

NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES MULTICENTRICAS EN TRACTO GENITAL INFERIOR. Estudio Retrospectivo

*Danilo José Medina Angulo * Luis Ma. Puig Tintoré ** Pedro Jo Collet ****

INTRODUCCION

El origen multicéntrico, de las lesiones malignas del Tracto Genital Inferior, se han estudiado extensamente, relacionándolo con el origen embrionario de sus estructuras.¹⁵ La frecuente asociación con posibles carcinógenos comunes y la predisposición a que se desarrollara un carcinoma escamoso en Cervix, Vagina y Vulva había sido observada por Day (1958)². La Neoplasia Intraepitelial del Tracto Genital Inferior, en estudios epidemiológicos ha mostrado una significativa asociación con la infección por HPV, implicándolo como un agente oncogénico común.¹⁶⁻⁴⁻¹⁵⁻¹⁹. Actualmente la enfermedad Multicéntrica, tiene la tendencia a presentarse en mujeres jóvenes, Ostergard (1967)⁷ en su estadística presenta de un 28 a un 37.5% pacientes menores de 40 años. La presentación de la Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) se sitúa entre 20-30 años, y se encuentran ya en menores de los 20 años; en cuanto a la Neoplasia Intraepitelial Vulvar (VIN) existe una curva bimodal de 20 y 40 años; y en la Neoplasia Intrepitelial Vaginal (VAIN) se considera que por su relación con el CIN exista un descenso en la edad de presentación¹³. El hallazgo cada vez más frecuente de lesiones multicéntricas del Tracto

Genital Inferior., incluyendo al cáncer invasivo en forma sincrónica o metacrónica, y lo expuesto anteriormente, hizo que iniciáramos un estudio retrospectivo de nuestro material, enfatizando en la importancia del correcto manejo de esta enfermedad. Las posibles causas podrían estar en concordancia con los factores infecciosos conocidos, patología asociada, y un porcentaje mayor de población susceptible por deficiencia inmunitaria, ésto último aceptado por diversos autores⁹⁻¹⁰⁻¹³.

MATERIAL Y METODOS

De enero de 1969 a diciembre de 1991, en el Hospital Clínica I Provincial de Barcelona, en la Subdivisión de Obstetricia y Ginecología, se han examinado 80,000 pacientes sistemáticamente. El examen citológico del cuello uterino y la colposcopia de rutina detectaron 1305 pacientes con alguna Neoplasia Intraepitelial del Tracto Genital Inferior; estas pacientes se derivaron a la Sección de Lucha Anticancerosa, en donde se complementó el estudio, utilizando biopsias dirigidas en cada caso particular, por colposcopia en forma convencional, y en el último año realizando biopsias amplias con la técnica del LEEP, y correlacionando los hallazgos clínicos con los histopatológicos. Se obtuvo una tasa de 16,3/1000 pacientes examinadas

* Médico Becario de Ginecología Oncológica

** Médico Adjunto Jefe Sección Lucha Anticancerosa

*** Médico Adjunto Obstetricia Ginecológica

con alguna Neoplasia del Tracto Genital Inferior, y de estas pacientes el estudio se centró en aquellas cuyo diagnóstico fue de Neoplasia Multicéntrica del Tracto Genital Inferior, que correspondió a 26 representando el 2,0% de la muestra Hospitalaria. **Tabla N°1.** Hemos utilizado la propuesta de Okagaki ¹¹ de enmarcar las lesiones intraepiteliales en sincrónicas y metacrónicas, para describir las lesiones multicéntricas asociadas entre sí, por la importancia en su tratamiento y seguimiento. Algunos autores no le dan importancia a esta distinción por la dificultad de su definición clara y problemas estadísticos consecuentes ¹⁸, sin embargo hemos considerado que las lesiones sincrónicas son aquellas que se presentan en los primeros 4 meses de seguimiento, y consideramos todas las metacrónicas después de este tiempo. El promedio de seguimiento de las pacientes fue de 36 meses, con un tope a 120 meses, cada una con un archivo personal especial de la Sección, y debidamente computarizados los datos, cuando hemos establecido diferencias significativas se realizó bajo el método del Chi cuadrado.

