

Tratamiento de las lesiones preinvasoras de cuello uterino. ¿qué dice la medicina basada en la evidencia?

Treatment of preinvasive lesion of cervix. What's new in evidence-based medicine?

Elizabeth Belandria Suárez^{1*}, Franco Calderaro Di Ruggiero^{2**}, Johatson Freytez^{3***},
Viviana García^{4****}, Sunangela Escalona Bonilla^{5*****}

RESUMEN

Las lesiones preinvasoras del cuello uterino, constituyen un conjunto de lesiones proliferativas caracterizadas por anomalías en la diferenciación citológica e histológica, maduración y estratificación del epitelio escamoso o columnar del cervix, las cuales son conocidas por ser precursoras del cáncer de cuello uterino. La detección de las mismas, la vigilancia y el tratamiento oportuno, son fundamentales en la prevención del cáncer. Los tres métodos actuales para su pesquisa incluyen: Genotipificación de VPH, citología del cuello uterino y/o combinaciones de pruebas (Genotipificación de VPH + Citología de base líquida). Los tratamientos para las lesiones

preinvasoras pueden ser ablativos o escisionales, de acuerdo con el caso. La elección de la técnica de escisión debe siempre estar en relación con el manejo individualizado del caso, así como la disponibilidad de los recursos y la experiencia del cirujano.

Palabras clave: Lesiones preinvasoras del cuello uterino, cáncer de cuello uterino, tratamientos.

SUMMARY

Preinvasive lesions of the cervix, are a set of proliferative lesions characterized by abnormal cytological and histological differentiation, maturation, and stratification or squamous columnar

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.4>

ORCID: 0000-0002-5147-7162¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

ORCID: 0000-0002-6643-3146³

ORCID: 0000-0003-4418-8327⁴

ORCID: 0000-0002-5658-9198⁵

Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario. Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

*Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo. Adjunto del Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS. Caracas, Venezuela.

Recibido: 4 de septiembre 2021

Aceptado: 8 de septiembre 2021

**Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo. Jefe del Servicio y Director de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV), SOH – IVSS. Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

***Residente del Posgrado de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario – IVSS. Caracas, Venezuela.

****Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo, egresado del Servicio Oncológico Hospitalario (IVSS), Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Elizabeth Belandria Suárez. Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairet, Piso 4, El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel: 0414-949.39.49.

E-mail: elizabeth.belandria@gmail.com

epithelium of the cervix, and these are known to be precursors of cervical cancer. Its detection, monitoring, and treatment are essential to prevent cancer development. There are three current methods for their screening: HPV genotyping, cervical cytology, and/or a combination of tests (HPV genotyping + liquid cytology). There are treatments ablative and excisional, for these lesions. The choice of excisional treatment should always be individualized with respect to the management of the case and the availability of resources and experience of the surgeon.

Keywords: *Preinvasive lesions of the cervix, cervical cancer, treatments.*

INTRODUCCIÓN

Las lesiones preinvasoras del cérvix, son conocidas por ser precursoras del cáncer de cuello uterino (1). La detección, vigilancia y tratamiento oportuno de las mismas, son fundamentales en la prevención del cáncer. Los métodos de pesquisa actualmente disponibles incluyen la citología del cérvix, la genotipificación del virus de papiloma humano (VPH) o la combinación de ambos (2,3). Su relación con el desarrollo de cáncer de cuello uterino destaca la importancia de conocer y entender la fisiopatología e historia natural de las mismas (4). Por ello, es necesario el uso correcto de la terminología estandarizada en la actualidad, la cual propone individualizar cada caso para evitar sobretratamiento y lograr el mejor resultado terapéutico en relación con la disminución de la incidencia de cáncer de cuello uterino.

Definición

Constituyen un conjunto de lesiones proliferativas caracterizadas por anomalías en la diferenciación citológica e histológica, maduración y estratificación del epitelio escamoso o columnar del cuello uterino (5). Estas constituyen un problema de salud común, tomando en cuenta que un manejo inapropiado de las mismas puede conducir a un aumento de la incidencia de cáncer de cuello uterino o sobretratamiento de la patología. El pico máximo de incidencia se encuentra entre los 25 y los 29 años. Por ende, el objetivo principal al diagnosticar

estas lesiones es ofrecer el tratamiento oportuno para evitar la progresión a cáncer (4).

