



Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario
Virgen de las Nieves
Granada

PATOLOGÍA BENIGNA Y LESIONES PREMALIGNAS DE CERVIX

Julia Gómez Fernández

RECUERDO ANATÓMICO DEL CUELLO UTERINO

El cuello uterino es la porción inferior del útero. Su tamaño en relación con el cuerpo uterino varía a lo largo de la vida de la mujer. Al nacer, la proporción cuerpo-cérvix es prácticamente de uno a uno, pero a medida que la niña crece el cuerpo uterino va aumentando, hasta que en la vida adulta la proporción es de cuatro a uno.

El cuello tiene una porción intravaginal, recubierta por el ectocervix, que puede observarse directamente con la ayuda de un espéculo. El canal cervical, mediante el cual se comunica la vagina con la cavidad uterina, está a su vez recubierto por el endocervix, y delimitado por abajo por el orificio cervical externo (OCE) y por arriba por el orificio cervical interno (OCI), estrechamente relacionado con el istmo uterino.

Ectocervix

El epitelio ectocervical poliestratificado o pavimentoso asienta sobre una membrana basal y está constituido por varias capas. Está en continuidad con el epitelio vaginal, y se une con el epitelio columnar en la denominada unión escamocolumnar o escamocilíndrica. Es un epitelio sensible a la acción de las hormonas ováricas.

Endocervix

El canal cervical está recubierto por un epitelio cilíndrico, que asienta sobre una membrana basal. Este epitelio endocervical mucíparo se dispone formando cavidades a modo de glándulas simples.

La extensión anatómica de la mucosa endocervical puede verse influida por la edad y la paridad.

Unión escamocolumnar

Esta zona no es fija y va cambiando a lo largo de la vida de la mujer; en la niña se sitúa por debajo del OCE y en la posmenopáusica por encima, de tal forma que el epitelio poliestratificado se insinúa en el interior del canal cervical. Durante la gestación es muy frecuente que el epitelio endocervical recubra parte del ectocervix.

En esta zona y en sus proximidades es donde se producen frecuentes fenómenos de transformación del epitelio cilíndrico en epitelio pavimentoso, proceso que conocemos como metaplasia escamosa. Este fenómeno debe ser considerado como normal. El epitelio escamoso metaplásico maduro recubre los orificios glandulares, formando puentes escamosos a través de la luz, lo que lleva a la formación de quistes de Naboth por retención de moco. A la zona de metaplasia escamosa se le denomina histológicamente como zona de transformación.

PATOLOGÍA BENIGNA

Las lesiones benignas del cuello podemos clasificarlas en traumáticas, inflamatorias y neoformaciones.

Lesiones traumáticas del cervix: pueden consistir en desgarros, perforaciones, ulceraciones y elongación.

- Desgarros.

Los más frecuentes son de causa obstétrica, y la mayoría de las veces se van a producir en partos instrumentales. Lo habitual es que se diagnostiquen y reparen durante el parto, pero también el diagnóstico puede efectuarse años más tarde. Generalmente, van a ser pequeños y no producen ningún tipo de trastorno, pero en ocasiones son tan grandes que pueden provocar hemorragia intensa.

También pueden ser consecuencia de la dilatación del cuello para realizar un legrado o una histeroscopia.

Las secuelas de los desgarros pueden ser la insuficiencia cervical y la infección. En ocasiones los desgarros afectan al orificio cervical interno, produciendo una insuficiencia cervical, que puede ser la causa de abortos tardíos y de partos pretérmino; los grandes desgarros pueden también producir la salida del epitelio endocervical al ambiente vaginal, favoreciendo las infecciones. El tratamiento de la insuficiencia cervical será el cerclaje.

- Ulceraciones.

Se van a producir generalmente en las mujeres con prolapso grave. El roce del exocervix con la ropa lesiona su epitelio, que desaparece dejando al descubierto una superficie más o menos extensa de tejido conjuntivo que sangra al contacto. Estas lesiones suelen infectarse, recubriéndose de finas capas de color negruzco y otras veces con zonas amarillentas. Los cuellos con erosiones infectadas suelen hipertrofiarse, adquiriendo un volumen considerable, lo que es mucho más llamativo si se tiene en cuenta que, generalmente, se trata de postmenopáusicas, a veces ancianas, que suelen tener un útero atrófico.

El tratamiento, además de tratar la infección, consiste en la corrección del prolapso y la extirpación del cuello, o bien la histerectomía vaginal, que en estos casos suele ser más sencilla.

- Elongación.

La elongación del cuello es un proceso que suele asociarse al prolapso, pero cuya etiología no está completamente esclarecida. Suele darse en mujeres entre 35 y 50 años, multíparas. Consiste en un alargamiento principalmente de

la porción intravaginal del cervix sin aumento de su diámetro; en ocasiones la elongación puede ser tan importante que el exocervix casi asome por los genitales externos, incluso llegando a producir úlceras. La elongación del cuello en mujeres en edad reproductora puede ser causa de esterilidad. El tratamiento, cuando no existe prolapso uterino, es la extirpación del cuello. La técnica de Manchester puede ser la más adecuada en las mujeres jóvenes, aunque algunos la relacionan con una disminución de la fecundidad.

Lesiones inflamatorias: cervicitis.

Es un proceso inflamatorio del cuello uterino, principalmente de causa infecciosa, que tiene su origen en procesos infecciosos primarios o secundarios del tracto urogenital inferior y en ocasiones a partir de portadores asintomáticos. Es una enfermedad de transmisión sexual.

La prevalencia de la cervicitis es paralela a la prevalencia global de las enfermedades de transmisión sexual.

