

## CONCLUSIONES SOBRE LA REUNION BIANUAL DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE COLPOSCOPIA Y PATOLOGIA CERVICAL, marzo 2002.

### CANCER CERVICO UTERINO Y LESIONES PRE MALIGNAS DEL TRACTO GENITAL INFERIOR Y CARCINOGENESIS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

La prevención del cáncer cervico uterino tiene muchos objetivos :

a) **PREVENCION PRIMARIA:** Evitar el contagio del VPH

- Abstinencia con frecuencia ignorada
- Uso del condón, no completamente efectivo.
- Vacunas, actualmente en estudio.

b) **PREVENCION SECUNDARIA:**

I. **Metodos de Screening:**

- Papanicolaou convencional (detecta displasias)
- Papanicolaou de capa delgada (Thin pap) con mejores resultados que el anterior.
- Pruebas PCR para detección de la infección por VPH

II. Colposcopia con biopsia dirigida para diagnóstico preciso.

III. Tratamiento de lesiones pre-cancerosas

c) **ASESORIA** y apoyo a la paciente enferma.

El papanicolaou es el método de screening (tamizaje o muestreo) utilizado para detectar el cáncer de cérvix. Si se hace periódicamente cada 6 meses cuando presentan inflamación o cada 12 meses cuando es clase I (normal), se puede detectar con seguridad el cáncer en su etapa inicial, el cual puede ser curable pero requerir de tratamientos conservadores para las lesiones pre cancerosas y el cáncer in situ (no invasor) o de tratamientos agresivos y costosos como radioterapia ó cirugía radical (histerectomía = retirar útero ó matriz junto con los ganglios linfáticos pélvicos) cuando la paciente tiene un cáncer invasor temprano y de la quimioterapia para el cáncer más avanzado.

El papanicolaou tiene un índice de error de hasta un 50 % para detectar las lesiones de bajo grado asociadas a infección por virus del papiloma humano (displasia leve o Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I ), ya que estas son en ocasiones de extensión pequeña por lo cual al tomar el cepillado o raspado del cérvix no se desprenden las células suficientes y necesarias para hacer el diagnóstico, otra causa es por se una mala técnica en el manejo de la muestra (fijación) y/o de su interpretación. Pasando desapercibidas dichas lesiones para el citotecnólogo o patólogo que hace el estudio del papanicolaou (citología exfoliativa). Por esta razón cuando se diagnostica una paciente por primera vez con la enfermedad denominada displasia leve, NIC I, infección o sospecha de infección por VPH ó lesión escamosa intraepitelial de bajo grado no se puede determinar desde cuando esta enferma, aunque sus papanicolaous anteriores hayan sido negativos o normales. En el caso de que el papanicolaou reporte lesión escamosa intraepitelial de bajo grado es absolutamente necesario que se practique un estudio de colposcopia de preferencia en una CLINICA DE DISPLASIAS por un ginecólogo colposcopista u Oncólogo Colposcopista que cuente con la adecuada capacitación que exige la Organización Mundial de la Salud y que cumpla con la Norma Oficial Mexicana (NOM-014-SSA2-1994, la cual indica que dicho médico deberá ser capacitado durante 6 meses por médicos colposcopistas expertos en una clínica de displasias que concentre a gran cantidad de pacientes para que puedan adquirir experiencia los médicos en entrenamiento.

Lo anterior ha sido difícil de cumplir, ya que la cantidad de médicos bien capacitados ha sido insuficiente ante la demanda de atención de la población afectada, lo cual ha ocasionado que ginecólogos y oncólogos con capacitaciones muy cortas que no cumplen la norma oficial, estén realizando estudios de diagnóstico inadecuado y que se realicen tratamientos innecesarios o exagerados ya que el tipo de tratamiento debe ser acorde a cada paciente, como realizar histerectomías o conos de cérvix muy grandes que ocasionan hemorragia y riesgo de incompetencia cervical con posibilidad de abortos repetidos.

Para mejorar la capacidad de detección de cáncer de cérvix y de sus lesiones precursoras se introdujeron los criterios y la terminología del sistema Bethesda, lo anterior ocasionó un sobrediagnóstico de virus del papiloma humano, ya que ante cualquier inflamación atípica los reportaban como asociados a vph, lo cual podemos comprobar al ver las estadísticas anuales que reportan dos millones de casos con ASCUS y realmente hay un millón trescientos quince mil con lesiones asociadas al vph y cáncer. Por lo anterior en el 2001 se modificaron los criterios de Bethesda cambiando el término ASCUS por el de ASC (atipia de células escamosas) y algunos criterios para la interpretación se modificaron. De acuerdo a la reunión de Bethesda 2001 el reporte de ASC en el 63% de las pacientes se debe a la presencia de una infección por virus del papiloma humano o Lesión Escamosa Intraepitelial Cervical de bajo grado, NIC I o displasia leve; en el 12 % tienen NIC II y en el 5 % NIC III.

