

Crioterapia en Lesiones Precancerosas del Cuello Uterino.

* Carlos A. Medina R.

Resumen

Las lesiones precancerosas del cuello uterino (LPCU) que se han descrito en la literatura, van desde la controversial atipia celular (ASCUS), hasta las etapas progresivas subsecuentes de displasia leve a severa (NIC I-III). Se describe el uso de crioterapia para lesiones precancerosas de cérvix, en un período de 25 años. El protocolo, diseñado en 1979, incluyó el uso de óxido nitroso durante tres minutos en ASCUS, y de seis minutos para casos de NIC moderada a grave. La principal herramienta diagnóstica fue el tamizaje con citología cervical-Papanicolau (PPC); la biopsia colposcópica se utilizó solamente en casos seleccionados. La mayor parte de mujeres postmenopáusicas con ASCUS, se trataron exitosamente con crema tópica de estrógenos durante tres meses, sin embargo, las que no respondieron a este esquema se sometieron a crioterapia con buenos resultados. La gran mayoría de mujeres entre 25 y 50 años, que presentaron atipia o displasia en diversos grados se manejaron exitosamente con crioterapia.

No se utilizó el Sistema de Bethesda, ya que apareció hasta el 2,001, tampoco se estudió el Virus de Papiloma Humano (HPV) puesto que su relación con lesiones precancerosas ha sido estudiada hasta ahora.

La identificación a futuro de las LPCU, probablemente incluirá colposcopia, citología cervical y la identificación de HPV oncogénico. En el presente estudio de intervención se encontró que el uso de crioterapia en 362 pacientes, fue clínicamente sensato con respuesta adecuada en el 100% de los casos.

Palabras Clave: Crioterapia, atipia celular, displasia cervical, carcinoma de células escamosas, virus de papiloma humano.

Abstract: Precancerous lesions of the cervix have been described in the literature from the most controversial, i.e., cellular atypia (ASCUS), to the progressive and complex severe dysplasia (CIN). A period of 25 years in the use of cryotherapy for precancerous lesions of the cervix is narrated. The protocol designed in 1979, included the use of nitrous oxide for 3 minutes in ASCUS, and 6 minutes in cases of mild to severe CIN. Cervical cytology screening served as the main tool of diagnosis, colposcopy biopsy was used only in selected cases. Postmenopausal women with ASCUS, were treated with topical estrogen cream for 3 months with success in the majority of cases; however, the ones who did not respond to it, received cryotherapy with good results. The most proportion of women in the 25-50 years old range, were successfully managed with cryotherapy. The Bethesda System was not used, as it appeared in 2001, nor was the Human Papilloma Virus (HPV) studied as its relationship with precancerous lesions has only recently been studied.

Future triage of precancerous cervical lesions will probably include colposcopy, cervical cytology and the oncogenic HPV identification. In the present interventional study the use of cryotherapy in 362 cases, was found clinically sound with positive results in 100% of the cases.

Key words: Cryotherapy, cellular atypia, cervical dysplasia, cervical ,squamous cell carcinoma, human papilloma virus.

* Profesor Titular del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAH.

Introducción

Las lesiones precancerosas del cuello uterino han sido descritas en la literatura, desde la más controversial, atipia celular (ASCUS), hasta las siguientes etapas en orden progresivo y complejo, tales son: NIC-I o displasia leve, y NIC-II y NIC-III displasia moderada y severa ⁽¹⁻⁵⁾.

Existen otras clasificaciones de estas lesiones que han querido simplificar su descripción, como la de Bethesda, que las ordena en lesiones de baja y alta intensidad ⁽⁶⁻⁸⁾.

Las lesiones que envuelven todo el grosor del epitelio, son de mayor gravedad, y el NIC III se ha relacionado en una etapa más progresiva con el advenimiento del carcinoma in situ.

Recientes hallazgos han relacionado estas lesiones precancerosas y el carcinoma de cuello, con la presencia del HPV que ofrece más de 100 cepas, pero que las número 16 y 18 que se han encontrado tienen relación directa con el apareamiento del cáncer ⁽⁹⁻¹²⁾.