- Etiología.

La infección puede ser aguda o crónica, siendo ésta mucho más frecuente.

Los gérmenes causantes más frecuentes son:

- * Chlamydia trachomatis.
- * Trichomonas vaginalis.
- * Neisseria gonorrhoeae (gonococo)
- * Virus herpes simple
- * Virus del papiloma humano
- * Otros microorganismos pueden ser ocasionalmente causa de cervicitis, entre ellos: adenovirus, sarampión y citomegalovirus, Streptococcus agalactiae, etc.

- Anatomía Patológica.

Se distinguen dos formas:

Cervicitis aguda: caracterizada por la infiltración de polimorfonucleares bajo el epitelio de superficie y rodeando las hendiduras glanduliformes, acompañada de dilatación y congestión de los vasos sanguíneos.

Cervicitis crónica: que se traduce en una marcada infiltración linfoplasmocitaria, acompañada de una proliferación, más o menos marcada del tejido conectivo que puede conducir a una hipertrofia adenomatosa.

- Clínica.

Las cervicitis suelen ser asintomáticas en su mayoría, cuando se manifiestan clínicamente lo suelen hacer en forma de leucorrea más o menos abundante, y con el aspecto típico del germen causante de la infección. Las formas crónicas suelen ser causantes de coitorragias.

- Diagnóstico.

La exploración clínica, con espéculo, ya evidencia la presencia de un cuello uterino edematoso, con secreción patológica y muchas veces friable al mínimo roce, que ocasiona una hemorragia difusa en toda la superficie cervical o en el endocervix. La cervicitis en fresa provocada por hemorragias puntiformes en la superficie cervical, va a ser característica de la infección por *Trichomonas vaginalis*.

Para el diagnóstico microbiológico exacto, se requerirá, un estudio específico del agente causante, con un método de selección determinado. Siempre debe buscarse el agente causal en el ecto y en el endocervix. El diagnóstico etiológico exacto se consigue por cultivo del agente etiológico debiendo prestarse gran atención a la correcta toma de muestra y la utilización de medios de transporte adecuados, pero actualmente las técnicas moleculares que permiten detectar el DNA específico del patógeno (PCR) se están imponiendo y realizadas en un laboratorio adecuado y con experiencia son mucho más precisas. La citología, la colposcopia e incluso la biopsia, en ocasiones nos dan una información orientativa, en especial en las formas crónicas.

Siempre deben descartarse los focos o reservorios urinarios y vaginales, con la realización de los estudios pertinentes de estas zonas anatómicas, y también descartar la infección ascendente o por continuidad, que a partir del foco cervical pueda ocasionarse en la paciente.

- Tratamiento.

El tratamiento de todo proceso infeccioso se basa esencialmente en la utilización de antibióticos, en este caso se procura que sean específicos, de acuerdo al causante de la enfermedad y a ser posible de utilización tópica. Cuando es en la citología donde se informa de una cervicitis inespecífica, en una mujer que se encuentra asintomática, no siempre va a ser necesaria la instauración de un tratamiento.

Deben evitarse las relaciones sexuales y tratar a la pareja si se supone o demuestra la vía de transmisión.

Las técnicas quirúrgicas de cauterización, criocongelación o vaporización en el cuello uterino están contraindicadas, incluso en las formas crónicas.

Como estrategias de prevención, es importante promover el uso del preservativo y la realización de un estudio citológico anual.

Tumoraciones benignas.

- Pólipo cervical.

Un pólipo es un tumor benigno del cuello uterino, pediculado o sesil, que suele apreciarse a simple vista, asomando por el orificio cervical externo.

Lo más frecuente es que sea asintomático, aunque puede asociarse con leucorrea o hemorragia intermenstrual o postcoital.

Es una de las tumoraciones más frecuentes del aparato genital. Suele aparecer alrededor de los 50 años y en multíparas. Aunque su etiología se desconoce, se piensa en tres tipos de factores:

- *Infección crónica*, que produciría una hiperplasia de uno de los pliegues de los surcos glandulares.
- Factor hormonal: los *estrógenos* podrían ser los responsables provocando una proliferación del epitelio y tejido conjuntivo; esta hipótesis se basa en que casi siempre se da en mujeres multíparas, teniendo en cuenta que, durante el embarazo, el cuello estaría

sometido de forma continua al estímulo hormonal. La relación con el hiperestrogenismo parece convincente, ya que los pólipos suelen asociarse con hiperplasia endometrial.

- Algunos creen que los pólipos son en principio unas *lesiones vasculares* producidas por un estasis de esta zona.

Posiblemente en el origen de los pólipos mucosos intervengan los tres tipos de factores.

Macroscópicamente, suele presentarse como una pequeña masa alargada y redondeada, aunque hay casos descritos de varios centímetros de longitud. La base de implantación suele estar en el canal cervical. Su coloración suele ser rosada (mucoso) o morada (fibroso, angiomaso).

Mediante colposcopia, después de la aplicación del ácido acético, la superficie adopta aspecto de racimo de uvas si se halla recubierto de epitelio columnar, o bien aparece lisa si está recubierto de epitelio metaplásico. Los pólipos no se tiñen con lugol.

Histología.

El estroma del pólipo consiste en tejido conectivo que contiene vasos sanguíneos dilatados y de pequeño calibre en su parte central. A menudo se identifica extravasación asociada de sangre e infiltración del estroma con células inflamatorias. La superficie está recubierta de epitelio columnar, que puede poner de manifiesto una metaplasia escamosa; en algunos casos puede hallarse recubierta de epitelio escamoso estratificado maduro.

