



PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX: PUESTA AL DÍA

CERVICAL CANCER PREVENTION:
A CURRENT STATUS OF THE KNOWLEDGE

G. Irico, H. Escobar, B. Marinelli

ABSTRACT

It has been seen an increase of the cervical cancer and of intraepithelial cancer in the last years. The most important risk factors for cervix cancer are sexual conduct, early of sexual relationships, number of partners, cigerretts, oral anticonceptive, pregnancy, inmunosupresion, sexually transmitted illnes. And an important role of the Human Papiloma Virus. The HPV has been clasified in 3 groups; low risk, the most frequents are 11 and 6, middle risk, tipe 31, 33 and 35, and high risk, 16 and 18, that have frequent asociation with cervical cancer and with high grade intraepithelial lesions. The cervicovaginal citology is still the most accurate diagnosis method to detect SIL or CIN and invasive cancer in early stages, it is discussed the periodicity and group of women to whom the method must point. There are diferent options depending if it is a SIL of low or high grade or and cancer. With the possibility of doing folow up or treatment, such as.

LLETZ, Laser, Criotrathy, cone and interferon for the preneoplastic lesons. The achievement of a vaccine for HPV could have a significant impact on these phatology.

RESUMEN

Se ha observado en los últimos años un incremento del carcinoma del cuello uterino de neoplasia intraepitelial

cervical,. Los factores de riesgo más importantes para el cáncer de cerviz son el inicio precoz, de las relaciones sexuales, el número de parejas sexuales, el tabaco, los anticonceptivos orales, paridad, estados de inmunosu-presión, y enfermedades de transmisión sexual. Igual-mente, se ha demostrado el importante papel del virus del papiloma humano. Se han clasificado en tres grupos de VPH: de bajo riesgo, tipos 6 y 11; de mediano riesgo, tipos 31, 33 y 35 y de alto riesgo, los mas frecuentemente encontrados son tipos 16 y 18, que presentan frecuente asociación con el cáncer del cuello uterino y con las lesiones intraepiteliales de alto grado. La citología cervicovaginal sigue siendo el método diagnóstico de mayor valor para detectar la neoplasia intracervical cervical(CIN) o lesiones escamosas (SIL) y el carcinoma invasivo estadios precoces, discutiéndose la periodicidad y el grupo de mujeres al cual debe apuntar este método. Existen diferentes conductas de acuerdo a si se trata de SIL de bajo o alto grado o carcinoma inasor. Con la posibilidad de realizar control o tratamiento; como, vaporización con láser, asa diatérmica (LLETZ), crioterapia, conización y actualmente en estudio tratamiento médico con los retinoides, el 5-fluoro-uracilo e interferones para el tratamiento de las lesiones preneoplasticas. La creación de una vacuna contra el HPV podría tener un significativo impacto sobre esta patología.

INTRODUCCIÓN

Recientemente se ha observado un incremento del carcinoma del cuello uterino en países en los que, desde 1950, se registraba un significativo descenso de la incidencia y mortalidad de esta enfermedad y en los que se ha empleado extensamente la citología cervicovaginal como método diagnóstico. Este aumento está originado en la mayor incidencia del adenocarcinoma cervical. En algunos informes se ha señalado también un incremento del número de casos de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) en los últimos años. En la última década se ha demostrado el importante papel que el virus del papiloma humano (VPH) desempeña en la génesis del cáncer cervical y se han establecido una serie de aplicaciones diagnósticas y terapéuticas a este interesante hecho. La nueva terminología de los hallazgos citológicos propuesta por la clasificación de Bethesda en 1988 ha modificado algunas actitudes diagnósticas. Aunque la citología cervicovaginal sigue siendo el método diagnóstico de mayor valor para detectar la CIN o lesiones escamosas (SIL) y el carcinoma invasivo en estadios precoces, en la actualidad se discute la periodicidad con que debe realizarse y a que grupo de mujeres debe apuntar este método para obtener los mejores resultados con una rentabilidad adecuada. Los estudios moleculares parecen vislumbrar nuevas perspectivas en el diagnóstico y, fundamentalmente, en el pronóstico del cáncer cervical.

INCIDENCIA Y MORTALIDAD

Las estadísticas mundiales (1) sitúan al cáncer del cuello uterino en segundo lugar, en orden de incidencia, entre los cánceres femeninos, después del cáncer de mama. Se calcula que cada año se diagnostican en el mundo 500.000 nuevos casos de cáncer de cérvix, de los que morirán alrededor de la mitad (2). Casi el 80% de los casos ocurren en los países en desarrollo; en muchas regiones de los cuales el cáncer de cervix es el cáncer más común en mujeres. Representa el 11,6% de todos los tumores

malignos del aparato genital femenino que son, a su vez, la quinta parte de todos los tumores femeninos (3).

Pero esta incidencia varía ampliamente en las distintas áreas geográficas (entre 54,6 y 2,6 tasas ajustadas por edad por 100.000). Las tasas más altas se encuentran en países subdesarrollados y las más bajas, en países desarrollados.

En nuestro país es el 4,5% de todos los tumores malignos del aparato genital femenino y estos contabilizan, asimismo, alrededor del 16% de todos los tumores malignos de la mujer (4).

