



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION
NACIONAL PETROLEOS MEXICANOS

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE :
E S P E C I A L I D A D E N :
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :

DR. SAMUEL VENANCIO SALAZAR GARCIA

ASESOR: DR: VICTOR MANUEL VAZQUEZ ZARATE
TITULAR DEL CURSO

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



**TESIS CON
FALLA DE CUBRIR**

FEBRERO 1989

COORDINADORA
DE ENSEÑANZA
★ FEB. 8 1989 ★
HOSPITAL CENTRAL



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE	PAGS.
INTRODUCCION.....	1
HISTORIA.....	2
ETIOPATOGENEA.....	4
CLASIFICACION.....	10
EVOLUCION.....	11
HISTORIA NATURAL.....	13
DIAGNOSTICO.....	16
MATERIAL Y METODOS.....	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSION.....	29
CONCLUSION.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	38

INTRODUCCION.

Dados los avances en el conocimiento del comportamiento de varias neoplasias en la actualidad, el carcinoma del cuello uterino, ha sido el más estudiado por la facilidad que éste ofrece, y todos los cambios que se producen a corto y largo plazo, pueden seguirse muy de cerca.

Uno de los hallazgos importantes, es que la primera lesión ó lesión inicial, es la constancia de su origen en la unión escamo-cilíndrica, y todos los cambios que ésta sufre a través de la vida de la mujer, ya sea considerada como fisiológica ó patológica como se estudiará más detalladamente después.

La reintroducción del procedimiento colposcópico ha ocasionado un auge en el diagnóstico y manejo conservador en ésta patología. Sin embargo, aún se encuentra en fase de investigación clínica, existiendo controversias de los resultados y de la eficacia del mismo.

Es por ésta razón que el presente trabajo pretende explicar los conceptos actuales sobre el diagnóstico, comportamiento y manejo de ésta patología propia de la mujer, quedando expuesto a nuevos cambios de acuerdo a la innovaciones inherentes e inevitables que la Medicina da.

HISTORIA.

Durante las últimas décadas ha evolucionado el concepto de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Se trata de una serie ininterrumpida de cambios preinvasores que tienen un origen en el epitelio escamoso de la zona de transformación. (1,2). Con esta nueva concepción del espectro total de la neoplasia cervical, ha surgido un tratamiento más coherente de estas lesiones.

Cuando fueron observados por primera vez cambios malignos intraepiteliales (Rubine en 1910, en su descripción de tres "Carcinomas incipientes del cuello"), algunos investigadores creyeron que esta asociación reflejaba una extensión intraepitelial de la lesión invasora y por ende un modo de diseminación de la enfermedad. Otros pensaron que tales cambios representaban una reacción a la presencia de carcinoma. Sin embargo, estudios retrospectivos pronto indicaron que el carcinoma in situ (CIS) precedió en algunos casos en varios años al carcinoma invasor del cuello uterino.(3).

Después de aceptar la existencia de una lesión preinvasora, el problema al cual se enfrentaron ginecólogos y patólogos fué la forma de diagnosticar la lesión y en 1925 Hinselmann describió el primer colposcopio, aparato que, en su opinión permitía al clínico observar al cáncer en su etapa incipiente, sea en forma de una pequeña úlcera ó una lesión exofítica pequeña no visible a simple vista (4,5)

Schiller en 1929 hizo una contribución importante al diagnóstico temprano de estas lesiones. Apreció que el carcinoma escamoso del cuello uterino carecía, como dato notable, de grandes cantidades de glucógeno, en tanto que lo tenía en abundancia el epitelio

escamoso normal. Como resultado de ésta observación describió la "Prueba de Schiller con aplicación al yodo". Con el advenimiento del frotis de Papanicolaou en 1943, fué posible descubrir la existencia del CIS, antes de la cirugía, así como atipias celulares que recordaban al CIS, pero no lo suficientemente graves para basar en las mismas el diagnóstico. Estas atipias fueron llamadas displasia por los histopatólogos.

La mayor parte de los estudios en las décadas de los 50 y 60, concluyeron que las displasias diagnosticadas por frotis de Papanicolaou y confirmadas por biopsia de sacabocados ó por conización cervical podían progresar ó regresar, y que la probabilidad de progresión aumentaba con la gravedad de la displasia.

En forma gradual se fueron acumulando pruebas en apoyo de la hipótesis según la cual la displasia moderada, grave y el CIS representaban el mismo proceso morboso, y que el carcinoma invasor era precedido en la mayoría de los casos de displasia ó CIS (6).

Datos epidemiológicos confirmaron ésta impresión, ya que la displasia, el CIS y el Ca. invasor, ocurrieron todos en una población similar de mujeres sexualmente activas, con gestaciones múltiples, primer embarazo y primer matrimonio a edad temprana y compañeros sexuales múltiples. (5).

ETIOPATOGENIA

El cérvix uterino humano posee ciertas características únicas que lo hacen un sistema favorable para la investigación del carcinoma cervical humano: 1) La prevalencia de la neoplasia cervical es relativamente alta, asegurando de esta manera un abundante material de experimentación; 2) Las lesiones pueden ser detectadas con facilidad por citología exfoliativa y su naturaleza puede ser exactamente predicha; 3) La localización de las lesiones puede ser delimitada con instrumentos ópticos diseñados para examen cervical; 4) las lesiones pueden ser estudiadas y manipuladas por largos períodos con mínimo daño a las pacientes y 5) Las células epiteliales cervicales normales y neoplásicas pueden ser cultivadas in vitro en forma pura y en grandes cantidades permitiendo la comparación de sus características bioquímicas y su conducta celular.

La evidencia teórica demuestra que los precursores del cáncer cervical forman un evento continuo sin subdivisiones identificables, en el cual un estudio de la enfermedad se funde imperceptiblemente con el siguiente. Más aún no ha sido posible identificar objetivamente dos enfermedades separadas: displasia y carcinoma in situ. El término genérico CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia) fué propuesto por Richart para designar éste espectro de la enfermedad.

En términos generales, cabe considerar al origen del cáncer como una interacción entre el carcinógeno y la célula "blanco" en la que actúa. Los estudios sobre ambos temas han relacionado los

dos aspectos anteriores con el problema del cáncer cervicouterino; en primer lugar, la identificación del carcinógeno, y en segundo, la identidad de la región cervical "en peligro".

En la identificación de los carcinógenos, se han mencionado en el actualidad cuando menos tres microorganismos: Chlamydia --- trachomatis, los virus del herpes genital, y los del papiloma ó verrugi. (7)

La teoría viral de la carcinogénesis parte de la idea de que los genes virales ó sus componentes de ácido nucléico se integran y mezclan con los de la célula huésped, y en alguna forma la alteran para producir aberraciones en el control del crecimiento. (8).