TABLA 1
HOSPITAL CLINICO -
UNIVERSIDAD DE BARCELONA
SUBDIVISION DE OBSTETRICIA
Y GINECOLOGIA
SECCION DE LUCHA
ANTI-CANCEROSA

NEOPLASIA INTRAEPITELIALES
MULTICENTRICAS DEL TRACTO
GENITAL INFERIOR

Material estudiado

Mujeres examinadas (1969-1991)	80.000	
Con Neop. intraepiteliales T.G.I.	1.305	16.3/1000
Con Neop. multicéntricas	26	2,0/100

RESULTADOS

El promedio de edad se encuentra en los 42 años, un mínimo de 20 años y un máximo de 89 años, así se diferencian dos grupos de edad, estableciéndose una curva bimodal, un grupo de pacientes jóvenes incluidas entre los 20 y 49 años, y un grupo de pacientes mayores localizadas entre los 60 y 89 años. **Gráfico N° 1.** De la muestra de 1305 casos, se hace el diagnóstico de CIN en 26 pacientes (2,1%), 13 pacientes corresponden a VIN (18%) y 11 pacientes presentan una lesión tipo VAIN (61,1%). **Tabla N° 2.** El 62% de todas las lesiones histopatológicamente diagnosticadas como Neoplasias Intraepiteliales Multicéntricas, se corresponden con lesiones severas o grado III, concuerdan con las lesiones focales encontradas y las alteraciones citológicas descritas. **Tabla N° 3.** La mayor cantidad de lesiones se acentaron en el cuello del útero y la vulva, 13 casos (50%), en el cuello y la vagina en 11 casos (42%), y en los tres sitios anatómicos 2 casos (7,6%). Estas lesiones fueron sincrónicas en un 34,6%, y se diagnosticaron en forma metacrónica en el 65,3%. **Tabla N° 4.** La edad de presentación de lesiones CIN + VIN fue inferior y estadísticamente significativa ($p < 0,05$), que cuando se diagnosticó CIN + VAIN. **Gráfico N° 2.** La asociación de la Neoplasia del Tracto Genital Inferior con otras patologías se describe a continuación: evidencia de HPV 50% (histológico), HIV (+) en el 23%, sífilis y gonorrea en el 11,5%, y como antecedente de importancia ADVP en el 23%, y relación con el fumado más de 20 cigarrillos en el 46%. **Tabla N° 5.** Señalamos la edad media general de todas las pacientes, hubo diferencia estadísticamente significativa cuando estuvo presente el virus de la inmunodeficiencia humana en presentación subclínica o con enfermedad detectada, encontrándose en la mayoría de los pacientes jóvenes ($p < 0,01$). También se estableció diferencia significativa cuando las pacientes presentaron infección por el virus del pailoma humano, quienes estuvieron cerca de

los 30 años a diferencia de aquellas a las que no se detectó, en edades cercanas a los 60 años (<p 0,001). **Gráfico N° 3.** El método de tratamiento más utilizado fue el quirúrgico (cono, histerectomía simple o radical, vaginectomía, excéresis amplias), los métodos destructivos (vaporización láser, crioterapia, LEEP), quimioterapia tópica (5FU), todos y cada uno se utilizaron en su mayoría en conjun-

to, y el 55% de las pacientes necesitó de segundos cursos de tratamiento. **Tabla N° 6.** En el seguimiento clínico de las pacientes tratadas, estableció una curación del 69,2% con una persistencia de enfermedad en el 3,8%, al término del estudio 2 pacientes (7,7%) habían fallecido, una joven de 21 años por un SIDA clínico y otra por un Carcinoma invasivo de recto. **Tabla N° 7.**

