

Contenido

Historia natural de la displasia cervical y el riesgo de cáncer invasor en mujeres con CIN3: estudio retrospectivo de cohorte

2

Viernes 3

JULIO | 2008

**DIRECCIONES
Secretaría SGU.**

Hospital «Pereira Rossell».
Br. Artigas 1550. Piso 2. CP 11.600.
Montevideo, Uruguay. sgubib@chasque.net

Pescando en Internet

RICARDO TOPOLANSKI

Viejos conventillos de la calle Médanos

(Barrios Amorin y La Paz).

Dibujo acuarelado RT.

Revisando antiguos cuadernos de dibujo encontré éste que tiene la frescura de la espontaneidad. Se empleó una técnica de dibujo suelto al que luego se le aplicó color con lápices acuarelables, es decir que, luego de colorearlos convenientemente se pasa por encima un pincel mojado en agua y el color se “desparrama” literalmente como la aguada de una acuarela, brindando un aspecto particular al dibujo. Esta técnica fue muy utilizada por los artistas, empleando tanto la acuarela como las aguadas con nogalina para resaltar algunos aspectos del dibujo, antes de hacer el boceto de una pintura. Me ha pasado que muchas veces me gustan más estos dibujos o los bocetos, que las pinturas todavía demasiado académicas de fines del siglo XIX e incluso del XX: cosas de modas o de conceptos evolucionados. Obviamente ya no es necesaria la pintura académica para reproducir un paisaje o para hacer un retrato, lo cual se logró y mucho más exactamente por medio de la fotografía, que también tiene lo suyo... y la pintura anda por otros carriles, ejemplos de algunos de ellos ya les he mostrado. Lo que ciertamente no puedo mostrar es una *performance* o un *happening* que son también otras formas de expresión.



Las opiniones vertidas en *Pescando en internet* son exclusiva responsabilidad del autor y creador de este Boletín Electrónico, Dr. Ricardo Topolanski, salvo expresión de lo contrario. La selección de temas publicados no tiene ningún vínculo de interés con empresas o auspiciantes. Es una publicación apoyada y distribuida a través del padrón de socios de la SGU y de la SOGIU, pero no es ni representa la opinión oficial de ninguna de las dos sociedades.

ENVÍAN Y DIFUNDEN:

Sociedad Ginecotológica del Uruguay
Sociedad de Ginecotología del Interior del Uruguay



Secretaría SOGIU
18 de Julio 714. CP 60.000.
Paysandú, Uruguay
Fax: (598 72) 25335
info@sogiu.com

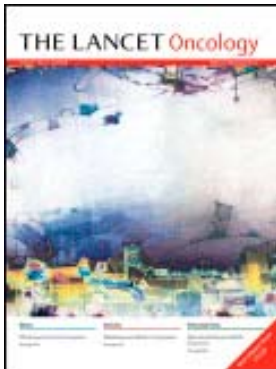
VISITE EL SITIO SGU

• <http://www.sguruguay.org>

VISITE EL SITIO SOGIU

• <http://www.sogiu.com>

LANCET ONCOLOGY
<http://www.thelancet.com/journals/lanonc>



● Historia natural de la displasia cervical y el riesgo de cáncer invasor en mujeres con CIN3: estudio retrospectivo de cohorte

Se trata de una investigación efectuada en Nueva Zelanda acerca de los diferentes métodos de tratamiento efectuados para esta patología a lo largo de los años y este estudio permite efectuar una comparación de los resultados a largo plazo, del cáncer invasor del cérvix. En el mismo se utiliza material de una **investigación no ética** que dio lugar a pesquisas judiciales en ese país hace más de 50 años. El trabajo de investigación se debe a un equipo encabezado por **Margaret RE McCredie** de la Universidad de Otago, Dunedin, Nueva Zelanda, el Auckland District Health Board de Auckland, Nueva Zelanda, el Melbourne Pathology, Collingwood, Australia y el Gynaecological Oncology Department y el National Women's Department, Auckland, Nueva Zelanda, el cual se publicó en LANCET ONCOLOGY, vol. 9, mayo 2008.



