

Enfermedad premaligna y maligna en citologías reportadas como ASCUS (Células escamosas atípicas de significado indeterminado)

Rodolfo León Casas Peña*

RESUMEN: Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo entre abril y diciembre de 1996 en el cual se hizo biopsia dirigida por coloscopia a las pacientes con citologías reportadas como ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado).

De 65 pacientes, 63 ingresaron al estudio, excluyendo dos por el antecedente de conización por carcinoma in situ. La mayoría eran relativamente jóvenes (media de 35,8 años), con más de un embarazo y más de un parto vaginal.

A 60 pacientes se les realizó coloscopia, todas anormales, siendo el epitelio acetoblanco la alteración más frecuente. El diagnóstico coloscópico más comúnmente propuesto fue el de HPV.

La histopatología fue normal sólo en una paciente, encontrándose que el 98,4% demostró alguna anomalía distribuidas así: cervicitis crónica 28,6%, HPV 68,3%, NIC I 14,3%, NIC II 1,6%, NIC III/carcinoma in situ 7,9%, carcinoma microinvasor 1,6% y carcinoma invasor 1,6%. El diagnóstico de malignidad se encontró en el 11,1% de los casos.

PALABRAS CLAVES: Citología, Bethesda, Células exocervicales atípicas de significado indeterminado (ASCUS).

SUMMARY: It was accomplished a descriptive and prospective study between April a December of 1996 in which a biopsy directed by colposcopy was made to the patients with citologys reported as ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance).

63 of 65 patients entered study, excluding two by the precedent of conization for carcinoma in situ. The majority were relatively young (average 35.8 years), with more than one pregnancy and more than one vaginal delivery.

To 60 patients had their colposcopic accomplished, all abnormal, being the epithelium acetoblanco the most frequent alteration. The colposcopic diagnosis most usually proposed was HPV.

The biopsy was normal only in one patient, being found that 98,4% demonstrated some abnormality as follow: chronicle cervicitis 28.6%, HPV 68.3%, NIC I 14.3%, NIC II 1.6%, NIC III/Carcinoma in situ 7.9%, microinvader carcinoma 1.6% and invading carcinoma 1.6%. The malice diagnosis was found in the 11.1% of the cases.

KEY WORDS: Citology, Bethesda, Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS).

Introducción

El carcinoma de cuello uterino es uno de los flagelos que golpea duramente a los países en desarrollo, por su elevada incidencia y alta cuota de morbilidad y mortalidad. En Colombia la incidencia es del orden de 48,2 por 100.000 habitantes (1). En Estados Unidos ocupa el octavo lugar, después de otras neoplasias como la de pulmón, mama, colon, páncreas, ovarios, linfáticos y de la sangre. A nivel ginecológico en países desarrollados, ocupa el tercer lugar después del cáncer de endometrio y de ovario.

La citología exo-endocervical es uno de los más exitosos sucesos de la medicina preventiva. Cumple

cabalmente con los requisitos para una prueba de tamizaje: es de bajo costo, sencilla, aceptada por la paciente por la ausencia de riesgos e indolora, aceptada por la comunidad científica por su adecuada sensibilidad y especificidad (2).

Preocupados por la falta de comunicación entre el patólogo y el clínico y con el objeto de mejorar el reporte de la citología que facilite el establecimiento de normas de manejo y seguimiento para las pacientes con citologías anormales, en diciembre de 1988 se reúne en Bethesda, USA, el primer grupo de trabajo que pretendía incluir un diagnóstico descriptivo con una evaluación de la calidad de la muestra. En abril de 1991 se reúne el segundo grupo de trabajo para evaluar el impacto del Sistema de Bethesda en la práctica actual y hacer las modificaciones necesarias (3-21-22).