Otro de los factores carcinógenos encontrados fué las proteínas de los espermatozoides, encontrándose a la protamina del espermatozoide el ser componente de las etapas iniciales de la transformación de las células cervicales, y su acción en alguna forma parece relacionarse con la presencia del virus en las mismas etapas. (9)

En relación a la región cervical "en peligro", está bien demostrado que el sitio de predilección para la aparición del NIC, es la Unión Escamo Columnar (UEC), y su patrón de crecimiento es compatible con la ausencia de un factor difusible (chalone epidérmico), el cual es una glucoproteína con peso molecular de 40,000, soluble en agua, inhibidor de la mitosis y tejido-específico. De aquí surgió la teoría de Carcinogénesis: la tendencia natural de los tejidos con actividad mitótica es hacia la proliferación, pero la presencia de un inhibidor mitótico es el que permite la regulación de la división celular y la maduración funcional. En la ausencia de éste inhibidor se incrementa el porcentaje de divisiones mitóticas, declina

la maduración celular y el tamaño de la población celular inmadura se incrementa, a menos que los mecanismos de retroalimentación negativos nuevamente los regulen.

El factor difusible en el epitelio cervical (chalone) regula la mitosis y la diferenciación celular. Cuando existe NIC las células no responden al chalone ó son incapaces de producir esta sustancia. El incremento de la masa celular neoplásica es determinada abruptamente en la UEC original debido a la producción de chalone por las células escamosas normales. Sin embargo, la lesión progresa -- con facilidad en la UEC fisiológica, ya que las células del epitelio columnar del endocérnix no producen chalone específico de las células escamosas, consecuentemente la lesión se extiende hacia el canal endocervical. (10).

Se ha preservado el concepto que el epitelio cilíndrico ó columnar que se encuentra sobre el ectocérnix durante el desarrollo fetal en aproximadamente en el 70% de los fetos, está expuesto al medio vaginal, y después de la pubertad por cambio del pH de un estado alcalino a uno ácido, puede desarrollar metaplasia plana, ésta puede ser fisiológica ó atípica. Se esquematiza en la Fig.1. (11)

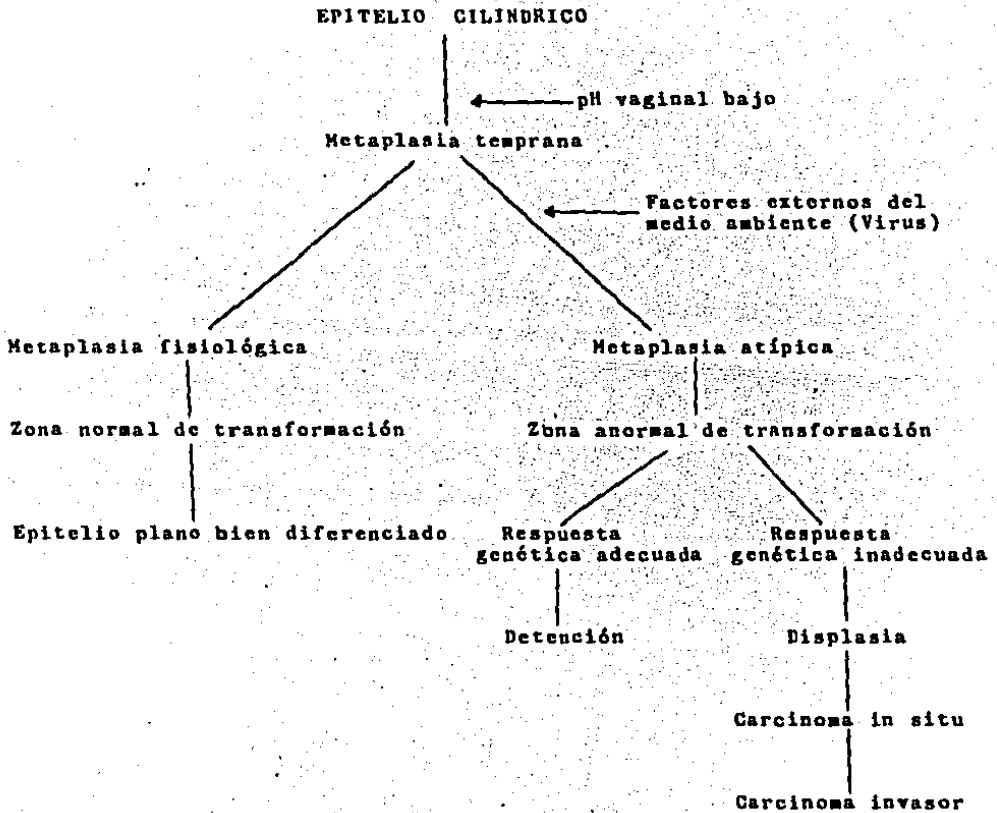


Fig. 1.- Esquema de las posibles vías de transformación metaplásica a partir de células cilíndricas.

Cuando una célula recibe un "estímulo" carcinogénico, posee resistencia a los mecanismos de control celulares normales, particularmente al factor difusible y su progenie poseerá una resistencia similar o una relativa no-reactividad. El destino de las células transformadas del balance entre la capacidad del chalone normal para vencer a las nuevas células resistentes ó no-reactivas y su potencial de crecimiento. En el inicio del crecimiento es posible que los mecanismos de control normales puedan vencer la falta de respuesta presente en éstas células neoplásicas forzando su maduración normal ó conduciéndolas a la exfoliación. Con las divisiones celulares se incrementa el tamaño de la clona neoplásica y cada vez será más difícil su control normal y las células superficiales de la nueva clona no producirán cantidades normales de chalone y/o no responderán, resultando un proceso circular. Así al aumentar el tamaño de la lesión disminuirá la probabilidad de su erradicación por los mecanismos de control normales.

El promedio de recambio celular se incrementa logarítmicamente con el incremento de la severidad del NIC, observándose gran cantidad de figuras mitóticas anormales con alteración en el tiempo requerido para las fases mitóticas. El CIS es la lesión con el tiempo de recambio más rápida descrita para cualquier tejido.

Es atractiva la hipótesis de que los cambios en una población celular representan eventos al azar como resultado de un "estímulo" carcinogénico ó como resultado de una selección natural en una población heterogénea genéticamente, bajo esas circunstancias la clona ó clonas que son capaces de producir Ca. invasor, tendrá más

posibilidades de ser seleccionadas de una gran población con división rápida que de una pequeña población con un tiempo de generación lenta. De ésta manera el mayor efecto de la ausencia del challenge epidérmico y/o su no respuesta en la progresión del NIC puede ser determinado por el tamaño de la lesión, su tiempo de generación su compartimiento mitótico y finalmente influyendo a la población celular en la cual la selección natural puede ocurrir.