TABLA N° 2
NEOPLASIAS MULTICENTRICAS
N° CASOS

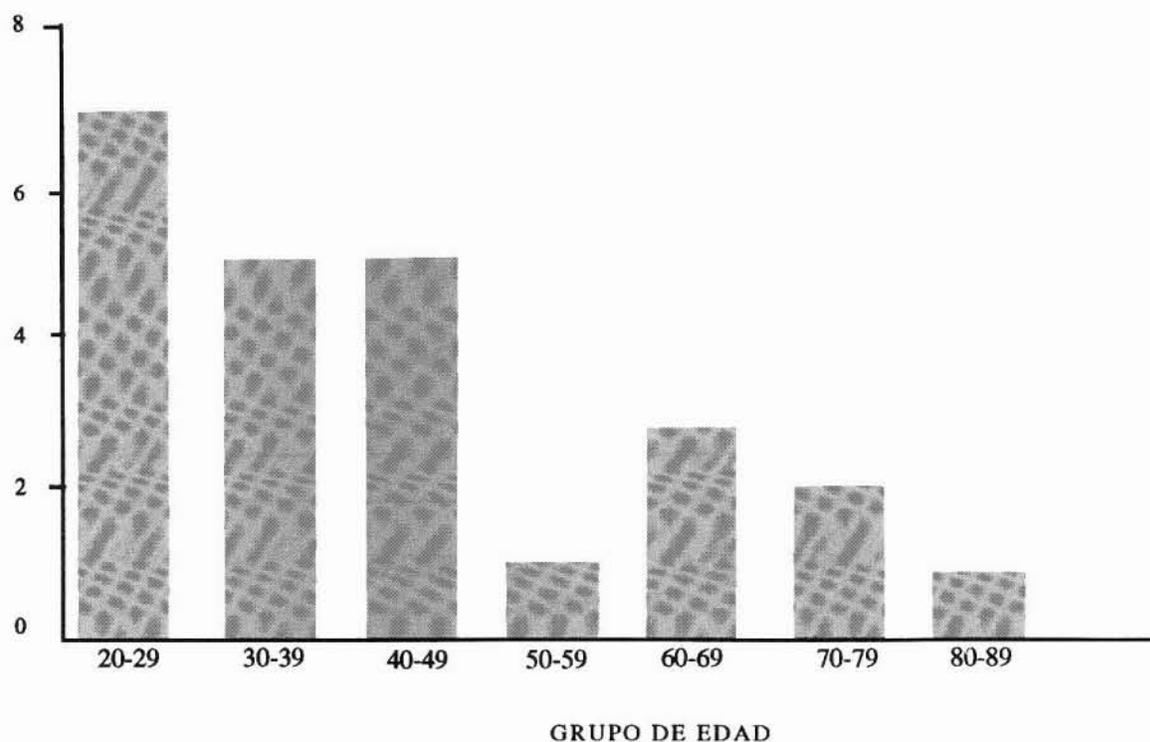


TABLA N° 3
NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES MULTICENTRICAS

DIAGNOSTICO	N° CASOS	MULTICENTRICAS	(%)
CIN	1.239	26	2.1
VIN	72	13	18.0
VAIN	18	11	61.1

TABLA N° 4
NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES MULTICENTRICAS

Grado	N° Lesiones	(%)
I	13	26,0
II	6	12,0
III	31	62,0
Total	50	100,0

TABLA N° 5
NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES MULTICENTRICAS

	SINCRONICAS	METACRONICAS	TOTAL
CIN + VIN	6	7	13
CIN + VAIN	3	8	11
CIN + VAIN + VIN	-	2	2
TOTAL	9	17	26
(%)	34,6	65,3	100,0