Los resultados anteriores fueron presentados en la última reunión bianual de Colposcopia de Estados Unidos (ASCCP) por Thomas C. Wright Jr. MD y se publicarán en la revista de JAMA. El mismo médico dio a conocer la pirámide de diagnósticos que en Estados Unidos (US) se reportan anualmente:

- 1) 2,000,000 de pacientes con ASCUS o papanicolaous con atípicas por posible VPH.
- 2) 1,000,000 de pacientes con Lesión Escamosa Intraepitelial Cervical de Bajo Grado, displasia leve ó NIC I (Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado I de Richart) o infección por virus del papiloma humano.
- 3) 300,000 pacientes con Lesión Escamosa Intraepitelial Cervical de Alto Grado que incluye NIC II y NIC III (Neoplasia Intraepitelial cervical grado 2 y 3, equivalentes a displasia moderada, severa y cáncer in situ).
- 4) 15,000 pacientes con CANCER INVASOR .

El problema de sobre diagnóstico son los dos millones de pacientes en quienes se reporta en su papanicolaou el tipo clase II con ASCUS (alteración inflamatoria con atípica inespecífica, sin displasia) y que son las pacientes en quienes se sospecha o se diagnostica infección por virus del papiloma humano. A estas pacientes se les somete a estudios para confirmar la sospecha de infección por vph, utilizando técnicas que detecten la presencia del DNA del virus del papiloma humano llamadas PCR (cuestan 200 dólares) para que de ser positivas sean enviadas a una clínica de displasias para que se les realice una colposcopia que tiene un costo muy superior a la prueba de PCR. Las pacientes que tienen PCR negativa se ahorran dinero al no tener que realizarse la colposcopia. Reconociendo que el método más preciso para determinar la presencia de lesiones displásicas es la colposcopia con toma de biopsia dirigida. En caso de tener una prueba de PCR positiva a DNA del VPH y no tener lesiones displásicas en una colposcopia la cual es satisfactoria por que se observa toda la zona de riesgo, nos permite decirle a la paciente que se encuentra sana y no requiere tratamiento. Con lo anterior reducimos de dos millones a un millón el número de pacientes que requieren de manejo por presentar una lesión displásica. Por lo que existe un sobre diagnóstico de infección por virus del papiloma humano en los papanicolaous que se reportan como ASC o ASCUS siendo la colposcopia el

metodo adecuado para confirmar o descartar la presencia de las lesiones displásicas asociadas a la infección por VPH (virus del papiloma humano)

El diagnóstico anual de un millón de pacientes con lesión Cervical de bajo grado, NIC I, displasia leve o infección con VPH que presentan lesión visible se hace por medio de colposcopia y confirmado por la biopsia dirigida a la lesión de mayor gravedad. Las lesiones de alto grado y el cáncer también se hacen por medio de la colposcopia con biopsia dirigida..

Los exámenes de laboratorio como la prueba de PCR se utilizan con fines de investigación para conocer los tipos de virus del papiloma humano más frecuentemente aislados en una población en especial (país, ciudad, etc.). Se considera innecesaria se realice en las lesiones de alto grado ya que casi siempre se encuentran los 15 (quince) virus de mayor poder oncogénico (16, 18, 31, 45, etc.). Ya que no cabe duda que el principal factor oncogénico para el cáncer de tracto genital inferior (cervix principalmente) son los virus tipo 16, 18, 31, 45 y otros 10 más. Estos virus actúan con más facilidad en las células con metaplasia inmadura e intermedia del cervix, llamada zona de transformación. Si a esto se le agregan otros factores que favorecen el desarrollo del cáncer o que disminuyan el sistema inmunológico de la paciente, nos van facilitar el desarrollo de un cáncer.

Dichos factores adicionales son el tabaquismo, baja ingesta de vitaminas y oligoelementos antioxidantes, ansiedad severa, cualquier tratamiento inmunosupresor (corticoides, etc.) para control de enfermedades autoinmunes, trastornos del sistema inmunológico que ocasionen inmunosupresión y el SIDA por supuesto. Siendo el factor más importante la PERDIDA DEL SEGUIMIENTO a las pacientes el principal riesgo para el cáncer invasor.