Tanto la incidencia como la mortalidad ha descendido a partir de 1950(5). El empleo sistemático de la citología cérvico vaginal en mujeres de alto riesgo ha contribuido en gran medida a este descenso, como se ha demostrado en diversos estudios, los mas relevantes correspondientes a Estados Unidos (6), Canadá (7), Alemania (8), Holanda (9), Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia (10). Se realizaron estudios prospectivos para valorar el riesgo de padecer cáncer de cuello uterino en mujeres a las que se les practicaron controles citológicos en relación a las que nunca se les realizó citología cervicovaginal. Parkin, en 1997, analiza estos trabajos en total 15 estudios de casos y controles, el primero publicado por Clarke y Andersen en 1979 (11) y el ultimo por Sasieni en 1996 (12); donde se concluye que las controladas con citología muestran un menor riesgo de padecer cáncer de cuello que las no controladas. Pero, probablemente existen otros factores, ya que el descenso de la incidencia se inició antes de la aplicación masiva de este método diagnóstico (5, 13). Estudios recientes (14, 13) alertan sobre un incremento de la incidencia del cáncer de cérvix en la última década en Estados Unidos y Europa. Canadá y Australia, particularmente entre mujeres blancas de edad inferior a 50 años. Según datos recogidos de 24 países entre 1973 y 1991 se demostró un aumento en la incidencia del adenocarcinoma y de las neoplasias mixtas adenoescamosas, pero no de los carcinomas escamosos.

El Surveillance Epidemiology and End Results Project (SEER) ha encontrado que

en la última década la incidencia del carcinoma in situ se ha duplicado (13). Este puede ser explicado por algunos de los siguientes hechos:

a) Cambio de terminología. b) Aumento en el número de años del período de intervalo entre los exámenes citológicos. c) Aumento de la incidencia de las infecciones del tracto genital bajo, particularmente el HPV y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). d) Cambios en la conducta: edad del primer coito, hábito de fumar, etc.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo más importantes para padecer cáncer de cérvix, son los siguientes:

1. Conducta sexual. Seguramente el principal factor de riesgo.

- Inicio precoz, antes de los 20 años (15)

- Número de parejas sexuales, que aumenta el riesgo cuánto más alta es la cifra (16).

2. Factor masculino: puede existir riesgo elevado de padecer cáncer de cuello si el varón tiene una vida sexual promiscua (17).

3. Tabaco. Las mujeres fumadoras tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de cuello uterino (18), el riesgo relativo es de 3,0. Se ha comprobado que la concentración de nicotina y cotinina en el moco cervical, especialmente la primera, es muy alta comparada con los niveles en suero, y a este hecho se ha atribuido la posible causa del incremento del riesgo de padecer cáncer. Se ha supuesto que la nicotina actúa inhibiendo la degradación del factor de crecimiento lisosomal, con incremento del factor de crecimiento no degradado en la cromatina (19).

4. Anticonceptivos orales. Wied comunicó en 1967 el incremento de la incidencia de displasias del epitelio del cuello uterino en mujeres que tomaban anticonceptivos orales, discutiéndose la posible acción de estos sobre el riesgo de padecer cáncer de cérvix. Tras un análisis de los estudios epidemiológicos y de los metanálisis, se puede concluir que los anticonceptivos orales incrementan el riesgo de padecer cáncer de cuello,

particularmente cuando se usan durante tiempo prolongado, de manera que cuando su empleo supera los 5 años, en la mayoría de los estudios el riesgo relativo oscila entre 1,53 y 2,0. Este aumento se objetiva, fundamentalmente pero no de forma exclusiva, sobre el tipo histológico de adenocarcinoma (20). Por otro lado, el uso prolongado de anticonceptivos orales puede promocionar la persistencia y exacerbación de 15. 5. Paridad. Factor de riesgo fundamentalmente, por la acción de las hormonas durante el embarazo y la frecuente infección de VPH en simultaneidad con este (21) y no tanto por la acción traumática del parto.

6. Inmunosupresión. Según estudios esta predispone al desarrollo de neoplasias anogenitales (22). En pacientes con displasia severa, carcinoma in situ, carcinomas microinvasivos y algunos invasivos, se han encontrado un descenso significativo de la proliferación T-celular. Por otro lado, las infecciones producidas por el VIH incrementan el riesgo de padecer neoplasia del cuello uterino (23).

7. Enfermedades de transmisión sexual. Se ha discutido el papel de estas como cofactores junto a la infección por VPH. El papel cancerígeno de estas infecciones es poco importante (24).

Historia natural del cáncer de cérvix y VPH

Los VPH pertenecen a la familia Papovaviridae. Compuestos por una cápside isosaédrica que contiene 72 capsómeros y determina los antígenos específicos de género y tipo (25). La cápside encapsula al genoma circular, constituido por dos cadenas de ADN que contienen 7.900 pares de bases (25). En el genoma se distinguen dos regiones: precoz y tardía. La primera codifica siete fragmentos o fases de lectura abierta (open reading frames [ORF]) y la segunda, dos (26). Existe además una región no codificante, llamada «región reguladora superior» (upstream regulatory [URR]), con secuencias que rigen la expresión genética de la ORF. Los ORF codifican dos tipos de proteínas: tempranas (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7) y tardías (L1 y L2). La E1 realiza funciones de mantenimiento y replicación;

la E2 participa en la replicación y cumple una importante función en la transcripción; la E4 tiene acción sobre la red de queratina del citoplasma y puede determinar el halo citoplasmático denominado coilocitosis; la E5 ejerce funciones de transformación e interacciona con los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF); la E6 y E7 pueden inducir proliferación y transformación celular y participar en la replicación viral. La L1 y L2 forman parte de la estructura de la cápside y codifican, respectivamente, la proteína mayor y menor de esta.