El Sistema de Bethesda es el método actual de reporte de la citología exo-endocervical el cual se caracteriza por

* Ginecoobstetra, Docente, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

incluir además del diagnóstico descriptivo de las anomalías, una categorización de la calidad de la muestra y una evaluación general que permita al clínico orientarse rápidamente respecto de la situación de la paciente.

La evaluación general nos resume si el frotis se encuentra dentro de límites normales, si hay cambios celulares benignos o si existen anomalías en las células epiteliales.

Las anomalías de las células epiteliales: es la categoría que incluye las lesiones premalignas conocidas como Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) y el carcinoma escamocelular. La gran innovación que introdujo este sistema es la inclusión de las células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) y el término lesión intraepitelial escamosa (SIL). Se clasifica de la siguiente manera:

Células exocervicales atípicas de significado indeterminado:

- Sugestivas de cambios reactivos
- Sugestivas de malignidad.

Lesión intraepitelial escamosa de grado bajo (L-SIL):

- Condiloma (HPV).
- NIC I o displasia leve
- Condiloma/displasia leve.

Lesión intraepitelial escamosa de grado alto (H-SIL):

- NIC II o displasia moderada
- NIC III o displasia severa-carcinoma in situ.

Carcinoma escamocelular

Las células **Endocervicales** pueden ser reportadas como :

- Normales.
- Endocervicitis
- Células endocervicales de significado indeterminado
- Adenocarcinoma.

ASCUS se definen como las anomalías celulares más marcadas que aquellas atribuibles a cambios reactivos pero cuantitativamente o cualitativamente le faltan parámetros para el diagnóstico definitivo de lesión intraepitelial escamosa (SIL); pueden reflejar un cambio benigno exhuberante o una lesión potencialmente seria (4). El diagnóstico de ASCUS no debe exceder 2 a 3 veces la frecuencia de SIL (en la práctica SIL se diagnostica en un 2%, por lo tanto la frecuencia de ASCUS debe ser igual o menor a 6%).

La razón de introducir el término "lesión intraepitelial escamosa" para reemplazar displasia/carcinoma in situ (CIS) y neoplasia intraepitelial cervical (NIC), se basa en las observaciones de que más de la mitad de las displasias leves/NIC I regresan y aproximadamente la mitad de los casos clasificados como displasia moderada/NIC II no progresan; incluso displasia severa - CIS/NIC III no invariablemente progresarán a carcinoma invasor. El

término "lesión" mejor que "neoplasia" es usado para expresar el potencial biológico incierto de una paciente individual (5).

Se han propuesto guías de manejo provisionales para las citologías reportadas como ASCUS (5). Las pacientes con dos frotis positivos para ASCUS en menos de dos años, aquellas que tengan factores de alto riesgo para cáncer cervical, o el ASCUS que es sugestivo de un proceso neoplásico debe manejarse como L-SIL y confirmar el diagnóstico por histología. En parte del Canadá y los Países Bajos, L-SIL se maneja con forma conservadora y se realizan frotis periódicos cada 4 a 6 meses basados en el hecho de que más del 60% de las pacientes con L-SIL presentan regresión espontánea, el nivel de vida permite este manejo ya que las pacientes aseguran un estricto seguimiento.

¿Qué debe hacer el Ginecólogo o el médico general ante una célula que se sabe es anormal, pero cuyas características morfológicas y citológicas no permiten orientar el estado de la paciente hacia benignidad o lesión premaligna o maligna? Hay detrás de ASCUS al mirarla en un corte histológico, un HPV, una displasia, un NIC o un carcinoma? ¿Puede el clínico quedarse tranquilo con una paciente de edad avanzada, que presente factores de riesgo para cáncer cervical, cuya citología reporte ASCUS y seguirla simplemente con frotis cada 4 - 6 meses? En el próximo frotis reportarán un carcinoma escamocelular?

