

Factores que predicen enfermedad residual en histerectomías subsecuentes a cono cervical por neoplasia intraepitelial de alto grado

Isabel Alvarado Cabrero,* Diana Pilar Cañón,** Raquel Valencia Cedillo,*** Félix Quijano Castro****

RESUMEN

El manejo óptimo de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) después de la conización es todavía controvertido. El *objetivo* de este estudio fue determinar qué factores clínicos y morfológicos son predictivos de enfermedad residual en la histerectomía después de una conización por NIC II/III.

Métodos. Entre enero de 1998 y diciembre de 2008 se identificaron 255 pacientes conizadas por NIC II/III, de entre ellas se seleccionaron 92 que fueron histerectomizadas, 6 a 12 meses después de la conización. Se evaluaron los factores clínicos y morfológicos que tuvieron un valor predictivo significativo de enfermedad residual (ER) en la histerectomía.

Resultados. La incidencia de ER fue de 58 vs. 32% en pacientes ≥ 52 años vs. < 52 años, respectivamente; 51.5 vs. 34% en pacientes con paridad ≥ 4 o < 4 , respectivamente. El margen endocervical (ME) afectado por displasia, la positividad del legrado endocervical (LEC) y la presencia de lesión en ≥ 3 cuadrantes fueron los únicos factores patológicos predictivos de ER.

La incidencia de ER fue de 51 y 39% en pacientes con ME positivo vs. ME negativo, respectivamente; así como 66 y 32% en pacientes con LEC positivo y negativo, respectivamente.

Los márgenes exocervicales, el involucro de las glándulas endocervicales y el tipo de conización (bisturí frío vs. asa diatérmica) no fueron predictivos de ER.

Conclusiones. La edad ≥ 52 años, la paridad ≥ 4 , ME y LEC positivos y la presencia de enfermedad en ≥ 3 cuadrantes fueron los únicos factores predictivos de ER posconización.

Palabras clave: conización, enfermedad residual, histerectomía.

ABSTRACT

The optimal management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) after conization remains controversial. Reliable predictors of residual disease (RD) in the hysterectomy after conization have not been consistently identified. This study was done to determine factors predicting post-cone RD in CIN II/III.

Methods. From January 1998 to December 2008, 92 patients with CIN II/III who received hysterectomy within 6-12 months of conization regardless of marginal status were identified from 255 conization cases. Clinical features and pathologic parameters were analyzed for the predictive rate of post-cone RD.

Results. Age ≥ 52 years and parity ≥ 4 were significant factor associated with RD. The incidence of RD was 58 vs 32% in patients ≥ 52 years vs < 52 years respectively, and 51.5 vs 34% in patients with parity ≥ 4 or < 4 , respectively. Dysplasia involving endocervical margin (EM), positive endocervical curettage (ECC) and ≥ 3 quadrant with disease were the only pathologic predictive factors identified.

The incidence of RD was 51 and 39% in patients with positive vs negative EM, respectively and 66 and 32% in patients with positive ECC respectively.

Other pathologic parameters including ectocervical margins, endocervical gland involvement and type of conization (cold knife vs LEEP procedure) were not predictor of RD.

Conclusions. Increasing age (≥ 52 years) and parity (≥ 4), positive EM and ECC and multiple-quadrant disease were the only significant factors predicting post-cone RD. Appropriate application of these predictive factors may avoid post-cone hysterectomy.

Key words. Conization, Residual Disease, Hysterectomy.

* Jefa del Servicio de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional, IMSS, México.

** Patóloga adscrita al Departamento de Patología de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia.

*** Patóloga adscrita al departamento de Patología, Hospital Oncología, Centro Médico Nacional, IMSS, México.

**** Jefe del Servicio de Ginecooncología, Hospital de Oncología, Centro Médico IMSS, México.

Nacional, IMSS, México. Correo electrónico: Cabrerokeme2.tijax12@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Alvarado Cabrero I, Pilar Cañón D, Valencia Cedillo R, Quijano Castro F. Factores que predicen enfermedad residual en histerectomías subsecuentes a cono cervical por neoplasia intraepitelial de alto grado. Patología Rev Latinoam 2012;50(4):272-276.