Se han descrito más de 70 tipos de VPH, de los cuales aproximadamente 25 afectan el tracto anogenital. Estos se han clasificado en tres grupos:

1. Tipos de VPH de bajo riesgo. Casi nunca se encuentran en los cánceres invasivos ni en las lesiones escamosas (SIL) de alto grado. Los más frecuentes son los tipos 6 y 11, que se asocian en más del 90% de los condilomas acuminados; en las dos terceras partes de los casos se encuentra el tipo 6 y en la tercera parte, el tipo 11 (27). Estos tipos de VPH se asocian también con las SIL de bajo grado, se incluyen en este grupo también los VPH 42, 43 y 44.

2. Tipos de VPH de mediano riesgo. Incluye fundamentalmente los tipos 31, 33 y 35.

3. Tipos de VPH de alto riesgo. Presentan frecuente asociación con el cáncer del cuello uterino y con las lesiones intraepiteliales de alto grado. Los asociados más a menudo al cáncer de cérvix son los tipos 16 y 18,

pero pueden encontrarse también los tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 (27). El más frecuentemente encontrado en el carcinoma escamoso de cérvix es el VPH 16. En cambio el tipo 18 se asocia preferentemente al adenocarcinoma y al cáncer neuroendocrino de células pequeñas, y menos al cáncer escamoso (27). Las estadísticas en más de 30 series señalan una prevalencia de VPH ADN en la neoplasia cervical, entre 20 y 100%; esta gran dispersión se explica por los diferentes métodos empleados para la investigación de la presencia de VPH. La International Agency for Research on Cancer realizó un estudio en mil biopsias de cánceres de cuello uterino en 22 países, en los que se investigó la presencia de VPH ADN con métodos de gran sensibilidad, encontrando una prevalencia de 93% y concluyó que probablemente menos del 5% de los cánceres del cuello uterino son VPH-negativos (28). El tipo más frecuente fue el 16, con una proporción del 50%, seguido del 18 (12%), el 45 (8%) y el 31 (5%). Por otra parte, en una serie de estudios de casos y controles se ha demostrado, tanto en la neoplasia intraepitelial cervical grado 2-3 (29) como en el cáncer cervical invasor (30), la prevalencia del VPH ADN es significativamente superior que en los controles normales. Estos datos, junto con la elevada prevalencia del VPH en la neoplasia cervical, nos permiten afirmar (27) que la infección por VPH constituye un importante agente etiológico del cáncer cervical

Infecciones por HPV:	Displasia cervical leve:	Displasia cervical severa:	Cáncer invasivo
<p>Características:</p> <p>La infección por HPV es extremadamente común entre mujeres en edad reproductiva, puede permanecer estable, evolucionar a displasia o hacerse indetectable.</p>	<p>Características:</p> <p>La displasia leve usualmente desaparece con el tiempo. Algunos casos, eventualmente progresan a displasia moderada o severa. No es raro que el HPV cause displasia leve meses o años después de la infección.</p>	<p>Características:</p> <p>Las displasias severas son precursoras de cáncer invasor, es menos común que la displasia leve. Puede desarrollarse de displasia leve o en algunos casos de infección por HPV.</p>	<p>Características:</p> <p>La mujer con displasia severa tiene riesgo de desarrollar cáncer invasor. Estas generalmente ocurren lentamente, a través del transcurso de varios años.</p>
<p>Manejo:</p> <p>No existe tratamiento para erradicar las verrugas del HPV. El uso del preservativo ofrece protección.</p>	<p>Manejo:</p> <p>Las displasias leves deberían ser controladas más que tratadas, ya que son más las lesiones que regresan que las que progresan.</p>	<p>Manejo:</p> <p>La displasia severa debería ser tratada ya que un significativo porcentaje progresa a cáncer.</p>	<p>Manejo:</p> <p>El tratamiento del cáncer invasor es hospitalario, costoso, y no siempre efectivo.</p>

PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO

La forma más efectiva de plantear el tratamiento del cáncer del cuello uterino es diagnosticar y tratar adecuadamente los estadios premalignos o, hacer el diagnóstico temprano. Para esto se cuenta con tres recursos clásicos de eficacia comprobada: la citología cervicovaginal, la colposcopia y la pequeña biopsia dirigida. A ellos habría que añadir nuevas modalidades diagnósticas como la cervicografía, colpomicrohisteroscopia, asas diatérmicas y detección de la infección subclínica de VPH y el tipo de VPH que la produce.

