

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL CERVICAL EN SITUACIONES ESPECIALES Y DIAGNÓSTICO ADECUADO DEL CARCINOMA MICRO-INVASIVO

Dr. Milton David Quintana León¹

RESUMEN

El presente artículo tiene como objetivos capacitar al ginecólogo en el correcto manejo de la citología anormal en situaciones especiales y en el tratamiento de la Neoplasia Intra-epitelial Cervical. Destaca las limitaciones de la Colposcopía, el buen uso de la cirugía con ondas de radio, la utilidad de la prueba de VPH y la importancia de promover la vacunación. Orienta al ginecólogo en el adecuado diagnóstico del carcinoma in situ escamoso y glandular, el carcinoma micro-invasivo y el carcinoma invasivo temprano. Destaca la utilidad de la conización fría y radio-quirúrgica y su estudio histológico con énfasis en la Invasión Linfo-vascular como factor de mal pronóstico en todos los estadios y en particular el Carcinoma Micro-invasivo.

Palabras Clave:

NIC, Neoplasia Intra-epitelial Cervical, colposcopía, VPH, Virus del Papiloma Humano, Carcinoma In Situ, Carcinoma Micro-invasivo, conización fría y radio-quirúrgica, evaluación colposcópica satisfactoria.

ABSTRACT

Based on state of the art international treatment strategies Dr. Quintana in brief words shares the guidelines to better diagnose and treat Cervical Intra-epithelial Carcinoma (CIN) under special circumstances such as adolescence, pregnancy, AIDS. He comments on the value of VPH Hybrid Capture Test and Vaccination. He points the limitations of Colposcopy and destructive treatments of the Transformation Zone, and the use of Cold Knife Conization and LLETZ (Large Excision of The Transformation Zone by Loop Radio Surgery) as a better means of diagnosis of CIN 2-3 and Micro-invasive Cancer. He emphasizes Linfo-vascular disease as a prognosis factor and how the strategy of treatment is different when it is present in Early Carcinoma of the Cervix.

Key words:

CIN, cervical intra-epithelial neoplasia, colposcopy, HPV, human immune-deficiency virus, Carcinoma In Situ, micro-invasive carcinoma, cold knife Conization, radio-surgery, satisfactory Colposcopy evaluation.

*El Dr. Milton David Quintana León, colaboró en el 2011 al publicar en esta revista artículos de revisión del manejo del cáncer de mama y de ovario y el papel del ginecólogo no oncólogo.

Manejo de la citología anormal en situaciones especiales: adolescente, mujer joven sin hijos, embarazada y VIH+ ¹.

Reporte citológico positivo a ASC-US o LEIBG en mujer adolescente o joven sin hijos

El dilema es proseguir con un procedimiento colposcópico o tomar una actitud de observación y solamente optar por repetir la citología en un año.

En la mujer mayor o que tiene al menos un hijo vivo, el procedimiento colposcópico sin lugar a dudas es lo indicado; nos permitirá saber que no tiene NIC 2-3 o bien que debe recibir un tratamiento con crioterapia o radio cirugía. Con un reporte de citología LEIBG es muy difícil pero no imposible que ya tenga una enfermedad invasiva.

La conducta aceptada en la mujer adolescente o joven sin hijos es solo repetir la citología en un año. Si ésta sigue reportada como LEIB no hay problema, se la repetimos al año. Pero si es reportada LEIAG (Lesión de Alto Grado de Malignidad) o Carcinoma Escamoso o AGC (Células Glandulares Atípicas) debe inmediatamente practicarse una Colposcopía.

El manejo del reporte de citología LEIAG, AGC (o como era reportado antes ASG-US) a cualquier edad es indicación de Colposcopía.

¹. Ginecólogo Oncólogo

Reporte citológico positivo a LEIAG o AGC en la mujer embarazada

Si el reporte es de LEIBG se puede solamente seguir con citología cada 6 meses y diferir hasta 8-10 semanas post parto hacer la evaluación colposcópica.

Pero si el reporte es LEIAG el manejo de la citología positiva en la mujer embarazada se referirá a Colposcopia. El procedimiento se hace de la manera usual excepto que NO se tomará biopsia a menos que haya algún patrón que sugiera invasión. Lo debe hacer un colposcopista con experiencia en mujeres embarazadas.