CLASIFICACION

Algunos citólogos, con la venia de la Organización Mundial de la Salud (Riottton y Christopherson, 1973), usan el término de displasia en sus frotis, denotando displasia leve cuando sólo el tercio más bajo del epitelio está substituido por células indiferenciadas inmaduras con mitosis frecuentes, displasia moderada cuando el tercio medio se encuentra afectado y displasia severa cuando se afecta el tercio superior del epitelio, pero aún es posible identificar alguna maduración en la superficie. Richart utilizó las siglas NIC I, II y III, para denotar displasia leve: NIC I, displasia moderada: NIC II, y displasia severa y/ó carcinoma in situ: NIC III. Para el NIC I no más del 10% de las células anormales son del tipo basal, para el NIC II 10 al 20% de las células atípicas son de tipo basal y para el NIC III 30% ó más son anormales.

En la actualidad se está empleando más el término de discariosis ya que el término denota literalmente las anomalías del núcleo describiendo a las células con características cancerosas en el núcleo (mayor proporción núcleo-citoplasma, y diferenciación citoplásmica inmadura) y no a la hiperplasia ó la inflamación. Así tenemos los terminos: discariosis mínima (o displasia leve ó NIC I), discariosis moderada (o displasia moderada o NIC II), discariosis intensa (o displasia severa y carcinoma in situ o NIC III), y células malignas (o cáncer invasor). Hay que señalar que cuando la discariosis es grave o las células reciben el nombre de maligna habrá que reconocer las limitaciones del método citológico y habrá que obtener una corroboración histológica para saber si se trata de un carcinoma intraepitelial, microinvasor ó invasor. La in -

tegridad del epitelio solo se podrá corroborar por biopsia y estudio histopatológico. (12).

EVOLUCION.

El NIC es un evento continuo y su progresión es una serie de eventos al azar en los cuales no existe memoria, comportándose clínicamente como un proceso continuo cuando se observan pacientes individuales o cuando son analizadas estadísticamente grandes poblaciones. El promedio de progresión no es uniforme, siendo más rápido en los estadios tardíos que en los iniciales. El NIC I progresará al siguiente estadio en el 50 a 60 % de los casos durante un período de 10 años, mientras que el NIC III progresará a Ca. invasor en el 80 a 90 % de las pacientes. Considerando el evento completo la progresión del NIC I a Ca invasor ocurrirá en el 50% de una población estudiada en un lapso de 10 años. Sin embargo, ha sido imposible para cualquier investigador y utilizando cualquier técnica poder predecir cuales pacientes de una población determinada permanecerán estáticas o cuales progresarán. Aún con el conocimiento del comportamiento previo de una lesión es imposible predecir su comportamiento futuro. (13).

Aunque el curso de un caso individual es impredecible, es indeseable clínicamente dejar evolucionar espontáneamente un paciente con NIC, a menos que forme parte de un protocolo de investigación clínica. En el único estudio a largo plazo de pacientes intencionalmente no tratadas con lesiones precursoras supuestas, se informó que 25 de 34 presentaron Ca. invasor en término de 21 años y tres en menos de dos años.

El tiempo aproximado para evolucionar de displasia leve a CIS es de 85 meses, de displasia moderada a CIS 38 meses, de displasia severa a CIS de 12 meses y de 44 meses para todas las displasias tomadas en conjunto. Por lo anterior la evolución promedio del NIC es de aproximadamente 10 años antes de convertirse en Ca. invasor.

La edad de presentación ha disminuido presentándose en un 22% de los casos en pacientes entre 15 y 21 años. Edad promedio para aparición del CIS ha disminuido desde aproximadamente 40 años a 28 edad, durante la última década.(6).

HISTORIA NATURAL.

El NIC se encuentra en la zona de transformación (ZT) del exocervix, la cual es el área en la que ocurre la metaplasia - escamosa y se extiende desde la Unidad Escamo Columnar (UEC) - original (borde entre el epitelio escamoso original y el epitelio metaplásico) hasta la UEC fisiológica (borde entre el epitelio cilíndrico normal). Figura 2.

METAPLASIA ESCAMOSA

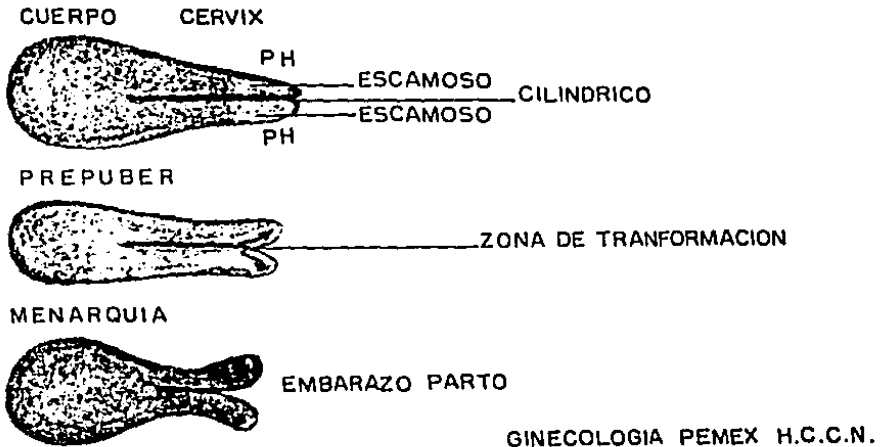


Figura 2.- METAPLASIA ESCAMOSA.

El NIC se inicia en la UEC en epitelio de la ET, el cual esta contiguo al epitelio natural del exocérvix. Los bordes de la lesión del NIC son nítidos, redondeados y bien limitados en su unión con el epitelio escamoso; sin embargo, en su unión con el epitelio columnar su borde es irregular y poco limitado, por la ausencia del chalone epidérmico en el epitelio columnar. Por el contrario la presencia de ésta substancia detendrá abruptamente su crecimiento en la UEC original. Esta observación es importante clínicamente, ya que puede ser anticipado que en ausencia de Ca. invasor, la lesión intraepitelial permanecerá en la ET y no transgredirá la UEC original para comprometer el epitelio escamoso original.

Una vez establecida, la lesión intraepitelial se extiende dentro de la ET por un reemplazamiento gradual del epitelio escamoso normal adyacente y dentro del canal endocervical por un mecanismo similar, sin ocasionar la transformación neoplásica de las células adyacentes. En el borde de la UEC fisiológica la extensión de la lesión puede comprometer la longitud completa del canal endocervical y aún extenderse en la cavidad endometrial.

Existe un gradiente de un NIC bien diferenciado en la UEC original, a un NIC poco diferenciado en la UEC fisiológica, hasta llegar a un NIC completamente diferenciado en el endocérvix. Por lo tanto con el paso del tiempo la lesión gradualmente es más diferenciada y de mayor tamaño.

