

Patología preinvasiva en cáncer de cérvix

GERMÁN GARCÍA SOTO

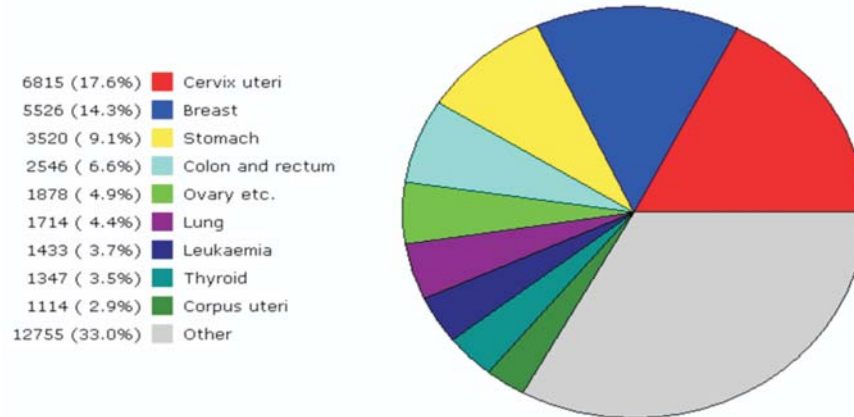
MD. Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia
Ginecólogo Oncólogo de la de la Universidad Pontificia Javeriana, Instituto Nacional de Cancerología
Máster patología mamaria Universidad de Barcelona
Docente vinculado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia
Ginecólogo Oncólogo del Hospital Universitario San Vicente de Paúl

El cáncer de cérvix es una patología que afecta principalmente a pacientes en países en vía de desarrollo, debido a la incapacidad para hacer diagnósticos tempranos con el uso adecuado de la citología cervical y la remisión oportuna al ginecólogo cuando ésta sale alterada. De 500.000 casos que se presentan anualmente en el mundo, el 80%, es decir, 400.000, se dan en países subdesarrollados. No sobra recordar que Estados Unidos redujo la incidencia de esta enfermedad de 40/100.000 casos en la década del 40, a 9/100.000 casos en la actualidad con el uso adecuado de la citología cervical, lo que equivale a una reducción del 80% con el uso de una herramienta básica (1).

Las siguientes figuras presentan los datos de la Organización Mundial de la Salud sobre la incidencia de cáncer en Colombia y Estados Unidos (2).

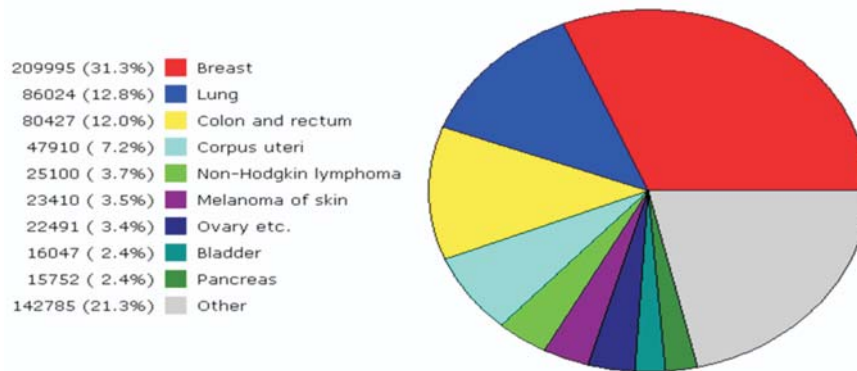


Colombia
New cancer cases (all ages), Females
Total: 38648



GLOBOCAN 2002, IARC

United States of America
New cancer cases (all ages), Females
Total: 669941



GLOBOCAN 2002, IARC



El objetivo principal de la tamización en cérvix es prevenir el cáncer invasor, lo que se logra con la detección, erradicación y seguimiento de las lesiones preinvasivas.