En las pacientes postmenopáusicas, las células atróficas tienen apariencia de células parabasales con un porcentaje alto de hiper cromatismo, que pueden ser sugestivas de cambios neoplásicos. La citología en ellas frecuentemente muestra ASCUS. A ellas debe hacerse una prueba terapéutica con estrógenos tópicos o vía oral por varias semanas y tomarse un frotis de control. Si la anomalía desaparece, puede ir a una protocolo rutinario de seguimiento, si persiste debe hacerse colposcopia-biopsia (6)

En nuestro medio no se ha cuantificado la posibilidad de encontrar NIC o cáncer en las pacientes con citología reportada como ASCUS, lo que ha llevado a plantear normas de seguimiento provisionales basados en literatura extranjera donde el tema es aún de gran controversia. El dilema diagnóstico de ASCUS ha hecho el manejo clínico incoherente y obliga a analizar la naturaleza de ASCUS en términos de correlación histológica para establecer un esquema de manejo apropiado.

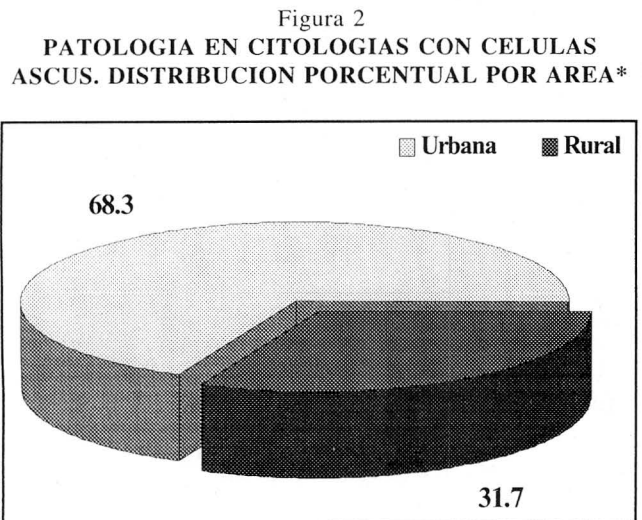
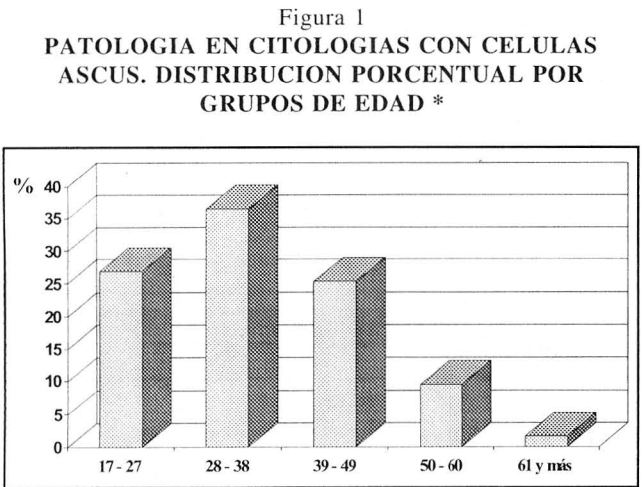
Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo en las mujeres en edad fértil y postmenopáusicas usuarias del servicio de Ginecología en los Hospitales Universitario San José y Susana López de Valencia en Popayán, entre abril y diciembre de 1996. La muestra se constituyó por las pacientes cuya citología fue reportada como ASCUS, excluyendo a las pacientes con tratamiento previo para enfermedad premaligna como condiloma o NIC, las pacientes embarazadas, las que tenían antecedente de radioterapia pélvica y aquellas cuya colposcopia no era satisfactoria.

Se seleccionaron 63 pacientes para el análisis. A 60 de ellas se les realizó colposcopia biopsia; las 3 restantes fueron sometidas a histerectomía vaginal por prolapso genital total, el reporte histológico se obtuvo por procesamiento completo del cérvix. Una vez registrados los datos de identificación de cada una (nombre, apellidos y número de historia clínica) se analizaron las siguientes variables: Edad, Procedencia (urbana o rural), Gravidéz, Hallazgos a la colposcopia, Diagnóstico colposcópico y resultado de la biopsia.