En El Salvador esto no tiene sentido por la siguiente razón. Aunque se demuestre invasión esta paciente no puede ser sometida a Histerectomía Radical ni a Radioterapia hasta que ya no esté embarazada; a menos que aborte espontáneamente. La actual ley contra el aborto no permite la interrupción del embarazo bajo ninguna circunstancia. Deberá esperarse hasta que el feto tenga oportunidades de sobrevivir fuera del útero para efectuar una cesárea clásica seguida inmediatamente ó seis semanas después Histerectomía Radical (si la Etapa Clínica lo permite) o administrar Radioterapia.

Reporte citológico positivo a LEIAG o AGC en la mujer VIH positiva

La diferencia en el manejo consiste en que aún las que son reportadas con LEIBG deben ser referidas a Colposcopia por considerarse a esta población de más alto riesgo para desarrollar neoplasia invasiva.

Diagnóstico y tratamiento de la neoplasia intra-epitelial cervical. Limitaciones de la colposcopia, utilidad y limitaciones del cono radio-quirúrgico (escisión con asa de la zona de transformación)

El tratamiento de las lesiones de alto grado de malignidad (NIC 2-3) diagnosticadas con biopsia quirúrgica hecha con visualización aumentada con el colposcopio puede ser de dos tipos: destructiva y escisional.

Ablación de la zona de transformación

La destrucción o ablación de la zona de transformación se puede conseguir con Crioterapia, LASER y Cauterio Ultrasónico; antiguamente se hizo con Podofilina, Nitrato de Plata y Cauterio Eléctrico. El método más usual y de bajo costo es la Crioterapia; está indicado cuando la Evaluación Colposcópica es satisfactoria; se pudo ver toda la zona de transformación, se pudo tomar biopsias representativas, se pudo hacer legrado endocervical, se descartó enfermedad endocervical y vaginal, y sobre todo no quedaron sospechas de si hay carcinoma micro o invasivo oculto.

Conización

El segundo método, el cono escisional de la zona de transformación con radiocirugía o con bisturí quirúrgico, está indicado cuando hay duda, y no se puede descartar micro-invasión o cuando se cree que puede haber enfermedad

dentro del canal cervical. Este método es la manera certera de descartar invasión cuando el estudio colposcópico no sea satisfactorio o deje dudas.

La Colposcopia ha demostrado tener hasta un 30% de debilidad (falsos negativos) en este sentido. Hoy se recomienda tomar no menos de tres biopsias del exo-cérvix que contengan estroma además del legrado endocervical. Por esa razón cuando la lesión compromete varios cuadrantes del exo-cérvix lo mejor es indicar un cono y no causar ningún trauma previo con biopsias no representativas. El estudio colposcópico de la vagina y el exo-cérvix debe ser minucioso; primero se debe visualizar -sin aplicar ácido acético y con luz verde- el aspecto de los capilares en la superficie y determinar el sitio de mayor gravedad. Luego el ácido acético al 5% deshidrata el citoplasma y acentuará las zonas de mayor densidad nuclear otorgándole un color blanco. Esto nos permitirá conocer la extensión de la lesión.

El cono radio quirúrgico ha desplazado a la histerectomía como tratamiento de la neoplasia intra-cervical grado 2-3 exo-cervical, cuando no hay otro problema uterino y es la primera vez que aparece en la misma mujer. Sin embargo en el campo del diagnóstico tiene limitaciones. El riesgo de sangramiento significativo es grande si se introduce el asa profundamente hasta cortar vasos de mayor calibre. Cuando se necesita un cono que incluya el canal endocervical o se necesite hacer uno de gran tamaño sigue siendo mejor opción hacerlo bajo anestesia regional en el quirófano con bisturí y practicar la hemostasia con la traqueloplastia descrita por Sturmdorf.

Utilidad de la Prueba de Captura de Híbridos del DNA de los Virus Oncogénicos de la familia Papiloma ²

El uso de esta prueba en combinación con la toma de citología de las células exfoliadas del cérvix uterino ha demostrado tener una sensibilidad del 100 % para "pescar" aquellas mujeres que pudieran tener NIC 2-3; mientras que la citología sola tiene alrededor del 70-80%³. Si ambas son negativas podemos con tranquilidad decirle a la paciente que no tiene esta enfermedad. Esta es su mayor utilidad.