TABLA N° 6
NEOPLASIAS MULTICENTRICAS
EDADES

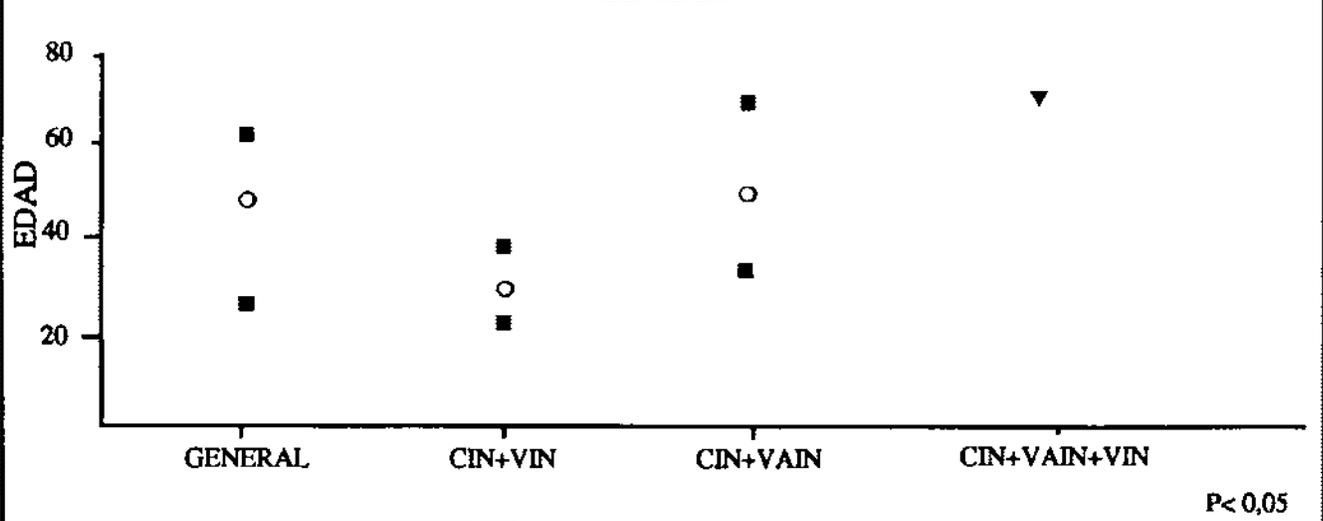


TABLA N° 7
NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES MULTICENTRICAS

PATOLOGIA ASOCIADA	N° CASOS	(%)
ADVP	6	23,1
HIV (+)	6	23,1
Evidencia HPV	13	50,0
Otras E.T.S.	3	11,5
Fumadoras	12	46,1

TABLA N° 8
NEOPLASIAS MULTICENTRICAS
EDADES

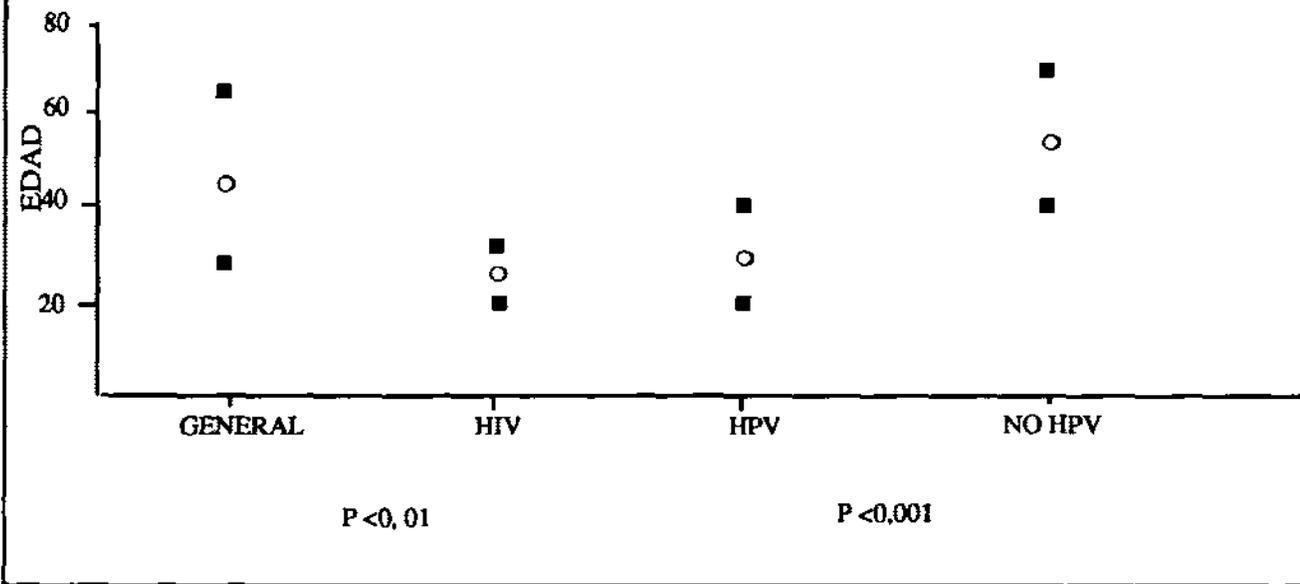


TABLA N° 9
NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES MULTICENTRICAS

TRATAMIENTO	1°	2°
DESTRUCTIVO	9	8
QUIMIOT. TOPICA	1	-
QUIRURGICO	15	6
Sin tratar	1	-
Total	26	14

TABLA N° 10
NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES MULTICENTRICAS