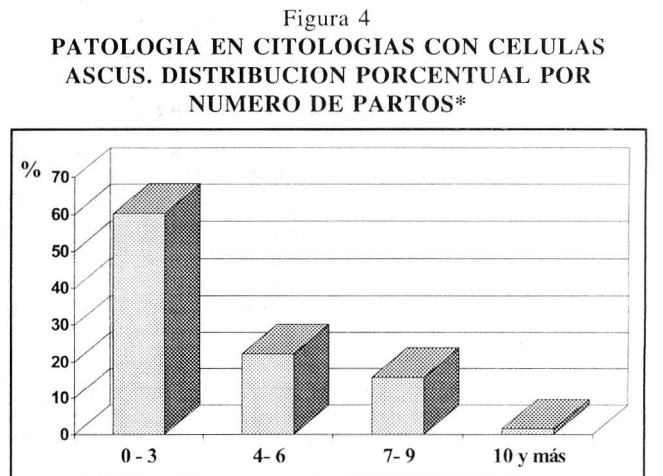
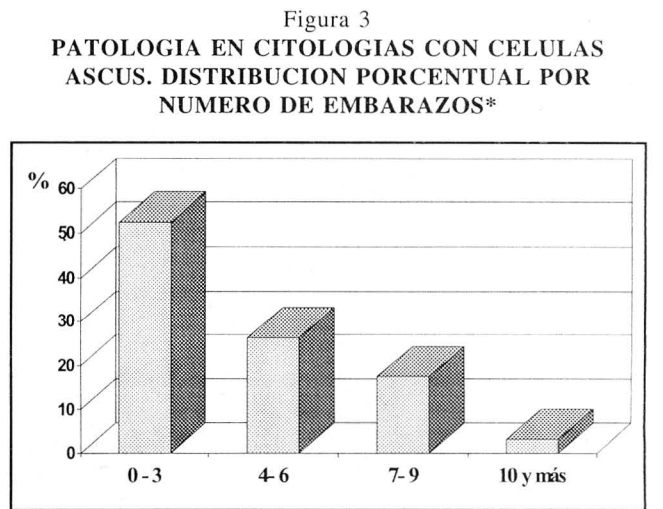
Resultados

La edad de las pacientes se clasificó en cinco rangos, con un intervalo de diez años; las edades oscilaron entre los 17 y 79 años. El mayor pico se presentó en el rango de 28 a 38 años con un 36.5%, el rango de 17 a 27 años presentó un porcentaje de 26.9 muy similar al observado en el rango de 39 a 49 años (25.3%). El menor porcentaje se observó en el rango de 61 y más años (1.6%). La media para la edad fue de 35.8 años. (Figura 1).



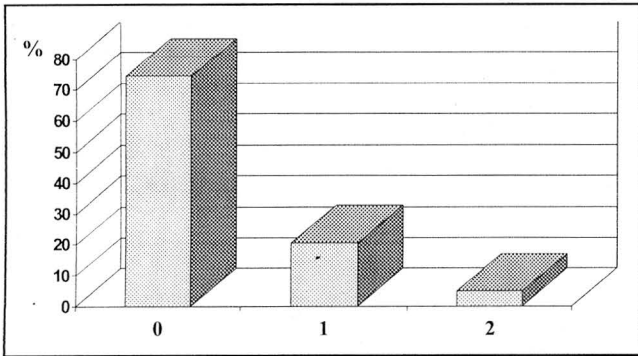
Se clasificó el área de procedencia como Urbana o Rural dependiendo si las personas vivían en la cabecera municipal o en alguna vereda. Se encontró que el 68.3% vivían en el área urbana y un 31.7% en el área rural (Figura 2).