La Citología Exfoliativa positiva a células alteradas por el VPH es la indicación de hacer una colposcopia. Al contrario, cuando la Citología es negativa y solo la Prueba de Captura de Híbridos del VPH oncogénico es positiva, hasta hoy no se considera indicación de hacer colposcopia. Pero se deberá repetir ambos exámenes al menos al año.

El otro campo de utilidad que le encuentro a esta prueba es en el seguimiento de las pacientes que fueron referidas a colposcopia por Citología= LEIAG (lesión de alto grado de malignidad) y que el estudio histológico no demostró NIC 2-3 (Neoplasia Intra-epitelial Cervical Grado 2-3) y por lo tanto no es necesario aplicar ningún método de destrucción o escisión de la Zona de Transformación.

Una advertencia que nos hace el Congreso Americano de Ginecología es no usar el método de Captura de Híbridos del DNA del VPH en mujeres menores de 30 años como tamizaje. En este grupo de edad la prevalencia de la infección es muy

alta. Lo cual reduce la capacidad del método para detectar NIC 2-3. Por otra parte el 60% de las pacientes podrían ser reportadas positivas; lo cual produciría tanta ansiedad que llevaría a indicar excesivamente colposcopia.

Vacunación contra las cepas 16 y 18 de virus de la familia papiloma de la especie humana⁴

No queda duda de la alta tasa de anticuerpos neutralizantes producidos por la administración sistémica de la cápsula de estas cepas. Lo cual no se consigue con el contacto directo de los genitales con las mismas. Estudios de nivel III (terminados para Gardasil y en curso para Cervarix) han demostrado que confiere inmunidad alta contra las cepas 16 y 18, asociadas al 80% del cáncer del cérvix uterino. Sin embargo no hay estudios que aclaren cuanto tiempo dura esa respuesta inmunitaria y si es necesario dar refuerzos. Tampoco no protegen contra las otras 13 cepas oncogénicas; hay publicaciones de casos de carcinoma invasivo en pacientes vacunadas.

La edad más adecuada para su aplicación es antes de iniciar la actividad sexual (9 años); sin embargo cualquier mujer se puede beneficiar de su uso, si no ha sido ya infectada por una de estas cepas de virus. Lo cual puede ser demostrarlo con una Prueba de Captura de Híbridos negativa.

El beneficio del uso masivo de la vacunación supera grandemente los riesgos y se debe promover; al igual que la abstinencia de sexo en edades tempranas, evitar el sexo con múltiples parejas y no usar otra vía además de la genital. El ginecólogo como ente educador debe darle a conocer a sus pacientes que el cáncer del ano y de la laringe se asocia al sexo anal y oral con parejas infectadas con VPH.

Diagnóstico con conización del carcinoma in situ escamoso y glandular, del carcinoma micro-invasivo y del carcinoma invasivo temprano⁵

Hace 20 años Erich Burghardt señaló en su Atlas de Colposcopia y Patología Cervical que los métodos destructivos como la crioterapia o la vaporización con LASER de la Zona de Transformación eran la opción solamente cuando se reúnan las siguientes condiciones:

- Displasia leve o moderada
- Una lesión pequeña
- Una lesión superficial
- Ubicación exclusiva en el exo-cérvix
- Se logre ver toda la unión escamo-columnar

Aún cuando son métodos aceptados en ese contexto, no hay seguridad que con métodos ablativos o destructivos se logre eliminar todo el epitelio que presenta atipias. Algunas aberturas glandulares del exo-cérvix pueden alcanzar los 10 cm. en especímenes de conización. Focos de carcinoma micro-invasivo pueden existir en el fondo de estas criptas sin conexión con el epitelio superficial a profundidades mayores de 5 mm.

Foco de micro-invasión en cripta glandular exo-cervical⁵



Sin duda que la posibilidad de invasión a esa profundidad está relacionada con el tamaño de la lesión y es menor en casos de displasia leve que de carcinoma in situ. El carcinoma in situ se desarrolla en los bordes de transición del epitelio escamoso a epitelio glandular en las criptas exo-cervicales o en la unión escamo-columnar actual. Por otra parte una mayor extensión superficial de la lesión está asociada a posibilidad de invasión. Estas condiciones son mejor tratadas con conización (Lesiones grandes o muy extensas, Carcinoma In Situ, lesiones en la unión escamo-columnar o en criptas glandulares exo-cervicales). En estos términos podemos aplicar el “ver y tratar”, colposcopia y escisión con asa radio-quirúrgica, cuando la Citología reporte LEIAG y no haya contra-indicación para cono radio-quirúrgico (mujer con hijos, cuello de tamaño adecuado; ausencia de embarazo, infección y problemas de la coagulación sanguínea). Todo hecho con el Consentimiento Informado de la paciente y su pareja.