En 1988, en un esfuerzo por estandarizar el reporte de la citología cervical, se introdujo el sistema Bethesda. Se han realizado revisiones en los años 1991 y 2001 y la terminología actual incluye los términos: ASC-US, ASC-H, LIE-BG, LIE-AG, AIS, carcinoma invasor, etc. (3,4). Esta información, de índole citológica, se relaciona directamente con la guía de diagnóstico y tratamiento que debe aplicarse en cada caso particular, como lo veremos posteriormente.

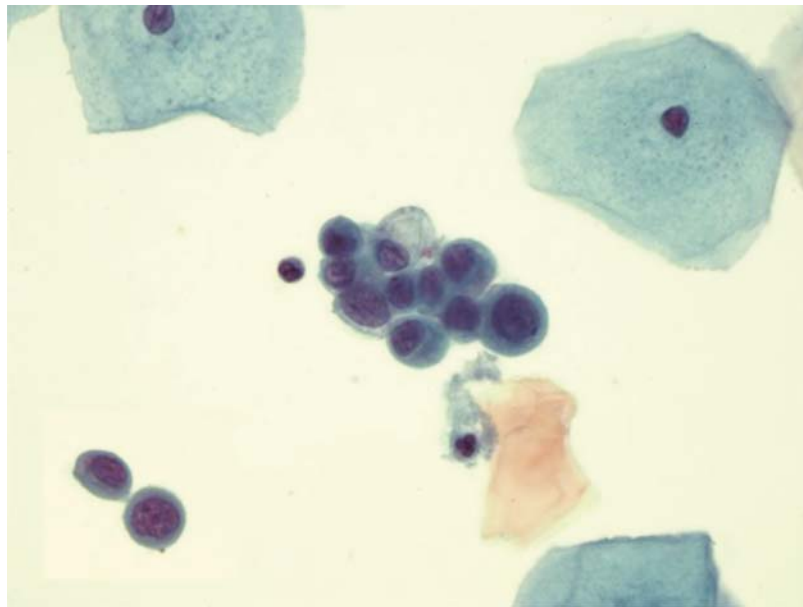
Se sabe que el 30% de los casos de cáncer se puede evitar con cambios en el estilo de vida que incluye dieta saludable, control del peso, práctica del deporte, evitar el consumo de alcohol y el tabaco. Otro 30 % se puede impactar con el uso de pruebas de tamizaje como la citología y la mamografía (5). Si pusiéramos en práctica estas premisas y trabajáramos sobre los factores de riesgo en forma organizada y no oportunista, seguramente reduciríamos en forma considerable la incidencia de esta enfermedad en nuestro medio, como lo hicieron ya los países industrializados.

Si entendemos como tamización (screening) la realización de un examen a una población asintomática, para encontrar a los portadores de una enfermedad que tiene alta incidencia o mortalidad, debemos tener en mente estas preguntas básicas: ¿desde cuándo?, ¿cada cuánto? ¿y hasta cuándo? debe realizarse dicho examen.

En este sentido, las recomendaciones del Ministerio de la Protección Social para Colombia en el 2007 plantean lo siguiente (6): La edad de inicio de la tamización debe ser los 21 años y la edad de finalización los 69 años. Se propone un esquema 1-1-3, es decir, si hay 2 citologías anuales normales, se debe continuar cada 3 años. Sobre técnicas como la citología en base líquida y las pruebas de detección del DNA de PVH, se recomienda esperar mejores evidencias científicas para aceptar su uso rutinario. Para poblaciones especiales, como pacientes VIH positivas, se recomienda manejar el mismo rango de edad de la población general. Se sugiere realizar citología cada 6 meses durante un año y luego anualmente. Para mujeres en embarazo así como para mujeres con historial sexual exclusivo con mujeres, se hacen las mismas recomendaciones que para la población general.



La Sociedad Americana del Cáncer (ACS) (7) recomienda iniciar las citologías 3 años después del inicio de las relaciones sexuales y realizarlas hasta los 70 años si tiene 3 consecutivas negativas y sin anomalías en los últimos 10 años. En cuanto al intervalo, recomienda que se haga cada año si se trata de una citología convencional, o cada 2 años si es con citología en base líquida; a partir de los 30 años se puede espaciar a cada 2 o 3 años, si las anteriores fueron normales y no presenta de estados de inmunocompromiso.