En abril del 2004, la Agencia Internacional de investigaciones sobre cáncer, formó un grupo en Lyon, Francia, para evaluar la efectividad de los screening de cáncer de cérvix para reducir la incidencia y mortalidad de la enfermedad. Los expertos enfatizaron, que todavía para alcanzar esta meta, es necesario organizar un programa de control de calidad. En todos los casos, es estimado que un 80% de reducción de la mortalidad podría ser alcanzado. Los programas de screening deberían incluir mujeres entre 25 y 65 años. Algunos programas han tenido un impacto escaso en la mortalidad por cáncer de cérvix porque se han centrado en los screening oportunistas de mujeres que asistían a programas de salud reproductiva. Por lo que apuntaron principalmente a mujeres jóvenes con poco riesgo de enfermedad y no alcanzó a mujeres mayores con mayor riesgo. El screening debería apuntar a mujeres de entre 35 y 50 años, ya que son generalmente las que tienen el mayor riesgo de desarrollar lesiones precancerosas o cáncer de cervix. En países con recursos limitados, un objetivo razonable sería el examen de todas las mujeres en el grupo señalado una vez en sus vidas a los 40 años aproximadamente. Debido a que existen mayores recursos disponibles, el screening podría hacerse una vez cada 10 años, y luego cada 5 años para mujeres entre 35-55 años. Si existiesen más recursos, el screening podría extenderse, primero a mujeres mayores (hasta los 60 años) y luego a mujeres más jóvenes hasta los 25 años. En muchos países en desarrollo, las mujeres mayores de 35 años raramente concurren a los servicios

de salud, en contraste a mujeres más jóvenes que generalmente buscan cuidado para maternidad, salud del niño, planificación familiar, etc. Por consiguiente es importante, que los programas de screening de patología cervical trabajen activamente para localizar a las mujeres mayores de 35 años con alto riesgo de enfermedad.

El alcance del screening es el porcentaje de mujeres en la población señalada que son examinadas para el cáncer de cérvix en un periodo de tiempo determinado. Un bajo alcance del grupo señalado es una de las principales razones del fracaso del screening de cervix. Generalmente, el screening del 80% de las mujeres una vez en su vida es considerado aceptable. Los programas con índices de menor alcance serán menos exitosos en la reducción de la incidencia de cáncer de cérvix o la mortalidad (34).

La citología cervicovaginal, recomendada por primera vez por Babes en 1928, no se extiende de forma masiva como método diagnóstico del cáncer uterino hasta después de las publicaciones de Papanicolaou y Traut en 1943. Se supone que la extensión del citodiagnóstico contribuyó a la disminución de la incidencia y la mortalidad del cáncer del cuello uterino en los últimos años. Sin embargo, la existencia de un número alto de falsos negativos de la citología cervicovaginal y la aparición de cánceres cervicales en mujeres que anteriormente habían sido sometidas a detección con citología ha abierto un debate sobre este método diagnóstico (35). A este respecto es importante reseñar que una conferencia de consenso organizada por el National Cancer Institute (NCI) de Estados Unidos en 1996 (36) concluye que la citología cervicovaginal constituye el mejor método para la prevención del carcinoma cervical. La clasificación de los hallazgos citológicos según el sistema Bethesda fue introducida por la división de prevención y control del cáncer del NCI de dicha población EEUU en 1988 (37) y revisada y simplificada en 1991. La que ha desplazado por completo a la antigua graduación de Papanicolaou y su uso esta cada vez más extendido. La idea de clasificar los hallazgos citológicos de los estadios precursores del cáncer del cuello uterino en dos grupos

lesiones escamosas de bajo grado (SIL bajo grado) y de alto grado (SIL alto grado) en lugar de diferenciar tres grupos CIN 1, 2 y 3 simplifica la terminología y hace más fácil la correlación citopatológica. Pero, persisten algunos problemas: a) el clínico puede dudar sobre los controles o tratamientos que debe hacer a las mujeres portadoras de una SIL de bajo grado; b) la introducción del concepto ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) y AGUS (células glandulares atípicas de significado indeterminado) plantea problemas adicionales de control o de empleo de otros métodos diagnósticos posteriores, y c) no se establecen criterios microscópicos para definir la presencia en el frotis de elementos precedentes de la zona de transformación (células endocervicales y metaplásicas escamosas (38).

1. Sensibilidad y especificidad. El porcentaje de falsos negativos disminuye al aumentar la intensidad de la atipia, de forma que para la SIL de bajo grado o CIN I es superior al 50%, mientras que para la SIL de alto grado (CIN 2-3) y el cáncer invasor, los falsos negativos oscilan entre el 6 y el 45% (39). Las causas más frecuentes de falsos negativos son las tomas incorrectas (50-75%) y los errores de interpretación (30%). Para disminuir el porcentaje de falsos negativos debe tenerse en cuenta que las lesiones premalignas y los cánceres iniciales se localizan en la zona de transformación y pueden tener dimensiones pequeñas, a veces inferiores a 1 cm.; por ello, la toma debe rascarse energicamente sobre toda la zona con la espátula de madera, y en el interior del canal cervical, con cepillo. Para facilitar la evaluación microscópica, a veces difícil porque el número pequeño de células atípicas, se han introducido sistemas automatizados que reconocen y localizan las células atípicas; y así puede aumentarse la sensibilidad de la citología (40). La especificidad de la citología cervicovaginal para el diagnóstico de la neoplasia cervical, en principio elevada, ha disminuido notoriamente con el uso del sistema Bethesda y la introducción del concepto ASCUS/AGUS. Se ha señalado la posibilidad de que los cánceres cervicales que progresan con rapidez serán en realidad

cánceres de origen endocervical que no fueron diagnosticados en exámenes citológicos anteriores; es decir, que serían el resultado de falsos negativos (41). A pesar de lo expuesto hasta aquí sobre posibles errores de la citología cervicovaginal en el diagnóstico de la neoplasia cervical, sigue siendo el más eficaz y rentable y se ha demostrado que el uso masivo de la citología cervicovaginal habría contribuido al descenso tanto de la incidencia como de la mortalidad del cáncer del cuello uterino, y que la aplicación del citodiagnóstico disminuiría el riesgo de padecer cáncer del cuello uterino frente a mujeres a las que no se practicaba este método diagnóstico. Si a esto sumamos que se trata de una técnica inocua, indolora, sencilla, bien aceptada por la mujer y de bajo coste, se comprende que es el primer recurso tanto en el diagnóstico como en la prevención del cáncer cervical.