Aunque es válida la teoría de los campos celulares multifocales en las carcinogénesis del tracto genital inferior, en infre -

crente la multifocalidad en el epitelio del exocérvix. Es obvio que la paciente con NIC tiene mayor riesgo de desarrollar neoplasia vaginal ó vulvar y que en cada uno de estos sitios las lesiones tienden a ser multifocales. Sin embargo, en el cérvix, la lesión es unifocal y en la mayoría de los casos de origen unicelular. La observación del origen unicelular del NIC tiene un alto significado clínico, concluyéndose que la remoción ó la destrucción total de la lesión producirá curación. Por lo anterior las recurrencias del NIC son excepcionales en las pacientes que se han removido completamente la lesión y la ET se ha destruido y se ha reemplazado por epitelio escamoso de regeneración normal.

No siempre el grado del NIC se correlaciona con la extensión geográfica de la lesión, ya que en NIC III puede ser un foco pequeño y un NIC I muy extenso. La efectividad del tratamiento se correlaciona principalmente con la extensión geográfica, las lesiones pequeñas tienen un mayor porcentaje de curación, sin considerar su graduación histológica, mientras que las lesiones extensas son más difíciles de erradicar, independientemente de su graduación histológica. En ausencia de Ca. Invasor, la extensión geográfica es el mejor predictor de respuesta terapéutica conservadora adecuada que el diagnóstico histológico. La determinación de la extensión geográfica, sin embargo, requiere la evaluación individual del cérvix de cada paciente y la instalación de un protocolo terapéutico apropiado para el tamaño de la lesión y su distribución. Es por este que la colposcopia permite manejar a una paciente y a una lesión determinada. (14).

DIAGNOSTICO.

EXAMENES DE SELECCION. CITOLOGIA VAGINAL.

El exámen de detección para el NIC se obtiene principalmente por el uso amplio del frotis de Pap. El primer resultado de los programas de selección del Ca. cervical es el aumento notable en el diagnóstico de lesiones precursoras, aumento de los Ca. invasores - en etapa temprana, disminución ulterior en la frecuencia de Ca. invasor y solamente muchos años después disminución de la mortalidad. (15).

Si un frotis inicial de Pap. resulta negativo, en un porcentaje importante de tales pacientes se obtendrá frotis positivo en término de 12 meses, lo cual es debido en parte a la aparición de nuevas lesiones y en parte a frotis de Pa. negativos falsos, por defectos en la selección de las muestras. Después de tres frotis negativos con intervalos de seis meses disminuyen notablemente las posibilidades de obtener un frotis positivo subsiguiente, pudiendo entences disminuirse la frecuencia entre los exámenes.

El frotis de Pap. se prepara de una muestra de células tomadas de la porción inferior del aparato genital y contiene aportaciones importantes del cuello uterino, vagina y región endocervical, con poblaciones menores de células de cavidad endometrial, y a veces células del ovario, trompas de falopio, cavidad peritoneal, vulva e incluso de vejiga. La finalidad del exámen es descubrir células neoplásicas en el embalse grande de células normales. La frecuencia de error depende de lo siguiente: sitio de la obtención, que también se tome la muestra, que tan bien se conserve y prepa -

re y de la calidad de la interpretación. La muestra óptima es una combinación de material obtenido por aspiración del orificio externo del útero y raspado, preparados en dos porta-objetos ó en uno sólo. Esta combinación brinda cifra de resultados negativos - falsos de 5 a 10%. La cifra de resultados negativos falsos es mínima cuando la muestra incluye material endocervical. La utilización del hisopo no es el mejor método para obtención de la muestra.

PROCEDIMIENTO COLPOSCOPICO.

La colposcopia fué descrita por primera vez por Hinselman en 1925, pero transcurrieron más de 20 años para ser adoptada por los anglosajones. Durante los últimos años en Estados Unidos la reintroducción de la colposcopia ha permitido diagnosticar el NIC en forma eficaz y precisa. Por lo tanto, la paciente con frois - de Pap anormal se somete a exámen colpscópico.

El colposcopio es un microscopio binocular de poca potencia que permite la visión estereoscópica del cuello uterino en ampli-ficaciones de x6 a x40. Al interponer un filtro verde durante la observación del cuello uterino, se incrementa el contraste, pues el rojo parece negro y facilita el exámen de los capilares sube - piteliales. Se han descrito dos técnicas de colposcopia, la clási ca ó "extendida " y la técnica con solución salina.

Colposcopia clásica extendida: éste fué el método recomendado por la escuela alemana en el cual se humedecía el cuello en primer lugar con solución de ácido acético al 3% y después se aplicaba la solución de Schiller yodada. Por medio de un hisopo se aplica una solución de ácido acético al 3% al cuello uterino, durante 5 segun des se conserva el hisopo contra el cuello, lapso después del cual es relativamente fácil eliminar la mayor parte del moco residual

y posteriormente aplicación de la solución de Schiller yodada. Esta técnica tiene el inconveniente de alterar la trama vascular e interfiere con la interpretación de la arquitectura capilar. De ahí pues la utilidad de la técnica con solución salina.

Técnica con solución salina: durante el exámen la superficie del cuello tiende a opacarse por la desecación, pero la aplicación de la solución salina fisiológica le restituirá su traslucidez y con el empleo de un filtro verde, permite estudiar lo siguiente:

- 1) Trama vascular.
- 2) Distancia intercapilar.
- 3) Tono cromático en relación con el tejido normal vecino.
- 4) Patrón de la superficie.
- 5) Límites entre diferentes zonas.

En contraste con el colposcopio, el colpomicroscopio es de particular utilidad para un mejor entendimiento de las displasia como una entidad potencialmente maligna. (16). Pero para la visualización del patrón vascular y los cambios de la arquitectura tisular, las ventajas son para el colposcopio. Además la aplicación clínica para la colpomicroscopia es dudosa. Sin embargo, cada variación de estos procedimientos básicos realzan el entendimiento y la exactitud con el diagnóstico del NIC.

Terminología colposcópica: la American Society for Colposcopy and Colpomicroscopy adoptó la terminología presentada a continuación, la cual ha sido aceptada por la FIGO (4).

FATOS COLPOSCOPICOS NORMALES:

- 1.- Epitelio escamoso original epitelio, liso, sonrosado y sin características específicas, que se encuentra en cuello uterino y vagina. No se identifican residuos de epi-

tello cilíndrico como epitelio secretor de moco, hendiduras ó quiste de Naboth.

- 2.- Epitelio cilíndrico: epitelio de una sola capa de células altas y productoras de moco, que se extiende hacia el endocérvis desde el epitelio escamoso original con epitelio metaplásico. El área cubierta con epitelio cilíndrico tiene superficie irregular con papilas largas de estroma y hendiduras profundas. Después de la prueba de ácido acético este epitelio tiene un aspecto típico de uvas. El epitelio cilíndrico puede existir en la entrada del cuello uterino ó extenderse incluso a la vagina.
- 3.- Zona de transformación: área entre el epitelio escamoso original y el epitelio cilíndrico, en el cual se identifica epitelio metaplásico con grados variables de maduración. Los componentes de la ZT suelen incluir islotes de epitelio cilíndrico rodeados por epitelio escamoso metaplásico, "aberturas glandulares" y quistes de Naboth. En la ZT normal no hay datos colposcópicos que sugieran NIC.