Tomado de www.cancerdecervixaldia.org/DisplayFile.aspx

En vista de que la citología convencional no ha tenido buenos resultados en todo el mundo, se han propuesto otras estrategias de tamización, como la citología en base líquida, la inspección visual con ácido acético (VIA), la inspección visual con Lugol (VILLI), y las pruebas de detección del ADN del papilomavirus humano (PVH) (8).

La citología en base líquida preserva en un fluido las células cervicales recolectadas, luego se prepara una capa uniforme y delgada sin de-

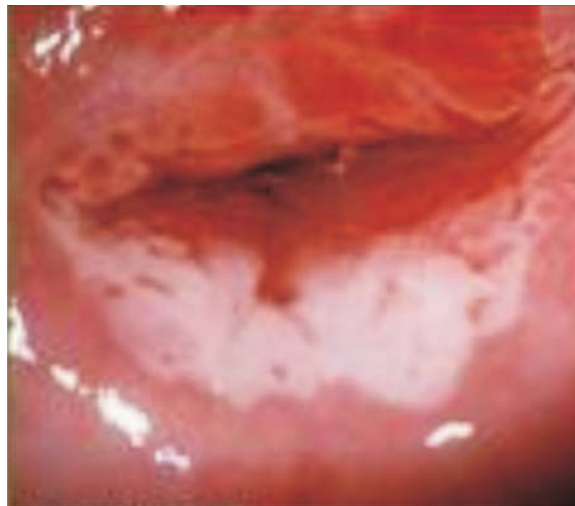


tritus. Se le reconoce una mayor sensibilidad (80%), que a la citología convencional, pero menos especificidad y mayores costos.

La inspección visual con ácido acético permite observar áreas acetoblancas en forma rápida; su mayor ventaja es obtener un resultado positivo o negativo en forma inmediata, para proceder al diagnóstico o al tratamiento. Se estima que su sensibilidad oscila entre 67% y 79% y su especificidad entre el 49% y el 86%. Las pacientes con resultado positivo, generalmente son tratadas con terapias ablativas como la crioterapia.

La inspección visual con lugol es similar a la prueba de Schiller y detecta áreas yodonegativas. Permite una aproximación inmediata en un esquema de ver y tratar, similar a lo que se hace en VIA.

En relación con las pruebas de detección del DNA del PVH, se utilizan pruebas de captura híbrida y reacción en cadena de la polimerasa, que detectan los tipos de alto riesgo sin discriminar cuál es en particular, y su resultado es positivo o negativo; su sensibilidad es alta, cercana al 100% y su especificidad oscila entre el 61% y el 96%. Su utilidad radica en aclarar situaciones confusas con la citología (ascus) y se propone como prueba de tamización en mujeres de más de 30 años.



De Palo G, Chanen W, Dexeus S. Patología y Tratamiento del Tracto Genital Inferior. 3 ed. Cartier ; 2001



Como se mencionó anteriormente, la información obtenida de la citología debe relacionarse con una guía para estudio y tratamiento que resuelva, de la mejor manera, cada caso en particular. En Colombia el Ministerio de la Protección Social publicó recientemente (9) las recomendaciones para el tratamiento de las pacientes con citología reportada como ASC-US. Las estrategias de tratamiento plantean 3 opciones: Seguimiento con citología, colposcopia inmediata y pruebas de detección del DNA del PVH. La recomendación indica que, si se cuenta con la prueba del DNA del PVH, ésta se debe hacer y si es positiva remitir a colposcopia; si es negativa, repetir la citología a los 12 meses. Si no se cuenta con la prueba, se puede repetir la citología a los 6 y 12 meses o remitir a colposcopia inmediata. Si en la citología se informa ASC-US o mayor, se debe remitir a colposcopia. Si las 2 citologías son normales, debe regresar al esquema de tamización de rutina. Para mujeres inmunosuprimidas o en embarazo con ASC-US, la recomendación es igual que para la población general. En adolescentes se recomienda control citológico en 12 y 24 meses. Si estas citologías informan lesión de alto grado, se deben remitir a colposcopia; si la lesión es de bajo grado, debe seguir en observación. Si a los 24 meses persiste con ASC-US o mayor, debe ir a colposcopia. El estudio ALTS (10) muestra que el 50% de las pacientes con citología ASC-US son positivas al DNA del PVH, con lo cual se puede discriminar quiénes necesitan la colposcopia. Hasta 80% de las pacientes con Lesión Intraepitelial de Bajo Grado (LIE-BG) presentan pruebas de DNA del PVH positivas, por eso no se justifica hacerle estas pruebas, sino enviarlas directamente a colposcopia.