Los virus del papiloma humano son MUCOSOTROPICOS, es decir solo se pueden aislar en células de la piel y mucosas (piel de color rosa o roja) que cubre los labios mayores de la vulva, vagina y el cervix en la mujer. En los hombres se encuentra el virus en la piel del pene y testículos, ocasionalmente en la mucosa del meato uretral (orificio por donde sale la orina). La transmisión más frecuente de la infección es por medio de los microtraumas (pequeñas cortadas o raspaduras) que se ocasionan durante el coito en la realación sexual, debido a esto se cataloga a dicha enfermedad como de transmisión sexual. Existe otra forma demostrada y confirmada como de importancia y es la transmisión madre a hijo, ya que durante el parto se desprenden celulas infectadas de la madre las cuales están en contacto con la laringe y los genitales del recién nacido, otras formas menos fáciles de contagio sería el uso de ropa interior recientemente contaminada o de utensilios que se introduzcan en vagina o tengan contacto con vulva.

Durante la última reunión de colposcopia de la ASCCP (Sociedad Americcana de Colposcopia y Patología Cervical) se presento un gran trabajo de investigación por el Dr Mark Schiffman (MD, MPH) Miembro del Instituto Nacional de Cáncer El titulo fue: “ Historia Natural de la Infección por Virus del Papiloma Humano y Carcinogenesis Cervical”. Realizado en Portland Kaiser con 20,000 mujeres, otro gurpo en Guanacaste, Costa Rica con 9,000 mujeres y por último 5,000 mujeres con papanicolaous que presentaron displasia leve (ASCUS-LSIL). Nos menciona que existen 100 tipos de VPH de los cuales 40 son de tipo genital y de estos solo 15 tipos se asocian a cáncer de cervix. En todo el mundo los que se aislaron con más frecuencia fueron del tipo: 16, 18, 31 y 45. Se confirmo que la transmisión sexual es la vía más importante al demostrar que existe una relación directa entre cáncer y vph de transmisión sexual ya que los factores de riesgo más importantes fueron el inicio de la vida sexual a edad temprana, el número de parejas sexuales y si el esposo o pareja tuvo multiples parejas. Otros factores de riesgo para cáncer cervical son la alta

paridad, el tabaquismo, la inmunosupresión y lo más importante es que las pacientes no continúan con el chequeo adecuado.

Además se demostró con PCR que la carga viral del DNA del HPV 16 se elimina o se hace negativa en el 50 % de las pacientes dentro de los dos primeros años, lo cual nos habla de posible curación o de que pasan a la fase latente en la cual no contagian y tienen muy bajo riesgo de desarrollar cáncer, estando de acuerdo con el estudio de Burk, Papilloma Virus Reports (2001; 12: 119-123).

En dicho estudio se vigilaron a las pacientes con lesión de bajo grado en cérvix asociadas a infección por virus del papiloma humano y pacientes con PCR positiva para HPV 16 sin anomalías citológicas durante 5 a 6 años. Todas las pacientes que progresaron a lesión cervical de alto grado fueron tratadas. Se estudió durante 10 años la llamada "Latencia Viral" (infección por VPH sin lesiones asociadas al virus que sean visibles mediante la colposcopia con el uso del ácido acético). Concluyen que su estudio es corto, pero las evidencias sugieren que los pacientes que permanecen en esta etapa de la enfermedad (carga viral muy baja) no tienen un riesgo alto para desarrollo de cáncer. Se pudo demostrar que es posible eliminar la infección clínica y subclínica del VPH que son las que tienen riesgo para el desarrollo del cáncer y que contagian.

También se demostró que las lesiones de bajo grado en cérvix que persistan después de un año de vigilancia colposcópica deberán ser tratadas de igual forma que las lesiones de alto grado, ya que si persisten sí hay un riesgo alto para el desarrollo de cáncer. De 219 pacientes que no se trató y se vigilaron durante 6 años, tuvieron los siguientes resultados: el 50 % se curó, el 18 % persistió anormal como NIC I; el 15.98 % se incrementó y pasó a NIC II; el 2.69 % se transformó en cáncer invasor. Por lo tanto si después de 1 a 2 años existe la persistencia del HPV 16 el riesgo para NIC 3 y cáncer es alto. Para ellos los factores de riesgo para cáncer cervical son: Edad de inicio de la vida sexual (VPH), número de parejas sexuales (VPH), fumar (co-factor), alta paridad, compromiso del sistema inmunológico y pérdida del seguimiento a pacientes.