DATOS COLPOSCÓPICOS ANORMALES.

- 1.- Zona atípica de transformación: zona de transformación en la que hay datos sugestivos de neoplasia cervical:
 - a) Epitelio blanco: lesión focal vista después de la prueba de ácido acético. El epitelio blanco es un fenómeno transitorio visto en el área de densidad nuclear aumentada.

- b) Puntilleo: lesión focal con un patrón vascular punteado producido por asas capilares en papilas del estroma. Los cambios vasculares resultan de manera precisa contra el epitelio normal.
- c) Mosaico: Lesión focal en la cual el tejido tiene un patrón de mosaico. Los campos del mosaico están separados por bordes enrojecidos.
- d) Hiperqueratosis: patrón focal en el cual existe paraqueratosis y que aparece como una placa blanca elevada. Esta placa blanquecina se identifica antes de la aplicación del ácido acético. A veces la hiperqueratosis se puede identificar fuera de la ZT. Anteriormente se denominaba leucoplasia.
- e) Vasos sanguíneos anormales: patrón focal en el cual el patrón vascular no aparecen como comas, capilares en sacacorchos ó fromas en "espagueti" que corren paralelamente a la superficie.

- 2.- Sospecha de cáncer invasor; cáncer invasor manifiesto no evidente durante la exploración clínica.

DATOS COLPOSCOPICOS INSATISFACTORIOS:

- 1.- Casos en los que no puede verse la UEC: se considera una colposcopia como satisfactoria cuando son cubiertas los siguientes criterios: visualización completa de la UEC, valoración total de la extensión de la lesión y localización del punto anormal para la biopsia. La colposcopia se considera completamente valorada si además de ser satisfactoria el legrado endocervical (LEC) es negativo,

el Pap tiene la misma graduación que la histología y se descarta Ca. invasor.

Una colposcopia es re satisfactoria cuando no se valore por completo la UEC, el LEC revele tejido neoplásico é el frotis de Pap muestre más alto grado de neoplasia que la pieza histológica

OTROS DATOS COLPOSCOPICOS:

- 1.- Cervicovaginitis: patrón difuso de hiperhemia en el cual los vasos sanguíneos aparecerán con un patrón de punteado semejante al patrón vascular de la puntuación.
- 2.- Erosión verdadera: área denudada de epitelio a menudo - por traumatismo.
- 3.- Epitelio atrófico: epitelio escamoso privado de estrógenos. en el cual el patrón vascular se identifica con más facilidad por la delgadez relativa del epitelio escamoso suprayacente.
- 4.- Condilomas, papilomas: lesiones exofíticas que podrían estar dentro é fuera de la ZT.

Graduación colposcópica; Se consideran los siguientes patrones en el diagnóstico colposcópico:

- 1.- Patrón vascular.
- 2.- Distancia intercapilar.
- 3.- Tono de la coloración.
- 4.- Patrón de superficie.
- 5.- Limite del borde de la lesión con el tejido adyacente.

Coppleson gradúa la zona de transformación en relación a las características de la superficie clasificándola en:

Grado I. epitelio plano con patrón de puntilleo y mosaico regular, con vasos sanguíneos epiteliales de calibre fino.

GRADO II. epitelio plano, usualmente blanco con un patrón de mosaico y puntilleo irregular y/o vasos con calibre grueso.

GRADO III. Epitelio blanco con un patrón irregular, vasos sanguíneos con calibre grueso ó en forma de coma, y/o contorno de la superficie irregular. El grado I corresponde a displasia leve, el grado II a displasia severa ó CIS. y el grado III a CIS ó Ca. microinvasor.

La clasificación colposcópica de acuerdo al Segundo Congreso Mundial de la Cervical Pathology and Colposcopy (4) que es una combinación de los criterios de Coppleson, Kolstad y Staff indica: Grado I presencia de mínimo epitelio blanco y cambios menores. Grado II contorno de la superficie irregular y epitelio blanco grueso, con límites bien marcados. Grado III contorno de superficie muy irregular, con límites bien definidos, variación notable de la distancia intercapilar, con áreas de mosaico y puntilleo.

En ambas clasificaciones se encuentran discrepancias reales entre el diagnóstico histológico y colposcópico, aunque se observa buena correlación en la mayoría de los casos.

Suginori indica la triada colposcópica de puntilleo, mosaico y epitelio blanco como sugestivos de displasia ó CIS. El epitelio blanco y los límites bien marcados de la ZTA son un reflejo de atipia celular. La alteración del epitelio y del estroma se correla -

cionan con una superficie irregular y alteraciones de la vascularidad. El epitelio blanco delgado es más indicativo de displasia, el epitelio blanco engrosado es más consistente con CIS ó lesiones más severas. La superficie es lisa en el 84% de las displasias.

Los límites de la lesión en las displasias son pocas marcadas y no hay diferencia de altura entre la lesión y el epitelio normal.

El valor de la colposcopia en la evaluación de pacientes con citología anormal ha sido confirmada por varios investigadores (17).

El uso simultáneo de la citología y colposcopia proporciona mayor exactitud diagnóstica, ya que el uso de ambas técnicas tiene 95% de eficacia, mientras que se logra tan solo de 90 a 92% cuando se emplean individualmente.

Si se dispone de colposcopia en la mayoría de los casos puede valorarse el sitio exacto de la lesión y su extensión completa y descartar la presencia de Ca. invasor.

Legrado endocervical: el LEC es parte integral del examen colposcópico en pacientes con Pap anormal. Algunos consideran este procedimiento innecesario en las colposcopias satisfactorias, ya que no disminuye la seguridad diagnóstica, no así en las colposcopias insatisfactorias. El uso rutinario del LEC tiene 11% de falsas positivas y 40% de falsas negativas.

Biopsia por sacabocado: en la biopsia indirecta por sacabocado escapan a la observación del 10 a 35% de las lesiones de NIC. El uso de la prueba de Schiller aumenta la exactitud diagnóstica de la biopsia sin embargo, de 10 a 15% de los cervix dan prueba positiva falsa. La biopsia dirigida por colposcopia ha sido ampliamente usada, siendo diez veces más exacta que la biopsia al azar, con una seguridad diagnóstica del 99.7%. En ocasiones puede eliminar completamente la lesión y curar completamente a la paciente.

Conización: No es conveniente efectuar conización cervical antes de la valoración minuciosa del cuello uterino por inspección directa y examen colposcópico con biopsias dirigida y LEC, ya que la resección incompleta de un proceso profundamente invasor complica sin necesidad la terapéutica subsiguiente y puede disminuir en forma manifiesta la supervivencia antes de cualquier forma de tratamiento. Además la conización no dirigida por colposcopia puede dejar lesión residual en 10 al 50% de los casos. (18).