Introducción. El cáncer del cuello uterino es la segunda causa mundial de muerte por cáncer de las mujeres. El objetivo de los programas de rastreo o cribaje citológico es la detección de lesiones precursoras conocidas como neoplasia intraepitelial (**CIN**) y el tratamiento de las mismas, para prevenir el comienzo del cáncer invasor. Como el rastreo no se determinó por medio de ensayos aleatorizados, se ha prolongado durante medio siglo la controversia acerca de la real efectividad de diferentes políticas de rastreo. Algunos criterios sobre la historia natural del CIN apoyan las recomendaciones en relación a la frecuencia con que debe hacerse el rastreo, aunque la incertidumbre rodea las estimaciones del potencial invasor del CIN.

Se presentó una oportunidad única a partir de un estudio clínico de la historia natural del cáncer del cuello uterino *in situ* (**CIS**) en el Hospital Nacional de Mujeres de la ciudad de Auckland, en Nueva Zelanda, en el cual el intento curativo de tratamiento se efectuó o se retrasó para muchas mujeres que fueron diagnosticadas por primera vez entre 1965 y 1974. Hoy



Genoderm

ACETATO DE CIPROTERONA 2 mg + ETINILESTRADIOL 0,035 mg

Belleza y protección al alcance de toda mujer

en día, el CIS se incluye junto con la displasia severa, en la definición de **CIN3**, es decir involucramiento de todo el espesor del epitelio con las células displásicas, pero sin signos de invasión al estroma; también se lo denomina estadio 0 del carcinoma del cuello uterino. Este estudio fue iniciado por GH Green¹, **quien obtuvo el permiso de la jefatura del servicio en el hospital, para tratar de verificar su premisa de que el CIS no era un precursor del cáncer invasor. (!)** Desde 1965, algunas mujeres con CIS no fueron tratadas después de una biopsia, a menudo no más extensa que lo que pudiera extraer una pinza sacabocado, para confirmar el diagnóstico y excluir el cáncer invasor. Las mujeres fueron vigiladas en forma regular por medio de exámenes clínicos, citológicos y ocasionalmente colposcópicos, **pero la persistencia de las anomalías no se consideraba, con frecuencia, una indicación para el tratamiento.** Adicionalmente, algunos intentos de tratamiento curativo fueron aplazados en los años anteriores a 1965, a pesar de las evidencias citológicas de enfermedad persistente o recidivante. Este estudio clínico no fue un ensayo aleatorizado y no todas las mujeres estaban bajo los cuidados del doctor Green², aunque no hay anotaciones sobre qué mujeres fueron elegidas para dicho estudio que, por otra parte, nunca fue formalmente concluido. En respuesta a la preocupación de algunos clínicos en el año 1973 se estableció una norma de trabajo y desde entonces se enviaron pocas mujeres más a este estudio hasta 1975. Por lo tanto, la década transcurrida entre 1965 y 1974 puede tomarse como el periodo operativo de reclutamiento para el estudio, aunque algunas mujeres permanecieron sin tratamiento curativo después de 1975.

Una pesquisa judicial efectuada en 1987-1988 concluyó que **el estudio no era ético**, debido a que el tratamiento se realizó **sin consentimiento** de las pacientes, que la monitorización fue inadecuada y que el estudio se concluyó cuando los clínicos presentaron su preocupación por el mismo. Adicionalmente, la pesquisa judicial envió a revisión clínica independiente en 1988 a todas las mujeres acerca de las cuales existiera alguna duda sobre la adecuación de la conducta terapéutica. Una de las recomendaciones de esta investigación judicial fue que el material histológico u otro del *Nacional Women's Hospital*, debía estar disponible para enseñanza y cualquiera otra investigación planificada adecuadamente y aprobada. La oportunidad de aprender de esta experiencia se estimula por el hecho de que se guardaron historias meticulosas y que a muchas mujeres se les efectuaron frotis y biopsias, a menudo con la intención de diagnosticar más que de curar.

En un análisis independiente, efectuado por McIndoe y col. en 1984, se usaron estos datos de mujeres diagnosticadas durante el periodo 1955-1976 y se determinó el riesgo de cáncer del cérvix o de la bóveda vaginal en las mujeres con y sin una citología positiva persistente, **dos años después del diagnóstico de CIS cervical. (!)** Se estimó entonces que el riesgo, en las mujeres con evidencia de una enfermedad persistente, se había convertido en un estándar de referencia del potencial invasor del CIN3.

