

TRATAMIENTO RACIONAL DE LA DISPLASIA LEVE Y MODERADA (NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL I Y II)

José Fco. Cascante Estrada *
Oscar Carazo Céspedes*
Alberto Calderón Zúñiga *
Esmeralda Rojas Ugalde **

RESUMEN

Se muestra un protocolo de tratamiento para NIC I-II (Neoplasia Intraepitelial Cervical I y II) establecido a partir del 1-1-85 y que al 31-12-86 registra 174 casos, divididos en 43 casos tratados por congelación (criocirugía), 48 cauterizadas, 20 con biopsia a repetición y 63 de control sin tratamiento específico.

Agrupados los casos según tratamiento y según resultados del mismo, no muestran diferencias significativas en las variables de edad en años, edad de las primeras relaciones sexuales, diagnóstico histopatológico de NIC y frecuencia de coilocitosis.

El grupo de criocirugía registra diferencia significativa en la imagen colposcópica, por mayor frecuencia de punteado. En el grupo de control el periodo de vigilancia fue significativamente mayor. En las pacientes con lesión persistente, fue probablemente significativa una lesión de mayor extensión.

No hay diferencia en la frecuencia de curación entre los tres grupos tratados y aquel de vigilancia sin tratamiento específico.

SUMMARY

It has been shown a stepped treatment protocol for CIN (Intraepithelial Cervical Neoplasia) I-II established since 1-1-85 through 12-31-86, including 174 cases: 43 undergoing cryosurgery, 48 cauterized, 20 with repeated biopsy and 63 controls without any specific treatment.

There are no statistical differences between the four groups in regard to age, date of first intercourse, histopathologic diagnosis, incidence of coilocytosis and extension of the lesion. The cryotreated patients showed a significant increase of punctuation. The observation period is significantly greater in the control group.

There was no difference in the cure rate between the three treated groups, neither these and the control group.

The comparison between the cured patients and those with persistent lesion, didn't show any difference in regard to age, date of first intercourse, colposcopic appearance, histologic diagnosis of CIN I or II or association with coilocytosis, neither in periods of follow up.

It's emphasized that 64% of the cases get cured without any specific treatment.

* Asistente de Obstetricia, Ginecología y Colposcopia
** Asistente de Obstetricia y Ginecología
Instituto Materno Infantil Carit, San José, Costa Rica

Se enfatiza que el 64% de los casos curan sin tratamiento específico, no encontrando entre las variables analizadas una que sugiera el resultado.

INTRODUCCIÓN

En la segunda mitad del presente siglo (1), se introduce y consolida el concepto de que en su historia natural, el cáncer del cuello uterino es precedido por lesiones intraepiteliales denominadas displasias o neoplasia intraepitelial cervical (NIC) (2). Así se establece como prioridad en la prevención de las neoplasias del cuello uterino, la detección y tratamiento de dichas lesiones "premalígnas".

Múltiples reportes establecen la regresión espontánea o con tratamiento de dichas lesiones (3), sin embargo en la práctica clínica no escapamos a la presión por tratar indiscriminadamente a toda lesión neoplásica intraepitelial, bajo el precepto de que de lo contrario, pueden evolucionar hasta un cáncer fatal.

Esta actitud terapéutica ya ha sido cuestionada (4), y con esta idea nos propusimos comparar los resultados de tratamiento en relación a la evolución "espontánea" de lesiones displásicas leves y moderadas (NIC I, II y condiloma), mediante un protocolo de trabajo a partir del 1-1-85.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre el 1-1-85 y el 31-12-86, en la consulta de patología cervical del Instituto Materno Infantil Carit, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica, registramos 174 casos que cumplían los requisitos establecidos.

El protocolo de trabajo define que una vez establecido el diagnóstico histopatológico por biopsia dirigida por colposcopia, se deja en un periodo de observación de 6-12 meses, al final del mismo y por azar, se incluyen los casos con lesión persistente, en uno de cuatro grupos de manejo: congelación-criocirugía (N=43), electrocauterización dirigida por colposcopia (N=48), biopsia a repetición (N=20) y de observación bajo control citológico y colposcópico (N=63).

Requisito para ser incluidas en el análisis, fue un periodo de vigilancia posterior, mínimo de 6 meses.

