ni al poderoso, al contrario, procuró no perturbar la propia idea de aquellos y no poner impedimento a la orientación científica de cada quien.

Su actividad asistencial y docente alcanzó en Barcelona un alto nivel, y todavía tuvo tiempo y entusiasmo, siempre con la ayuda y el apoyo de Trini, de triunfar en otras responsabilidades: en la Comisión nacional de la especialidad de Obstetricia y Ginecología, en el comité de expertos para la lucha contra la subnormalidad (otro trabajo compartido), en la Junta de gobierno de la Universidad de Barcelona, en la Unión Europea de Médicos Especialistas (UEMS), en la Unión Internacional de Ginecología y Obstetricia (UDIGO) y en la comisión de expertos para la especialidad de Obstetricia y Ginecología del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona. Además, ha sido presidente de

la Comisión de bioética de la Sociedad española de Ginecología y Obstetricia, vocal del Comité de bioética asistencial del Hospital Clínic (en el que también coincidimos), además de su reciente elección como miembro de la junta directiva del Claustro de doctores de nuestra universidad.

Si en su época de Madrid se forjó un profesor y un gran especialista, en Barcelona hemos asistido a la madurez de un maestro, al tiempo que él se dejaba atrapar por la *dolça Catalunya, patria del meu cor*, y por el cielo azul de la mediterránea Barcelona. Como dijo Joan Maragall: *Deu-me en aquests sentits l'eterna pau i no voldré més cel que aquest cel blau*.

¿Qué podría añadir sobre su extenso curriculum, que todos conocen? Tal vez con una perspectiva propia, y un tanto profana, señalar cómo se ha ido adaptando con inteligencia a la necesidad cambiante de su especialidad, primero con el perfeccionamiento de la Obstetricia y luego con el crecimiento imparable de la Ginecología, cuando somos de una generación en la que el primer contacto de la mujer con el especialista solía ser con motivo de su primer embarazo.

Todo queda reflejado en más de 70 cursos impartidos, reuniones y congresos, con la tarea más difícil de publicar 29 libros, destacando los de Obstetricia, Ginecología y el muy reciente del año 2000 de Ginecología Oncológica, con lo que amplía y prolonga su radio de acción docente. Por otro lado, el quehacer científico y de investigación puede verse en el espejo de las 40 tesis doctorales dirigidas, siendo la última de que guardo memoria la de su hijo Jesús González-Bosquet, en 1998. Una exposición pormenorizada de las publicaciones de sus trabajos parece aquí tarea imposible. Baste decir que se aproxima a 300 artículos, abarcando varias líneas de investigación: patología del endometrio, hipertensión arterial durante el embarazo, trasplante genital, la actual inducción del parto, el difundido tratamiento hormonal sustitutivo, la menopausia, siempre preocupante, o la patología premaligna y maligna de la vulva, para culminar en un tema del mayor interés: el diagnóstico precoz del cáncer uterino. Queda de nuevo demostrada su dedicación dominante a la vertiente ginecológica y sobre todo a la Oncología Ginecológica, con la maestría que hoy mismo ha demostrado. También se evidencia que ha sabido estar rodeado de un equipo de modernos especialistas, creando una nueva escuela

que sigue la tradición de sus antecesores y que perdurará, por encima incluso de las personas y de las publicaciones. Y todavía más, sus intervenciones en congresos y publicaciones advierten que, no siendo catalán de nacimiento, ha sido embajador de la Ginecología catalana por todo el mundo, con especial interés por la América latina, un deber que más de uno compartimos.

Hombre sencillo y discreto, no ha renunciado a diversos honores, porque esto sería mostrar una condición soberbia que no tiene. En primer lugar, el premio FIGO, es decir, de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia «en reconocimiento a toda una vida dedicada a la promoción de la salud de la mujer», la distinción más importante de su especialidad, que sólo habían recibido 56 ginecólogos de todo el mundo. A continuación una lista de recompensas: socio de honor de numerosas Sociedades de Obstetricia y Ginecología, entre ellas varias de Latinoamérica, presidente de honor de otras diversas sociedades y Académico correspondiente honorario de la Real Academia de Medicina de Madrid.

Hasta aquí, un resumen de los innegables méritos del recipiendario. A continuación debo pasar a otra tarea más arriesgada, el comentario de su excelente discurso de ingreso.