Los criterios diagnósticos para dar tratamiento de NIC son ⁵ :
• Diagnóstico histológico de la lesión
• Extensión de la lesión, incluye si hay extensión al canal endocervical
• Profundidad del compromiso de las glándulas cervical o criptas
• Exclusión de invasión

Ni la citología ni la colposcopia satisfacen todos estos requisitos. La citología solamente satisface el primer criterio al decirnos si se trata de células escamosas o glandulares. La colposcopia puede satisfacer el segundo y solo cuando la lesión está confinada al exo-cérvix. La visualización del canal con el espéculo endocervical puede ayudar, pero no permite ver lesiones en la parte superior del mismo.

El carcinoma micro-invasivo puede ser diagnosticado por colposcopia solamente cuando alcanza cierto tamaño, está situado en el exo-cérvis y no está demasiado profundo bajo la superficie.

El éxito de hacer diagnóstico con biopsias dirigidas por colposcopia depende de la "impresión" diagnóstica del colposcopista y del sitio donde se toma la muestra. No nos ayudan a detectar enfermedad glandular, ni se asegura descartar invasión. Muchas de las muestras resultan fragmentadas o no incluyen estroma. No se puede determinar la profundidad de las criptas glandulares con enfermedad ni la extensión de la enfermedad glandular.

El método ideal para diagnosticar NIC3 y excluir invasión es la conización fría o la escisión amplia con asa radio-quirúrgica. Toda la zona anormal es extirpada y sometida a un riguroso examen histológico. Los resultados del tratamiento dependen del método de diagnóstico empleado. Cuando el diagnóstico de NIC 3 ha sido establecido con biopsias dirigidas por colposcopia mayor número de mujeres mueren finalmente de recurrencia de cáncer que cuando se hace con conización, independientemente del tratamiento (Cono, histerectomía, Histerectomía Radical, etc.)⁵.

La edad es un factor importante al decidir cuál método se debe usar para hacer el diagnóstico seguro del tipo de NIC.

Distribución por edad de 119 pacientes con NIC de acuerdo a su ubicación en el cérvix uterino ⁶ :		
	Menor de 25 años	26-40 años
Exclusivamente exo-cervical	5	1
Exo-cervical y parte visible del canal	11	33
Parte superior del canal	20	49

Entre más edad tiene la paciente mayor probabilidad que la NIC se extienda a la parte superior del canal y menos probabilidad que la colposcopia pueda ser útil en el 100 % de los casos y que un tratamiento destructivo, que asuma que la enfermedad es exo-cervical exclusivamente, elimine toda la enfermedad.

Otras condiciones que debe llenar un caso que se decida tratar con Crioterapia o Vaporización con LASER ⁷ :
El paciente es visto y estudiado por un colposcopista experimentado.
El colposcopista experimentado debe ver toda la lesión y toda la unión escamo-columnar actual.
Debe haber descartado carcinoma invasivo con biopsias dirigidas por colposcopio. Las cuales deben contener estroma.
Se puede hacer un seguimiento post tratamiento adecuado con citología y colposcopia. La paciente acudirá al sitio adecuadamente establecido.
La lesión no debe ser muy grande.
El colposcopista debe tener profundo conocimiento de la patología cervical.

Los casos que no llenen estos requisitos necesariamente deben ser diagnosticados con Conización con Bisturí Quirúrgico o Escisión Amplia con Asa Radio-quirúrgica.

Complicaciones de la conización fría y radio-quirúrgica

Todo llevado a exceso resulta dañino. La conización tiene riesgo de complicaciones severas tales como: lesión de vejiga y recto, sangramiento grave e infección. A largo plazo se asocia a estenosis cervical, incompetencia cervical y pérdida del embarazo, mayor índice de cesárea y a recurrencia de Neoplasia Intra-epitelial Carcinoma Invasivo del Cérvix y Vagina cuando no se ha escindido toda la lesión inicial.