Los autores del presente estudio extendieron esta perspectiva, revisando los criterios de inclusión, los diagnósticos histológicos y los hallazgos citológicos; poniendo a punto los criterios de diagnóstico y la terminología; tomando en cuenta tanto el tratamiento inicial como el de seguimiento y extendiéndolo a su vez. Se estimó el potencial invasor del CIN3 estable-

1 Green GH. The significance of cervical carcinoma in situ. Am. J. Obstet. Gynecol. 1966; 94: 1009-22

2 ¡Cuidado, la similitud del apellido no tiene nada que ver con mi amigo el doctor Tomás Green!

ciendo el riesgo a largo plazo de cáncer invasor del cuello o de la bóveda vaginal en las mujeres con enfermedad persistente definida por una citología positiva dentro de los dos años posteriores al tratamiento inicial (**primer objetivo**) y en las mujeres que presentaban un cambio mínimo de su lesión (por ejemplo, biopsia por sacabocado o biopsia por extracción en cuña [*wedge biopsy*]; **segundo objetivo**). Fue también un objetivo la estimación del riesgo de cáncer a largo plazo, en las mujeres que recibieron un tratamiento inicial adecuado y una conducta convencional posteriormente (**tercer objetivo**) como aproximación a la práctica clínica actual.

Metodología. Entre febrero de 2001 y diciembre de 2004, se revisaron las historias médicas, la citología y la histopatología de todas las mujeres con CIN3 diagnosticadas entre 1955 y 1976, cuyo tratamiento se revisó durante la pesquisa judicial y cuyas historias médicas pudieron localizarse, estableciéndose vínculos con los registros de cáncer y de fallecimiento y los registros electorales. Para tomar en cuenta la probabilidad de que una lesión CIN3 hubiera sido completamente extirpada, se clasificó la adecuación del tratamiento por el tipo de procedimiento, por la presencia de CIN3 en los márgenes en la pieza operatoria y por la citología subsecuente. Los resultados primarios fueron, la incidencia acumulada de cáncer invasor del cuello o de la bóveda vaginal. El seguimiento continuó hasta el fallecimiento o bien hasta el 31 de diciembre de 2000, según cuál se produjera antes. Los análisis se tomaron en cuenta para los procedimientos efectuados durante el seguimiento.

Hallazgos. Se incluyó a 1229 mujeres, cuyo tratamiento se revisó en la pesquisa judicial en 1987-78. De éstas, no se pudieron localizar 48 historias (4%) y otras 47 no cumplían con los criterios de inclusión. En una revisión histopatológica, de otras 71 (6% de 1.134) el diagnóstico no fue de CIN3. Se identificaron los resultados de las restantes **1.063** (86% de 1.229) diagnosticadas en el hospital como CIN3 entre 1955 y 1976. En 143, cuya conducta se siguió de acuerdo los resultados de una biopsia por punción o biopsia por extracción en cuña. El índice acumulado de cáncer invasor del cuello uterino o de la bóveda vaginal fue de **31.3%** (IC95% 22, 7-42.3) a los 30 años y de **50.3%** (37.3, 3-64.9) en el grupo de 82 de las mujeres que tuvieron una per-

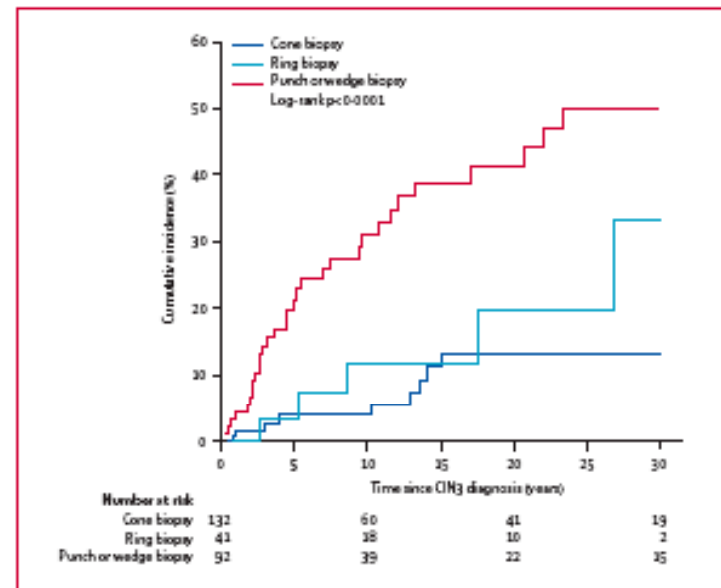


Figure 2: Cumulative incidence of cancer of the cervix or vaginal vault in women with cytological evidence of persistent disease after initial treatment according to whether their maximum initial procedure was a cone biopsy, a ring biopsy, or a punch or wedge biopsy