Para los ginecólogos de antaño y hogaño, estos estadios patológicos han sido perfectamente descritos por los patólogos y citopatólogos, pero en épocas anteriores el único tratamiento ofrecido fue la biopsia de cono del cuello uterino, con dos ventajas:

- a) removía la lesión y
- b) daba suficiente tejido para clasificar bajo el microscopio la verdadera lesión. Sin embargo, en la paciente joven dicho procedimiento tenía efectos adversos en el embarazo, pues debilitaba en algunos casos la os externa e interna del canal cervical y provocaba partos pretérmino ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

El electrocauterio dio paso al asa térmica, procedimiento que consiste en rebanar una capa del cuello sin afectar la os interna del mismo y proporciona tejido para la biopsia definitiva ⁽¹⁶⁾.

Hace 30 años en Estados Unidos, Canadá y algunos países europeos, se comenzó a utilizar la cauterización con rayos láser, procedimiento de uso común en estos países que pueden comprarlo y la paciente sufragar el alto costo del mismo ^{(7) (8)}. El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), acepta que aunque el láser es el tratamiento correcto para los países del primer mundo, la cauterización en frío -criocauterización- del cuello uterino es un método aceptable y eficiente para los países en desarrollo, ya que es más sencillo, de relativo bajo costo, que brinda iguales resultados que el láser ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

El presente trabajo cubre un período de 25 años con el uso del criocauterio para las lesiones anteriormente descritas, con resultados altamente satisfactorios.

Metodología

Durante el período de 1980 a 2005, se incluyeron 362 pacientes a las que se encontró alguna LPCU en la citología cervical, por medio del Papanicolau (PPC), clasificándolas de acuerdo a la severidad de la lesión. A cada paciente se le brindó información suficiente para la toma de decisiones terapéuticas. A las pacientes que mostraron una atipia celular (ASCUS), se les practicó una criocauterización de tres minutos usando óxido nitroso y diferentes sondas de cobre, de acuerdo al tipo y forma del cuello uterino.



Siempre se quemó el exocervix y más o menos un tercio del canal cervical externo.

A ninguna paciente se le practicó crioterapia si no se había realizado una citología endocervical. El PPC endocervical negativo fue mandatorio para proceder a la aplicación de crioterapia. Las pacientes con displasia leve y severa fueron agrupadas en dos categorías: las que tuvieron colposcopia y biopsia, y, las que recibieron la criocauterización sin el procedimiento diagnóstico arriba apuntado.

A las pacientes que mostraron un NIC-III persistente en el PPC post-crioterapia después de seis semanas, se procedió a hacerles colposcopia y biopsia, y, si la lesión persistía o era de menor complejidad, se procedió a hacerles una segunda criocauterización. Cabe notar que algunas pacientes con NIC-III por citología no mostraron una lesión equivalente en la biopsia bajo colposcopia. Las pacientes con NIC-I a NIC-III recibieron una cauterización de seis minutos, con instrucción de no tener relaciones sexuales por seis semanas, en cuya fecha se les hizo la citología de control. Si la lesión cauterizada mostraba una regresión a negativo, se declaraba a la paciente parcialmente curada y se le daba un seguimiento de tres citologías al año (cada cuatro meses). Si después de este período estaba normal, se clasificaba curada y se le daba seguimiento bianual por cinco años mínimo. Las criocauterizaciones se repitieron a un máximo de tres en pacientes con lesiones persistentes. La paciente que no tuvo un resultado esperado después de la tercera y última cauterización, se catalogó como no curada y se procedió a hacerle biopsia bajo colposcopia y referida a asa térmica, o se le practicó biopsia de cono. Siete pacientes eligieron la cirugía- histerectomía, básicamente por razones de ansiedad.

El protocolo de esta intervención prospectiva se planificó en 1979, cuando se desconocía la clasificación del sistema Bethesda que apareció hasta el 2001, así como también se ignoraban los hallazgos del HPV y su potencial relación con el cáncer de cérvix y las lesiones precancerosas.