Cuando el diagnóstico del Papanicoláu cervicovaginal resulta anormal, como en los casos con células atípicas de significado incierto o con lesión intraepitelial de bajo o alto grado, la paciente debe acudir a una colposcopia con toma de biopsia.¹

En el pasado, el tratamiento estándar para las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grados II o III y carcinoma microinvasor era la histerectomía, especialmente en aquellas cuya paridad estaba satisfecha. Sin embargo, en la actualidad, la tendencia de los tratamientos quirúrgicos conservadores en el tratamiento de las neoplasias ginecológicas premalignas y malignas es cada vez mayor, incluyendo el cono cervical para los casos de NIC II/III y carcinoma microinvasor.^{2,3} Estas pacientes se han tratado con biopsias escisionales, ya sea conos con bisturí “frío” o con asa diatérmica. La histerectomía, por lo tanto, ha sido reemplazada por opciones más conservadoras, tales como el seguimiento estrecho con citología cervicovaginal y colposcopia. Como resultado de lo anterior, la histerectomía se realiza sólo en raras ocasiones de manera rutinaria, siempre y cuando se haya determinado que en el cono efectuado no existen factores de riesgo que indiquen enfermedad residual (ER).

Entre los factores clinicopatológicos que pueden predecir enfermedad residual después de la conización se encuentran: la edad de la paciente, la paridad, el grado de la displasia, el estatus del legrado endocervical y los márgenes quirúrgicos, entre otros.^{4,5}

El objetivo principal de este estudio fue determinar los factores que predicen enfermedad residual en las histerectomías de las pacientes conizadas como consecuencia de una neoplasia intraepitelial de alto grado (NIC).

MATERIAL Y MÉTODOS

En el periodo comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2008 se buscaron en los archivos de patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, todos los casos de conos cervicales efectuados a pacientes con el diagnóstico de NIC II/III que contaran, además, con legrado endocervical realizado al mismo tiempo que el cono.

Los factores morfológicos evaluados fueron: tipo de cono efectuado (con bisturí frío o asa diatérmica), tamaño de la lesión, número de cuadrantes afectados, estado de los márgenes exocervical y endocervical, lesiones asocia-

das, lesión en legrado endocervical (LEC) e involucro de glándulas endocervicales.

Los datos clínicos investigados fueron la edad de la paciente, el número de gestaciones y el número de partos.

Se identificó una cohorte de pacientes con NIC de alto grado a las que además se les realizó histerectomía en un periodo de 6 meses a 1 año después del cono cervical. En los especímenes de histerectomía se evaluó el tipo de lesión presente. Cualquier grado de neoplasia intraepitelial cervical o cáncer invasor presente en estos especímenes se interpretó como enfermedad residual (ER).

Para evaluar la asociación entre los diferentes factores clínicos y patológicos con la probabilidad de enfermedad residual en la histerectomía se utilizó una prueba de regresión logística multivariada y la prueba χ^2 de Pearson.

RESULTADOS

Un total de 255 pacientes fueron conizadas durante el periodo de estudio. El diagnóstico definitivo en el cono cervical fue de carcinoma microinvasor en 39 pacientes (15%), de carcinoma invasor en 65 (25%) y NIC II/III con adenocarcinoma *in situ* en 32 (13%) pacientes; estos casos fueron eliminados del estudio (Cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución de las lesiones y neoplasias cervicales en un lapso de 10 años en especímenes de conización

Número de casos	Mediana de edad de las pacientes (años)	Diagnóstico (%)
119	42	NIC II/NIC III (47)
32	41	Adenocarcinoma <i>in situ</i> (16)
39	40	Carcinoma microinvasor (15)
65	54	Carcinoma epidermoide invasor (25)

Un total de 119 conos cervicales con el diagnóstico de NIC II/III constituyeron el grupo de estudio. La edad de las pacientes varió de 21 a 82 años (mediana 42 años), el número de embarazos fue de 0 a 14 (mediana 6) y el número de partos de 0 a 12 (mediana 5).

La conización con bisturí frío se efectuó en 52 pacientes (44%) y con asa diatérmica en 67 pacientes (56%). La longitud, diámetro y profundidad promedio de los especímenes en ambos casos fue de 2.1 cm, 2.4 cm y 0.8 cm, respectivamente.

Cincuenta y cinco pacientes (46%) tenían los bordes exocervicales, endocervicales o el legrado endocervical (LEC) positivo, de entre ellas 41 (75%) fueron histerectomizadas y 14 (25%) prefirieron un tratamiento conservador, como un nuevo cono o seguimiento con colposcopia y citología.

En 44 pacientes (37%) los márgenes del cono fueron negativos, 31 pacientes (70%) fueron histerectomizadas y 11 (25%) optaron por un manejo conservador. En 20 pacientes (17%) los bordes fueron indeterminados, en todas ellas el tratamiento definitivo fue la histerectomía.