sistencia lesional en los siguientes 24 meses. Sin embargo, el riesgo de cáncer a los 30 años fue sólo de **0.7%** (0.3-1.9) en 593 cuyo tratamiento inicial fue catalogado como adecuado o probablemente adecuado y cuyo tratamiento para la recidiva fue convencional.

Discusión por los autores. El análisis efectuado brindó los estimados más directos que pudieran obtenerse de la tasa de progresión desde el CIN3 al cáncer invasor. En las mujeres con un mínimo de cambios de su lesión (provocados por los distintos tipos de biopsias), con tratamiento inicial y no siguiente adecuado, **31%** desarrollaron un cáncer en los siguientes 30 años. *Esta cifra sea probablemente una subestimación del poder invasor potencial del CIN3, debido a que incluso una pequeña biopsia diagnóstica podría ser curativa en algunas mujeres.* Si uno se enfoca en el subgrupo de este conjunto de mujeres que tuvo una enfermedad persistente posterior a la biopsia realizada (identificado por la citología positiva en los siguientes 6 a 24 meses), **50% desarrollaron un cáncer dentro de los 30 años siguientes.** Esta perspectiva puede sobreestimar el potencial maligno, debido a que ignora la posibilidad de una regresión espontánea dentro de los primeros 24 meses. Por lo tanto, el número real se encontrará entre ambos extremos.

Lo contrario ocurrió con el pronóstico para las mujeres tratadas en forma convencional: en este grupo *el riesgo de cáncer del cuello uterino o de la bóveda vaginal fue sólo de 0.7% después de 30 años.* Para los autores, esto significó que ninguna de estas mujeres presentó un CIN3 persistente durante el periodo de 6 a 24 meses posteriores al tratamiento inicial, pero hallazgos similares podrían obtenerse hoy con una monitorización estrecha adecuada, debido a que las mujeres con una lesión persistente o con un recidiva después del tratamiento inicial, recibirían normalmente y sin demora más tratamientos.

Las estimaciones de este grupo se basaron en los datos de mujeres, muchas de las cuales no fueron tratadas en forma correcta aunque hubieran sido seguidas meticulosamente, lo que brindó numerosos frotis para determinar el éxito de los tratamientos. La calidad de los datos se mejoró por la elevada proporción de material original recuperado por la histopatología y la citología y por la existencia de historias clínicas que contenían información sobre la citología y los procedimientos ginecológicos efectuados fuera del *National Women's Hospital.*

En estudios anteriores de *CIS confirmado por biopsia pero no tratado*, la proporción que progresó hacia cáncer invasor varió entre **24% y 75%**. Se hicieron observaciones sobre modelos, para hacer la estimación del riesgo vital del cáncer cervical en mujeres con CIN3 no tratado, con resultados de 15 a 23%, en Suecia y de 40% (alrededor del 1% anual) en Inglaterra y en Gales. La estimación de los autores de cerca del 13% a los 30 años, esta cerca de la de Inglaterra y Gales.

Aunque McIndoe y col. publicaron análisis de los datos de casi el mismo grupo A del presente estudio, se usaron algunas diferencias en los criterios de inclusión y exclusión como el hecho de que el seguimiento se efectuó sólo hasta 1983, no se tomó en cuenta el tipo de tratamiento inicial y no se censó la existencia de algún tratamiento adecuado posterior. En su análisis con grupos basados sólo en el seguimiento citológico, se observó una frecuencia de cáncer cervical o de la bóveda vaginal en el 18% de las mujeres con citología positiva persistente a los 10 años y en el 36% a los 20 años. Los números comparables del presente estudio son 16% a los 10 años y 25% a los 20 años en todas las mujeres con lesión persistente,