Pueden distinguirse tres tipos de pólipos según su composición. La variedad mucosa es la más frecuente, mientras que los tipos fibroso y angiomaso lo son mucho menos.

Diagnóstico diferencial.

Los pólipos se identifican fácilmente durante la inspección clínica y la colposcopia; aunque puede ser necesario diferenciarlos del mioma pediculado,

pólipos endometriales que se originan a nivel bajo en la cavidad uterina y adenocarcinoma del cuello uterino en el orificio externo.

Curso clínico.

Un pólipo cervical puede presentar tres secuelas diferentes:

- Metaplasia: es frecuente la presencia de transformación metaplásica; a menudo se produce en el extremo del pólipo, mientras que la porción intracervical no se modifica.
- Isquemia y necrosis: aunque no son frecuentes, es más probable que se produzcan a consecuencia de torsión en pólipos con pedículo largo y fino; debido a la necrosis subsiguiente en ocasiones el pólipo puede desaparecer de forma espontánea.
- Transformación maligna: en caso de pólipo cervical, los cambios malignos son excepcionales (0,2-1%). El tipo más común es el carcinoma de células escamosas; el adenocarcinoma es menos frecuente, y el sarcoma excepcional. En caso de cambio maligno, es importante saber si el pedículo o su base están afectados por el proceso neoplásico.

Tratamiento.

El tratamiento debe ser siempre la extirpación.

Por *torsión*: con una pinza, preferentemente de anillos, se sujeta el pólipo y se torsiona dando vueltas a la pinza hasta desprenderlo. Algunos proponen legrar la base de implantación.

Mediante *electrocoagulación*: con asa de diatermia y previa infiltración de anestesia local se extirpan aquellos pólipos de gran tamaño o base de implantación amplia.

Todo pólipo extirpado debe ser enviado al laboratorio para su estudio.

Es importante excluir la presencia de otros pólipos en el conducto endocervical, y establecer si el pólipo es simplemente un "centinela", esto es, si se halla

asociado con otras lesiones menos evidentes del endometrio (p.ej. hiperplasia polipoidal o adenocarcinoma).

- Mioma cervical.

Los leiomiomas uterinos son neoplasias benignas que derivan del músculo liso uterino. Van a estar constituidos por fibra muscular lisa con un estroma conjuntivo en cantidad variable.

Habitualmente los miomas se localizan en el cuerpo uterino, y más raramente en el cuello, donde lo hacen aproximadamente un 10%. En este último caso pueden asentar en el ectocervix, pudiendo formarse miomas pediculados que son visibles en la exploración con espéculo y que tienen un aspecto parecido al de un pólipo cervical, aunque con una dureza característica. Otras veces crecen hacia la porción supravaginal, distorsionando la forma del cuello.

A diferencia de los de localización corporal, los miomas del cuello se clasifican según su crecimiento en: intraligamentarios, subvesicales, rectovaginales, de desarrollo intravaginal con base sesil o pediculado en el exocervix, y polipoide con base de implantación en el canal cervical.

Pueden constituir una causa poco frecuente de esterilidad por obstrucción mecánica o distorsión del conducto cervical.

- Endometriosis.

Es una enfermedad que se caracteriza por la presencia, fuera de la cavidad uterina, de tejido idéntico al endometrio, es decir, que contiene glándulas y estroma endometrial. Este endometrio suele ser funcionante. En el cuello uterino también podemos encontrar tejido endometrial ectópico.

La endometriosis cervical no es frecuente (0,1-0,5%); su incidencia máxima se produce en la cuarta década de la vida.

Puede producirse a consecuencia de la implantación de tejido endometrial en una solución de continuidad del epitelio, por ejemplo después de una biopsia o un procedimiento quirúrgico, o en una escara tras electrocauterización.

Colposcópicamente podemos apreciar:

- Quiste: suele ser de escaso tamaño y de color rojizo o púrpura; su diámetro sólo mide unos pocos milímetros, si bien a veces puede ser mayor de 1 centímetro. La punción de un quiste provoca la salida de un líquido de color chocolate característico.
- Úlcera: se produce a consecuencia de la rotura de la formación quística. Aparece como un área eritematosa sin cambios inflamatorios asociados; puede sangrar, especialmente durante la menstruación.

En la mayoría de los casos la endometriosis cervical es asintomática, pero puede ser causa de sangrado premenstrual o postcoital y de dismenorrea.

La histología revela tejido glandular endometrial típico debajo del epitelio escamoso. En algunos casos, la endometriosis cervical puede extenderse mucho más profundamente en el estroma cervical. El diagnóstico se confirma mediante biopsia.

Es preciso confirmar mediante histología cualquier sospecha colposcópica de endometriosis cervical. El diagnóstico diferencial debe establecerse con las siguientes entidades clínicas:

- Derrames hemorrágicos tras electrocauterización. Son múltiples y están distribuidos de forma circunferencial.
- Quistes de Naboth. Se puede observar una red de vasos regulares en la superficie del quiste.

En cuanto a su tratamiento, a menudo la biopsia por sí sola es terapéutica, pero en ocasiones puede ser necesaria una electrocauterización para controlar la hemorragia o erradicar completamente la lesión. Si es de escaso tamaño y asintomática, no es necesario aplicar tratamiento.

- Quistes mesonéfricos

Aunque rara vez, pueden aparecer lesiones benignas en el cuello a partir de los restos del conducto de Wolf; se trata de quistes que surgen entre la cara anterior y la línea media del ectocérvix, y llegan a ser tan pequeños que recuerdan a los quistes de Naboth, pero alejados del orificio cervical externo; otras veces tienen aspecto nodular. El diagnóstico es siempre anatomopatológico.