2. Periodicidad de la detección citológica. Ha despertado, en los últimos años, grandes controversias, condicionadas principalmente por la rentabilidad del examen mediante citología cervicovaginal, ya que su eficacia esta fuera de duda. Aunque el costo del examen es bajo, la sanidad pública, debe valorar sus prioridades en el gasto sanitario. Algunos estudios(42) han calculado que el riesgo de desarrollar un cáncer en el cuello uterino después de una citología cervicovaginal negativa, dentro de los 12 meses del estudio citológico, es prácticamente cero. Pero, si transcurren más de 5 años el riesgo es que para la mujer que no ha sido examinada con citología. Algunos autores(42) encuentran que la citología cervicovaginal cada 2-3 años es casi tan eficaz como cada año (dentro del 3%), pero que el riesgo aumenta si se realiza entre 3-5 años. Si se desea máxima protección, debe aconsejarse a la mujer que se realice a revisiones anuales con citología cervicovaginal desde los 20 años o antes si inicio con anterioridad las relaciones sexuales, hasta los 65 años. En 1976 y 1982 (43), un grupo de expertos canadienses recomendó realizar el primer control después del primer coito, repetirlo al año y, si ambos son negativos, distanciar los controles cada 3 años hasta los 35 años y a partir de entonces cada 5 años hasta los 65. Esta conducta de controles cada 3 años

ha sido recomendada por numerosas sociedades y organizaciones (OMS 1988 [166], Sociedad Americana del Cáncer, Agency for Research on Cancer 1986), si bien algunos países han recomendado intervalos más largos, como Suecia cada 4 años y en Inglaterra y Finlandia cada 5 (44). En España, la Sección de Prevención del Cáncer Genital Femenino de la SEGO propuso en 1984 (45) realizar control anual los tres primeros años y, a continuación, si son negativos distanciarlos cada 2 años. El estudio realizado por Levi y cols. en Vaud (Suiza) demostró que el descenso de mortalidad por cáncer del cuello uterino, atribuible en gran parte a la práctica masiva de la citología cervicovaginal, abarca solo a mujeres de menos de 65 años. Por ello, estos autores aconsejan la extensión de la detección citológica a las mujeres de más de 65 años. También observaron un incremento de la incidencia del adenocarcinoma del cuello uterino.

3. Conducta frente a la presencia de células atípicas en el informe citológico. La presencia de los siguientes hallazgos citológicos en el frotis requiere ulterior estudio:

a) Células escamosas atípicas de significado indeterminado y células glandulares atípicas de significado indeterminado. Los criterios que definen estas células y su significado son algo confusos. Los porcentajes de informe ASCUS/AGUS no deberían ser superiores al 5% (media óptima: 2,9%). La conducta recomendada ante el hallazgo de ASCUS es repetir citología en 3 meses, si es negativa repetir cada 6 meses tres veces, y si es negativa control anual; si informa ASCUS, AGUS, SIL, CIN, realizar colposcopia y biopsia, si informa SIL/CIN hacer tratamiento, pero si es negativa, repetir cada 6 meses tres veces.

b) Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, CIN I. Algunos autores consideran que es imposible diferenciar los cambios que produce la infección por VPH de la CIN I. Se han propuesto tres formas de actuación(46):

- Realizar colposcopia y biopsia a todas las mujeres.

- Controlar el caso con citología (repetir a los 3 meses) y, solo si la lesión persiste, realizar colposcopia y biopsia.

- Seleccionar para estudio colposcópico y biopsia mediante la detección y tipificación de VPH..

La posibilidad de progresión de la CIN a lesiones más graves se incrementa con la intensidad de la atipia y con la infección por determinados tipos de VPH, los llamados de alto riesgo (principalmente el 16). Sin embargo, no debe olvidarse que no es infrecuente que lesiones de alto grado (CIN 2 y 3) regresen espontáneamente.

Los datos expuestos hasta aquí nos permiten concluir que la detección y tipificación del VPH son solo una información orientativa, pues individualmente no nos asegura si aquel caso progresará, persistirá o regresará.

c) Lesión escamosa intraepitelial de alto grado o CIN 2-3. Las mujeres portadoras de estas lesiones deben ser estudiadas siempre con colposcopia y biopsia. La colposcopia es un método de alta sensibilidad, superior a la citología; la incidencia de falsos negativos esta por debajo del 10%; aunque su especificidad es baja: inferior a la citología (47). La pequeña biopsia dirigida por el colposcopio es una técnica sencilla, pero no es tan exacta como se creía (47) y que cuando, después de practicarla, se realiza la exéresis de la zona de transformación con asa diatérmica, con relativa frecuencia se detecta una lesión más avanzada e incluso un carcinoma invasor que había pasado inadvertido.