Es posible reducir el número de conizaciones diagnósticas en más del 90% de los casos con citología anormal con el uso apropiado de la colposcopia, LEC y biopsia dirigida, evitando de esta manera las complicaciones que incluyen riesgos de anestesia general, hemorragia, reacciones por transfusión, infección pélvica, estenosis e incompetencia cervical, las cuales aumentan proporcionalmente con la magnitud de la conización.

El cono diagnóstico tiene como objetivo primario descartar invasión, sólo después de comprobar histológicamente la ausencia de la misma y de la lesión residual (bordes quirúrgicos libres) se puede considerar el cono como terapéutico. La conización dirigida colposcópicamente debe extirpar la zona de lesión con un margen mayor de 5 mm. de tejido normal.

Las indicaciones para un cono diagnóstico son: 1) Colposcopia insatisfactoria. 2) LEC positivo. 3) Discrepancia entre la graduación citológica. colposcópica-histológica. 4) Microinvación. Es útil un cono terapéutico en las siguientes circunstancias:

1) Paciente reglignete. 2) Lesión muy extensa. 3) Extensión glandular, 4) Lesión persistente. 5) Lesión recidivante. con la colposcopia la frecuencia del cono diagnóstico es de 5.6 a 7% y del cono terapéutico del 11%. Por lo tanto se reduce el número de conos terapéuticos en el 89%.

Histerectomía: las indicaciones para histerectomía en los casos de NIC son: 1) Bordes del cono positivos para NIC. 2) NIC recurrente después del cono. 3) Esterilización. 4) Enfermedad ginecológica y 5) Cáncerofobia.

MATERIAL Y METODOS.

En el lapso del 1º de Septiembre de 1987 al 31 de Agosto de 1989, se revisaron 14,443 frotis de papanicolaou en el Hospital Central Norte de Concentración Nacional PEMEX. Se encontraron 65 frotis anormales (0.45%), reportados desde Negativos III hasta Positivos V.

De los 65, sólo se encontraron 33 expedientes clínicos disponibles. Todas éstas pacientes tenían el diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), que correspondían desde displasias severas hasta carcinoma "in situ".

Se estudió edad de presentación, menarca, inicio de vida sexual activa, N° de embarazos, N° de partos, métodos anticonceptivos más usados, N° de compañeros sexuales y el manejo, control y seguimiento de éstas pacientes.

RESULTADOS.

De las variantes estudiadas, se encontró que la edad de presentación oscilaba desde los 25 años hasta los 65 años, con una edad de presentación mayor incidencia a los 40 años.

La menarca entre los 11 años hasta los 17 años, con una mayor incidencia a los 13 años.

Inicio de vida sexual activa de los 14 años hasta los 38 años, con una mayor incidencia a los 17 años.

Nº de embarazos de 1 a 15 embarazos, con una mayor incidencia con 3 embarazos.

Nº de partos de ninguno a 12 partes, con una mayor incidencia con 2 partes.

De los métodos anticonceptivos más utilizados, se encontró predominando el uso de anovulatorios orales.

Nº de compañeros sexuales de 1 a 3, con una mayor incidencia de 2 compañeros sexuales, y todos ellos ninguno circuncidado.

Del manejo y control de éstas pacientes, fué muy controversial. De las 33 pacientes estudiadas, sólo acudieron a tratamiento 19 pacientes (57.5%). 15 pacientes (78.9%) se reportaron frotis de papanicolaou Negativo III y las otras 4 pacientes (21.15) se reportaron con frotis de papanicolaou Positivo V.

De las 15 pacientes con frotis Negativo III, 4 se les efectuó histerectomía total abdominal, como tratamiento definitivo. A las otras 11 pacientes, se les dió manejo conservador, tomándoseles solamente a 8 de éstas 11 cultivos de secreción vaginal. A todas se les dió tratamiento local. 10 de 11 pacientes regresaron al mes del tratamiento, con control de papanicolaou, reportados todos como Ne-

gativo II (70%), dandolseles la indicación que acudieran a control con papanicolaou cada 6 meses. La otra paciente no regresó a control.

De las restantes 4 pacientes (21.1%) reportadas con frotis Positivo V, en todas con diagnóstico por biopsia de carcinoma "in situ", 3 se manejaron con radioterapia externa y la otra paciente no volvió a acudir.

DISCUSION

Revisando estadísticas internacionales y nacionales encontramos en los Estados Unidos de América, han reportado frecuencias que oscilan desde el 1.2 hasta el 3.8% para el NIC, con una frecuencia máxima en el grupo de edades comprendido entre los 25-35 años.

Revisando trabajos similares al nuestro de otras Instituciones nacionales, encontramos que por el tipo de trabajo y reporte de los resultados, pudimos hacer un análisis comparativo con lo reportado por el Hospital de Gineco-obstetricia N° 4 del IMSS.

Reportaron en el lapso de un año, una cantidad total de frotis de 13,745, contra 14,443 de nuestra Institución.

La frecuencia con que ellos reportaron frotis anormales que ameritaron estudios y manejo fué del 3%, contra el 0.45% nuestro.

La edad de mayor índice en la presentación del NIC fué a los 38 años para ellos. Nosotros a los 40 años.

La menarca la reportaron con una mayor incidencia a los 12 años, nosotros a los 13 años.

El inicio de la vida sexual activa, la edad de mayor incidencia la reportaron a los 16 años, nosotros a los 17 años.

El N° de embarazos, con la mayor incidencia de 5 embarazos. Nosotros a los 3 embarazos.

El N° de partos, reportaron una mayor incidencia a los 3 partos, nosotros a los 2 partos.

La asociación con el método anticonceptivo más usado para ellos fué el DIU. Para nosotros fueron los anovulatorios orales.

El N° de compañeros sexuales, reportaron una mayor incidencia con 3 compañeros sexuales, nosotros con 2.

Ellos reportaron la mayor incidencia en grupo de varones no circuncidados que circuncidados. Nosotros también encontramos que ninguno tuvo circuncisión.

Ellos tuvieron un porcentaje del 72% de reversión a frotis de papinoloou Negativo II, en todas las pacientes manejadas conservadoramente con tratamiento local. Nosotros reportamos el 70%.

Por último, ellos reportaron que el 46.3% de las pacientes no acudieron a su estudio y manejo, contra el 42.5% para nosotros.

De las diferencias notorias que tuvimos al anterior análisis comparativo fueron la frecuencia reportada de frotis anormales que ameritaron estudio y manejo, N° de embarazos y la utilización del método conceptivo.

Tanto la frecuencia reportada de frotis anormales y el N° de embarazos, podrían explicarse en parte por el tipo de población derechohabiente algo distinta a la nuestra en algunos aspectos, en los que predominan básicamente la falta de recursos económicos, higiene deficiente, mala información con respecto a los métodos del control de la fertilidad y poco acceso a los programas nacionales de planificación familiar, más que nada a éste último por la cultura e ideosincrasia del mexicano.