LESIONES PREMALIGNAS DE CERVIX.

El cáncer de cuello uterino se puede desarrollar a partir de cualquiera de los tejidos que componen el mismo, fundamentalmente a partir de los epitelios de revestimiento: epitelio pavimentoso poliestratificado del exocérvix (carcinomas epidermoides) o epitelio glandular del endocérvix (adenocarcinomas).

Van a estar precedidos por una fase generalmente larga en el tiempo de enfermedades preinvasoras. El término displasia de cuello uterino se introdujo a finales de los años 50 para designar la atipia epitelial cervical intermedia entre el epitelio normal y el carcinoma "in situ" (células carcinomatosas en todo el espesor del epitelio sin interrumpir la membrana basal).

Richart, en 1969, insistió aún más en esta cuestión publicando que el cáncer cervical invasivo de células escamosas es el resultado final de la atipia displásica intraepitelial progresiva que sucede en el epitelio metaplásico de la Zona de Transformación (ZT) cervical. Fue pionero en la investigación de la historia natural de los precursores del cáncer cervical, proponiendo el término de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC o CIN) para explicar el espectro de daño tisular, estableciendo tres grados de afectación: CIN I o displasia leve, CIN II o displasia moderada y CIN III o displasia grave/carcinoma in situ.

Con la confirmación de las teorías etiológicas que relacionaron el cáncer de cérvix y la infección por VPH surgió la necesidad de modificar la terminología usada hasta entonces, sobre todo en el campo de la citología. Así es como surgen las sucesivas clasificaciones de Bethesda cuya última edición en 2001 pretende adaptarse a los nuevos conocimientos y a las preguntas que todos se hacían.

SISTEMA BETHESDA 2001

1.- No existe lesión intraepitelial o neoplasia maligna.

2.- Anomalías de células epiteliales.

* Célula escamosa.

I. Células escamosas atípicas (ASC)

1. De significado incierto (ASC-US)

2. No puede descartarse SIL de alto grado (ASC-H)

II. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (SIL-L)

III. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (SIL-H)

IV. Carcinoma de células escamosas.

* Glandular.

I. Células glandulares atípicas (AGC), de significado incierto (AGC-US)

II. Células glandulares atípicas, posiblemente neoplásicas (AGC-FN)

III. Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS)

IV. Adenocarcinoma

Infección por VPH y lesiones precursoras del cáncer cervical

Ya en 1975 se hipotizó por primera vez sobre la posibilidad de que el cáncer cervical tuviera relación con el virus del papiloma, y fue en 1983 cuando Zur Hausen publicó un artículo donde esta relación quedaba establecida como hipótesis que posteriormente Walmoereers y Bosch ya demostraron al disponer de test suficientemente capaces de aislar material viral en las biopsias de tejido cervical.

Actualmente, ya podemos afirmar que la instauración de un cáncer de cuello de útero es debido a la expresión de una infección viral persistente y mal controlada de un genotipo oncogénico del virus del papiloma humano. Por tanto, podemos hablar de una infección venérea no resuelta.

Virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia de los papilomaviridae, es un virus pequeño circular ADN de doble cadena, de unos 8000 pares de bases que tiene proteínas de expresión temprana (E) y tardías (L), éstas últimas (L1 y L2) constituyentes de la cápside. Tiene un tamaño de 52-55 nm de diámetro y posee una cápside icosaédrica compuesta por 72 capsómeros que envuelven al genoma. Su estructura es compartida por todos los tipos secuenciados hasta la fecha.

En la actualidad son más de 200 serotipos diferentes descritos, que se clasifican según su afinidad en cutáneos o genitales. Dentro de los genitales los hay de alto, medio y bajo riesgo de desarrollar lesiones precursoras y cánceres en cérvix, vagina, vulva, ano y pene. Los de bajo riesgo ocasionan las verrugas genitales y lesiones precursoras de bajo grado.

VPH de alto riesgo oncogénico: 15 tipos más comunes por orden decreciente: 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73 y 82

VPH de posible alto riesgo: 26,53 y 66.

VPH de bajo riesgo: 6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81,y CP6108.

- Epidemiología.

La infección por el VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente. Su prevalencia es muy elevada en varones y mujeres jóvenes sexualmente activos, y evoluciona de forma natural hacia la curación espontánea en la mayoría de las ocasiones.

En la segunda década de la vida se estima una prevalencia del 20-25%, pero en algunos grupos de adolescentes o de mujeres jóvenes la infección llega a afectar hasta a un 70 % de los individuos. En la tercera década la prevalencia disminuye considerablemente, y a partir de los 35 años se mantiene estable en unos valores próximos al 5% sufriendo una nueva elevación, aunque menor, en

torno a los 45-50 años que se cree relacionada con un cambio de hábitos sexuales de las mujeres a esta edad (separaciones, nuevos compañeros sexuales, etc.) o la activación de una infección adquirida probablemente en la juventud.

El VPH se va a transmitir fundamentalmente por vía sexual, probablemente a través de erosiones mínimas o imperceptibles de la piel o las mucosas. La transmisión por contacto sexual no penetrativa es excepcional, tal como la relación sexual oral o la transmisión en el canal del parto.