Diagnóstico y tratamiento

En la actualidad, para el diagnóstico de las lesiones preinvasoras de cuello uterino se proponen tres modalidades que consisten en un método de pesquisa o la combinación de estos: 1) Genotipificación de VPH, 2) Citología del cuello uterino y/o 3) Combinaciones de pruebas (Genotipificación de VPH + Citología de base líquida) (6). Las últimas guías internacionales publicadas han enfatizado cambios de acuerdo con los algoritmos basados en el resultado del tratamiento y el riesgo de presentar neoplasia intraepitelial cervical 3 (NIC3) o superior (7). En las modificaciones publicadas en el consenso de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology [ASCCP]*) 2019, se recomienda la práctica de la colposcopia de acuerdo a indicaciones precisas, en especial la toma de biopsia guiada por colposcopia cuando sea pertinente realizarla, estableciendo así la toma de muestras solamente a atipias colposcópicas y no de forma aleatoria, con el propósito de dar un manejo individualizado a las pacientes (Figura 1).

Respecto al tratamiento, se logra un cambio crucial en el mismo (tratamiento expedito o acelerado), el cual se basa en la realización de un tratamiento escisional sin biopsias guiadas por colposcopia previa. La genotipificación del VPH se toma como un factor importante en la determinación del riesgo y la conducta, con pautas claras en relación con el seguimiento, duración e intervalo del mismo, con el propósito de prevenir el cáncer de cuello uterino (6,7). En la evaluación de la paciente, se debe tener claro que, si el riesgo de desarrollar NIC3 de inmediato es igual o mayor al 4 %, asociado a los antecedentes y a los resultados tanto de la genotipificación de VPH como al de la citología actual, se indicarán cuáles son las pacientes que deben ir a biopsia guiada por colposcopia, o en caso de que el riesgo inmediato sea mayor al 60 %, realizar tratamiento expedito (8).



Figura 1. 1.1 Sin atipias colposcópicas. Cuello sano. 1.2 Atipias colposcópicas Grado 1 (menores). Lesión intraepitelial de bajo grado. 1.3 Atipias colposcópicas Grado 2 (mayores). Lesión intraepitelial de alto grado.

Situaciones clínicas y manejo

En el manejo de las pacientes con resultados de pesquisa anormal, pueden presentarse cinco escenarios: 1) Manejo inicial de resultados anormales, 2) Consulta posterior a vigilancia con resultado anormal previo (sin colposcopia previa), en el cual se determinará si la paciente debe ir a tratamiento o a colposcopia, 3) Evaluación de resultados posterior a biopsia guiada por colposcopia (tratamiento o vigilancia con colposcopia), 4) Seguimiento posterior a vigilancia en biopsia con resultado menor a neoplasia intraepitelial cervical 2 (< NIC2) y 5) Seguimiento posterior al tratamiento de NIC2, siempre recordando que se debe individualizar cada caso (6).

En los resultados publicados por Eugene D y col., se evidencia que en pacientes con resultados de biopsia de neoplasia intraepitelial cervical 1 (NIC1) o lesiones de bajo grado, el riesgo ulterior para el desarrollo de NIC3 es menor a 4 %, es por ello que la correlación de los estudios, permite individualizar los casos, siendo la observación, la conducta recomendada. No obstante, aquellas lesiones de alto grado (NIC2, NIC3, Adenocarcinoma *in situ*), deben ser derivadas a tratamiento (8).

Derivación de pacientes a tratamiento

De acuerdo con lo publicado por Pekins y col. (6), las pacientes que deben iniciar tratamiento son:

- Lesiones de alto grado o adenocarcinoma *in situ* (*High Scamous Intraepithelial Lesion*

HSIL / AIS).