Para ponderar el interés del problema presentado sería suficiente subrayar que habla del cáncer, y por tanto, de un proceso patológico de gran frecuencia y de enorme impacto en la salud actual. Cada año lo padecen más de 10 millones de personas, casi en igual proporción en la mujer y en el hombre. Más de la décima parte corresponde a la Unión Europea. De las neoplasias malignas más frecuentes en los países desarrollados destacan las de pulmón y la colorrectal, añadiendo en la mujer la de mama y genital (cuello uterino, endometrio, ovario). También el niño padece cáncer, si bien es menos frecuente, del orden de 10 casos nuevos por 100.000 niños, con tendencia a crecer, siendo la primera causa de mortalidad infantil, pasado el primer año de vida, después de los accidentes. Parece lógico que el ginecólogo actual, como científico que es, se interrogue acerca de esta patología y su trascendencia epidemiológica y clínica. Hoy se han escuchado datos valiosos sobre el cáncer genital femenino, que afecta en España casi al 34 por 100.000 de las mujeres cada año, para establecer las bases de su diagnóstico temprano, así como el

tratamiento y mejor aún: la prevención, aspectos que necesitan más atención que la recibida hasta ahora.

Diversos factores se suelen dar cita para desencadenar esta patología, algunos de los cuales han sido revisados no hace mucho por los académicos A. Cardesa García y F. Solé Balcells. Entre los factores endógenos destacan los fallos de la inmunidad y la genética, mientras en los externos preocupan el tabaco, los errores dietéticos, algunas infecciones, las radiaciones, el papel de las hormonas, ciertos tóxicos y la medicación citostática, entre otros. Dado que la prevención puede ser efectiva hasta en un 70-90%, no hay que dejar de investigar a este nivel, sin quedar deslumbrados por la esperanza del genoma humano.

Del **factor infeccioso** se ha recordado hoy la importancia del papilomavirus humano (HPV) ofreciendo información valiosa sobre su intervención en el origen de la lesión premaligna del cáncer genital. Ya en el niño se detecta un aumento de esta infección viral. La cuarta parte de estos virus tiene aptencia selectiva por la región ano-genital, dando en mi experiencia un espectro clínico muy amplio, desde la verruga vulgar al cáncer genital (excepcional ciertamente a la edad pediátrica), pasando por el condiloma acuminado o verruga genital y la temible papilomatosis laríngea. Se trata de una frecuente enfermedad de transmisión sexual, que el niño puede adquirir en el canal del parto o bien por contagio posterior, siendo en ocasiones un indicio de esa nueva plaga que es el abuso sexual y el maltrato infantil. En consecuencia, sería deseable su prevención con la normativa común a todo proceso de transmisión sexual y como una prioridad de salud pública.

De otros agentes carcinogénicos citados y aludidos, me gustaría recordar que, desde Watson y Crick, se admite que la **dieta** puede modificar la expresión de los genes, aunque para el ginecólogo tenga más interés en el cáncer de mama. Algunos nutrientes podrían ser causantes de la mutación de un protooncogén o bien de la inactivación de un gen supresor. Hay más de 200 estudios epidemiológicos que apoyan el efecto protector de los probióticos de la dieta, especialmente leches fermentadas con bacterias lácticas, así como de las verduras y frutas, como portadoras de betacaroteno, tocoferol, retinol, ácido ascórbico y todas las sustancias antioxidantes, incluido el té, lo mismo que

en el sexo masculino los isoflavonoides y los fitoestrógenos podrían proteger frente a carcinoma de próstata. Por el contrario, dieta carcinogénica será la rica en grasa saturada, colesterol y carne.

Por otro lado es reconocida la intervención del **ácido fólico** en la síntesis del ADN, a través de la metilación de la desoxitimidina y desoxiuridina. Su alteración llegaría a ser una disfunción preneoplásica. Coinciden la Ginecología y la Pediatría en que la administración de este factor vitamínico a la mujer durante el embarazo, o mejor en la fase preconcepcional, es un recurso útil no sólo para la prevención de la raquisquisis o espina bífida, sino por su acción anticancerosa. En algún estudio la escasez de fruta y verdura durante la gestación ha sido seguida de un aumento de tumor cerebral en el niño. Y como siempre, el alimento ideal para el lactante, la leche de su madre, entre otras muchas acciones benéficas, tiene la de conferir cierta protección futura frente a la patología maligna, como ha sido descrito para el linfoma, posiblemente por el papel inmunomodulador e inmunoprotector de la leche de la mujer.