En cuanto a que encontramos que el método de control de la -- fertilidad más usado en el H.G.O. N° 4 IMSS fué el DIU, podríamos explicarlo por el programa nacional que existe para su aplicación en forma amplia e incluso en el postparto inmediato en varias Insti-- tuciones del IMSS.

Por lo demás, obtuvimos resultados muy similares e incluso en el número total de frotis realizados en 1 año tanto en una como en

otra Institución, e incluso también el porcentaje de pacientes que no acudieron a estudio y tratamiento fué muy similar.

Nosotros proponemos a continuación un protocolo de evaluación y manejo para el NIC, bajo las siguientes circunstancias:

Cualquier paciente con un reporte anormal de papanicolaou (negativo III, Sospechoso ó Positivo V), con ó sin síntomas, debe ser evaluada inmediatamente en el Servicio de Ginecología.

Si existen datos clínicos de lesión cervical, y el reporte -- del papanicolaou es negativo III, deberá tomarse un cultivo de secreción vaginal. Si el cultivo es positivo, se dará tratamiento específico y se repetirá posteriormente el papanicolaou, si remite, se hará un papanicolaou de control cada 6 meses. Si persiste la lesión, se efectuará una biopsia dirigida por colposcopia y legrado endocervical (LEC).

Si el cultivo de secreción vaginal es negativo, lo más probable es que las lesiones encontradas en el cérvix, puedan deberse a lesiones virales, por lo que se hará biopsia dirigida por colposcopia y LEC antes de dar cualquier tratamiento con el fin de establecer la lesión precisa y descartar un cáncer.

Si desde el principio, el reporte del papanicolaou es Sospechoso ó Positivo, ya sea que haya ó no síntomas, habrá la obligación siempre de efectuar biopsia dirigida por colposcopia y LEC.

En todos los casos que se haya hecho la biopsia dirigida por colposcopia y LEC, será tener el resultado histopatológico lo más antes posible. Si el reporte es un Ca invasor, se efectuará una evaluación completa por el Servicio de Oncología para determinar el Estadio clínico y el tratamiento apropiado.

Si el reporte en NIC en la biopsia y el LEC es negativo, y la colposcopia satisfactoria, hay 2 maneras para tratar el padecimiento: conservador, mediante medidas locales que erradiquen por completo la lesión como criocirugía, electrodiatermia y láser, y/o mediante el tratamiento tradicional quirúrgico por conización o histerectomía. Esta última en casos de que existan otros problemas ginecológicos o se desea esterilización.

Si el reporte es NIC en la biopsia, pero el LEC es positivo, la colposcopia no satisfactoria, hay microinvasión o existe discrepancia citológica, se efectuará un cono diagnóstico. Si el reporte histopatológico del cono es finalmente NIC, se hará el seguimiento propio para el NIC, ó se podrá efectuar histerectomía si existen otros problemas ginecológicos ó se desea esterilización. Si en el reporte del cono es de Ca invasor, se hará una evaluación completa por el Servicio de Oncología para determinar el Estadio clínico y el tratamiento apropiado.

Se hace un flujograma, esquematizando como deberá evaluarse y manejarse cualquier paciente a la que se reporta un papanicolaou anormal. Figura 3.

Hay que recordar que siempre se ha preferido el tratamiento conservador por ser un método más simple, efectivo y menos costoso y que además permite el manejo como paciente ambulatorio. Los porcentajes más demostrativos de eficacia para los distintos métodos conservadores son:

Criocirugía el 88% de eficacia, para la termocauterización 94% conización 96%, para el láser-CO2 los resultados son comparable a los de electrodiatermia o mayores, pero aun se encuentra en fase de investigación clínica. (19,20).

Los requisitos indispensables para el tratamiento conservador con diagnóstico y control colposcópico adecuado son: 1) Colposcopia satisfactoria, 2) LEC negativo para neoplasia, 3) Adecuada correlación citológica, colposcópica e histológica, 4) Lesión pequeña, 5) Ausencia de microinvasión, 6) Ausencia de extensión glandular, 7) Paciente confiable para su control de seguimiento.

Es necesaria la destrucción del tejido cervical a una profundidad mayor de 3 mm para asegurar la erradicación de la extensión glandular del NIC en un 95% de los casos. Si se efectúa una destrucción más profunda de 5 mm, se obtendrá una erradicación de la lesión en el 100% de los casos.

Es más importante para el tratamiento conservador el tamaño de la lesión que su graduación histológica, ya que una lesión pequeña exocervical con una graduación histológica alta como NIC III, responderá mejor al tratamiento conservador que una lesión más extensa de NIC I.

Se considera persistencia de la lesión cuando después del tratamiento conservador se encuentra lesión del NIC por citología y colposcopia anormales entre los primeros 6 a 12 meses postratamiento. Una lesión es recurrente ó recidivante cuando después de 12 meses de controles citológicos y colposcópicos normales, vuelve a encontrarse lesión de NIC. Existe lesión residual cuando se deja parte de la lesión después de conización o histerectomía, encontrándose los bordes quirúrgicos no libres de lesión.

Control de seguimiento postratamiento conservador de NIC; -- cuatro meses después de tratamiento conservador se valora el caso con colposcopia, citología y LEC, si son negativos se continúa el

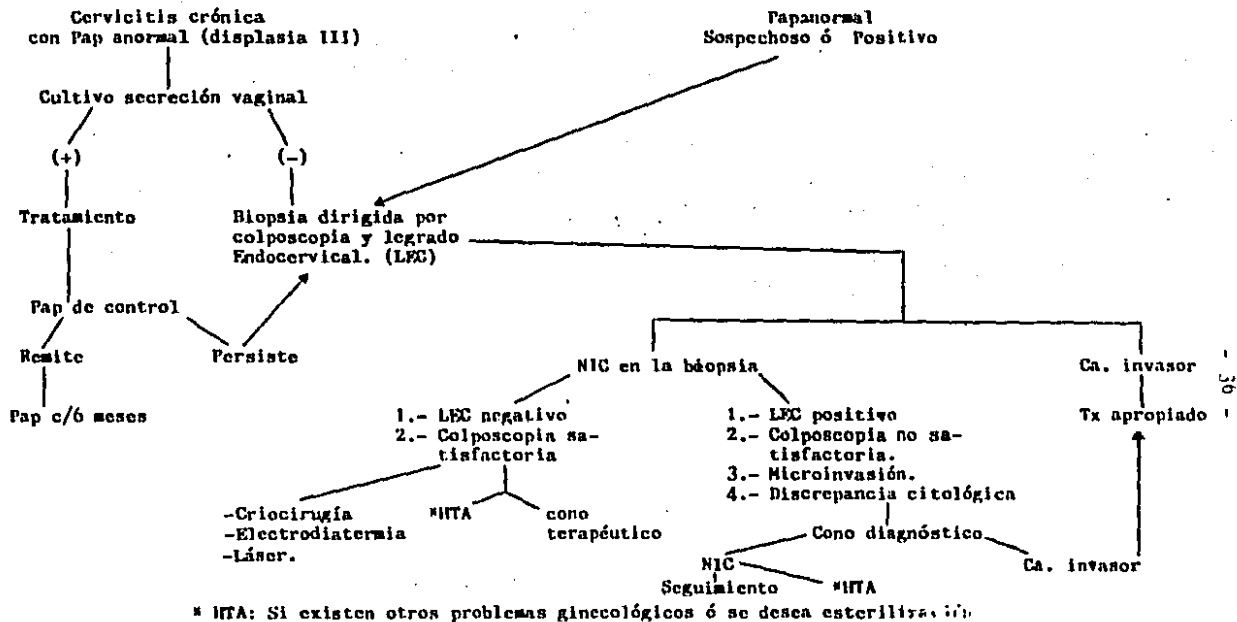


Figura 3.- Protocolo de Evaluación y Manejo del NIC.