En el 2006, el grupo de expertos de Bethesda, elaboró una nueva guía de manejo para las pacientes con alteraciones citológicas, las cuales fueron publicadas en el 2007 (11):

Tratamiento para mujeres con ASC-US: En mujeres mayores de 20 años se consideran aceptables 3 opciones: vigilancia citológica, colposcopia o pruebas de DNA del PVH. Sin embargo, es preferible a la opción de la prueba del DNA PVH. En adolescentes, menores de 20 años, se recomienda la vigilancia citológica a los 12 y 24 meses, a los 12 meses se remite a colposcopia, sólo si se informa LIE-AG o mayor. A los 24 meses se remite a colposcopia si se informa ASC-US o mayor. No se recomiendan pruebas de DNA PVH en este grupo de edad. En mujeres inmunosuprimidas o en embarazo se recomienda tratamiento como en la población general.



Tratamiento para mujeres con AS-H: Se recomienda remitir a colposcopia inmediata. Si no se confirma NIC II o III se debe realizar prueba de DNA PVH a los 12 meses o citología a los 6 y 12 meses y remitir nuevamente a colposcopia si los resultados son anormales, ASC-US o mayor.

Tratamiento para mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado (LIE-BG): La colposcopia es el examen indicado para la población general, excepto en las adolescentes y en mujeres postmenopáusicas. Si no se documenta NIC II o III, se le recomienda a la paciente prueba de DNA del PVH a los 12 meses o citología a los 6 y 12 meses. Si estos exámenes salen alterados, ASC-US o mayor, debe volver a colposcopia. En adolescentes, se recomienda citología a los 12 meses y colposcopia sólo, si es LIE-AG o mayor, o si persiste ASC-US o mayor a los 24 meses. No se recomienda la prueba del DNA del PVH, en estas pacientes por la alta prevalencia de infección y la alta probabilidad de que se resuelva naturalmente. En mujeres postmenopáusicas se recomienda prueba del DNA PVH, o vigilancia citológica a los 6 y 12 meses o colposcopia. Si estos son normales, se debe repetir la citología a los 12 meses. Para mujeres en embarazo se recomienda colposcopia inmediata sin curetaje endocervical. Diferir la colposcopia inicial hasta 6 semanas postparto se considera aceptable.

Tratamiento para mujeres con lesión intraepitelial de alto grado (LIE-AG): Se considera aceptable un procedimiento escisional quirúrgico o colposcopia con curetaje endocervical. Si no se diagnostica NIC se recomienda realizar un procedimiento escisional diagnóstico, o vigilancia con colposcopia y citología cada 6 meses durante un año. Si aparece nuevamente LIE-AG, se recomienda un procedimiento escisional diagnóstico. No se recomiendan procedimientos ablativos en pacientes sin colposcopia, si no se ha identificado NIC II o III, o si el curetaje endocervical identifica NIC de cualquier grado. Se considera inaceptable la vigilancia citológica sola o la prueba del DNA del PVH.