En definitiva, lo que el pediatra deja de hacer en la niña, que es la mujer del mañana, puede tener su importancia, por ejemplo, a la hora de establecer un hábito alimentario correcto. De igual forma, toda la actuación de la Obstetricia y Ginecología tendrá repercusión en el feto y recién nacido. Siguiendo en este terreno, el bajo peso al nacer puede ser debido a un error nutricional de la gestante, lo mismo que a la contaminación del alimento por algún tóxico como dioxina, DDT, plomo o mercurio. Y luego, la niña nacida de bajo peso, tendrá mayor predisposición a hipertensión arterial, hipoglucemia o arteriosclerosis, que pasarán su factura en la edad adulta, tal vez durante la gestación, cerrando así un círculo patogénico de gran interés (Barker).

Otro punto evocado por la exposición del nuevo académico y que interesa por igual al obstetra-ginecólogo y al pediatra es la **coexistencia de una enfermedad tumoral con el embarazo**, lo que viene a ocurrir en el 0,7 al 1% de las gestaciones. Como en otros procesos patológicos, la naturaleza ha previsto un eficaz mecanismo defensivo. Además de la inmunidad humoral y celular interviene aquí un factor anatomicofuncional: la circulación materna y fetal están separadas por el trofoblasto (resistente a la invasión por células tumorales), el tejido conectivo, la pared de los vasos capilares del feto y su pre-

sión intracapilar, superior a la propia del espacio intervelloso. No obstante, a veces la neoplasia de la gestante afecta a la placenta y al feto. En este sentido destacan el melanoma, la leucemia y el linfoma, pero también puede tratarse del cáncer genital. Hasta un 3,5% del cáncer del cuello uterino puede ocurrir en una mujer embarazada y más rara vez en las otras neoplasias revisadas hoy, como el cáncer vulvar, de ovario o de endometrio, sin olvidar el efecto desfavorable sobre todo proceso maligno hormonodependiente, como el cáncer de mama.

En su mayor parte el niño nacido en esta circunstancia por fortuna es normal, a pesar de la neoplasia y pese a la quimioterapia antitumoral, sobre todo si no se aplica durante el primer trimestre, ya que el embrión se encuentra en período de organogénesis y puede sufrir diversas malformaciones. Posteriormente hay que temer la supresión suprarrenal por la posible corticoterapia y el nacimiento de un niño de bajo peso con todas las consecuencias, así como los efectos tardíos, incluida la carcinogénesis secundaria en la edad pediátrica o más adelante.

¿Qué solución tomar en esta encrucijada patológica? Una puede ser adelantar el parto todo lo posible, practicando cesárea entre las 28 y 32 semanas. En el carcinoma cervical *in situ* (estadio 0) es factible demorar el tratamiento médico hasta la fecha indicada (Merimsky, 1999). Otra actuación, que me consta no preconiza el nuevo académico, es practicar sin más disquisición la interrupción voluntaria del embarazo.

Parecido dilema plantea el **hallazgo de un tumor en el feto** mediante la ecografía prenatal de alta resolución. Aquí una alternativa relativamente conservadora puede ser la cirugía intrauterina (Harrison, Morales Fochs) o dejar la evolución natural y estar preparado para la actuación después del nacimiento, pero recordando aquella paradoja afortunada del mejor pronóstico de los tumores, incluso del neuroblastoma, en el feto, recién nacido y primer año de vida, con posible regresión espontánea.

Se debe considerar, asimismo, la situación de la **gestante superviviente de un cáncer padecido en la edad pediátrica**, teniendo en cuenta que con la terapéutica actual se consigue la curación entre el 60 y 80% de la patología tumoral de la niña, futura madre. Cada vez es mayor el grupo de adultos

que ha sobrevivido al cáncer en la infancia: uno de cada 900, y la cifra va en aumento. Estas personas son propensas a una serie de problemas, siendo bien conocidos los psicosociales (Hays, 1993), correlacionados más con la quimioterapia que con los otros métodos terapéuticos, aunque la posible lesión (hipofunción ovárica, trastorno de la hormonogénesis) queda paliada mediante las técnicas con las que ha trabajado el Prof. González-Merlo y su escuela, como la ooforopexia y el autotrasplante ovárico. Más difícil es evitar el riesgo de una segunda neoplasia, si a la terapéutica antitumoral se añade la predisposición genética. En efecto, en un metaanálisis publicado en el *New England Journal of Medicine* (1998) se llega a la conclusión de que la mujer curada de un cáncer en la edad pediátrica sólo tiene riesgo de tener un hijo con una enfermedad de este tipo, cuando se trata de una neoplasia de transmisión hereditaria.