El número de embarazos se agrupó en cuatro rangos. El mayor porcentaje estaba en el grupo de 0 a 3 embarazos con un 52.4%, seguido en su orden por el rango de 4 a 6 y 7 a 9 embarazos con un porcentaje de 26.3 y 17.4% respectivamente. (Figura 3). El mayor porcentaje de partos fue referido en el grupo de 0 a 3 con 60,3% seguido de los grupos de 4 a 6 y 7 a 9 partos con 22.2 y 15.8% respectivamente (Figura 4). Se encontró que un 74.6% nunca habían abortado, un 20.6% lo habían tenido una vez y un 4.8% lo habían tenido dos veces, la media observada fue de 0.30 (Figura 5).



* HOSPITALES UNIVERSITARIOS SAN JOSE DE POPAYAN - SUSANA LOPEZ DE VALENCIA, 1996

Figura 5
PATOLOGIA EN CITOLOGIAS CON CELULAS ASCUS. DISTRIBUCION PORCENTUAL POR NUMERO DE ABORTOS*



Los hallazgos a la colposcopia se clasificaron como epitelio acetoblancos, mosaico, leuplasia, punteado, yodonegativo y presencia de vasos atípicos. En algunas pacientes se encontró más de una alteración. En ninguna se encontró leucoplasia, el 90% tenía epitelio acetoblancos, 26.7% con vasos atípicos, 26.7% epitelio yodo negativo, mosaico en un 3.3% y punteado 3%. (Figura 6)

En muchas pacientes se planteó más de un diagnóstico colposcópico, y podía ser: Inflamatorio, HPV, L SIL, H SIL, y cáncer invasor. El mayor porcentaje estuvo en HPV con un 65%, el tipo inflamatorio 35%, L SIL 35%, H SIL 6.7% y en un 1.7% de los casos se sospechó cáncer invasor. (Figura 7).

La biopsia se clasificó como normal, cervicitis crónica, HPV, NIC I, NIC II, NIC III/carcinoma in situ, carcinoma microinvasor y carcinoma invasor. Frecuentemente se observó que un solo reporte incluía a veces dos diagnósticos. El 68.3% tenían HPV, 28.6% cervicitis crónica, 14.3% NIC I, 1.6% NIC II, 7.9% NIC III. Carcinoma microinvasor se encontró en un 1.6%, carci-

Figura 6
PATOLOGIA EN CITOLOGIAS CON CELULAS ASCUS. HALLAZGOS A LA COLPOSCOPIA*

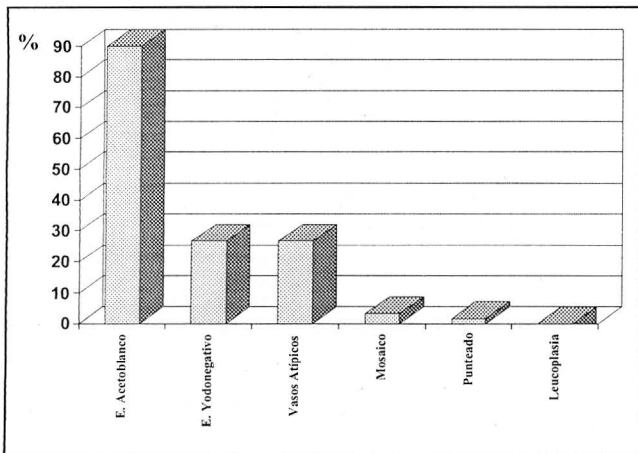
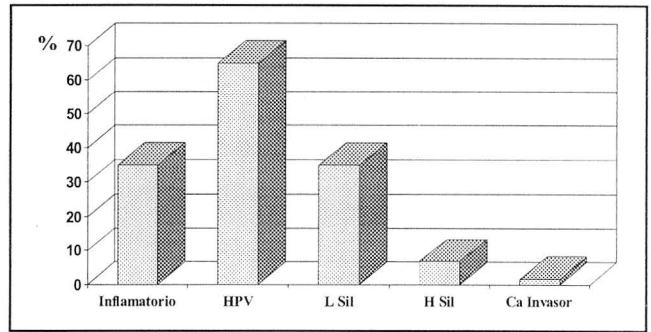


Figura 7
PATOLOGIA EN CITOLOGIAS CON CELULAS ASCUS. DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO*



noma invasor 1.6%. Como normal sólo se clasificó una paciente (1.6%). (Figura 8).