Se comparan las pacientes curadas en relación a aquellas con lesión persistente (no curadas), ya fueran tratadas (n=111) o en observación (n=63).

La información a analizar incluye, edad cronológica, edad de las primeras relaciones sexuales, colposcopia en la imagen descrita y el porcentaje de límite de epitelios afectado por la lesión, la histopatología de la biopsia dirigida por colposcopia incluyendo la asociación con coilocitosis.

Se definen como curadas, cuando la citología, la colposcopia y la histología fueran negativas, si uno, dos o los tres instrumentos diagnósticos evidencian lesión, se registra como caso no curado. A su vez, se calculan los periodos de vigilancia en meses.

El análisis estadístico se verifica con la prueba de t de Student para variables paramétricas y el estadístico chi-cuadrado para variables categóricas, tomando como significativo un valor de $p < 0.01$.

RESULTADOS

La comparación de la edad, edad de las primeras relaciones sexuales, hallazgos en la colposcopia y en la histopatología, no fueron significativamente diferentes entre los cuatro grupos de manejo, excepto para mayor frecuencia de punteado en la imagen colposcópica de los casos tratados con congelación.

Edades (Cuadro N° 1)

La edad de las pacientes tratadas y curadas no fue significativamente diferente de aquellas con lesión persistente, ya fuera como grupo total y desagregadas en cada uno de los tipos de tratamiento.

Igual resultado se obtuvo en la información de edad en las pacientes no tratadas.

En el cuadro N°1 se documenta también la edad de las primeras relaciones sexuales, el resultado fue sin diferencias entre curadas y no curadas, ya fueran o no tratadas.

CUADRO N° 1

TRATAMIENTO RACIONAL DE LA DISPLASIA LEVE-MODERADA-CONDILOMA
 EDAD DE LAS PACIENTES, EDAD DE LAS PRIMERAS RELACIONES SEXUALES, TRATAMIENTOS Y EVOLUCION

GRUPOS	CURADAS		NO CURADAS		t. Student	Valor p
	N°	X D.S.	N°	X D.S.		
<i>EDAD DE LAS PACIENTES:</i>						
CONGELADAS	22	26.9 4.8	21	26.7 5.5	0,12	>0.10
CAUTERIZADAS	29	26.9 6.5	19	23.4 4.4	2,01	>0.01
BIOPSIA	12	28.6 6.3	8	24.4 3.9	1,60	>0.05
TOTAL						
TRATADAS	63	27.2 5.8	48	25.0 4.6	2.14	>0.01
NO TRATADAS	40	28.1 7.9	23	28.5 7.1	0.20	>0.10
TOTAL	103	27.6 6.7	71	26.1 5.9	1,51	>0.05
<i>EDAD DE LAS PRIMERAS RELACIONES SEXUALES:</i>						
CONGELADAS	14	19.4 4.3	15	19.7 3.6	0.20	>0.10
CAUTERIZADAS	23	18.0 2.2	15	16.9 2.2	2,53	>0.01
BIOPSIA	11	19.6 5.8	5	18.4 5.8	0.36	>0.10
TOTAL						
TRATADAS	48	18.7 4.1	35	18.3 3.8	0.43	>0.10
NO TRATADAS	31	18.7 3.1	20	18.4 4.4	0,28	>0.10
TOTAL	79	18.8 3.3	55	18.3 3.9	0.79	>0.10

N°= número de casos X= promedios D.S.= una desviación standar

CUADRO N° 2

TRATAMIENTO RACIONAL DE LA DISPLASIA LEVE-MODERADA-CONDILOMA
 IMAGEN COLPOSCOPICA, TRATAMIENTO Y EVOLUCION

IMAGEN COLPOSCOPICA	TRATADAS* CURACION		NO TRATADAS CURACION		TODA LA SERIE CURACION	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
E. BLANCO	21	13	21	17	42	30
PUNTEADO	19	16	12	3	31	19
MOSAICO	3	2	1	0	4	2
CONDILOMA	8	9	6	3	14	12
TOTAL	51	40	40	23	91	63