Noventa y dos histerectomías, realizadas en un periodo de 6 meses a 1 año después de la conización, fueron evaluadas. Un total de sesenta y seis pacientes (72%) tenían enfermedad residual, 17 (25%) NIC I, 20 (30%) NIC II y 30 (45%) NIC III (Figura 1).

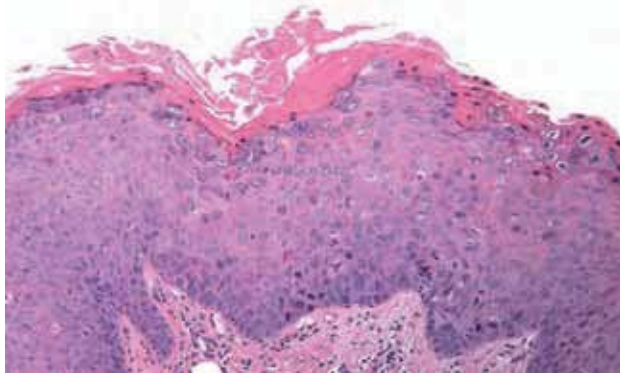


Figura 1. Neoplasia intraepitelial de alto grado (NIC III) extensa, residual.

La edad ≥ 52 años y el número de partos ≥ 4 fueron factores significativos para enfermedad residual. La incidencia de enfermedad residual (ER) fue de 58 vs. 32% en pacientes ≥ 52 vs. < 52 años de edad, respectivamente ($p = 0.014$). La incidencia de ER fue de 51.5 vs. 34% en pacientes con paridad ≥ 4 vs. < 4 , respectivamente ($p = 0.022$).

El número de cuadrantes afectados por lesión fue también un factor predictivo de ER. Cuarenta y cinco pacientes (49%) tenían lesión en 3 o 4 cuadrantes y 47 (51%) en 1 o 2 cuadrantes. Se presentó ER en 51 y 23% de los casos, respectivamente ($p = 0.003$) Figura 2.

Cuarenta y un especímenes de conización (45%) tuvieron el margen endocervical (ME) positivo, de ellas 51% presentaron ER en la histerectomía. Por otro lado, sólo 39% de las pacientes con ME positivo tuvieron ER ($p = 0.016$) Cuadro 2.

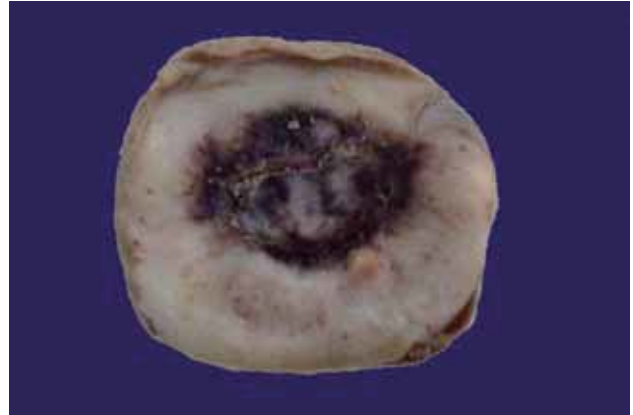


Figura 2. Cérvix con neoplasia intraepitelial extensa que afecta más de 3 cuadrantes.

Cuadro 2. Factores predictivos de enfermedad residual en especímenes de histerectomía

Parámetro patológico	Casos	Porcentaje de enfermedad residual	Valor de p
Legrado endocervical	+ 29 63	19 (66%) 20 (32%)	0.002
Márgenes endocervicales	+ 41 31	21 (51%) 12 (39%)	
Márgenes ectocervicales	+ 14 31	8 (57%) 16 (52%)	0.52
Involucro glandular	+ 38 54	17 (45%) 26 (48%)	0.39
Número de cuadrantes afectados	3-4 45	23 (51%)	0.003

En cuanto a los márgenes exocervicales estos fueron positivos en 14 pacientes y negativos en 31; no hubo una diferencia significativa en la presencia o no de enfermedad residual entre ambos grupos ($p = 0.52$). Las pacientes con conos con bordes negativos e indeterminados presentaron ER en 9 (20%) y 9 (45%) casos, respectivamente.

El legrado endocervical (LEC) fue positivo en 29 pacientes y negativo en 63; se asoció con ER en 66% de los casos en tanto que las pacientes con LEC negativo tuvieron una incidencia de ER de 32% ($p = 0.002$).

En 26 pacientes la displasia se extendió a las glándulas endocervicales, de entre ellas, sólo 4 (15%) mostraron enfermedad residual en la histerectomía.