Se halló una fuerte asociación estadística entre el grupo de edad y la presencia de cáncer microinvasor a la biopsia. (Chi 2 63.00 para 4 grados de libertad y $p=0.000000$). A mayor edad, mayor posibilidad de presentar cáncer microinvasor. Existe una ligera asociación estadística entre el número de partos y la presencia de un cáncer microinvasor (Chi 2 5.39 y $p=0.1456$). Se encontró ligera asociación estadística cuando se sospecha HPV a la colposcopia y se encuentra HPV a la biopsia (Chi 2 5.92 y $p=0.1498$). Además se evidenció asociación entre la presencia de carcinoma invasor a la colposcopia y carcinoma invasor a la biopsia (Chi 2 60.00, $p=0.000000$).

Discusión

Pocos son los estudios a nivel mundial que pretenden hacer una correlación citohistológica de ASCUS (28). Sidawy y Tabbara en el Centro Médico Universitario

Figura 8
PATOLOGIA EN CITOLOGIAS CON CELULAS ASCUS. RESULTADO DE LA BIOPSIA*

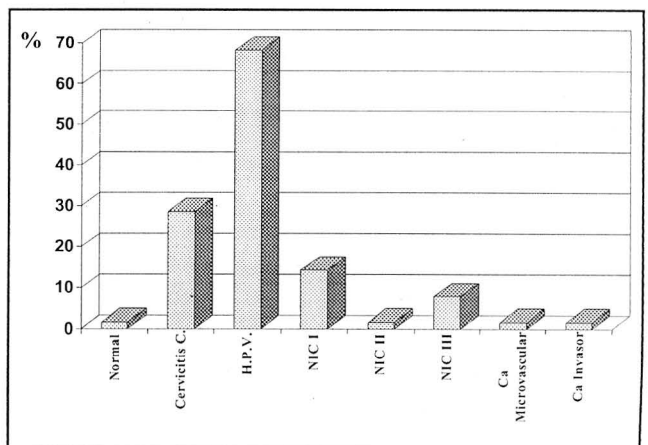
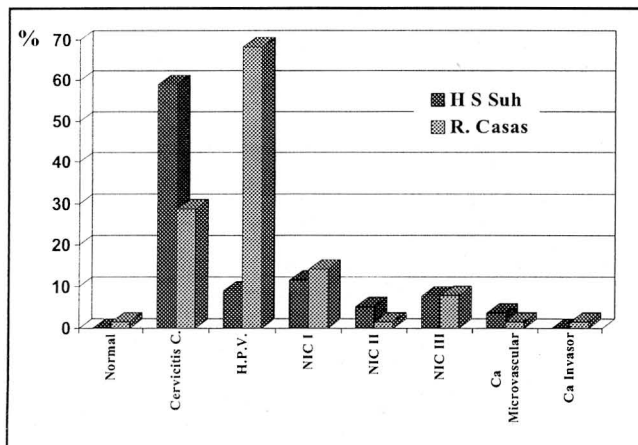


Figura 9
PATOLOGIA EN CITOLOGIAS CON CELULAS ASCUS. ESTUDIO COMPARATIVO DE RESULTADO DE BIOPSIA.