El cuello del útero es especialmente vulnerable al contagio, probablemente a través del epitelio metaplásico de la unión escamoso-cilíndrica. Las características histológicas de esta zona de transformación pueden explicar el mayor riesgo de infección entre las mujeres que inician tempranamente la actividad sexual. El virus, aprovechando las pequeñas efracciones que se producen durante el coito, infecta las células basales del epitelio. En ocasiones, y en subtipos de riesgo, el virus puede no completar su ciclo vital, e integrarse en el genoma del huésped dando lugar a lesiones precursoras y cáncer. El riesgo de contagiarse por el virus está relacionado con el comportamiento sexual de la mujer: edad del primer coito, número de compañeros sexuales y relaciones sexuales con hombres que tienen o han tenido múltiples parejas sexuales. El índice de infectividad es alto, en torno al 65-88% y el tiempo de incubación de 6 semanas a 8 meses.

Una vez que el virus llega a las células de la capa germinal, puede producir tres tipos de infección: latente, subclínica y productiva.

En la infección latente el virus está localizado en las células del compartimento germinal del epitelio. No está integrado en el ADN de las células, se replica solamente en cada división celular pero desde el punto de vista funcional es inactivo. Solamente podemos diagnosticarlo mediante técnicas de ADN. La cito-colposcopia será negativa.

La infección subclínica sólo se puede diagnosticar si se emplean métodos especiales, como la colposcopia o la citología, debiendo confirmarse mediante una biopsia. Incluyen tanto lesiones benignas como premalignas, y suelen estar causados por virus de alto riesgo (HPV 16,18,31,33,35).

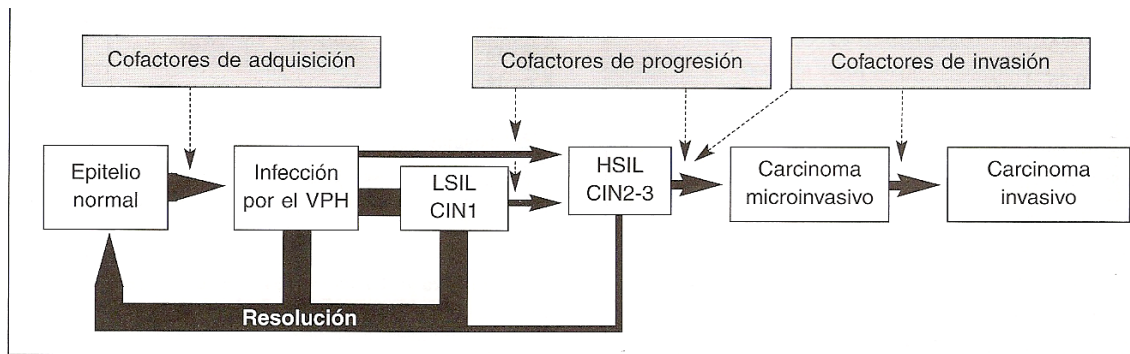
La infección productiva se caracteriza por una replicación masiva del virus, para lo que es necesario un epitelio diferenciado. Se va a manifestar clínicamente como verrugas genitales o condilomas acuminados. Son lesiones benignas causadas generalmente por virus de bajo riesgo (HPV 6,11). Se manifiestan más frecuentemente en los genitales externos y vagina. En el cervix sólo aparecen en el 10% de los casos, y en un 20 % se asocian a CIN.

- Duración de la infección por el VPH.

La duración media de la infección por el VPH varía según las diferentes series entre 6-12 meses y 2 años. La duración es mayor en los VPH de alto riesgo que en los de bajo riesgo.

La persistencia se define como la detección del mismo tipo viral en 2 ó más ocasiones durante un período de uno a dos años; va a ser mucho menos frecuente que su aclaramiento. Numerosos estudios epidemiológicos y moleculares han evidenciado que la persistencia de la infección por tipos de VPH-AR es imprescindible para el desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado con fenotipo neoplásico (HSIL: CIN 2 y CIN3) y cáncer invasivo.

El Virus del papiloma humano se considera el factor etiológico para desarrollar cáncer del tracto genital femenino inferior. Si bien el VPH es causa necesaria para el desarrollo del cáncer, no todas las mujeres infectadas por VPH desarrollarán la neoplasia. Son necesarios factores exógenos y endógenos (co-carcinógenos), además de una predisposición genética, que en conjunción con la infección por VPH pueden determinar la progresión de lesiones precursoras hacia el cáncer del tracto genital femenino inferior.



Los distintos cofactores que van a favorecer la persistencia de la infección y por tanto el desarrollo de lesiones preneoplásicas son fundamentalmente:

- Genotipo viral: VPH 16 y 18.
- Carga viral.
- Integración en el genoma.
- Coinfección.
- Multiparidad.
- Uso prolongado de anticonceptivos hormonales.
- Tabaquismo.
- Inmunodepresión.
- Infecciones asociadas (VHS o Chlamydia).
- Nutrición y dieta.
- Expresión de factores angiogénicos.

También las variaciones genéticas individuales de los genes relacionados con la respuesta inmunitaria innata, humoral y celular pueden influir en la persistencia de la infección por el VPH.

LSIL: CIN I /HPV

Histológicamente, la infección por HPV se caracteriza por:

Coilocitosis: células con halo perinuclear grande definido, condensación citoplasmática y uno o más núcleos irregulares e hiper cromáticos.

Acantosis: Hiperplasia epitelial que afecta al estrato granuloso.

Disqueratosis: aparición de células superficiales en el frotis citológico intensamente eosinófilas con núcleos irregulares e hiper cromáticos.

Bi y multinucleación

Paraqueratosis: Condensación de restos nucleares en las capas más superficiales del corte histológico, que a nivel perivascular justifica la imagen colposcópica de punteado invertido.

Hiperqueratosis: Formación de escamas.