el control cada 4 meses con citología y colposcopia durante el primer año. Continuando con controles semestrales de citología y colposcopia durante el segundo año y posteriormente control anual mediante colposcopia y citología. Se evita el embarazo hasta los 4 meses postratamiento con evaluaciones normales. No existe contraindicación para los métodos contraceptivos 4 meses después del tratamiento con controles normales. Los anticonceptivos hormonales se pueden utilizar en cualquier momento del tratamiento. En caso de persistencia ó recurrencia es posible reintroducir a la paciente al mismo esquema de protocolo de diagnóstico y tratamiento conservador ó efectuar definitivamente un cono terapéutico.

Para el seguimiento después de conización, se efectúan citologías cada 4 meses durante el primer año. En los años subsiguientes se realizan citologías semestrales con colposcopia y LEC anualmente. En caso de encontrarse lesión residual ó recurrente, se realiza histerectomía.

NIG en el embarazo: el embarazo no debe interferir con la valoración del cuello uterino, pudiendo obtener como siempre frotis de Pap y practicar colposcopia. El protocolo de manejo es el mismo, excepto que: 1) La posibilidad del cambio del cáncer es remoto, 2) La morbilidad de la biopsia es mayor y 3) La falla en diagnóstico es menor.

Pueden efectuarse biopsia dirigidas, pero debe evitarse siempre que sea posible el LEC. Cuando se descarta invasión, puede vigilarse a la paciente durante todo el embarazo mediante valoración colposcópica y citología repetida con intervalos de uno ó dos meses. El parto puede ser atendido según las indicaciones obstétricas.

cas. En presencia de NIC no existe contraindicaciones para parto vaginal. Si la colposcopia no es satisfactoria, ó si la invasión es dudosa, pero no se ha confirmado, puede practicarse con escaso riesgo, conización superficial (resecando tan sólo las áreas indicadas por la colposcopia).

Se evitará la resección excesiva del conducto endocervical limitándola exclusivamente a la zona de la lesión.

En caso de no descubrir lesión invasora durante todo el embarazo se puede valorar a la paciente 6 semanas después del parto y definir entonces el plan de tratamiento. Si se descubre enfermedad invasora se debe instituir tratamiento despendiendo de la extensión del cáncer y la edad de la gestación.

CONCLUSION:

- 1.- La frecuencia de Papanicolaous anormales que ameritaron estudio y manejo fué del 0.45%.
- 2.- La edad de presentación, de mayor incidencia en nuestro grupo para el NIC fué a los 40 años.
- 3.- Dentro de las displasias, la lesión que más predominó fué la displasia severa ó NIC III (reporte de Papanicolaou Negativo III).
- 4.- El porcentaje de pacientes manejadas conservadoramente - con tratamiento local y que revirtieron a frotis de Papanicolaou Negativo II, fué del 70%.
- 5.- En nuestro protocolo que proponemos para la evaluación y manejo para el NIC, deberá incluir todas las pacientes - con frotis de Papanicolaou anormal con ó sin síntomas, como lo mostramos en la Figura 3.
- 6.- Es indispensable para llevar a cabo el protocolo de evaluación y manejo para el NIC, abrir una Clínica de Colposcopia en nuestra Institución.
- 7.- Es indiscutible la importancia del manejo temprano de esta entidad, para disminuir al máximo la incidencia de enfermedad maligna invasora.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Briggs, R.M. Dysplasia and early neoplasia of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1979;34:1
- 2.- Joel Noumoff, M.D. Atypia in cervical cytology as a risk factor for intraepithelial neoplasia. *Am J Gynecol Obstet*. Marcha 1987.
- 3.- Galvin, G.A. The present day status of noninvasive cervical carcinoma. *Am J. Obstet Gynecol* 1949; 57:15.
- 4.- Committee on terminology: New nomenclature for colposcopy. *Obstet Gynecol* 1976; 47:123.
- 5.- Coppersley, M. *Colposcopy* 2nd. Edition. Illinois, Charles C. Thomas, 1978.
- 6.- Fox, C.H. Biologic behaviour of dysplasia and carcinoma in situ *Am J Obstet Gynecol* 1967; 99:960.
- 7.- Thomas Quinn, MD. Detection of Chlamydia trachomatis in cervical infection. *Am J Obstet Gynecol* August 1987; 394.
- 8.- B.C Reid. *Clin. Gynecol. Obstet.* Vol. 1; 1985:11.
- 9.- Reid, B.C. Sperm basic proteins in cervical carcinogenesis: correlation with socio-economic class. *Lancet*, 1978;60-62.
- 10.- Ricaud, R.L. *Act. Gynecol. Obstet. FNGO.* Vol. VII, N° 5.
- 11.- De Staff, A., Vaginal adenosis: a precancerous lesion. *Am J. Obstet Gynecol*, 1974; 120:666.
- 12.- Spriggs, AL. Natural history of cervical dysplasia. *Clinic in Obstetrics and Gynecology* 8 (1): 65-79.
- 13.- Richart, R.M.: A follow-up study of patient with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1969; 105: 396.
- 14.- Transtad, S.E.: Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with local extension. *Biopsy and cryosurgery.*
- 15.- Boyes, D.A.: Recent results from British Columbia Screening program for cervical cancer. *Am J. Obstet Gynecol* 1977;128:692
- 16.- Richart, R.M.: Colpomicroscopy studies of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer.* 1966; 19: 395.
- 17.- Ricaud, R.L.: Colposcopia, citología vaginal y biopsia selectiva. *Ginecología Obstétrica Mex.* 1962; 17:721.
- 18.- Davidson, C.: A study of patients previously treated for in situ carcinoma of the cervix. *J. Obstet Gynecol*, 1973;41:501.
- 19.- Boelter, W.C.: The correlation between colposcopic grading directed punch biopsy and conization. *Am J. Obstet Gynecol.* 1975;945.
- 20.- Dersey, J.H.: Microsurgical conization of the cervix by carbon dioxide laser. *Obstet Gynecol.* 1979;54:5.