Las citologías se hicieron en dos laboratorios de patología para mayor seguridad, las similitudes en el reporte citológico fueron iguales en 70 %

de los casos, y, en 30% hubo discrepancias en la intensidad de la lesión, especialmente en lo que se refiere a NIC-II y III ^{(22) (23)}.

Todas las citologías incluyeron dos láminas, una para el exocervix y otra para el canal endocervical, cuya muestra se obtuvo con un cepillo endocervical.

Resultados

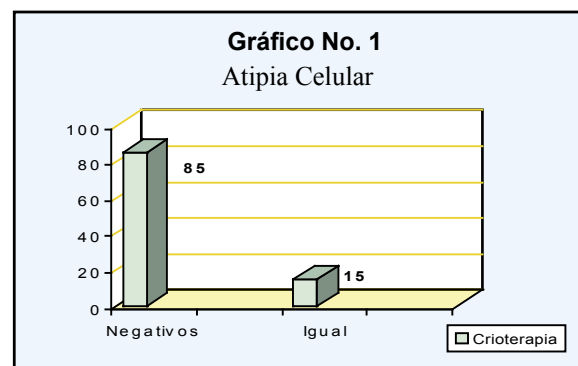
En la siguiente tabla se muestra una panorámica de los 362 casos clasificados según lesión histopatológica y crioterapia recibida con la expresión numérica de negatividad histopatológica.

LESIÓN/ CASOS	ATIPIA 100	A-PM 62 ^a	N-I 100	N-II 63	N-III 37 ^b
1ª Crio	85	5	40	48	7
2ª Crio	12	-	47	12	16
3ª Crio	3	2	13	3	7

- a) 54 casos manejo hormonal, 1 histerectomía
- b) 7 se retiraron del estudio

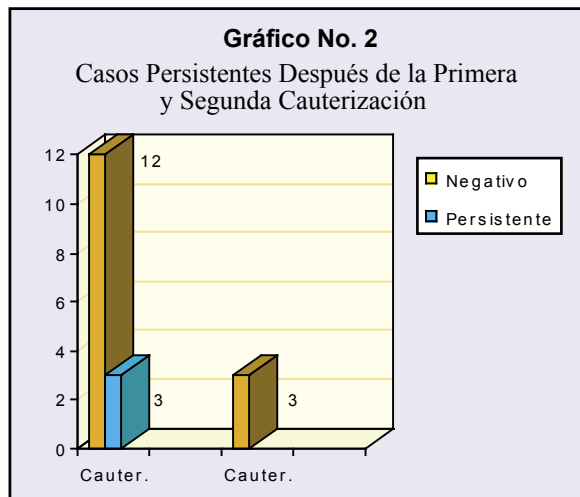
A-PM: Atipia en posmenopáusicas
N: NIC

Un total de 100 pacientes con atipia celular (ASCUS), en edades de 25 a 50 años, recibieron una criocauterización de tres minutos. En 85 pacientes de este grupo las citologías se tornaron negativas después del único procedimiento y se mantuvieron así por uno y hasta 10 años.



- Total casos: 100
- Tratamiento crioterapia 3 minutos
- Seguimiento a 10 años

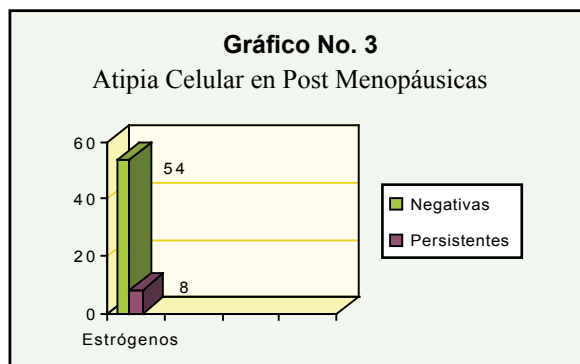
Las 15 pacientes restantes, aceptaron y recibieron una segunda crío cauterización después de seis semanas, ya que la atipia se mostraba persistente. De estas, 12 regresaron a normal y su seguimiento por un año fue exitoso. Tres pacientes recibieron una tercera crío cauterización con éxito, después de cinco años las citologías se mantuvieron negativas.