SEGUIMIENTO	N°	(%)
Curación	18	69,2
Persistencia	1	3,8
Perdida	5	19,2
Fallecida	2	7,7

DISCUSION

De todas las Neoplasias Intraepiteliales, en nuestro material el 93,2% corresponden a CIN y de éstas 2,1% son multicéntricas; el 5,4% se asientan en Vulva y el 18% de éstas son multicéntricas; y en la Vagina prolifera la Neoplasia Intraepitelial en el 1% pero su presentación multicéntrica es del 61,4%. Los datos anteriores concuerdan con Ostergard (1967)³, Plannes (1987)¹⁶, Sillman¹⁷ y Nwabineli¹⁰. Hemos observado una curva bimodal, que divide a las pacientes claramente en dos grupos etarios. La enfermedad Intraepitelial Multicéntrica del Tracto Genital Inferior se consideraba exclusivamente de personas mayores de edad. Actualmente existe una relación directa con los factores oncológicos conocidos, por lo cual es un dato a considerar que el 50% de las pacientes presentaban infección clínica por HPV, y encontrándose en menores de 40 años en su mayoría. Beckman et al (1991)¹, establecen su relación en el 100% de su casuística diagnosticadas por PCR, inclusive afirman que las células escamosas malignas del Tracto Genital Inferior, presentan un factor etiológico común, el cual es la infección por HPV. Otro dato importante es la asociación que encontramos con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en el 23%, lo que presupone la relación de desarrollo de lesiones multicéntricas, por una carencia inmunidad orgánica. El seguimiento de estas pacientes demostrará el

desarrollo de lesiones invasivas como algunos autores ya lo han mencionado, relacionando al HIV con un riesgo 15 veces mayor para que se desarrolle un cáncer. El Tratamiento de las lesiones multicéntricas depende de cada caso, extensión de la lesión, relación con otras patologías ginecológicas, fertilidad y severidad histológica, por lo que es preocupante encontrar a más del 60% de las pacientes con lesiones grado III histológicas. Los métodos son variados, pero enfatizamos en que en su mayoría las pacientes necesitaron nuevos cursos de tratamiento, por lo que el seguimiento clínico de las mismas es de mucha importancia para su curación, lo que se logró en el 69%. Las lesiones localizadas en la vagina, tienen una mayor probabilidad de encontrar lesiones asociadas en otros sitios del Tracto Genital Inferior, y su tratamiento es más difícil y de resultados no muy satisfactorios, algunos autores han observado poca efectividad del láser en esta zona anatómica (Ireland 1988)⁶, concordamos con esa observación. Por último la discusión se centrará en un futuro en el manejo de estas lesiones, en las pacientes HIV, nosotros creemos en la necesidad de su diagnóstico y el tratamiento oportuno en fases subclínicas de la enfermedad, con ello retrasamos en alguna medida la evolución tórpida de estas pacientes.

RESUMEN

A mil trescientas cinco pacientes se les diagnosticó Neoplasia Intraepitelial del Tracto Genital Inferior (NITGI); de las cuales, a 26 pacientes (2%) se les diagnosticó Neoplasia Intraepitelial Multicéntrica. El promedio de edad se situó en 42,1 años, con una mínima de 20 y un máximo de 89 años. De todas las pacientes con NITGI, 1239 (93,2%) correspondieron a una Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN), 26 (2,1%) estuvieron asociadas con Neoplasia Intraepitelial Vulvar o Vaginal. Setenta y dos pacientes (5,4%) tuvieron Neoplasia Intraepitelial Vulvar (VIN), 13(18%) fueron asociadas con Neoplasia Intraepitelial Cervical o Vaginal. Diez y ocho pacientes (1%) presentaron Neoplasia Intraepitelial Vaginal (VAIN), 11(61,1%) se asociaron con Neoplasia Intraepitelial Cervical o Vulvar. Las lesiones Intraepiteliales Multicéntricas, se presentaron en un 65,3% de forma Metacrónica, consistente a su vez con el 62,0% de lesiones severas (grado III) histológicas. La infección por HPV, se observó en el 50% de los casos, y las pacientes con antecedente de HIV(+) se encontró en el 23%, estableciéndose diferencias significativas, en su relación con la edad de las pacientes. Nuestros resultados soportan la idea, de que una deficiente inmunidad puede asociarse con la infección por HPV, condilomas, precánceres en presentación multicéntrica, o lesiones invasivas del tracto genital inferior.