CIN I

Lesión intraepitelial que se caracteriza por la presencia de células atípicas, con pérdida de la maduración citoplasmática, en el tercio inferior del epitelio. En los dos tercios restantes se encuentran también núcleos atípicos, pero con citoplasmas maduros similares a los de las células intermedias o superficiales del epitelio no afectado.

Se ha observado que la lesión de CIN I remite con particular frecuencia, en especial en adolescentes y mujeres jóvenes, en las que a los 12 meses han remitido el 61% de las lesiones y a los 36 meses el 91%

La probabilidad de remisión es menor en edades más avanzadas. En estudios prospectivos, el riesgo de desarrollar CIN II-III durante el seguimiento de lesiones CIN I confirmadas por biopsia fue del 9-16 %, lo que representa menos del 1% el riesgo de cáncer invasivo. En cuanto al aclaramiento, los análisis virológicos parecen evidenciar que precede a la remisión de los cambios citológicos. Los datos indican que puede evitarse el sobretratamiento de las mujeres con citología de LSIL mediante un período de seguimiento que permita el aclaramiento de la infección por el VPH y la remisión de la lesión.

HSIL: CIN II / CIN III / Ca in situ

HSIL es el término histológico que abarca el conjunto de alteraciones de la maduración y diferenciación epitelial, correspondiente al CIN II y CIN III. Constituye la verdadera lesión precursora del cáncer de cervix, que dejado a evolución espontánea, progresaría a una lesión maligna en muchos casos.

CIN II: proliferación de células con núcleos atípicos y pérdida de maduración citoplasmática que ocupan como máximo dos tercios inferiores de epitelio. En el tercio superior se encuentran células con núcleos atípicos y citoplasmas maduros.

CIN III: la proliferación de células atípicas con pérdida de la maduración citoplasmática supera los dos tercios inferiores del epitelio, afectando al tercio superior bien parcialmente o bien en su totalidad (carcinoma in situ).

Dentro de las lesiones premalignas del cérvix uterino se incluyen también las lesiones glandulares, que son mucho menos frecuentes. Las lesiones cervicales preinvasoras tienen su correspondencia citológica en el llamado AGC o atipia glandular citológica que cuando suponen sospecha de neoplasia se citan como AGC-N. El adenocarcinoma in situ sería el grado máximo de aquella lesión preinvasora y tiene también su correspondencia citológica con el acrónimo AIS.

El carcinoma invasivo de cuello uterino aparece cuando una lesión intraepitelial o un adenocarcinoma "in situ" invade la membrana basal del epitelio y las células tumorales colonizan el estroma subyacente. En la clasificación de la FIGO se incluye el concepto de carcinoma microinvasor (estadio Ia-1, Ia-2) basándose en el hecho de que sería posible un tratamiento individualizado y más conservador del mismo. Se define como la existencia de una infiltración del estroma igual o menor de 5 mm en profundidad e igual o menor de 7 mm en superficie.

Tratamiento.

La conducta terapéutica ante las lesiones intraepiteliales depende de su diagnóstico, que a menudo debe integrar los resultados de citología, colposcopia, biopsias y análisis del ADN-HPV, además de la información clínica. La mayor exactitud diagnóstica y el mejor conocimiento de dichas lesiones han motivado los cambios experimentados en el tratamiento. En las últimas décadas se ha pasado de una cirugía agresiva, como la amputación

cervical o histerectomía, a un tratamiento selectivo que contempla desde la conducta expectante al tratamiento lesional más conservador.

El objetivo final del tratamiento es la eliminación de la neoplasia intraepitelial para evitar su progresión a carcinoma invasivo. Por ello, y de acuerdo con su historia natural, hay consenso respecto al tratamiento de todas las pacientes con HSIL: CIN II/III. Por el contrario, el tratamiento de todas las pacientes con LSIL: CIN I/HPV, la mayoría infecciones transitorias por el HPV, supone un sobretratamiento injustificado.

- Observación.

Debido al elevado número de casos con remisión espontánea de LSIL, tras descartar mediante colposcopia-biopsia una lesión más avanzada, no necesariamente se deben tratar todas las mujeres con diagnóstico confirmado de CIN I. Es aconsejable un período de observación de 12 meses, para permitir su remisión espontánea, antes del tratamiento definitivo. Se podrá instaurar un tratamiento trófico, y en todo caso, se harán controles cito-colposcópicos cada 6 meses hasta los 2 años.

La conducta conservadora estará justificada en mujeres que no han completado su descendencia, por la posible morbilidad de los tratamiento de exéresis, sobre la fertilidad y el embarazo.

En este contexto, también debe informarse sobre los posibles cambios de conducta de la mujer dirigidos a modificar los cofactores de riesgo medioambientales que pueden mejorar el estado inmunológico, incluyendo el suprimir el hábito tabáquico y el alcohol, hacer ejercicio físico y recomendar el uso del preservativo.

El tratamiento expectante presenta la desventaja de que genera considerable ansiedad debido al frecuente seguimiento mediante citología y colposcopia a intervalos de 3-6 meses.

Criterios para orientar la conducta terapéutica en LSIL-CIN I

EDAD (años)	< 35	≥35
CITOLOGÍA-BIOPSIA	Concordante	Discordante
COLPOSCOPIA	Satisfactoria	Insatisfactoria
CAMBIOS COLPOSCÓPICOS	Menores	Mayores
EXTENSIÓN DE LA LESIÓN	Limitada	Extensa
LOCALIZACIÓN	Periférica	Central
ENDOCÉRVIX	Libre	Afectado
SEGUIMIENTO	Posible	Imposible
PERSISTENCIA>2 AÑOS	No	Sí

OBSERVACIÓN**TRATAMIENTO**

El análisis del ADN-HPV de alto riesgo a los 12 meses del seguimiento de CIN I no tratado tiene una elevada sensibilidad para predecir el desarrollo de CIN II/III. Si el ADN-HPV es negativo a los 12 meses, la paciente se remite de nuevo al programa de cribado, pero si es positivo se repetirá la colposcopia.