Total de casos: 15

- Después de segunda y tercera cauterización el total de casos fue negativo

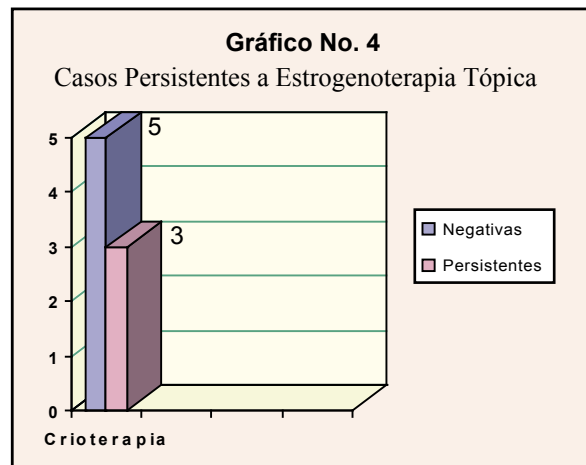
Todas las pacientes posmenopáusicas que mostraron atipia celular (62), se trataron con estrógenos tópicos, tres veces por semana durante tres meses.



Total de casos: 62

- recibió estrógenos tópicos por tres meses

De ellas, 54 (87%) respondieron al tratamiento y se mantuvieron con resultado negativo de citología, por más de cinco años. Cinco pacientes (8%) se sometieron subsecuentemente a terapia de criocauterización, con lo que también se “negativizaron”, después de no responder al tratamiento tópico. Tres pacientes (5%) que no respondieron al estrógeno y la criocauterización, se les practicó colposcopia- biopsia. Las tres mostraron displasia severa y se trataron con “crio” por dos y tres veces consecutivas. Finalmente, dos respondieron y una terminó en histerectomía. La biopsia mostró displasia severa y carcinoma in situ.

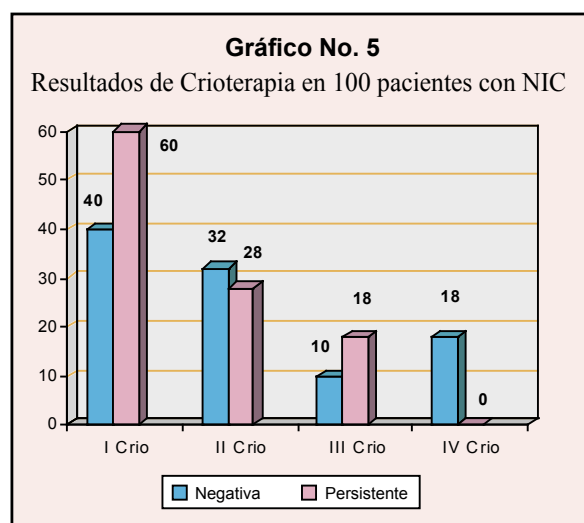


Total de casos: 8, se aplicó crioterapia
3 casos persistentes sometidos a biopsia:

- 2 negativos, tratados con crioterapia
- 1 CA in situ, tratados por HAT.

Las pacientes con displasia leve o NIC-I (100 en total) mostraron regresión a negativo en 40 % de los casos, a la primera criocauterización. Una segunda dosis logró que 32% más se negativizaran por un año. Sin embargo, 28% no respondieron al cauterio en frío, en primera intención y por haberse mantenido con displasia leve persistente, se consideraron para otros procedimientos. A 10 de ellas se les hizo colposcopia- biopsia, mostrando sus resultados la misma histopatología, pero respondieron a una o dos cauterizaciones adicionales, habiendo mantenido negatividad por más de un año. Las 18 restantes tuvieron una segunda cauterización, de las cuales 15 se negativizaron,