CHI-2 1,09 3.48 0,63
 VALOR DE p. 0.10 0.10 0.10

* TRATADAS: POR CONGELACION O CAUTERIZACION

CUADRO N° 3

TRATAMIENTO RACIONAL DE LA DISPLASIA LEVE-MODERADA-CONDILOMA
 PORCENTAJE DE EPITELIOS AFECTADOS, TRATAMIENTO Y EVOLUCION

GRUPOS DE TRATAMIENTO	CURADAS		NO CURADAS		t. Student	p
	N°	X D.S.	N°	X D.S.		
CONGELADAS	22	25.6 14.2	21	33.9 24.7	1,33	>0.05
CAUTERIZADAS	29	25.0 18.0	19	31.6 18.8	1,19	>0.10
BIOPSIA	12	20.8 11.1	8	32.8 24.9	1,39	>0.05
TOTAL						
TRATADAS	63	24.4 14.4	48	32.8 21.5	2.44	=0.01
NO TRATADAS	40	26.4 18.5	23	26.1 21.3	0.05	>0.10
TOTAL	103	25.2 16.7	71	30.6 21.9	1,83	>0.01

N° = número de casos X= promedio D.S.= una desviación standar

Colposcopia (Cuadro N° 2 y 3)

Se demostró que la imagen descrita en la colposcopia (Cuadro N° 2) no fue diferente entre las pacientes curadas y aquellas con lesión residual, ya fueran tratadas con congelación, con electrocauterización o solamente vigilancia citocolposcópica.

En relación al porcentaje del limite de epitelios afectado por la lesión, fue mayor en las pacientes con lesión persistente sometidas a tratamiento, diferencia probablemente significativa en relación a las pacientes curadas, sin embargo individualmente cada uno de los tipos de tratamiento, congelación, cauterización o la biopsia a repetición, no alcanzan diferencias significativas, al igual que para las pacientes en vigilancia-observación (Cuadro N° 3).

Histopatología (Cuadro N° 4)

El análisis del diagnóstico histopatológico de neoplasia intraepitelial o condiloma, no mostró diferencias entre pacientes curadas y no curadas, pertenecieran al tratamiento con congelación, a las tratadas por cauterización o a las pacientes observación.

Igual resultado se registró en relación a la descripción o no de coilocitosis en el material histopatológico.

Vigilancia y curación (Cuadro N° 5)

El periodo de vigilancia no fue significativamente diferente entre las pacientes curadas de 12.7 ± 8.4 y aquellas con lesión persistente de 11.4 ± 4.4 . ($p > 0.10$), igual resultado en las pacientes que recibieron tratamiento como grupo total o subdividido en formas de tratamiento. Para las pacientes en observación el periodo de vigilancia fue 6 meses mayor con una diferencia probablemente significativa ($p < 0.05$).

La evolución mostró que no hay diferencias significativas en la curación para ninguno de los esquemas de tratamiento en relación a aquellas de observación citocolposcópica, enfatizando que el 64% curaron espontáneamente o por el procedimiento de diagnóstico-biopsia.

COMENTARIO

Reconocemos a través de la literatura y la práctica médica en nuestros centros nacionales, que en el devenir de la segunda mitad del presente siglo, se ha creado una obsesión intervencionista para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial.

En 1969, Richart y Barron (3) presentan una excelente síntesis de reportes de la literatura sobre progresión y regresión de lesiones. Aceptando sus observaciones en relación a divergencias en los criterios de diagnóstico histopatológico, se puede resumir que de 1544 casos presentados, se registra progresión en 12.7% (con un ámbito desde 3% a 65%).

En la misma revisión (3), de 1663 casos se demuestra regresión en el 38% (oscilando de 10.5 a 48.9%), todos los casos diagnosticados con biopsia del cuello uterino. Los resultados de estas series revisadas por Richart y Barron, son bastante similares al 16.0% de persistencia demostrada por los autores.