Tipos de conización

Escisión completa

Si la enfermedad es puramente intra-epitelial o micro-invasiva sin potencial metastásico, después de la conización con márgenes negativos nada más se debe ofrecer como tratamiento. Sin embargo sabemos que el riesgo de apareamiento de enfermedad nueva en vagina y cuello es mayor en estas pacientes que en quienes no hayan padecido este problema. Por lo cual deberá someterse a un seguimiento estricto con citología y colposcopia.

Escisión incompleta

Cuando los márgenes de escisión son positivos. Se deberá preguntar lo siguiente:

1. ¿Cuál borde está positivo, interno o exo-cervical?
2. ¿A qué distancia del borde de escisión se encuentra el foco de micro-invasión?
3. ¿Se desea preservar el útero?

Si el margen positivo es exo-cervical, está al alcance de la visualización con el colposcopio para ser determinado y eliminado. El manejo conservador (sin histerectomía) de casos con margen positivo en el interior del canal es de alto riesgo. Los casos más difíciles son aquellos en que se desea conservar el útero pero los márgenes positivos indican la posibilidad de focos de invasión profundos en las criptas endo-cervicales residuales posterior al cono. Esos focos de invasión serían detectados tardíamente por colposcopia o citología solamente cuando ya hubiera un carcinoma invasivo y alcancen la superficie.

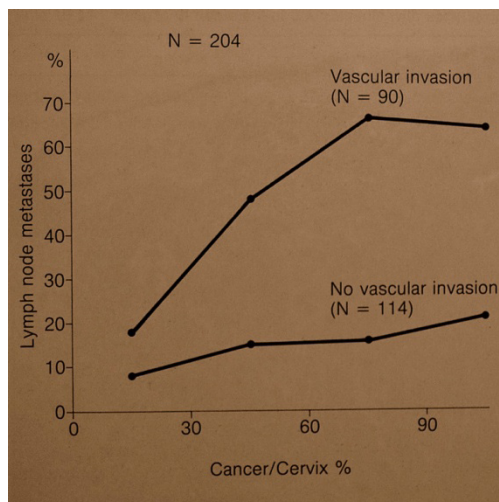
El tratamiento posterior puede ser repetir la conización si hay suficiente cérvix residual y no tiene hijos, o histerectomía.

Carcinoma Micro-invasivo

Invasión temprana del estroma (Estadio IA1) se define como una lesión diagnosticada en un espécimen de conización que no se extiende más allá de 3 mm de profundidad en su invasión al estroma y horizontalmente no es mayor de 7 mm. Recientemente se ha indicado de nuevo que la presencia de puentes entre los focos de invasión y la invasión a capilares sanguíneos o linfáticos excluye el diagnóstico de Estadio IA1

y se debe tratar como IA2. En la siguiente figura observamos claramente que la presencia de Invasión Linfo-vascular se asocia a un mayor porcentaje de enfermedad ganglionar regional.

Cáncer del Cérvix Uterino, porcentaje de metástasis a ganglios regionales cuando hay Invasión Linfo-vascular y cuando no la hay⁵.



La presencia de carcinoma micro-invasivo en especímenes de conización por Carcinoma In Situ fue de 11% en las pacientes estudiadas por Burghardt. La tendencia a ubicarse hacia el canal endocervical es mayor que en los casos de Carcinoma In Situ verdadero y displasia. El compromiso glandular es mayor y más extendido.

El tratamiento del carcinoma micro-invasivo verdadero (Estadío FIGO IA1) debe ser histerectomía extra-facial, de preferencia con manguito vaginal. Aquellos casos en que el deseo de fertilidad es grande se pueden tratar solo con conización-escisión completa.

El diagnóstico histológico de Carcinoma Micro-invasivo (Invasión <3 mm del Estroma) debe llenar otros requerimientos ⁶ :
Los márgenes del foco de micro-invasión deben ser irregulares o dentados en su contorno.
Abundantes eosinófilos y/o el citoplasma queratinizado ("maduración paradójica") .
Alteraciones nucleares; cromatina pálida y formación de nucléolos.
Desmoplasia e inflamación del estroma normal adyacente.

¿Por qué es importante identificar si hay la Invasión Linfo-vascular?