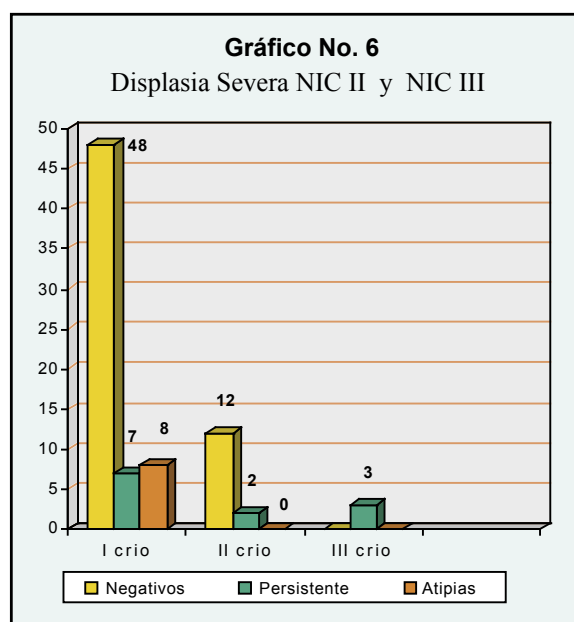
tres recibieron una tercera aplicación en frío logrando la negativización por los siguientes cinco años.



Total de casos: 100, a la cuarta crioterapia todos los casos se negativizaron

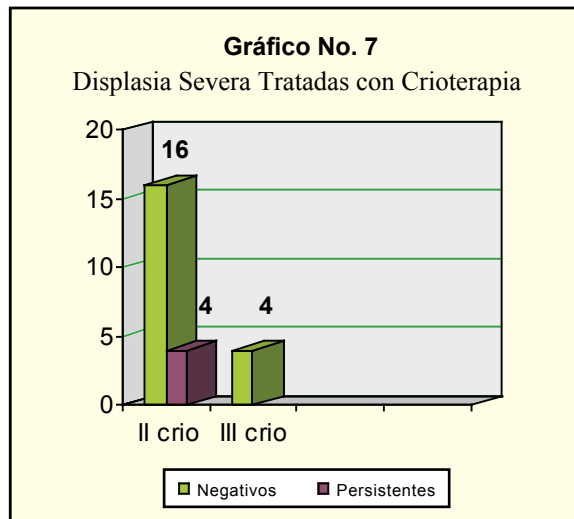
Los 100 casos diagnosticados con displasia moderada (NIC-II) y severa (NIC-III), se dividieron en dos grupos: las que recibirían criocauterización directa (63) y las que recibirían colposcopia-biopsia (37). No se pudo por razones económicas- hacerlo de esa manera, pues la mayoría prefería el tratamiento de crioterapia, a pesar de la consejería.

De ellas, 63 recibieron "crio" por seis minutos, 48 regresaron a negativo y se mantuvieron así por un año; 8 mostraron atipia en la citología seis semanas post-crio, aunque respondieron adecuadamente a la segunda dosis, pero siete mantuvieron displasia severa. Después de dos cauterizaciones, cuatro regresaron a negativo y tres se mantuvieron con la misma patología, por lo que se les hizo colposcopia con biopsias positivas para displasia; ninguna mostró el cambio a cáncer *in situ* en las muestras obtenidas. Por haber terminado su período reproductivo se les recomendó "cono" o "asa". El cono no mostró cáncer *in situ*; dos mostraron un proceso inflamatorio severo y la otra una displasia pura. Todas pasaron de displasia severa a atipia y negativizaron con uno o dos procedimientos ulteriores.



Total casos: 63, se trataron con 6 (seis) minutos de crio.