Por ello, actualmente el asa diatérmica o LLETZ se presenta como una alternativa a la biopsia dirigida por el colposcopio.

El incremento en la incidencia del adenocarcinoma, obliga a prestar una atención especial al estudio del canal endocervical, empleando el cepillo en la recogida del material citológico. La practica del legrado endocervical es obligatoria cuando ante una citología de SIL/CIN la colposcopia es normal o insatisfactoria (no se visualiza o solo se hace parcialmente la zona de transformación). También es obligatoria su práctica ante la presencia en el frotis de células glandulares atípicas. Helmerhorst, en 1992, en un metanálisis (48), demostró que cuando se practica colposcopia sin legrado endocervical existe un 34% de posibilidades de no detectar un carcinoma cervical inicialmente invasivo, mientras que la posibilidad se reduce al

15% si se realizan ambas técnicas conjuntamente.

d) Carcinoma. El diagnóstico citológico de carcinoma de células escamosas requiere un inmediato estudio mediante colposcopia y biopsia dirigida. Hace necesario, además de la colposcopia y eventual biopsia, el estudio del canal cervical (legrado o microcolpohisteroscopia). Ante una sospecha clínica de carcinoma no debe demorarse la práctica de biopsia. Si se diagnostica un carcinoma microinvasor (estadio IA), es necesario completar el estudio con una conización, que debe ser adecuadamente procesada para asegurarse la certeza diagnóstica de que se trata de un estadio IA1 o IA2.

VACUNA DEL HPV

Una efectiva vacuna contra los principales tipos de HPV causantes de cáncer podrían tener un significativo impacto sobre el problema global de cáncer cervical. Las vacunas para prevenir la infección por HPV están actualmente en prueba y estarían disponibles en el 2006. Las investigaciones sobre vacunas que podrían frenar el establecimiento de la infección o prevenir la recurrencia en mujeres quienes ya tenían la displasia cervical o cáncer esta progresando lentamente. Hay un crecimiento consensuado que una segura, efectiva, y permitida vacuna contra el HPV podría ofrecer la mejor alternativa para reducir significativamente la mortalidad del cáncer de cerviz en un periodo largo, especialmente en países desarrollados. La tecnología del ADN recombinante esta siendo usada para producir las vacunas, basado en las partículas del virus, contra los mas comunes tipos de HPV, 16 y 18 la vacuna ideal debería tener bajos costos de producción, una larga expectativa de vida, debería requerir solamente una sola dosis y debería ser administrada oralmente o vía nasal en spray mas que por inyección. Un particular desafío en cuanto a la vacuna del HPV seria su colocación a toda mujer en riesgo. La perspectiva de una vacuna del HPV no debería distraer la atención de la

necesidad de promover los programas de screening (34).

TRATAMIENTO

Láser

El láser puede emplearse en dos modalidades terapéuticas como vaporización, es decir, destruyendo el tejido, que debe realizarse bajo control colposcópico y la principal objeción para este tratamiento de vaporización es la presencia de carcinomas invasivos precoces o microinvasivos ignorados, que no fueron diagnosticados con citología, colposcopia, ni mediante biopsia dirigida, y que fueron tratados con este método, con resultados negativos, y en conización, seccionando el tejido en el que se asienta la lesión. En la mayoría de casos basta con administrar un sedante media hora antes de la intervención; en algún caso debe administrarse anestesia local y, excepcionalmente, anestesia general.

Asa Diatérmica (LLETZ)

Debe realizarse bajo control colposcópico. Habitualmente basta la anestesia local; excepcionalmente será necesaria la anestesia general y, en algún caso, puede ser suficiente la administración de un sedante media hora antes. La finalidad de la LETZ es extirpar toda la zona de transformación rodeada de un pequeño manguito de tejido normal, tanto en la superficie epitelial como en la estroma, de unos 5 mm, aunque si se sospecha que hay invasión precoz es aconsejable incluir 7-8 mm de tejido aparentemente normal. La extirpación de la zona de transformación es habitualmente sencilla, aunque, en algunos casos, el tamaño y situación de esta puede complicarla o hacerla dificultosa. Cuando la zona de transformación esta situada en el endocervix, es necesario extirpar un cono para estudio histológico. En general, se considera que debe tener una altura de 20 a 25 mm. Terminada la exéresis, debe realizarse una hemostasia cuidadosa con el electrodo de bola, ayudado, si es necesario, con una solución hemostásica (subsulfato férrico o similar).

Es un método eficaz en el tratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial. El porcentaje de fallos (persistencia/recidiva)

es, en la mayoría de las estadísticas, inferior al 10%. La principal ventaja del asa diatérmica sobre los métodos destructivos es la posibilidad de diagnosticar lesiones invasivas précozes, inadvertidas en la citología, colposcopia y la biopsia dirigida por colposcopia. Sin embargo, cuando se practica la LLETZ ante toda citología anormal directamente, sin biopsia dirigida previa lo que se ha llamado «ver y tratar», el porcentaje de piezas histológicas negativas es elevado, del 27 al 41 %. La complicación mas frecuente es la hemorragia, que en la mayoría de las estadísticas no supera el 8 %. La infección, aunque en algunas estadísticas alcanza el 8,1 %, es muy rara, así como la estenosis cervical. Tampoco se ha comprobado que este método tenga una repercusión desfavorable sobre la fertilidad, aunque se precisan estudios prospectivos, con suficiente número de casos, para conocer con exactitud esta posibilidad (49).