irrespectivamente del tratamiento inicial, pero censando los tratamientos adecuados o probablemente adecuados efectuados posteriormente (no se muestran los datos). El bajo riesgo en el presente análisis se atribuye principalmente a la definición de **adecuado** o **inadecuado**, por lo menos con un frotis de algo riesgo dentro de los 6 a 24 meses del tratamiento inicial, mientras que McIndoe y col. incluyeron sólo mujeres cuyos frotis mostraron en forma repetida anomalías de alto grado. En el presente estudio, los frotis falso-positivos fueron poco probables en el periodo de 6 a 24 meses después del diagnóstico de CIN3, debido a que se excluyeron los frotis con menos de 6 meses después del procedimiento, a que se revisó toda la citología de los primeros 24 meses (se obtuvieron 4.930 de 5.478 [90%], 4.477 de 4.930 [91%] de los obtenidos fueron técnicamente satisfactorios) y la revisión citológica mostró un buen acuerdo entre la codificación original y la de la revisión. Por lo tanto, un único frotis positivo en el periodo de 6 a 24 meses después del procedimiento inicial, sugirió una alta probabilidad de enfermedad persistente. El mayor riesgo anotado en el análisis de McIndoe, sugiere que el hallazgo repetido de anomalías citológicas persistentes de alto grado identificadas como CIN3, aumentaba las posibilidades de progresión hacia el cáncer. Sin el censo, las estimaciones de esta investigación de riesgo hubieran sido menores (12.6% después de 10 años y 18.4% después de 30 años).

Cuando en el presente análisis se tomó en cuenta el tipo de tratamiento inicial, el riesgo de cáncer invasor en mujeres con enfermedad persistente (grupo A) fue sustancialmente menor después de la biopsia por cono que después de la biopsia por sacabocado o por cuña (*wedge biopsy*), lo que puede deberse a la menor extensión del CIN3 residual o a que el riesgo de cáncer en mujeres con lesión persistente depende de si el tejido de mayor riesgo, es decir, la zona de transformación, se extirpó totalmente. Por lo tanto, las estimaciones del potencial invasor del CIN3 dependen de que se tenga en cuenta el tipo de tratamiento inicial.

Existen 5 comunicaciones sobre cohortes de mujeres con CIN3 tratadas, en las que se determinaron los cánceres posteriores a partir de los registros de cáncer. En tres de estas series, reanalizadas por Soutter y col. en Suecia, la tasa de cáncer invasor fue de 53 por 100.000 mujeres/año (sólo el cuello), 48 por 100.000 mujeres/año (cuello o vagina) en Irlanda del Norte. En una extensión del estudio sueco, la incidencia de cáncer invasor se estimó en 43 por 100.000 mujeres/año (cuello o vagina) con una tasa de incidencia estandarizada de 2.3 (IC95% 2.2-2.5) y para el cáncer de vagina de 6.8 (5.6-8.2). La tasa de incidencia estandarizada para el cáncer cervical en Finlandia fue de 2.2 (0.5-6.4, basada en 3 mujeres con cáncer). En ninguno de estos estudios se pudo tomar en cuenta un tratamiento posterior. La estimación de los autores de 30 (13-72) por 100.000 mujeres/año y la tasa de incidencia estandarizada de 1.3 (0.4-3.1), no pueden compararse directamente con las anteriores. La incidencia será más baja que las estimaciones para otras cohortes tratadas, debido a que la mayoría de las mujeres siguieron bajo control clínico estrecho y ausencia de tratamiento después de que un frotis positivo fue tomado en cuenta en el análisis censado. Por otra parte, en esta cohorte un alto porcentaje de mujeres fue hysterectomizada, tanto inicialmente (n=194, 33%) como durante el seguimiento (n=95, 16%). La estimación de 53 (28-102) por 100.000 mujeres/año del análisis de no censadas, tampoco es comparable, debido al tratamiento no convencional planeado, de un pequeño número de mujeres durante el seguimiento.