Un estudio grande prospectivo de carcinoma del cérvix estadio IB mostró que la presencia de Invasión Linfo-vascular (ILV) es un factor de mal pronóstico independiente de corta supervivencia libre de enfermedad y presencia de enfermedad ganglionar regional^{7,8}.

El estudio comprendió una muestra de 645 pacientes, 77% de las pacientes con ILV estaban vivas y libres de enfermedad en comparación con 89% de las pacientes que no tenían

ILV. Los estudios en Carcinoma Invasivo Temprano no todos presentan significancia estadística adecuada. Sin embargo algunos señalan que la presencia de ILV aumenta el riesgo de enfermedad residual en la pieza de histerectomía practicada posterior a un cono. Dos estudios de estadio IA2 (Invasión mayor de 3 mm de profundidad pero menor de 5 mm.) indican un mayor riesgo de invasión a ganglios regionales cuando hay ILV, y mayor riesgo de recurrencia. Como no está claro si la ILV en Carcinoma micro-invasivo (no más de 3 mm. de profundidad de la invasión al estroma ni mayor de 7 mm de extensión horizontal), la presencia de ILV se considera que clasifica el caso como Estadío IA2 y su tratamiento debe ser igual al Estadío IB1 (Histerectomía Radical Piver Tipo 3 o Radioterapia). Además se debe considerar la presencia de ILV como un factor de mal pronóstico en los estadios FIGO más avanzados.

No es fácil determinar si hay Invasión Linfo-vascular en un espécimen de cono. Es más fácil en las lesiones grandes y más profundas y depende también del número de cortes que se hagan a la pieza quirúrgica. El estudio por otro observador muchas veces no la encuentra cuando ha sido diagnosticada por un primer observador. Los espacios vacíos, artefactos producidos por la retracción del tejido en el proceso de fijación a veces confunden. La aplicación de anestesia local, la cirugía o la disección de tejidos pueden introducir células tumorales dentro de los capilares. En estos casos las células malignas no tienen una conexión directa con el endotelio. Otras veces no se puede evidenciar debido a que las células endoteliales son oscurecidas por los nidos de células tumorales que distienden los espacios vasculares.

Puntos claves en el Diagnóstico Histológico de Carcinoma Micro-invasivo del Cérvix ⁶
Se puede definir utilizando los sistemas de la Sociedad de Ginecología Oncológica y de la FIGO.
La clasificación en estos sistemas requiere una determinación de la extensión en profundidad y horizontal y la determinación de la Invasión Linfo-vascular.
Las biopsias de tipo incisional no son consideradas adecuadas para determinar que se trata de un Carcinoma Micro-invasivo. El diagnóstico se debe hacer en un espécimen de cono.
Se recomienda la interconsulta en el estudio histológico.

REFERENCIAS

1. Management of abnormal cervical cytology and histology, Practice Bulletin 99, 2010 ACOG Compendium.
2. From Human Papillomavirus to Cervical Cancer, Mark Schiffman, MD, MPH, and Nicolas Wentzensen, MD, PhD, *Obstetrics & Gynecology*, Vol. 116, N° 1, July 2010.
3. Comparison of Human Papillomavirus DNA tests and repeated Pap test, Wright TC, et al. *JAMA* 2002; 287 (16): 2120-9.
9. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer, *Marie-Hélène Mayrand, M.D., Eliane Duarte-Franco, M.D., Isabel Rodrigues, M.D., Stephen D. Walter, Ph.D., James Hanley, Ph.D., Alex Ferenczy, M.D., Sam Ratnam, Ph.D., François Coutlée, M.D., Eduardo L. Franco, P.H.D., for the Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group*, Vol. 357:1579-1588, Oct. 18, N° 16.
4. Human Papillomavirus Vaccination, Committee Opinion 467, ACOG Compendium 2011.
5. Colposcopy-Cervical Pathology, 2nd Ed. Erich Burghardt 1991.
6. Recent Developments in Defining Micro-invasive and Early Invasive Carcinoma of the Uterine Cervix Sarah M. Bean, MD,¹ Daniel F.I. Kurtycz, MD,² and Terence J. Colgan, MD³. A publication of the American Society of Cervical Pathology 2011.
7. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, CreasmanWT, Major F. *Gynecol Oncol* 1990; 38:352Y7.
8. Histopathology predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. Zaino RJ, Ward S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G. *A Gynecologic Oncology Group study. Cancer* 1992; 69:1750Y8.