Tratamiento de las mujeres con atipia de células glandulares (AGC): Se recomienda colposcopia y curetaje endocervical siempre. También se hace biopsia de endometrio en mujeres mayores de 35 años, o en menores con hemorragia uterina anormal. Al momento de la colposcopia se puede hacer prueba del DNA del PVH. Se considera inaceptable un programa de vigilancia con citología o con prueba de DNA del PVH. Si no se



documenta NIC y es DNA positivo se repite la citología y el DNA a los 6 meses. Si el DNA inicial es negativo, se repite a los 12 meses. Si la paciente tiene nuevo test positivo o citología anormal mayor que ASC-US, debe volver a colposcopia. Si ambos exámenes son negativos, vuelve a la citología de rutina. Si no se cuenta con la prueba del DNA PVH, se hace vigilancia con citología cada 6 meses durante 2 años. Si son normales, se vuelve a la tamización de rutina. En pacientes con AGC en quienes no se diagnostica NIC o cáncer invasor, se debe realizar una conización diagnóstica. En las pacientes embarazadas, el abordaje es similar pero, sin curetaje endocervical.

Tratamiento de mujeres con citología normal y prueba DNA PVH positiva: En estos casos se debe repetir la citología y el test a los 12 meses. Si el test sale nuevamente positivo, debe hacerse colposcopia. Si la citología sale anormal se aborda como en las guías previas.

La Sociedad Americana del Cáncer publicó en el año 2002, las guías para la detección temprana de la neoplasia cervical y el cáncer (7), y destaca que la mortalidad por esta enfermedad ha disminuido 70% en las últimas 5 décadas, con la introducción del test de Papanicolau. Las recomendaciones básicas son:

Cuándo comenzar la tamización: Se debe iniciar 3 años después del inicio de las relaciones sexuales y en cualquier caso antes de los 21 años. Se deja a discreción del médico y la paciente el inicio de las citologías en mujeres mayores de 21 años que no han iniciado las relaciones sexuales.

Cuándo suspender la tamización: Las mujeres de 70 años o más, que han tenido 3 citologías consecutivas normales y ningún hallazgo positivo en los últimos 10 años, pueden elegir suspender las citologías.

Tamización después de histerectomía: Si la histerectomía fue por entidades benignas (no incluye NIC), la citología no está indicada. Si la histerectomía fue subtotal, debe continuar con las citologías como la población general. Las pacientes histerectomizadas por NIC y que no hayan tenido alteraciones en los últimos 10 años, deben hacerse citologías hasta que 3 resulten normales .

Intervalo de la tamización: La citología convencional se debe realizar cada año, y si es citología en base líquida, cada 2 años. En mayores de 30 años que hayan tenido 3 citologías consecutivas normales, se puede hacer cada 2-3 años, a menos que, hayan estado expuestas a dietilestilbestrol, sean HIV positivas o tengan cualquier estado de inmunocompromiso.



Tamización con citología y prueba del DNA PVH: Esta combinación no ha sido aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para tamización, pero su uso es razonable en mujeres mayores de 30 años. La frecuencia no debe ser mayor de 3 años debido a su alta sensibilidad. En mujeres menores de 30 años no se recomiendan las pruebas de detección del DNA viral, por la alta probabilidad de que ésta salga positiva, sin que signifique la presencia de una lesión preneoplásica y, además, por la alta probabilidad de que la infección sea transitoria y se resuelva espontáneamente.



Tomado de www.cancerdecervixaldia.org/DisplayFile.aspx

En relación con el tratamiento de las pacientes con NIC, la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia (ASCCP), en 2006, presentó sus recomendaciones (12):

NIC I: El tratamiento recomendado para las pacientes con diagnóstico histológico de NIC I precedido por citología de ASC-US, ASC-H o LIE-BG, es la vigilancia con citología cada 6 ó 12 meses, o con prueba de DNA PVH cada 12 meses. Si la prueba del DNA PVH es positiva, o si la



citología informa ASC-US o mayor, se debe repetir la colposcopia. Si la prueba del DNA PVH es negativa, o las 2 citologías son normales, debe volverse a la tamización de rutina. Si a los 2 años persiste el NIC I, es aceptable continuar la vigilancia o realizar un tratamiento escisional o ablativo. En pacientes con NIC I precedidos por citología de LIE-AG o AGC-NOS, se aceptan los procedimientos escicionales o la vigilancia con colposcopia y citología cada 6 meses durante 1 año. Si son normales, debe volverse a la tamización de rutina, y si en los controles persiste LIE-AG o AGC-NOS, se debe realizar un procedimiento escisional.