Cuando estas lesiones aparecen en mujeres con colposcopia insatisfactoria, estudio endocervical positivo, lesiones extensas o persistentes y, en general, en mujeres mayores de 40 años, deben tratarse mediante un procedimiento escisional.

- Tratamiento.

Los diferentes métodos de tratamiento, para las lesiones preinvasoras de cervix van a ser los siguientes, desde los más conservadores hasta la histerectomía.

1.- *Tratamientos destructivos locales (TDL)*

- * Diatermocoagulación
- * Termocoagulación
- * Criocoagulación

* Vaporización láser.

2.- *Tratamientos escisionales (TE)*

* Conización: con bisturí frío, láser CO₂ o asa diatérmica LEEP (loop electro-surgical excision procedure) o LLETZ (large loop escisión of transformation zone).

* Histerectomía.

El desarrollo, a partir de los años setenta, de la crioterapia, en los años ochenta del láser de CO₂ y, actualmente, desde los noventa, del asa diatérmica ha desplazado totalmente la conización con bisturí y la histerectomía, hasta entonces las técnicas de elección en el tratamiento de la CIN.

Los TDL son aquellos en los que se produce una destrucción del tejido ya sea mediante el frío (criocoagulación), la vaporización láser, la diatermo o la termocoagulación. Por lo tanto, una vez completado el tratamiento no se dispone de tejido alguno para remitir al patólogo.

Actualmente solo se tienen en cuenta las dos primeras considerando obsoletas los otros dos métodos de tratamiento.

Con independencia del tipo de TDL que se emplee, el principio básico debe ser siempre la capacidad de destruir el epitelio cervical anómalo que será reemplazado por epitelio pavimentoso normal.

Criocoagulación

Destruye la lesión mediante frío, está basado en la congelación del tejido entre -20 y -40 °C; puede emplearse sin anestesia. La congelación correcta es indicada por la observación de color blanco (el llamado efecto “bola de nieve”). La refrigeración puede aplicarse continuamente o en ciclos. Se aconseja la técnica cíclica 3'-5'-3'. La profundidad de destrucción estará en función del tiempo de aplicación aunque algunos autores afirman haber destruido hasta 10 mm de profundidad. Tiene la ventaja de que es rápida de aplicar, indolora y no deja secuelas que puedan repercutir sobre la fertilidad ni la evolución de gestaciones sucesivas. Las complicaciones son mínimas, como molestias urinarias, hidrorrea durante 2-3 semanas y raramente infección pélvica.

Láser de CO₂

Su acción biológica es térmica, volatilizando los tejidos. Puede destruirse el tejido deseado respetando los que rodean la lesión. Se utiliza bajo control colposcópico. Si la técnica se realiza de forma adecuada, el daño de los tejidos subyacentes es mínimo y no deja ninguna secuela ni interfiere en la fertilidad. El inconveniente del método es que es muy caro.

La principal ventaja del TE es la de permitir el estudio histológico de la pieza así como resolver los posibles errores de las microbiopsias.

Indicaciones para la conización:

- La lesión se extiende en el conducto endocervical, de modo que no puede llevarse a cabo una evaluación colposcópica de su extensión.
- La UEC no se visualiza por completo.
- La colposcopia sugiere posibles características invasivas o lesión glandular significativa.
- Legrado endocervical o microcolposcopia positivas.
- La citología sugiere una lesión glandular anómala.
- La citología repetida sugiere invasión sin confirmación colposcópica (la lesión puede localizarse por completo en el canal)

Los tratamientos destructivos sólo tienen indicación en el condiloma cervical o en la CIN I, siempre que se cumplan las siguientes condiciones: lesión pequeña totalmente visible, confirmada en un examen colposcópico valorable, y con ausencia de lesión endocervical verificada mediante legrado o citología con cepillado y asegurando su seguimiento. Con estos criterios, los resultados son semejantes con cualquiera de las técnicas, con tasas de curación del 90-96%

En lesiones extensas o de alto grado CIN II/III no se debe utilizar la electrocoagulación ni la crioterapia.

El tratamiento escisional es de elección en las mujeres con CIN II/III. Actualmente se realiza con preferencia mediante asa diatérmica con anestesia

local y de forma ambulatoria. Hay muy pocas indicaciones para realizar una conización clásica con bisturí en quirófano. Este tratamiento permite el estudio histológico exhaustivo y diagnostica un carcinoma oculto inicialmente invasivo en aproximadamente un 1 % de los casos. Las complicaciones son fundamentalmente hemorragia en un 3-4 % y estenosis cervicales hasta en 6%

Con el asa puede practicarse una exéresis simple de la zona de transformación (LLETZ) o una exéresis cónica, con doble escisión del exocervix y endocervix. Un cono diagnóstico se considerará terapéutico si reúne las siguientes condiciones:

- * Tamaño suficiente, en relación con el tamaño del cuello.
- * Márgenes exocervical, endocervical y profundos libres de lesión.
- * Legrado endocervical después del cono negativo.
- * Colposcopia, citología y determinación de VPH negativas en el control a los 6 meses.

En cuanto a la histerectomía, su indicación podemos decir que va a ser excepcional:

- Afectación de 2 ó 3 márgenes sin deseo gestacional.
- Imposibilidad de control.
- Enfermedad benigna asociada.
- Recidiva persistente tras tratamientos escisionales.