George Washington en 1993 (7) encuentran que el 61.3% de las ASCUS correlacionan con biopsias positivas, comparadas con el 5.2% de positividad de aquellas cuya citología había reportado Cambios Reactivos, demostrando que los cambios reactivos son significativamente menos probable de tener una lesión escamosa comparado con ASCUS, y que por ello los cambios reactivos deben ser manejados conservadoramente. Se encontró que 19 de 31 pacientes con ASCUS tenían lesión escamosa (14 con HPV, 4 con displasia leve y una con displasia moderada).

Slawson y colaboradores (8) en el Hospital de Harrisburg de Pensilvania en 1994 encontraron que el 55% de las citologías con ASCUS demostraban anomalías en la biopsia; de 122 pacientes estudiadas, 26 tenían HPV (21%), 26 pacientes con NIC I (21%) y 15 pacientes (12.3%) con NIC II - III.

HS Suh en Seúl en 1996 analiza la naturaleza de ASCUS en términos de correlación histológica, evalúa 119 pacientes de las cuales 78 ingresan al estudio al realizarse biopsia dirigida por colposcopia, encontrándose 59% con cervicitis crónica y/o metaplasia escamosa, 9% con Atipia Koilocítica, 11.5% con NIC I, 5.1% con NIC II, 7.7% con NIC III/ CIS y 3.8% con carcinoma

microinvasor. Casos de cáncer clínico no fueron detectados, (resultados muy semejantes a nuestro estudio - tabla y figura 8). Se realizó test de HPV DNA en 25 casos con ASCUS, 40 casos con citología normal y 36 casos con SIL. En 10 casos de citología ASCUS (40%) la prueba fue positiva para HPV de alto riesgo, comparado con sólo el 12% de las citologías normales, y el 80,5% de las reportadas como SIL. Concluye que las pacientes con ASCUS deben ir a examen colposcópico, y si no está disponible, un test de HPV DNA debe usarse.

Resultados semejantes encontró Kaufman (9). De significancia es el hecho que el 9% de las ASCUS tenían NIC II o III, una paciente (0.85%) tenía un adenocarcinoma in situ y una paciente (0.85%) un adenocarcinoma invasor. El 8% tenía un NIC I y el 26% cambios compatibles con HPV.

Con nuestro estudio puede concluirse que la categoría ASCUS no es inocua, ya que el 98.4% de los casos tienen hallazgos positivos a la histopatología que van desde la cervicitis crónica al cáncer invasor; su presencia debe poner en ALERTA al clínico y por lo tanto se recomienda su seguimiento con biopsia dirigida por colposcopia.

Las pacientes que van a ser sometidas a histerectomía vaginal por prolapso genital total deben tener citología reciente. Si ASCUS encuentra una biopsia dirigida por colposcopia está indicada, ya que hasta en el 3% de ellas puede encontrarse cáncer invasor.

Algunos autores recomiendan hacer seguimiento citológico en 4 meses a las pacientes con L- SIL, basados en su historia natural (21). Si ASCUS en un 11.1% correlaciona con malignidad, L-SIL que demuestra cambios celulares más marcados, también debería seguirse siempre de biopsia dirigida de las zonas sospechosas. El uso de la prueba de HPV DNA aumentaría la certeza diagnóstica y corroboraría la clasificación de riesgo de cáncer, según el tipo de HPV que se encuentre (29).

Agradecimientos

El autor expresa sus agradecimientos a la asesoría prestada por los Drs:

María Piedad Acosta Aragón, MD, Ginecoobstetra, Jefe Departamento Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca; José Vicente Erazo, MD, Ginecoobstetra, Docente Departamento Ginecología y Obstetricia, Universidad del Cauca.