Cuando la positividad de los márgenes se asoció con la positividad del legrado endocervical la posibilidad de enfermedad residual fue de 89%; de igual forma, cuando

la positividad del LEC se combinó con edad de la paciente ≥ 52 años la incidencia de enfermedad residual fue de 62%.

Otros factores que no fueron significativos en la presencia de enfermedad residual en la histerectomía fueron: el tipo de conización empleado (bisturí frío vs. asa diatérmica) y el número de embarazos.

DISCUSIÓN

La conización es un procedimiento tanto diagnóstico como terapéutico para neoplasias intraepiteliales de alto grado (NIC II/NIC III). La mayoría de las neoplasias intraepiteliales de bajo grado (NIC I) regresan de manera espontánea pero pueden, en raras ocasiones, progresar a NIC III; el porcentaje de progresión a carcinoma invasor aumenta en forma dramática en un 12 o hasta en un 100% si el periodo de observación es largo.⁶

Los factores que predicen enfermedad residual, en las histerectomías efectuadas después de un cono cervical por neoplasia intraepitelial de alto grado, varían de acuerdo con los diferentes reportes en la literatura.⁷ Sin embargo, uno de los aspectos más importantes en este contexto es el estado de los márgenes de resección. Cuando se evalúa la bibliografía los resultados son diversos, algunos señalan un porcentaje de enfermedad residual de 30% cuando dichos márgenes son positivos y otros una positividad de hasta 90%.⁸⁻¹⁰ En nuestro estudio, de las 14 pacientes que tenían sólo los márgenes exocervicales positivos solamente 8 (57%) mostraron ER en comparación con 52% de las que no tenían dichos márgenes afectados; la falta de correlación entre los márgenes exocervicales positivos y la ER ha sido encontrada también por otros autores.¹¹

El hecho de que los márgenes exocervicales no tengan influencia en la ER se debe a 2 causas principales: por un lado, después de la conización la lesión residual puede eliminarse debido a la acidez de la vagina y al rápido recambio celular durante la cicatrización cervical; por otro lado, el uso frecuente tanto de la electrocauterización como de la electrofulguración para producir hemostasia en la base del CBF y del CAD que puede eliminar a la lesión residual.

De nuestras pacientes con márgenes endocervicales positivos 51% tuvo enfermedad residual. La positividad del margen endocervical es también controvertida. En un estudio que incluyó a 450 pacientes, cuando el margen endocervical fue positivo, 46.9% tuvo enfermedad residual;

sin embargo, dicho factor no fue predictivo de la misma.¹² Lo anterior pone de manifiesto que la negatividad de los márgenes quirúrgicos no es decisiva en la presencia o no de ER en la histerectomía. Existen varias teorías que tratan de explicar la falta de correlación entre el estado de los márgenes y la posibilidad de ER en la histerectomía; entre ellas se encuentra la posible multifocalidad de la neoplasia intraepitelial cervical, la respuesta inmunológica generada por el cono previo y la cauterización del lecho quirúrgico, entre otros.^{13,14}

En nuestro estudio la positividad del legrado endocervical se asoció con ER en la histerectomía en 51% de las pacientes. En otras series este hallazgo también ha representado uno de los factores predictivos más importantes de ER.¹⁵⁻¹⁷ Husseinzadeh y sus colaboradores⁵ encontraron que 74% de las pacientes tenían enfermedad residual cuando el legrado endocervical fue positivo. Moore *et al.* encontraron resultados similares.¹²

En nuestro estudio 51% de las pacientes con lesión en 3 o 4 cuadrantes tenían ER. Livasy y sus colegas¹⁸ encontraron también que la afección de múltiples cuadrantes fue un buen predictor de displasia residual/recurrente después de la conización por NIC III. En dicho estudio, la incidencia de NIC fue de 33 vs. 14% en casos de enfermedad en múltiples cuadrantes *versus* enfermedad en un solo cuadrante, respectivamente.

En esta serie la incidencia de ER en mujeres con edad igual o mayor de 52 años fue de 58% en contraste con el 32% de las pacientes más jóvenes. Otros autores¹⁹ también han hecho este hallazgo que pone de manifiesto que la mayoría de las neoplasias intraepiteliales progresan en forma lenta y que, por tanto, mientras más tiempo permanece la lesión en la paciente es mayor la posibilidad de que se vuelva multifocal. Por otro lado, en este grupo de pacientes la escisión es por lo general incompleta debido a la atrofia del aparato genital, como también debido a la inversión profunda de la zona de transformación. Esto explica que algunos autores hayan encontrado que la menopausia es un factor predictivo significativo de ER.