Tres fuentes de sesgos podrían haber conducido a subestimar el potencial invasor del CIN3 en las mujeres con persis-

tencia lesional y en aquellas con una agresión mínima de la lesión. **Primero**, en el presente análisis se asume que si no hubieran sido tratadas, las mujeres censadas podrían haber tenido el mismo riesgo de cáncer que las no censadas. Sin embargo, los tratamientos posteriores podrían haber sido efectuados a mujeres en las que se percibió que tendrían un mayor riesgo. **Segundo**, como el censo se produjo sólo cuando se consideró que hacer un tratamiento sería adecuado o probablemente adecuado, algunas mujeres podrían haber quedado en el análisis después de un procedimiento importante cuando no existía información sobre la enfermedad en el margen de la excisión o en la citología de seguimiento. **Tercero**, como la información en la historias de seguimiento se hizo menos completa durante finales de la década de 1980 y de 1990, algunas mujeres podrían no tener anotaciones sobre un tratamiento efectuado, durante un seguimiento posterior.

Como la revisión histopatológica enmascarada encontró 3 (2%) cánceres estado 1A en 121 mujeres cuyo diagnóstico original fue CIS, podrían haber sido 15 cánceres 1A en las 747 mujeres cuya histopatología no se revisó. Sin embargo, se puede asumir que estos 15 casos podrían haber estado distribuidos proporcionalmente de acuerdo a la conducta inicial. Cuando el tratamiento inicial fue una biopsia por conización o por histerectomía, cualquier cáncer estado 1A podría haber sido removido, pero no así en las 143 mujeres cuyo tratamiento inicial fue la biopsia por sacabocado o por cuña quirúrgica. La histopatología de estas 143 mujeres, se revisó excepto en 93, en la que se podrían haber esperado 2 casos de cáncer estado 1A y uno que se diagnosticó, en este grupo no revisado, a los 23 meses del diagnóstico de CIN3.

Teniendo en cuenta que el CIN3 comprende a la displasia severa y al CIS, en una revisión no publicada de historias histopatológica, se sugiere que el diagnóstico de displasia severa se usó rara vez en el *National Women's Hospital* durante este periodo del estudio clínico. Debido a que los programas organizados de rastreo cervical no fueron introducidos en el momento del estudio clínico, las mujeres tendieron a ser mayores, los diagnósticos habrían sido diagnosticados más tarde y en consecuencia, tendrían lesiones más extensas que lo corriente en los países desarrollados hoy en día. Por estas razones, los hallazgos de esta investigación podrían ser más aplicables a cohortes que no hubieran sido rastreadas previamente. No existen datos poblacionales sobre la incidencia de CIN3 o de la distribución por la edad, para este periodo del estudio en Nueva Zelanda.

Se hace notar, que la pesquisa judicial reconoció la obligación de ofrecer tratamiento y comunicación a las mujeres cuyo tratamiento se consideró inadecuado. Los consejeros médicos de la pesquisa estudiaron las historias clínicas de todas las mujeres e identificaron 69 en las cuales se mantenía la preocupación, las que fueron notificadas por el Ministerio de Salud, que brindó una consulta independiente para todas las mujeres que no hubiesen recibido tratamiento adecuado hasta entonces.

Aunque la infección por el virus del papiloma humano VPH es el factor de causalidad necesario para el CIN3 y para el cáncer cervical, varios cofactores, incluyendo la paridad elevada, la contracepción oral a largo plazo y el hábito del cigarrillo, parecen modificar el riesgo de progresión desde la infección por el VPH hasta el CIN3 y el cáncer cervical. La paridad elevada se relacionó con el incremento del riesgo en este estudio, pero las historias médicas tenían datos insuficientes para determinar los efectos del cigarrillo y de la contracepción oral. Se examinó el material diagnóstico de archivo, de 162 de estas mujeres con CIN3, que fue examinado previamente para determinar la presencia de ADN de HPV-6, HPV-11, HPV-16



y HPV-18. No se observaron diferencias en el perfil virósico en 81 mujeres que mostraron persistencia y en 81 mujeres en las que no se observó la persistencia de la enfermedad a 24 meses del diagnóstico.

En conclusión, esta investigación fue posible por la existencia de un estudio clínico no ético de hace muchos años, en el cual el tratamiento a menudo se suspendió o se retrasó. **Los hallazgos mostraron que el CIN3 no tratado tiene una propensión considerable a progresar hacia el cáncer invasor, en tanto que el riesgo es muy bajo en cambio, en las mujeres que se tratan de manera convencional.**

R.T.