Crioterapia

También se ha empleado la crioterapia o destrucción terapéutica con temperaturas muy bajas (menos de -50 °C para el tratamiento de la CIN. Es un método de técnica sencilla, que puede realizarse ambulatoriamente y sin necesidad de anestesia. Pero, no permite controlar, mediante visión colposcópica, toda la zona que se destruye lo que si es posible con el láser. Además la destrucción en profundidad alcanza hasta 5-6 mm, lo que no garantiza la destrucción total de los fondos glandulares. Los porcentajes de persistencia/recidiva en el tratamiento de la CIN con crioterapia, comunicados en la bibliografía, varían extraordinariamente entre el 0 y el 60 %. Por todo ello, el láser primero y, posteriormente, la LLETZ, la han desplazado casi totalmente del tratamiento habitual(49)

Otros métodos

La electrocoagulación y la coagulación fría han tenido, poca difusión.

Conización

La conización con bisturí frío, ha sido considerada, durante mucho tiempo, como el método de mayor exactitud y eficacia diagnóstica y terapéutica, particularmente para la CIN III. Lohe, en 1985, en una amplia

revisión de la bibliografía, sobre 534 displasias tratadas con conización fría halló un 5.8 % de lesiones residuales; pero si los bordes de la pieza estaban libres de lesión el porcentaje se reducía al 0 %; si los márgenes no estaban libres, alcanzaba el 9 %. Este mismo autor, sobre 3.570 casos de carcinoma in situ, recogidos en la bibliografía y tratados con conización fría, halló un 7,9 % de lesiones residuales, mientras que cuando los bordes de la pieza estaban libres el porcentaje de lesión residual se reducía al 2 % y cuando estaban afectados, aumentaba al 18 %. Gonzalez-Merlo 1991, encontró un porcentaje de lesiones residuales, tras la conización fría con bisturí, del 6,32%. La complicación mas frecuente de la conización fría es la hemorragia, que aparece entre el 4 y el 10 %, menos frecuentemente (5%) la infección postoperatoria, y la estenosis del cérvix es una complicación rara. Algunos autores han descrito la perturbación de la fertilidad como una complicación de la conización. El uso del láser o el asa diatérmica ha reducido la frecuencia de las complicaciones; por ello en los últimos años, ha disminuido de forma significativa el uso de esta técnica en favor del asa diatérmica (49).

Tratamiento Médico

En varios estudios se ha investigado la acción de ciertos fármacos sobre las lesiones premalignas del cérvix. Los resultados obtenidos en el tratamiento de la CIN/SIL con los retinoides, con el 5-fluorouracilo y, en particular, con los interferones son interesantes y esperanzadores por sus acetonas antivíricas y antitumorales. Sin embargo, no se han incluido estos fármacos en el arsenal terapéutico de la CIN debido a que se dispone, de recursos terapéuticos de gran eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 18 major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54: 594-606.
2. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from

18 major cancers in 1985. Implication and projection of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55: 898-903.

3. Bosch FX, De Sanjosé S, Castellsagué X, Muñoz N. Geographical and social patterns of cervical cancer incidence. En: Franco E, Monsonogo J. New development in cervical cancer screening and prevention. Blackwell Science Ltd., 1997.

4. Boring SL, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics 1994. *CA Cancer J Clin* 1994; 44: 7-26.

5. Kessier II. Cervical cancer epidemiology in historical perspective. *J Reprod Med* 1974; 12: 173-85.

6. Cramer DW. Thé rôle of cervical cytology in thé declining morbidity and mortality of cervical cancer. *Cancer* 1974; 34: 2.018-27.

7. Boyes DA, Worth AJ, Anderson GH. Experience with cervical screening in British Columbia. *Gynecol Oncol* 1981; 12: 143-55.8. Ebeling K, Nischan P. Organization and results of cervical cancer screening in thé German Démocratie Republic IARC Sci Pubi 1986; 76:251-66.

9. Van der Graff Y, Zieihuis GA, Vooijs GP. Cervical cancer mortality in thé Netherlands. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 270-6.

10. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in thé Nordic countries: association with organized screening programmes. *Lancet* 1987; 1: 1.247-9.

11. Clarke EA, Anderson TW. Does screening by «Pap» smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet* 1979; 2: 1-4.

12. Sasieni PD, Cuzsick J, Lynch-Farmiry E y cols. Estimating the efficacy of screening by auditing smear historiés of women with and without cervical cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 1.001-5.

13. Noiler K. Incident and démographie trends in cervical neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1.088-90.

14. Meanwell CA. Thé epidemiology and etiology of cervical cancer. En: Blackledge GRP, Jordan JA, Shingleton HM, eds. Textbook of gynécologie oncology. Filadelfia, WB Saunders, 1991; 250.

15. Reeves W, Brenes M, Brinton R. Cervical cancer in the Republic of Panama. *Am J Epidemiol* 1984; 115: 56-66.

16. Bosch FX. Epidemiology of cervical cancer and HPV infection. Summary and discussion. En: Munoz N, Bosch FX, Shati KV, Meheus A, eds. Thé epidemiology of human papillornavirus and cervical cancer. Nueva York, Oxford University Press, 1992; 135-45.