BIBLIOGRAFIA

1. Bravo, M. et al. Comportamiento de la atipia cervical en seguimiento a mediano plazo. Rev Col Ginecol 1995; 46: 251-255.
2. Aragón, M. Citología cérvico-vaginal. Salud Procreativa y Perinatal 1997; 3: 15-28.
3. Kurman, S. The Bethesda System for reportin cervical/vaginal cytologic diagnoses: Definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York : Springer-Verlag NY Inc; 1994.
4. Kaufman, R. Atypical squamous cells of undertermined significance and low-grade squamous intraepitelial lesion: diagnostic criteria and management. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1120-1128.
5. Kurman R. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. JAMA 1994; 271: 1866-1870.
6. Broder S. Rapid communication. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses-report of the 1991 Bethesda Workshop. JAMA 1992; 267: 1892.
7. Sidawy MK. Reactive change and atipical squamous cell of undetermined significance in Papanicolaou smear: a cytohistologic correlation. Diagnos. Cytophatol 1993; 9: 423-427.
8. Slawson DC. Should all women with cervical atypia be refereed for colposcopy ? J Fam Pract 1994 ; 38 : 378-392.

9. Kaufman R. Atypical squamous cell of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion: Diagnostic criteria and management. *Am J Obst Gynecol* 1996; 175: 1120-1128.
10. Kenneth N. Incident and demographic trends in cervical neoplasia. *Am J Obst Gynecol* 1996; 175: 1088-1090.
11. Schwarts P. Rapidly progressive cervical cancer : The Connecticut experience. *Am J Obst Gynecol* 1996; 175: 1105-1109.
12. Demay R. Citophalogy of false negatives preceding cervical carcinoma. *Am J Obst Gynecol* 1996; 175: 1110-1113.
13. Mango L. Reducing false negatives in clinical practice : The role of neural network technology. *Am J Obst Gynecol* 1996; 175 : 1114-1119.
14. Richard R. Tratamiento de pacientes con frotis de Papanicolaou de bajo grado. *Contemporary Ob/Gyn* 1994; 71: 1010-1015.
15. Richard R. Controversies in the management of Low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1993; 71: 1413-1421.
16. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia : overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1099-1104.
17. González A. et al. Resultados de la biopsia por colposcopia en pacientes con citología PAP II y cambios por HPV. *Rev. Col. Ginecol.* 1995; 9: 25-30.
18. Herbst A. Detection, prevention and treatment of cervical neoplasia : The clinical challenge. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1087.
19. Stoler M. A brief synopsis of the role of human papillomaviruses in cervical carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1091-1098.
20. Barros F. et al. Evaluación de la colposcopia en el estudio de las pacientes con neoplasia cervical. *Rev. Col. Ginecol.* 1992; 43: 208-211.
21. Isacson C. et al. The Bethesda System : a new classification for managing Pap smears. *Contemporary OB/GYN* 1995; 73: 67-74.
22. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System por reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262: 931-934.
23. De Villiers E. et al. Human papilomavirus DNA in women without and with cytological abnormalities. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 33-39.
24. Hall S. et al. Low grade squamous intraepithelial lesion : cytologic predictor of biopsy confirmation. *Diagnostic Cytopathol* 1994; 10: 3-9.
25. Shepherd J. et al. Preventing cervical cancer : The role of the Bethesda System. *Am Fam Psysician* 1995; 51: 434-440.
26. Widra E. et al. Evaluation of the atypical cytologic smear. Validity of the 1991 Bethesda System. *J Reprod Med* 1994; 39: 682-684.
27. Hatem F. High grade squamous cervical lesions following negative Papanicolaou smears : false negative cervical cytology or rapid progression. *Diagn Cytopathol* 1995;12: 135-141.
28. Lonky N. Low-grade Papanicolaou smears and the Bethesda system : a prospective cytohistopathologic analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85 : 716-720.
29. Cox J. et al. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 946-954.
30. Wrihth T. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 202-210.
31. Taylor R. et al. Atypical cervical cytology. Colposcopic follow up using the Bethesda Stytem. *J Reprod Med* 1993; 38: 443-447.
32. Koss F. et al. Evaluation of the PAPNET cytologic screening system for quality control of cervical smears. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 101: 220-229.