Subraya la afirmación previa un punto muy interesante en el discurso del nuevo académico: el **papel de la genética en el cáncer genital** y en especial en el ovario. Destaca la comprobación de una herencia autosómica dominante (gen BRCA1) con un riesgo del 44%, lo mismo que en el cáncer de ovario asociado al mamario, si bien en otros casos intervendría el gen BRCA2 con predominio de la afectación de mama. Si la predisposición genética ya está presente al nacer, la cuestión es ¿cuándo se debe realizar esta determinación? La contestación propuesta por el nuevo académico es dar preferencia al estudio genético en caso de una evidente historia familiar. Si el resultado resulta positivo, habrá que sopesar la conducta a seguir: control clínico frecuente, administración de anovulatorios o incluso la extirpación bilateral del ovario, en tanto la posible genoterapia no traiga una solución positiva y total.

Refuerza también el interés presente y futuro de las investigaciones genéticas, saber que otros órganos pueden ser asiento de similares tumores hereditarios, algunos muy pediátricos, como el retinoblastoma, el tumor renal de Wilms y el neuroblastoma, que pueden aparecer con carácter familiar. Existe además una larga patología familiar, en la que la complicación tumoral es posible, sea enfermedad del metabolismo, como glucogenosis o tirosinemia; alteración dermatológica, como los síndromes de Bloom y de Wiskott-Aldrich; neurológica, como la esclerosis tuberosa, ataxia-telangiectasia o neurofibro-

matosis; ocular, como la aniridia; cromosomopatía, inmunodeficiencia, etc., lo que ofrece al clínico una pista para abordar el diagnóstico y siempre recuerda la trascendencia de la genética en la patogenia de una neoplasia, sea primitiva o secundaria.

Para acabar, se nos ha planteado una sugerencia de gran importancia, pero también posible objeto de controversia: la necesidad de una **subespecialización en Ginecología Oncológica**. Si se me permite continuar con el paralelismo, en Pediatría hace más de 20 años está desarrollada la Pediatría Oncológica y en la Asociación Española de Pediatría existe la Sociedad Oncológica Pediátrica, a su vez relacionada con entidad similar de tipo europeo e internacional. Por otro lado, la denominación actual de nuestra especialidad es de «Pediatría y sus áreas de capacitación específica», lo que en nuestro caso significa la aceptación de las subespecialidades pediátricas. La Oncología es quizás una de las más justificadas por la complejidad de los métodos diagnósticos y terapéuticos, pero resulta preocupante la proliferación de subespecialidades, que parece van a desmembrar nuestra ciencia, clásicamente definida como total medicina de la edad infantil, de modo que estaría a punto de ser devorada por sus propias hijas, las subespecialidades. Éstas nacieron en el medio hospitalario y allí deberían continuar preferentemente, a fin de cumplir mejor su finalidad: asistencia al más alto nivel e investigación. Discutible parece su proliferación en la Pediatría extrahospitalaria o ambulatoria, donde se puede caer con más facilidad en convertirlas en un círculo cerrado con criterio o interés meramente profesional, al mismo tiempo que se pierde algo fundamental: la consideración global del niño, como de todo paciente.

No sé si puede ocurrir en la Ginecología tal fragmentación, pero veo algún indicio y admito, con el nuevo académico, que la Ginecología Oncológica sería una de las más convenientes. No es la primera vez que el Prof. González-Merlo aborda este asunto, como lo demuestra su excelente obra de Ginecología Oncológica, donde presenta los requerimientos para acceder a esta subespecialidad: conocimiento de la anatomía patológica, dominio del diagnóstico laparoscópico y ecográfico transvaginal, valoración de los datos analíticos, en especial los marcadores tumorales y la genética, manejo de la moderna quimioterapia y cirugía radical.

Si lo dicho al principio avala la personalidad científica y docente del recipiendario, todavía habría que agregar algo más: el alto grado de sus cualidades profesionales y humanas, con la integridad y humanismo que tanto sintonizan con el espíritu de esta Academia, que se podrá beneficiar de su valiosa ayuda.

Por todo ello me permito adelantar la bienvenida y en nombre propio y de todos los miembros de nuestra institución, rogar al Excelentísimo Señor Presidente de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya imponga al Prof. Jesús González-Merlo la medalla y entregue el diploma que le acredita como Académico Numerario de esta corporación.

Muchas gracias.



## ÍNDICE

<b>Discurso de ingreso del Académico electo</b>	
<b>Jesús González-Merlo</b> .....	7
I. Incidencia del cáncer genital femenino.....	17
II. Formación del ginecólogo oncólogo.....	18
III. Cáncer de ovario familiar o hereditario .....	20
IV. Lesiones premalignas.....	28
V. Particularidades de la cirugía del cáncer genital femenino .....	41
Epílogo.....	49
Bibliografía.....	51
<b>Discurso de contestación del Académico numerario</b>	
<b>Manuel Cruz Hernández</b> .....	61





