



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

PREVALENCIA DE LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL (LEI) Y MALIGNIDAD PARA LAS ATIPIAS ESCAMOSAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASC-US), EN POBLACIÓN PERTENECIENTE A UNA ASEGURADORA PÚBLICA EN COLOMBIA, 2004-2005

Prevalence of squamous intraepithelial lesion (SIL) and malignancy for atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) in a public health service in Colombia, 2004-2005

*Sandra Huertas-Pacheco, M.D.**, *Jinneth Acosta-Forero, M.D.***,
*Martha Cabarcas-Santoya, M.D.***, *Ángel Yobany Sánchez-Merchán, M.D.***,
*Orlando Ricaurte-Guerrero, M.D.****

Recibido: noviembre 7/07 - Aceptado: mayo 20/08.

RESUMEN

Objetivo: determinar la prevalencia de lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) y malignidad de casos referidos con hallazgos citológicos de “atipias escamosas de significado indeterminado” o “atipias escamosas que no permiten excluir lesión de alto grado” (ASC-US o ASC-H, por sus siglas en inglés, respectivamente).

Metodología: se seleccionaron los informes de las pacientes referidas con interpretación citológica de ASC-US o ASC-H y se determinó el resultado del estudio histopatológico de la

biopsia de cérvix, en el programa de promoción y prevención de cáncer de cuello uterino de la EPS Seguro Social, seccional Cundinamarca y Bogotá, entre junio del 2004 y septiembre del 2005. Se analizaron además las variables de edad y tipo de muestra.

Resultados: se encontraron 944 casos, 931 remitidos como ASC-US y 13 como ASC-H, con edades entre 16 y 87 años; se incluyeron 939: 294 (31,3%) casos correspondieron a LEI o malignidad: 228 (24,28%) tuvieron LEI de bajo grado (BG), 62 (6,6%) LEI de alto grado (AG), 3 (0,32%) carcinomas escamocelulares y 1 (0,11%) adenocarcinoma. De los trece casos con ASC-H, 3 (23,1%) correspondieron a LEI-AG y 3 (23,1%) LEI-BG.

Conclusiones: los hallazgos citológicos ASC-US o ASC-H en esta serie incluyen una proporción significativa de mujeres con riesgo de tener LEI o

* Residente IV año especialidad en Patología Anatómica y Clínica. Bogotá, Colombia.

** Especialista en Patología, Profesor Asociado(a). Grupo de Patología Molecular. Departamento de Patología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

** Especialista en Patología, Profesor Asociado. Grupo de Patología Molecular. Departamento de Patología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
Correo electrónico: oricaurteg@unal.edu.co

malignidad y permiten seleccionar un grupo particular de casos que ameritan un abordaje específico para definir su diagnóstico.

Palabras clave: tamizaje, citología vaginal, neoplasia intraepitelial de cuello uterino, diagnóstico, biopsia y grupos de edad.

SUMMARY

Objectives: determining the prevalence of squamous intraepithelial lesion (SIL) frequency or malignancy in referred cases having a cytological finding of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) or atypical squamous cells which do not allow high grade SIL (ASC-H) to be excluded.

Methods: the histopathological reports of patients who were referred between June 2004 and September 2005 having a cytological interpretation of ASC-US or ASC-H were selected; the results of the patients' cervical biopsies from such study were determined. The patients formed part of the Cundinamarca and Bogotá Social Security's health promoting entity's cervical cancer prevention and promotion programme. Their ages and the type of sample were also analysed.

Results: 944 cases having a cytological diagnosis of ASC-US were found (931 ASC-US and 13 ASC-H). Their ages ranged from 16 to 87. 939 were included: 294 (31.3%) were diagnosed as having SIL or malignancy, 228 (24.28%) low grade (L) SIL, 62 (6.6%) high grade (H) SIL, 3 (0.32%) squamous carcinoma and 1 (0.11%) adenocarcinoma. 3 (23.1%) of the thirteen cases having ASC-H were HSIL and 3 (23.1%) were LSIL.