- Diagnóstico histológico de NIC2 o superior (existen excepciones).
- Acceso limitado a atención médica.
- Limitantes económicas (dificultad de plan de seguimiento).
- Ansiedad relacionada al cáncer.
- Decisión de la paciente.

Al tener el diagnóstico de HSIL, se debe tomar en cuenta la visualización de la unión escamo columnar (UEC) durante la colposcopia, esto nos permite establecer la decisión sobre el tipo de tratamiento a utilizar (escisional o ablativo). Cuando la UEC no es visible, existe diagnóstico de NIC2 recurrente o la biopsia de canal endocervical reporta NIC2 o más, el tratamiento deber ser escisional. Debemos destacar que, en el diagnóstico de lesiones de alto grado, se considera inaceptable la terapia no quirúrgica, tratamiento tópico o histerectomía como tratamiento primario, y se recomienda la escisión de la lesión (6).

Por muchos años como método ablativo para el tratamiento de las lesiones preinvasoras del cuello uterino, se ha utilizado el ácido tricloroacético (ATA), este produce una reacción caustica que resulta en la desnaturalización y precipitación de las proteínas citoplasmáticas. Aunque existen estudios publicados sobre su utilidad, estos tienen un número limitado de pacientes, no establecen dosis y no existe uniformidad en los intervalos para el seguimiento de las pacientes, además de la

ausencia de material histológico para biopsia (9). Por otra parte, existen datos publicados que han tratado de demostrar de forma retrospectiva la eficacia a corto plazo en el tratamiento con ATA al 85 %, de las lesiones preinvasoras del cuello uterino, reportando tasas de eliminación para genotipos VPH-16 y VPH-18 de 73,5 % y 75 %, respectivamente (IC 95 %: 46,2 - 95) (10). En la actualidad existen datos prospectivos de estudios en desarrollo como el ensayo TRICIN (*Prospective Study on the Efficacy of Single Topical Trichloroacetic Acid (TCA) 85 % in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN 1/2) [TRICIN]*), cuyo objetivo primario es demostrar la tasa de remisión de NIC1-2 posterior al tratamiento con ATA al 85 %; se esperan los resultados finales para el año 2022 (11).

Tratamiento ablativo: indicaciones y contraindicaciones

Los tratamientos ablativos descritos en la actualidad incluyen: crioterapia, termoablación y ablación con láser, considerando que, en lesiones de alto grado, se debe indicar el tratamiento escisional por encima del ablativo (12).

La crioterapia es un procedimiento en el cual se utilizan bajas temperaturas para destruir el tejido por congelación, el cual consiste en colocar la criosonda durante 3 minutos, hasta lograr la formación de la bola de hielo, posterior a la descongelación se repite el procedimiento. El alcance tanto en extensión como en profundidad es de 5 mm (13). Por otra parte, la termoablación, utiliza un dispositivo que genera altas temperaturas, con lo que se logra destruir el epitelio del cuello uterino.

Dentro de las contraindicaciones para el uso de terapia ablativa se describen:

- Extensión de lesión a canal endocervical.
- Extensión de lesión > 75 % o externa a la criosonda.
- No visualización de límite endocervical de la lesión.
- Biopsia de canal endocervical que reporte NIC2 o superior.
- Tratamiento previo por NIC2.

- Sospecha de carcinoma (6).

Tratamiento escisional

En la realización del tratamiento escisional, existen 2 factores determinantes; el tipo de zona de transformación y el manejo posterior de la pieza. Tanto el tipo de zona de transformación como la ubicación de la lesión, serán tomados en cuenta para el tipo de terapia ablativa a utilizar, permitiendo así obtener un espécimen que incluya la lesión en su totalidad. Se recomienda obtener la muestra en una sola pieza para la evaluación apropiada por anatomía patológica. Dentro de los métodos escisionales descritos, se encuentran la Escisión con asa (Loop Electrosurgical Excision Procedure [LEEP]), Escisión con asa amplia de la zona de transformación (Large Loop Excision of the Transformation Zone [LLETZ]) y Escisión con asa de alambre recto de la zona de transformación (*Straight wire Loop Excision of the Transformation Zone [SWETZ]*), disponiendo así de asas curvas o rectas, cuya elección dependerá de las características de la lesión y de las preferencias del especialista (6).