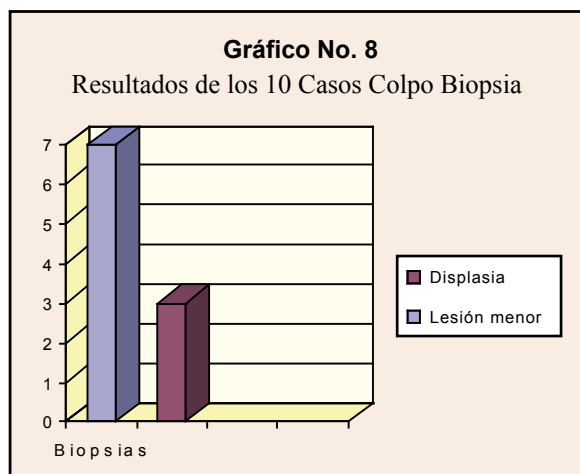
A los 3 casos persistentes de III crio ; se realizó 2 conos y una asa diatérmica, cuyas biopsias fueron negativas por CA.



Los 20 casos de NIC I y NIC II se negativizaron a la tercera crioterapia.

De los 37 casos supuestos a realizar colposcopia-biopsia, 20 rehusaron el procedimiento por oneroso, así que se les aplicó crioterapia con buen suceso (16 negativizaron después de dos aplicaciones, aunque cuatro necesitaron tres

procedimientos). Siete cambiaron de ginecólogo y 10 se sometieron a colposcopia-biopsia. Siete de estas últimas mostraron patología benigna, clasificadas como de baja intensidad, así que se les practicó crioterapia con éxito. Tres mostraron displasia severa, pero regresaron a atipia después de tres cauterizaciones. Dos se perdieron de control por un año y la otra negativizó seis meses después con una sola aplicación. Las dos que se salieron del protocolo (seguimiento y tratamiento dentro de un año), regresaron dos años después y mostraron atipia que fue negativizada con una sola aplicación.



Después de segunda crioterapia pasaron a atipia celular. Se negativizaron con III crioterapia.

Discusión

El problema de las LPCU en el grupo de la clase media investigado y tratado en el curso de 25 años con crioterapia esencialmente, muestra un cuarto de siglo de la historia médica de estas lesiones en la población hondureña proveniente de diferentes regiones del país.

El equipo de láser usado en los países desarrollados es demasiado caro para nuestro medio y serían muy pocas las pacientes, que en su mayoría no están cubiertas por un seguro médico, las que pudieran ser beneficiarias del mismo.

Recientemente, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, ha reportado en el Boletín No. 66 de Septiembre de 2005, que iguales resultados se obtienen con láser, crioterapia y el asa térmica (24) (25). El seguimiento de las pacientes fue positivo, excepto en un pequeño grupo que desertó y terminó con histerectomía abdominal y detección de patologías benignas por biopsia. Después de hasta 10 años con al menos una citología anual, las recidivas observadas fueron muy pocas y respondieron a la crioterapia. Afortunadamente, no hubo ningún caso de carcinoma invasor.

El equipo de crioterapia es relativamente de bajo costo, y, aunque el precio del óxido nítrico ha sufrido incrementos notorios, todavía el procedimiento está dentro del nivel de las finanzas de la clase media y alta. Además, es de fácil uso, las complicaciones son mínimas y todas remediabiles. También resulta una opción para la red de servicios públicos del país.

Se puede apreciar que en las LPCU, los resultados de la crioterapia en el lapso apuntado fueron aceptables y sobre todo, el método fue altamente eficaz, brindándoles a las pacientes un servicio que las libró de una neoplasia posterior.

En ningún momento se asevera que cualquier otro protocolo usado es mejor o peor que el expuesto, ya que lo que se ha descrito es una experiencia personal que consideramos aceptable y prácticamente casi 100 % eficaz.

Conclusión

Se ha descrito el uso de crioterapia durante 25 años, en 362 mujeres de la población general del país, diagnosticadas con LPCU. Los resultados son clínicamente aceptables para el objetivo planteado: detener el proceso de progresión de las lesiones epiteliales que se han descrito como precursoras del cáncer de cuello uterino. El procedimiento es sencillo, casi inocuo y de bajo costo, evita en la mayoría de los casos la cirugía para la remoción del útero, procedimiento que tiene un costo alto y puede tener complicaciones adversas.

Es justo aceptar, que la disciplina de las pacientes en el seguimiento fue encomiable, ya que usualmente este es un problema en los hospitales públicos.