17. Munoz N, Castellsagué X, Bosch FX, Tafur L, De Sanjosé S, Aristizabal N y cols. Difficulty in elucidating thé maie rôle in cervical cancer in Colombia, a high-risk area for thé disease. *J NatiCancer Inst* 1996; 88: 1.068-75.

18. Phillips AN, Smith GD. Cigarette smoking as a potential cause of cervical cancer: has confounding been controlled? *Int J Epidemiol* 1994; 23:42-9.

19. Rakowicz-Szulczynska EM, Mcintosh DG, Perry M, Sith ML. PDGF AA as mediator in nicotine-dependent carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1.813-8.

20. Brinton LA, Herrero R, Reeves WC, De Brinton RC, Gaitan E, Tenorio F. Risk factors for cervical cancer by hystology. *Gynecol Oncol* 1993; 51:301-6.

21. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Reproductive factors and risk of invasive and intraepithelial cervical neoplasia. *Br J Cancer* 1989; 59: 805-9.

22. Ripley D, Levenback C, Elfel P, Lewis RM. Adenocarcinoma of thé cervix in a rénal transplant patient (case report). *Gynecol Oncol* 1995; 59:151-5.

23. Maiman M, Fructher R, Serur E, Levine PA, Arrastia CD, Sediis A. Recuïrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-séropositive women. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 170-4.

24. La Vecchia C, Franceschi S, Deconti A y cols. Sexual factor, venereal diseases and risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *Cancer* 1986; 58: 935-41.

25. Pfister H, Fuchs PG. Papillornavinises: particles, genoma organization and proteins. En: Syrjanen K, Gissmann L, Koss LG, eds. Papillornavinises and human disease. Heidelberg. Springer, 1987: 1-18.

26. Howley PM. Papillornaviridae and their replication. En: Fied BN, Knipe DN, eds. Field's virology. Nueva York, Raven Press, 1990; 2: 58.

27. Stoler MH. A brief synopsis of the rôle of human papillomaviruses in cervical carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1.091-8.
28. Bosch FX, Manos MM, Munoz N y cols. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-802.
29. Liaw K-L, Hsing AW, Chen C-J y cols. Human papillomavirus and cervical neoplasia: a case-control study in Taiwan. *Int J Cancer* 1995; 62:565-71.
30. Munoz N, Bosch FX, De Sanjosé S y cols. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992; 52:743-9.
31. Koutsky LA, Holmes KK, Crichtlow y cols. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1.272-8.
32. Schwartz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggebuick B, Stremiau A y cols. Stricture and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985; 314: 111-4.
33. Lechner MS, Laimins LA. Inhibition of p53 DNA binding human papillomavirus E6 proteins. *J Virol* 1994; 68: 4.252.
34. "Progress in Reproductive Health Research" N° 65 2004
35. 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*. Blackwell Science, 1997; 147-50.
36. NIH Consensus Development Conference on Cervical Cancer, April 1-3, 1996. Press release. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. April 1-3, 1996.
37. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262: 931.
38. Ferenczy A. The Bethesda System (TBS): Advantages and Pitfalls. En: Franco E, Monsonego J, eds. *New development in cervical cancer screening and prevention*. Blackwell Science, 1997; 151-8.
39. De Mayo RM. Cytopathology of false negatives preceding carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 125: 1.110-15.
40. McGoogan E. Advantages and limitations of automated screening systems in developing and developed countries. En: Franco E, Monsonego J, eds. *New development in cervical cancer screening and prevention*. Blackwell Science, 1997; 317-22.
41. Schwartz PE, Hadjirnichail O, Lowell DM, Merino MJ, Janerich D. Rapidly progressive cervical cancer: The Connecticut experience. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1.105-9.
42. Eddy DM. Screening for cervical cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113:14-226.
43. Wallon RJ. Cervical cancer screening programs. Summary of the 1982 Canadian task force report. *Can-Med Assoc J* 1982; 127:581.
44. Hakama M. Screening for cervical cancer experience of the Nordic Countries. En: Franco E, Monsonego J, eds. *New development in cervical cancer screening and prevention*. Blackwell Science, 1997; 190-9.
45. Asociación Ginecológica Española. Sección de Prevención del Cáncer Genital Femenino. Metodología y aplicación de las técnicas de prevención del cáncer genital femenino y de mama. Madrid, Abril 1984.
46. Kaufman RH. Atypical cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion: Diagnostic criteria and management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1.120-8.
47. Gonzalez Merlo J, Puig-Tintoré LM, Casanova L, Jou P. Lesiones premalignas del cuello uterino. Neoplasia cervical intraepitelial. En: Gonzalez Merlo J y cols. *Oncología Ginecológica*. Salvat Editores S.A., 1991; 87-145.
48. Helmerhorst TJM. Clinical significance of endocervical curetage as part of colposcopic evaluation. A review. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2:256-8.
49. J. Gonzalez-Merlo, J. Gonzalez Bosquet y L. Casanova Doménech. Lesiones premalignas del cérvix: neoplasia cervical intraepitelial. En J. Gonzalez-Merlo, J. Gonzalez Bosquet *Ginecología Oncológica* 2ª Edición: Barcelona, Masson, S.A. 2000; 133-134