Dentro de las recomendaciones del manejo del espécimen se nombran: evitar la fragmentación, los cortes deben realizarse perpendicular a la zona de transformación, salvo a aquellas muestras de cono aplanadas, en las cuales se recomienda realizar cortes de forma radial (14). El apropiado manejo de la pieza permitirá la determinación de la extensión de la lesión, de los márgenes o compromiso de los bordes.

Para la elección de la técnica de escisión, se debe realizar un manejo individualizado del caso, así como considerar la disponibilidad de los recursos y la experiencia del cirujano. En una revisión por Santesso y col. (15) se reportó la tasa de recurrencia posterior al tratamiento de NIC2-3 con crioterapia comparado con cono frío, de 5,3 % y 1,4 %, respectivamente; sin embargo, las tasas de complicaciones son mayores en el cono frío, seguido del LEEP y por último la crioterapia, siendo la estenosis del canal endocervical la complicación más frecuente. En una revisión retrospectiva del 2020, se evaluaron 221 pacientes tratadas por NIC 2-3 con LEEP, biopsia de canal endocervical y ampliación con láser en el exocervix remanente, en pacientes

con posibles lesiones, en el 34 % de los casos se determinó una tasa de recurrencia de 3,2 % a los 12 meses, posterior a la escisión con control citológico negativo previo, lo que resalta la importancia del seguimiento colposcópico en este grupo de pacientes (16).

Otra modalidad escisional descrita, es el cono aguja (Needle excision of the transformation zone [NETZ]), combinando las ventajas del LEEP con el diseño del cono frío, mayor hemostasia y menor estenosis de canal endocervical (17) (Figura 2).

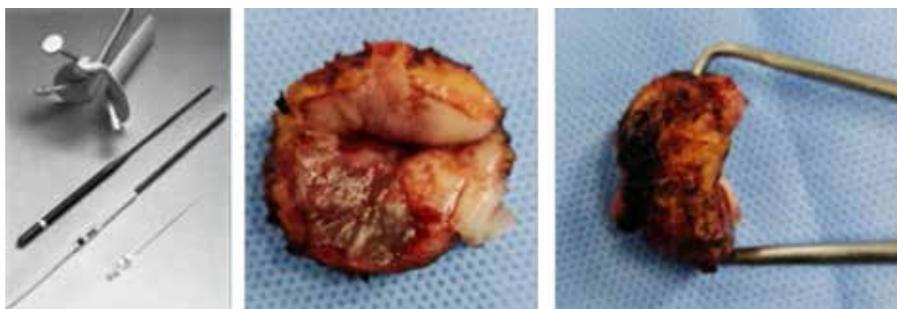


Figura 2. 2.1 Instrumental quirúrgico para realización de Cono Aguja. 2.2 Vista frontal de espécimen de cuello uterino obtenido mediante Conización con Aguja (NETZ). 2.3 Vista lateral de espécimen de cuello uterino obtenido mediante Conización con Aguja (NETZ). Archivo del Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario (SOH-IVSS).

Situaciones especiales

Ante el diagnóstico citológico de adenocarcinoma *in situ*, se debe realizar colposcopia y biopsia de canal endocervical, siendo necesaria la realización de biopsia de endometrio en pacientes mayores de 35 años. La demostración histológica de adenocarcinoma *in situ*, implica la realización de tratamiento escisional mediante cono frío o asa de al menos 10 mm, hasta tener bordes negativos. No se recomienda realizar cono con asa en sombrero de copa adicional, ya que se debe obtener el espécimen en una sola pieza para su posterior procesamiento y evaluación histológica. Posterior a la escisión con bordes negativos, se recomienda la histerectomía total (6).