Aunque la historia de las LPCU, están íntimamente ligadas a cepas oncogénicas de HPV, en este estudio no se hizo su identificación, por lo reciente de su descubrimiento.

La colposcopia- biopsia de los cuatro cuadrantes del cuello uterino, es un procedimiento indicado en el diagnóstico de estas lesiones precancerosas. Sin embargo, su alto costo, lo hace aún oneroso, como puede derivarse del presente trabajo.

En el futuro, la triada de citología cervical convencional o de base hídrica, la colposcopia y la identificación del HPV oncogénico, será necesaria para facilitar el diagnóstico y tratamiento de las lesiones precancerosas de cuello uterino.

Agradecimientos

El autor agradece al Dr. Germán Bárcenas, por su ayuda en la conceptualización de las gráficas y al Dr. Geovanni Erazo Trimarchi, por su análisis estadístico del trabajo y al Dr. Jorge Fernández por su apoyo en la revisión del trabajo final.

BIBLIOGRAFIA

- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. JAMA 2002; 287: 2141-9.
- Solomon D, Schiffman M, Tarone R.. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. ALTS study group. J Natl Cancer Inst 2001; 93:293-9.
- Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Am J Obst Gynecol 2003; 188:1383-92.
- Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993; 12:186-92.
- Morin C, Bairati I, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Moore L, et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolau smears. J Reprod Med 2001; 46:799-805.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. JAMA 2002; 287:2114-9.
- Smith AE, Sherman ME, Scott DR, Tabbara SO, Dworkin L, Olson J, et al. Review of the Bethesda System atlas does not improve reproducibility or accuracy in the classification of atypical squamous cells of undetermined significance smears. Cancer 2000; 90:201-6.
- The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. National Cancer Institute Workshop. JAMA 1989; 262:931-4.
- Herrero R, Munoz N. Human papillomavirus and cancer. Cancer Surv 1999; 33:75-98.
- Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical- cancer screening: a prospective study. Lancet 1999; 354:20-5.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of papillomavirus types associated with cervical cancer. International

- Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. *N Engl J Med* 2003; 348:518-27.
12. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:1272-8.
13. Spitzer M, Chernys AE, Shifrin A, Ryskin M. Indications for cone biopsy: pathologic correlation. *J Obstet Gynecol* 1998; 178:74-9.
14. Holcomb K, Matthews RP, Chapman JE, Abulafia O, Lee YC, Borges A, et al. The efficacy of cervical conization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive women. *Gynecol Oncol* 1999; 74:428-31.
15. Ramírez EJ, Hernández E, Miyazawa K. Cervical conization findings in women with dysplastic cervical cytology and normal colposcopy. *J Reprod Med* 1990; 35:359-61.
16. Chappatte OA, Byrne DL, Raju KS, Nayagam M, Kenney A. Histological differences between colposcopic-directed biopsy and loop excision of the transformation zone. (LETZ): a cause for concern. *Gynecol Oncol* 1991; 43:46-50.
17. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 295-304.
18. Kwikkell HJ, Helmerhorst TJ, Bezemer PD, Quaak MJ, Stolk JG. Laser or cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia: a randomized study to compare efficacy and side effects. *Gynecol Oncol* 1985; 22:23-31.
19. Ostergard DR. Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1980; 56:231-3.
20. Wright VC, Davies EM. The conservative management of cervical intraepithelial neoplasia: the use of cryosurgery and the carbon dioxide laser. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88:663-8.
21. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Wittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998; 92:737-44.
22. Cardona V. Centro de Patología. Hospital "La Policlínica", Tegucigalpa, 1980-2005.
23. Alvarado D. Centro de Patología Laboratorios Médicos, Tegucigalpa, 1980-2005.
24. Kidney M.D., Walter. ACOG Practice Bulletin. Number 66, sept. 2005. Obstetrics and gynecology vol. 106. Number 3 Sept. 2005 pages 645 a 663.
25. Berget A, Andreasson B, Bock JE. Laser and cryo surgery for cervical intraepithelial neoplasia. A randomized trial with longterm follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70:231-5.