El cono con bisturí frío (CBF) ha sido la técnica tradicional utilizada para el tratamiento de la NIC III. La introducción de la conización con asa diatérmica (CAD) se ha tornado más frecuente debido a que es más fácil de realizar y causa menos complicaciones; así mismo, algunos estudios han mostrado que el CAD es una técnica más rápida que el CBF, con una morbilidad posoperatoria

comparable y el mismo éxito.²⁰ En nuestra serie encontramos que la probabilidad de ER no estuvo en relación con el tipo de conización utilizado.

En nuestro estudio un número de partos igual o mayor de 4 fue un factor predictivo de enfermedad residual. Moore *et al*¹² encontraron también una correlación entre el número de partos y la presencia de ER. El significado de este hallazgo todavía no es claro.

El involucro de las glándulas endocervicales no mostró ser un factor determinante de enfermedad residual. Dicho hallazgo fue considerado por algunos autores de gran importancia para la existencia de ER: Livasy y sus colaboradores¹⁸ reportaron una incidencia de enfermedad recurrente en 33 y 14% en los casos con afección glandular positiva o negativa, respectivamente. Kalogirou *et al.*¹⁹ hicieron hallazgos similares.

En conclusión, los factores predictivos de enfermedad residual en este estudio fueron: edad igual o mayor de 52 años, número de partos igual o mayor de 4, positividad del borde endocervical y del legrado endocervical así como la afección de 3 o más cuadrantes.

REFERENCIAS

- Burke L. Evolution of therapeutic approaches to cervical intraepithelial neoplasia. *J Lower Genital Tract Disease* 1997;26:267-273.
- Cartier R, Sopena B, Cartier I. Use of diathermy loop in the diagnosis and treatment of lesions of the uterine cervix. 4th World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy, London, 1981.
- Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedures: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:276-282.
- Phelps JY, Ward JA, Szigeti J, Bowland CH, Mayer AR. Cervical cone margins as a predictor for residual dysplasia in post-cone hysterectomy specimens. *Obstet Gynecol* 1994;84:128-130.
- Husseinzadeh N, Shbaro I, Wesseler T. Predictive value of cone margins and post-cone endocervical curettage with residual disease in subsequent hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1989;33:198-200.
- Grizzle WE, Srivastava S, Manne U. The biology of incipient pre-invasive or intraepithelial neoplasia. *Cancer Biomark* 2010;9:21-39.
- Lu CH, Liu FS, Tseng JJ, Ho ES. Predictive factors for residual disease in subsequent hysterectomy following conization for CIN III. *Gyn Oncol* 2000;79:284-288.
- Park JY, Lee MS, Yoo Ch H, et al. Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer. *Gyn Oncol* 2007;107:39-44.
- Felix JC, Muderspach LI, Duggan BD, Roman LD. The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies. *Obstet Gynecol* 1994;84:996-100.
- White CD. Cervical Intraepithelial neoplasia extending to the margins of resection in conization of the cervix. *J Reprod Med* 1991;36:635-638.
- Mohamed Noork, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: a review of 699 cases. *Gyn Oncol* 1997;67:34-38.
- Moore BC, Higgins RN, Lauent SL, Marroum MC, Bellit P. Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:361-368.
- Holcomb K, Dimaio TM, Nicastrri AD. Cone biopsy and pathologic findings at radical hysterectomy in stage I cervical carcinomas. *Obst/Gyn* 2001;98:779-782.
- Lopes A, Morgan P, Murdoch J, et al. The case for conservative management of "incomplete excision" of CIN after laser conization. *Gyn Oncol* 1993;49:247-249.
- Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins and residual adenocarcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 1997;90:1-6.
- Paterson-Brown S. The significance of cone biopsy resection margins. *Gyn Oncol* 1992;46:182-185.
- Matseone MP. Diagnostic value of conization of the uterine cervix in the management of cervical neoplasia. Diagnostic value of conization of the uterine cervix in the management of cervical neoplasia: a review of 756 consecutive patients. *Gyn Oncol* 1992;47:287-291.
- Livasy CA, Maygarden SJ, Rajaratnam CT, Novotny DB. Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN-3: a study of margin, endocervical gland and quadrant involvement. *Mod Pathol* 1999;12:233-238.
- Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, et al. Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: increasing age and severity of disease. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:113-116.
- Dunton CH J. Excisional biopsy for CIN. *OBG Management* 2002;8:38-48.