**El 85 % de las mujeres con lesión de bajo grado en cérvix tienen VPH de alto riesgo porque no se utiliza de rutina el estudio PCR (ALTS, JNCI 2000;92:397-402).**

En el mundo presentan cáncer de cérvix cada año 450,000 mujeres y de estas mueren 200,000. En Estados Unidos 15,000 pacientes con cáncer y 4,500 mujeres mueren cada año con una incidencia alta a los 40 – 45 años. La edad promedio para NIC II Y NIC III es de 30 años.

Con el fin de ahorrarse el tratamiento o evitar que colposcopistas inexpertos les ocasionen un daño mayor (hemorragia severa durante el tratamiento o secuelas en la fertilidad) a las pacientes jóvenes, se sugiere que las lesiones de bajo grado sean vigiladas por un colposcopista experto cada 6 meses durante un año en espera de una curación espontánea y en caso de haber persistencia si son ocasionadas por un virus de alto riesgo sean tratadas de igual forma que todas las lesiones de cervicales de alto grado se traten, esa fue la propuesta hecha por Edward J. Wilkinson, MD que se publicara en la revista JAMA. Considera que el tratamiento de las lesiones de bajo grado de cérvix con colposcopia satisfactoria sea por medio de un método Ablativo (destruyen tejido sin enviar muestra al patólogo) siendo la fotovaporización con láser CO2 la que más se adapta a las necesidades de cada paciente. Para las lesiones de bajo grado con colposcopia insatisfactoria se recomienda el tratamiento excisional que envía tejido al patólogo para su estudio, utilizando electrocirugía o láser CO2 (Minicono de Cérvix).

En México la norma oficial para el manejo de las lesiones cervicales de bajo grado es el tratamiento conservador hecho por un colposcopista experto ante la posibilidad de no llevar el control y seguimiento de la paciente y el riesgo de un 30 % para el desarrollo de cáncer, las otras razones son por que las mujeres no llevan un seguimiento colposcópico porque lo abandonan y por el costo alto de las pruebas de PCR (\$ 1,900.00) que se deben repetir al inicio del protocolo de estudio y al final del mismo.

Para las lesiones de alto grado de cérvix se recomienda el tratamiento exisional o minicono de cérvix utilizando electrocirugía o láser CO2, en caso de extensión de las lesiones en el ecto cérvix se recomienda la fotovaporización con láser CO2 para lograr la profundidad precisa y adecuada sin ocasionar daño a vejiga o intestino como se ha reportado que con frecuencia sucede cuando se tratan esas lesiones extensas utilizando la crioterapia o la electrocauterización con el generador moderno de electrocirugía llamado de radiofrecuencia, siendo el mismo riesgo que con los antiguos generadores (electrocauterios)

La crioterapia esta indicada en pequeñas y superficiales lesiones de bajo grado sin displasia de cérvix o con displasia leve cuando el cérvix es simétrico y sin cicatrices. En ocasiones se usa para el ectropión o llamado “úlceras de cérvix” cuando son de poca extensión, ya que los ectropiones grandes tienen mejores resultados con electrocirugía haciendo un cono o mediante fotovaporización con láser CO2.

En cérvix quedado obsoletos los tratamientos son sustancias químicas caústicas como el ácido tricloracético y similares. Todos los tratamientos deberán ser precedidos de una biopsia con estudio histopatológico que confirme el diagnóstico colposcópico para descartar cáncer invasor.

La infección por virus del papiloma humano en cérvix y vagina es siempre asintomática (no molesta) hasta que se desarrolla el cáncer es cuando se presenta sangrado transvaginal, olor fétido y los dolores pélvicos por las metástasis. La infección por virus del papiloma humano en vulva ocasiona molestias cuando esta enfermedad se acompaña de verrugas de lo contrario siempre es asintomática. La comezón y el dolor vulvar pueden ser ocasionados por el VPH y por muchos otros tipos de infecciones y alteraciones inflamatorias. Actualmente se considera que en raras ocasiones el síndrome de vestibulitis vulvar o ardor en el coito sea ocasionado por el VPH.

Las lesiones de bajo grado en vagina que son una extensión de las lesiones cervicales a los fondos de saco vaginales se tratan mejor y sin riesgos mediante la fotovaporización con láser CO2 a una profundidad de 2 a 3 mm, máximo 4 mm. Para las lesiones de bajo grado localizadas en el resto de las paredes vaginales se recomienda la vigilancia colposcópica con educación e información a las pacientes para un control adecuado y que no falten a sus citas, así como indicaciones para mejorar su sistema inmunológico y evitar los factores para cáncer. Existen 50 % de posibilidades de que dichas lesiones curen espontáneamente. La alternativa que incrementa la curación es la fotovaporización con láser CO2 en manos de un experto.