En cualquier caso, previamente se debe valorar exhaustivamente la vagina para descartar una VAIN.

El control de las pacientes tratadas de CIN II/III es una parte muy importante, y a menudo olvidada, del programa de prevención. El cáncer puede aparecer tanto si se usaron técnicas destructivas como de exéresis. Una paciente tratada por un CIN tiene un riesgo mayor de desarrollar un cáncer invasor que una mujer que no ha tenido un CIN. Diversos factores se han asociado a un mayor riesgo de persistencia o recurrencia lesional: el tamaño de la lesión, la afección de los márgenes quirúrgicos, la edad, el estado inmunológico y la persistencia de la infección por el VPH postratamiento.

Los objetivos del seguimiento postratamiento son: la detección de persistencia (enfermedad residual) y la detección de recurrencias (enfermedad “de novo”). La afectación de los márgenes del cono es la causa principal de enfermedad residual. Sin embargo no es sinónimo de ella; es decir, puede existir aparente afectación de los márgenes y no detectarse enfermedad residual y viceversa. Entendemos por enfermedad “de novo” cuando habiendo transcurrido un año tras el tratamiento, durante el cual se ha seguido un estricto control sin detectarse enfermedad residual, aparece ésta.

Se aconseja realizar el primer control en la misma unidad en la que se efectuó el tratamiento. Si los márgenes de la pieza de conización estaban libres de lesión se realizará a los 6 meses postratamiento, pero si estaban afectados, se adelantará a los 3 meses. Se practicará una citología, una colposcopia eventuales biopsias. Si la colposcopia no es valorable o los márgenes estaban afectados, se incluirá un estudio endocervical. El análisis del ADN-VPV se realizará a partir de los 6 meses.

Con todos los resultados negativos, y tras realizar una citología anual durante 2 años, se puede remitir a la paciente al programa de cribado habitual.

En las mujeres con ADN-VPV positivo con citología y colposcopia negativas se repetirá la citología y test ADN-HPV a los 6 meses. Si ambas pruebas son negativas, se remitirá de nuevo a la paciente al programa de cribado, y si cualquiera de ellas es positiva se realizará colposcopia. En presencia de LSIL en la citología y/o colposcopia-biopsia de CIN I, con estudio endocervical negativo, se planteará un tratamiento escisional o destructivo.

Si la citología es de HSIL y/o la colposcopia CIN II/III y/o el estudio endocervical es positivo, se indicará una reconización.

Presente y futuro: *vacunas*.

El desarrollo de las vacunas profilácticas frente al HPV, ya en el mercado, van a suponer un cambio en la prevalencia de lesiones cervicales, esperando una disminución drástica en la tasa de incidencia del cáncer cervical, lo que también va a obligar a rediseñar las estrategias de cribado, que nunca deberán de ser abandonadas.

Desde hace más de una década sabemos que también se están investigando las **vacunas terapéuticas** para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial y el cáncer cervical, capaces de estimular el sistema inmune para identificar y destruir las células infectadas por el HPV. Sin embargo, su desarrollo ha sido lento. No obstante, los resultados iniciales de los estudios en fase II para el tratamiento de la CIN II/III, comunicados en abril de 2006 por tres compañías parecen muy prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol. 2005; 32(Suppl 1):16-24.
2. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. MMWR 2006; 55 RR-11.
3. Cervicitis. Protocolo S.E.G.O. actualizado en 2001. Disponible en: <http://www.prosego.com>
4. Comino Delgado R, Cararach Tur M, Cortés Bordoy J, Dexeus Trias de Bes S, López García G, Puig-Tintoré LM, et al. Prevención del cáncer de cérvix uterino. En: Documentos de consenso de la SEGO 2006. Madrid: Meditex, 2007: 123-178.
5. Crioterapia y Electrocoagulación en Ginecología General. Protocolo S.E.G.O. actualizado en 1995. Disponible en: <http://www.prosego.com>
6. De la Fuente P. Patología tumoral del cuello uterino. En: Usandizaga Beguiristáin JA, De la Fuente Pérez P. Tratado de Obstetricia y Ginecología. Vol. 2. 2ª ed. Madrid. Mc Graw-Hill Interamericana; 2005. p. 345-384.
7. De Palo G, Chanen W, Dexeus S. Cuello uterino. En: De Palo G, Chanen W, Dexeus S, Eds. Patología y tratamiento del tracto genital inferior. Barcelona: Masson; 2000. p. 1-142.
8. Infecciones por Papilomavirus y otras Viriasis Genitales. Protocolo S.E.G.O. actualizado en 2001. Disponible en: <http://www.prosego.com>

9. Lesiones preinvasoras del cuello uterino. Tratamiento. Protocolo S.E.G.O. actualizado en 2001. Disponible en: <http://www.prosego.com>
10. Martínez Escoriza JC. Lesiones precursoras del cáncer ginecológico: cérvix. Prog Obstet Gynecol 2007; 50 (Supl 1): 57-64.
11. Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsague X, Torné A, Ordi J, De Sanjosé S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del Papiloma Humano. Prog Obstet Gynecol. 2006; 49 (Supl 2): 5-62.
12. Sancho-Miñano J, Torres LM. HPV. Protocolos de Ginecología HVN. 2003.
13. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. ACS Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. CA Cancer J Clin. 2002; 52(6): 342-362.
14. Torres García LM. Problemática clínica y social asociada a las vacunas HPV. XI Curso de Actualización en Obstetricia y Ginecología. CD-ROM. Granada: Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. 2007.
15. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. N Engl J Med. 2006; 354(25): 2645-54.