Para las adolescentes con NIC I, se recomienda la vigilancia citológica anual y remitir nuevamente a colposcopia si la citología informa LIE-AG o mayor, o si a los 24 meses persiste con ASC-US o mayor. No se aceptan las pruebas de detección del DNA PVH.

Para las mujeres en embarazo se recomienda la vigilancia sin tratamiento. El tratamiento de las mujeres en embarazo con NIC I se considera inaceptable.

NIC II-III: Para las pacientes con diagnóstico histológico de NIC II o III se aceptan los procedimientos ablativos o escicionales. Los procedimientos escicionales son recomendados para pacientes con colposcopia insatisfactoria, excepto en mujeres en embarazo o en adolescentes, para quienes la vigilancia con citología y colposcopia es aceptable. Para las pacientes en embarazo se recomienda repetir la citología y colposcopia 6 semanas después del parto.

En la vigilancia postratamiento se recomiendan las pruebas de DNA PVH a los 6 y 12 meses, o la citología sola o en combinación con colposcopia cada 6 meses. Si 2 controles son negativos, se aconseja la tamización de rutina. La histerectomía se considera inaceptable.

En los casos de márgenes positivos para NIC o muestra endocervical positiva en el procedimiento escisional, se prefiere la vigilancia citológica y muestra endocervical cada 4-6 meses. Es aceptable repetir el procedimiento escisional. La histerectomía es aceptable si el procedimiento escisional no es posible.

Adenocarcinoma in situ (AIS): el tratamiento de las pacientes con AIS es controvertido, porque estas lesiones son multifocales y pueden no guardar contigüidad, por lo que el estado negativo de los márgenes en un procedimiento escisional puede no corresponder a la realidad y no significar que la lesión fue completamente reseca. Debido a esto, la



histerectomía sigue siendo el tratamiento de elección en las mujeres que han completado la paridad. La conización es recomendada en pacientes con futuro obstétrico y la tasa de falla es del 0% al 9%. Se recomienda el control citológico, colposcópico, con muestra del canal endocervical y prueba del DNA del PVH a los 6 meses, así como la vigilancia a largo plazo.

A manera de conclusión quiero resaltar la importancia que ha tenido, y sigue teniendo, la citología convencional en el control de esta enfermedad, a pesar de los nuevos adelantos, y especialmente en la era de las vacunas contra el PVH, donde la vigilancia citológica debe continuar de la misma forma que en la población general. No bajemos la guardia y continuemos educando a las mujeres en relación con este importante tema de salubridad en el que, desafortunadamente, continuamos rezagados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Champion M. Preinvasive diseases of the cervix. En: Berek JS, Hacker NF. Practical gynecologic oncology. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams y Wilkins; 2000.
- 2 Globocan. OMS. 2002. Consultado: 2 febrero/09. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm>
- 3 Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor. D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287 (16): 2114-2119.
- 4 Wright TC, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg L, Wilkinson E, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2001; 287 (16): 2120-2129.
- 5 WHO. Office of Publications. National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines. 2 ed. Ginebra: WHO, 2002. p.7-15
- 6 Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. Bogotá: INC; 2007.
- 7 Saslow D, Runowluz C, Solomon D, Mosciki A, Smith R, Eyre H, et al. American Cancer Society Guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clinic 2002; 52(6): 342-359
- 8 Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Sellors J, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. Int J Gynecol Obstet 2005; 89: S4-S12.
- 9 Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones para el tratamiento de las pacientes con citología reportada con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) en Colombia. Bogotá: INC; 2007
- 10 Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL triage study (ALTS). Arch Pathol Lab Med 2003; 127(8): 946-9.



11 Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson E, Solomos D, et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening test. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 346-355.

12 Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson E, Solomon D, et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 340-345.