Así, aunque ya firmemente establecida en los reportes la probable frecuencia de regresión o progreso, es evidente en algunos trabajos el intento de defender un tratamiento en particular, o bien se

CUADRO N° 4
TRATAMIENTO RACIONAL DE LA DISPLASIA LEVE MODERADA-CONDILOMA
HISTOLOGÍA, TRATAMIENTO Y EVOLUCION

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO	TRATADAS* CURACION		NO TRATADAS CURACION		TODA LA SERIE CURACION	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
HISTOPATOLOGIA:						
D.LEVE (NIC.I)	17	9	13	8	30	17
D. MODERADA (II)	24	19	18	13	42	32
CONDILOMA	10	12	9	2	19	14
TOTAL	51	40	40	23	91	63
CHI-2	1,92		2,00		0,63	
VALOR DE p	>0.10		>0.10		>0.10	
COILOCITOSIS:						
PRESENTE	37	30	31	15	68	45
AUSENTE	14	10	9	8	23	18
TOTAL	51	40	40	23	91	63
CHI -2	0,00		0,56		0,07	
VALOR DE p.	>0.10		>0.10		>0.10	

* Tratadas por congelación o cauterización

CUADRO N° 5
TRATAMIENTO RACIONAL DE LA DISPLASIA LEVE-MODERADA-CONDILOMA
FRECUENCIAS DE CURACION SEGUN TRATAMIENTOS

GRUPOS	CURADAS		NO CURADAS		CHI Cuadrado	p.
	N°	(%)	N°	(%)		
CONGELADAS	22	(51)	21	(49)	1.13	>0.10
CAUTERIZADAS	29	(60)	19	(40)	0.03	>0.10
BIOPSIA	12	(60)	8	(40)	0.00	>0.10
TOTAL						
TRATADAS	63	(57)	48	(43)	0.50	>0.10
NO TRATADAS	40	(64)	23	(36)		* CONTROL
TOTAL	103	(59)	71	(41)		

N°= número de casos %= porcentaje

hacen comparaciones entre diferentes alternativas de tratamiento, todos ellos presentan estudios sin un doble control randomizado; en esta forma se llega a conclusiones de curación en alrededor del 90%. Para la electrocauterización (5) de 97% en electrocoagulación de 95.4 a 94.8% (6,7), en criocirugía de 88 a 93% y con laser de CO₂ un 89% (4). Nos interrogamos cuantos de estos porcentajes representan curación por el procedimiento terapéutico y cuantos representan regresión por el procedimiento diagnóstico de biopsia, ya que en nuestras manos este único procedimiento, luego de 15.6 ± 9.5 meses, de 63 pacientes curaron el 64%. De tal manera, creemos vigentes los conceptos de Briggs R.M. (9) "las observaciones clínicas son incongruentes en relación al papel y pronóstico de la displasia, a pesar de múltiples investigaciones clínicas y experimentales. La displasia se reconoce como una lesión potencialmente reversible en muchas mujeres, pero en otras el proceso progresa a carcinoma invasor".

Una parte básica del cuestionarse el aborde terapéutico, lo constituye el tratamiento indiscriminado con una sola técnica de todos los casos de displasia, y así (4) se plantea la necesidad de establecer criterios sólidos que indiquen una actitud terapéutica específica para condiciones individuales.

Creemos firmemente al respecto, que lesiones de extensión limitada a 25% del límite de epitelios, perfectamente pueden ser manejadas con escisión local por procedimientos de biopsia; que una extensión del 25 al 50% debe ser manejada con técnicas de electrocauterización dirigida por colposcopia a las lesiones; aquellas que comprometen 50% del límite de epitelios, son tributarias de criocirugía; las lesiones que penetran al canal y su límite superior no es posible identificar, requieren de colonización diagnóstico-terapéutica, y finalmente las imágenes anormales que se extienden a los fornix vaginales, por fuera del límite de acción del criocauterío, en el mismo tiempo de congelación deben ser electrocauterizadas.

Hasta el momento, parecen muy claros los lineamientos, sin embargo surge la controversia a partir de los años 1976 (10) y 1977 (11). Los nuevos hallazgos orientan a la probabilidad de que un alto porcentaje de lesiones tratadas como displa-

sias, en realidad representan infecciones por papiloma virus humano y que definimos genéricamente como condilomas (plano, invertido, acuminado).

Creemos que el concepto es correcto, tal y como (12) corroboramos en una revisión de nuestro material, en que esta es la lesión más frecuente, representando una 17% de los diagnósticos histopatológicos positivos.