SUMMARY

One thousand three hundred five patients, presenting with Lower Genital Intraepithelial Neoplasia (LGIN) were studied; 26 (2,0%) had Multicentric Genital Intraepithelial Neoplasia. The mean age of the patient was 42.1 years of age, with range 20-89 years. The all patients with LGIN, 1239 (93.2%) had Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), 26 (2.1%) were associated with concomitant Cervical Vaginal Intraepithelial

Neoplasia. Eighteen patients (1,0%) had Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VAIN), 11 (61,1%) were associated with concomitant Cervical or Vulvar Intraepithelial Neoplasia. Metachronous involvement, were associated in 65,3% of the lesions, and presenting 62% with grade III histological lesions. The HPV infection were associated in 50%, and patients HIV(+) were 23%. Our results in this study, are consistent with the idea, that impaired immunity is associated with HPV infections, condylomata, multicentric precancers, or invasive lesions of the Lower Genital Tract.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Beckman, A., Acker, R., Christiansen A., et al: Human papillomavirus infection in women with multicentric squamous cell neoplasia. *Am J Obstet. Gynecol* 165:1431-7, 1991.
- 2 Day J.C. The second primary malignant in gynaecology-A review of the literature and series presentation. *Am J. Obstetric Gynecol.* 75:976, 1958.
- 3 González Merlo, J. *Ginecología Oncológica*. Salvat editores, Barcelona, España, primera ed. 1991.
- 4 Idem 3.
- 5 Henson D., Tarone R. An epidemiologic study of the Cervix, Vagina and Vulva based on the Third National Cancer Survey in the United States. *Obstet. Gynecol.* 120:525-32, 1977.
- 6 Ireland, D. Monaghan, J. The management of the patient with abnormal vaginal cytology following hysterectomy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* vol. 95, pp 973-975. 1988.
- 7 Kinlen, L.J. Sheil, A., et al: Collaborative

- United Kingdom-Australian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br. Med. J.* 2:1469. 1979.
- 8 Kreast D. Immunosurveillance and cancer. *Lancet* 2:710, 1970.
- 9 Moore, M. Tumor immunology. In *Medical Immunology* edited by W.L. Irvine Trevioth Edic. 1979.
- 10 Nwabinehi N., Monaghan, J. Vaginal epithelial abnormalities in patients with CIN: Clinical and pathological features and Management. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. January vol 98 pp 25-29, 1991.
- 11 Okagaki, T. Female Genital Tumors Associated with human Papillomavirus infection and the concept of Genital Neoplasm-papillomavirus Syndrome (GENEPS). *Pathol Annu* 19:31-62, 1984.
- 12 Penn I. Depressed Immunity and the development of cancer *clin. Exp Immunol* 46:459, 1981
- 13 Puig Tintoré J.M. et al: *Ginecología Oncológica-González Merlo: Capítulo de lesiones preinvasivas y Cáncer de Vulva*. Salvat editores, Barcelona, España, primera edición, 1991.
- 14 Reid R., Stanhope C.R. et al: Genital warts and Cervical Cancer I. Evidence of and association between subclinical papillomavirus infection and Cervical malignance Cancer. 50:337-87. 1982.
- 15 Schottenfeld, D. The epidemiology of multiple primary cancers. *Ca* 27:233, 1977.
- 16 Sherman K.J. Daling J.R., Chu J., et al: Multiple primary tumors in women with Vulvar Neoplasms: a case control study. *Br. J. Cancer* 57: 423-7, 1988.
- 17 Sillman, F., Sedlis A. A review of Lower Genital Intraepithelial Neoplasia and the Use of topical 5-Fluoracil. *Obstetrical and Gynecological Survey*. Vol 40 N° 4 Copyright by Williams & Wilkins. USA. 1985.
- 18 Woodruff J.D. Treatment of Recurrent Carcinoma in situ in the Lower Genital Tract Canal. *Clinic Obstetri. Gynecol* 8:757. 1965.
- 19 Zür Hausen H. Human genital cancer. Synergism between two virus infections or synergism between virus infections and initiating events? *Lancet* ii:1370-2, 1982.