En la vulva las lesiones de bajo grado asociadas al VPH se deben tratar cuando son visibles (condilomas acuminados, hipertrofia papilas, lesiones acetoblanas sobrelevadas, etc) y cuando ocasionan síntomas. En caso de ser muy tenues dichas lesiones subclínicas se pueden manejar con vigilancia colposcópica ante la posible eliminación espontánea de las mismas en un 50 % de las pacientes.

Cuando mediante un estudio colposcópico realizado por un experto, no se observan lesiones clínicas (visibles a simple vista) ni subclínicas (visibles con la aplicación de ácido acético) se considera que la paciente se encuentra en fase latente y se puede verificar lo anterior ya que las

pruebas de PCR son negativas debido a la baja de carga viral, de acuerdo al estudio de Burk (papiloma org). Reportes de (2001; 12:119-123) y de acuerdo al estudio de Mark Schiffman MD, MPH del Instituto Nacional de Cáncer presentado en la reunión Bianual 2002 de la ASCP (Sociedad Americana de Colposcopia).

Se ha demostrado de acuerdo a los trabajos previos en 10 años de seguimiento: que la fase latente tiene una carga viral tan baja que no contagia y no hay riesgo alto de cáncer. Teoricamente existe la posibilidad de una reactivación de virus, pero el pronóstico es muy bueno cuando las pacientes entran a esta etapa para ayudar a que el sistema inmunológico lleve la infección por VPH a una fase latente, eliminando la infección subclínica y clínica se han utilizado muchas sustancias químicas caústicas como el ácido tricloracético indicado solo en pequeñas y muy escasas lesiones por VPH, ante el riesgo de quemar a mayor profundidad del espesor de la epidermis (1 mm) y de dañar la dermis la cual nos ocasiona secuelas en la sensibilidad y anatomía (aparición). Se utilizó la crema de 5 FU al 5 % (5 fluorouracilo) para aplicación en vagina y vulva con resultados de un 70 % de eliminación de dichas lesiones subclínicas pero con el inconveniente de serias complicaciones al impedir la duplicación de las células de la piel o tejido donde se aplicaba, se formaban “úlceras” con dolor o irritación muy severa, razón suficiente para no ser utilizadas en Estados Unidos. El corte de condilomas acuminados pequeños y escasos mediante electrocirugías se pueden realizar pero existe el riesgo de profundizar a más de 1 mm con los daños ya mencionados. La crioterapia se ha utilizado para destruir lesiones clínicas, (condilomas acuminados) de poca extensión y localizadas en la vulva de la mujer y en pene de varón con tasas de eliminación de lesiones y posibilidad de pasar a la fase latente de un 83% de éxito inicial con un 28 % de recaídas o reactivación del virus.

El uso de la fotovaporización con láser CO2 en las lesiones subclínicas asintomáticas se ha realizado para ayudar a bajar la carga viral en el paso de las pacientes a la fase latente etapa de muy bajo riesgo para cáncer y sin riesgo de contagio para otras parejas sexuales, aunque debido al alto costo del tratamiento con láser y a la necesidad de que el tratamiento sea realizado por un experto se ha preferido que dichas lesiones no sean tratadas en espera de curación espontánea.

La fotovaporización con láser CO2 a profundidades que se regulan en micras para variar los tratamientos de acuerdo a la profundidad de la epidermis de cada paciente en la piel limpia es de 1 mm y con vello de 3 mm. Presenta el riesgo de daño cuando se pasa a la dermis ya que en esta área se encuentran las terminaciones nerviosas, las cuales pueden ser afectadas y en ocasiones de acuerdo al daño ocasionar una hipersensibilidad transitoria ( dolor al coito ) de hasta un año, en pacientes que antes del tratamiento no tenían molestias.

El riesgo anterior es bajo si el colposcopista es experto en el manejo del láser CO2. Debido al riesgo de que médicos inexpertos usen el láser CO2 y ocasionen daños en la sensibilidad e incluso deformación por haber profundizado hasta el tejido conectivo es que se prefiere dejar en vigilancia colposcópica y con aclaración espontánea (viral clearance) a los pacientes que son portadores de una infección subclínica por VPH, aclarando que pueden contagiar a sus parejas sexuales y a sus futuros hijos durante el parto, existiendo la posibilidad de pasar a la fase latente que no da ningún problema en un 50 % de los casos. Cuando sea utilizada la fotovaporización con láser CO2 en genitales externos para eliminar lesiones por VPH, la tasa de éxito con un experto es del 89% con 8 % de recaídas, pero con un inexperto el resultado es del 50 % cifra similar a la vigilancia y sin riesgos.

**ATTE. .S.S.**  
**Dr. Adalberto Padilla Ailhaud**