La historia natural de las verrugas genitales (13), involucradas dentro del concepto de enfermedad de transmisión sexual, en primer lugar nos plantea el tratamiento de los compañeros sexuales, estos como fuente de reinfección de su pareja.

En segundo lugar (14), el conocimiento de una fase latente del virus en los estratos basales del epitelio, con una distribución generalizada a toda la mucosa del tracto genital inferior, y dependiente del serotipo específico de PAPILOMA VIRUS HUMANO (con trofismos específicos a áreas específicas), plantea la existencia de una infección subclínica, fuente permanente de colonización de los epitelios en metaplasia.

En tercer lugar, el estrecho vínculo entre la respuesta inmune del huésped (14), y las existencias de condilomatosis; viene a complementar a los dos factores anteriores, para explicarnos, la existencia de lesiones residuales o recidivantes o ambas.

Nuestros hallazgos no van más allá de la observación morfológica en los cortes de biopsia, y no logramos en el presente documento identificar criterios valederos para discernir el abordaje terapéutico; pero sí nos permite cuestionar el tratamiento abrasivo de las lesiones cervicales, cuando las dos fuentes de reinfección, local (otras áreas del tracto genital) y externa (el compañero sexual), están presentes para la colonización del joven tejido de reepitelización.

Así creemos que es conveniente asumir una conducta de observación, una vigilancia activa en espera de la respuesta a la agresión quirúrgica que representa la toma de biopsia, y de la respuesta inmune anergisante del huésped a la posible asociación viral.

Si después de un período de observación de 6 a 12 meses, persisten las lesiones, se aborda el caso según la extensión de la lesión, como fue previamente definido, disponemos de criterios bien establecidos para el abordaje terapéutico conservador.

Se debe continuar con la meticulosa observación de la evolución, seguros de que en un 10% de nuestras pacientes, las lesiones pueden progresar hacia una anaplasia más indiferenciada, momento en el cual debemos actuar enérgicamente para preservar la vida y la salud de nuestras mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herting A.T. "Early concepts of Dysplasia and Carcinoma in situ: a brief historical review". *Ibst. & Gynecol. Surg.* 1979. 34 (11): 795-803.
2. Gad C. "The management and natural history of severe dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix". *Br. J. Obst. Gynecol.* 1976. 83: 554-559.
3. Richart R.M. and Barron B.A. "A follow-up study of patients with cervical dysplasia". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1969. 105 (3): 386-393.
4. Ferenczy A. "Cryosurgery and CO2 Laser therapeutic in the prevention of cervical cancer". *Infections in Surgery.* 1985: 753-759.
5. Richart R.M. and Sciarra J.J. "Treatment of cervical dysplasia by outpatient electrocauterization". *A. J. Obstet. Gynecol.* 1968. 101(2): 200-204.
6. Channen W. "Electrocoagulation Diathermy Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia". *Obst. & Gynecol. Surv.* 1979. 34 (11): 829-830.
7. Hollyock V.E. and Channen W. "Electrocoagulation Diathermy for the treatment of cervical dysplasia and carcinoma in situ" *Obst. & Gynecol.* 1975. 47(2): 196-199.
8. Townsend D.E. and Richart R.M. "Cryotherapy and Carbon Dioxids lases management of cervical intraepithelial neoplasia: a controlled comparison". *Obst. & Gynecol.* 1983. 6(1): 75-78.
9. Briggs R.M. "Dysplasia and early neoplasia of the uterine cervix: a review". *Obst. & Gynecol. Surv.* 1979. 34(1): 70-99.
10. Meisels A. and Fortin R. "Condylomatous lesions of the cervix and vagina". *Acta Cytol.* 1976. 20 (6): 505-509.
11. Purola E. and Savia E. "Cytology on gynecologic condiloma acuminatum". *Acta Cytol.* 1977. 21(1): 26-31.
12. Cascante E. J. Fco. y Calderón Z.A. "Condilomatosis del cuello uterino". *Act. Med. Cost.* 1985. 28(1): 21-31.
13. Oriel J.D. "Natural history of genital warts". *Br. J. Vener. Dis.* 1971. 47:1-13.
14. Reid R. et al. "Secually transmitted papilloma viral infection". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. 156(1): 212-222.