En pacientes con diagnóstico de NIC2, en las que el tratamiento escisional confiere potencial preocupación relacionada con la fertilidad, se pudiese considerar la vigilancia colposcópica asociada a la genotipificación semestral, y con dos controles negativos se puede manejar a la paciente con vigilancia; caso contrario (dos controles positivos), se debe realizar tratamiento escisional inmediatamente. Respecto a la población embarazada el tratamiento expedito,

biopsia de canal endocervical o endometrial están contraindicados, por lo que se sugiere en esta población, la realización de biopsia y tratamientos escisionales solo en casos de sospecha de invasión (cáncer). La vigilancia durante el embarazo se recomienda con citología y genotipificación de VPH cada 12 a 24 semanas, y se considera aceptable diferir la colposcopia hasta el período posparto (6).

CONCLUSIÓN

- ✓ El tratamiento expedito, está indicado en pacientes mayores de 25 años con riesgo inmediato de NIC3 mayor o igual al 60 %, siendo este aceptable en casos seleccionados con riesgo de 25 % a 60 %, así como en pacientes con genotipificación positivas para VPH-16 o VPH-18.
- ✓ Se prefiere el tratamiento escisional sobre el ablativo en histologías NIC2 o superior.
- ✓ En pacientes con adenocarcinoma *in situ*, el tratamiento a elegir es siempre escisional.

- ✓ La observación continua, sigue siendo la modalidad de elección para pacientes con diagnóstico de NIC1.
- ✓ El tratamiento a elegir ante situaciones especiales debe ser individualizado tomando en cuenta los métodos de pesquisa disponibles, así como los métodos diagnósticos.

REFERENCIAS

1. Montz F. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. *Rev Clin Obstet Gynecol.* 2000;43(2):394-409.
2. Massad L, Einstein M, Huh W, Katki H, Kinney W, Schiffman M. et al. Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S1-S27.
3. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. Geneva: World Health Organization; 2019. License: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
4. Kaur Satinder. Pathology of Preinvasive Lesions of the Cervix. Springer Science+Business Media Singapore 2017. In: Mehta S, Sachdeva P, editors. *Colposcopy of Female Genital Tract.* DOI 10.1007/978-981-10-1705-6_2.
5. Muntean M, Simionescu C, Taslica R, Gruia C, Comanescu A, Pătrână N, et al. Cytological and histopathological aspects concerning pre-invasive squamous cervical lesions. *Curr Health Sci J.* 2010;36(1):26-32.
6. Perkins R, Guido R, Castle P, Chelmov D, Einstein M, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Test and Cancer Precursors. *J Lower Genital Tract Dis.* 2020;24(2):102-131.
7. Cheung L, Egemen D, Chen X, Katki H, Demarco M, Wiser A, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24:90-101.
8. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):132-143.
9. Pezeshkpoor F, Banihashemi M, Yazdanpanah MJ, Yousefzadeh H, Sharghi M, Hoseinzadeh H. Comparative study of topical 80 % trichloroacetic acid with 35 % trichloroacetic acid in the treatment of the common wart. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(11):e66-9.
10. Geisler S, Speiser S, Speiser L, Heinze G, Rosenthal A, Speiser P. Short-term efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2016;127(2):353-359.
11. Hefler L. TRICIN: Prospective Study on the Efficacy of Single Topical Trichloroacetic Acid (TCA) 85 % in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1/2). *Krankenhaus Barmherzige Schwestern Linz.* 2020;NCT04400578.
12. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Available online (2013): www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/index.html.
13. World Health Organization guidelines: Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia 2011. Disponible en: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.
14. Krishnamurti U, Crothers B, Movahedi-Lankarani S, Birdsong G, Klepeis V, Otis. Protocol for the examination of excision specimens from patients with primary carcinoma of the uterine cervix. Version 4.4.1.0, June 2021. With guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees.
15. Santesso N, Mustafa A, Schünemann H, Arbyn M, Blumenthal P, Cain J, et al. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Internat J Gynecol Obstet.* 2015;132(3):252-258.
16. Papalia N, Rohla A, Tang S, Nation J, Nelson G. Defining the short-term disease recurrence after loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *BMC Womens Health.* 2020;20(1):34.
17. Sadek A. Needle excision of the transformation zone: A new method for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. 2000;182(4):866-871.