Conclusions: cytological findings of ASC-US or ASC-H in this series included a significant proportion of women at risk of having SIL or malignancy. These cytological categories led to selecting a particular group of cases warranting a specific approach for defining their diagnosis.

Key words: diagnosis, vaginal smear, cervical intraepithelial neoplasia, screening, biopsy, age-group.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de cérvix ocupa el segundo lugar en frecuencia en el mundo entre todas las neoplasias malignas que afectan a las mujeres, con diferencias en incidencia y prevalencia de acuerdo con el nivel de desarrollo de los países, alcanzando hasta el 85% de mortalidad en aquellos en vías de desarrollo.¹⁻³ Constituye un problema prioritario en América Latina y el Caribe⁴ y su incidencia en Colombia ha sido calculada en 25 por 100.000 habitantes con base en el registro poblacional de cáncer de Cali⁵ y de 39,2 por 100.000 según la OPS.^{1,2,4}

El tamizaje para su identificación precoz mediante citología exfoliativa tiene una sensibilidad que varía de acuerdo con los siguientes factores: la población objeto, la oportuna aplicación del método a las mujeres con riesgo, las técnicas empleadas para la obtención y proceso de la muestra, la experiencia del observador y la implementación de programas de control de calidad.⁶⁻⁸

Desde el inicio de su aplicación masiva ha contribuido a la disminución de la incidencia de cáncer invasivo hasta cerca de 70% conjuntamente con la mortalidad asociada, en particular en países desarrollados, mientras que en países en vía de desarrollo, los resultados no han sido tan satisfactorios.⁹⁻¹¹

En la medida en que ha mejorado el conocimiento de la historia natural de la enfermedad se han utilizado diferentes nomenclaturas para informar los hallazgos citológicos, que a la vez han redundado en la mejoría de la eficiencia de la prueba, al separar los cambios reactivos benignos de los cambios propios del cáncer invasivo y de las lesiones premalignas. A pesar de ello, existe una variedad de hallazgos morfológicos cuyas características no permiten efectuar una adecuada clasificación en una de estas categorías; para su designación en el sistema Bethesda se introdujo el término "atipias escamosas de significado indeterminado" más conocido por su sigla del inglés "ASC-US", definido como "anormalidades celulares más acentuadas que las atribuibles a cambios reactivos y/o inflamatorios, pero que cuantitativa o cualitativamente no cum-

plen con los criterios para el diagnóstico de lesión escamosa intraepitelial”,¹² esta categoría del informe tiene particular interés en la práctica clínica para definir conducta.¹³

En la versión revisada en el 2001 del sistema de Bethesda, este grupo fue subdividido en dos subtipos ASC-US propiamente dicho y “atipias escamosas que no permiten excluir lesión de alto grado”, también, más conocido por su sigla del inglés “ASC-H”, subgrupo que en posteriores estudios histológicos de correlación con la biopsia, se ha asociado más a lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado.¹⁴

Es importante determinar la proporción de casos de LEI o malignidad en una población que presenta ASC-US, pues determina la probabilidad de que una paciente tenga una lesión preneoplásica o neoplásica del cérvix, en especial en países con alta incidencia de este tipo de carcinoma que presentan limitaciones de recursos como el nuestro. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue establecer la frecuencia de LEI y malignidad en un grupo de pacientes con hallazgos citológicos de “ASC-US o ASC-H”, definiendo su distribución por edad para contribuir a mejorar el enfoque de las pacientes con esta categorización.

METODOLOGÍA

Diseño: se realizó un estudio descriptivo de prevalencia en pacientes con informe citológico de ASC-US.

Población: se seleccionaron los registros de las pacientes con hallazgo citológico de remisión ASC-US o ASC-H, de la base de datos del departamento de patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, que tuvieran estudio histopatológico con biopsia de cérvix como parte del programa de promoción y prevención de cáncer de cuello uterino de la ESE Luis Carlos Galán de la EPS Instituto de Seguro Social, seccional Cundinamarca y Bogotá D.C., entre junio del 2004 y septiembre del 2005. Se excluyeron pacientes con muestra insuficiente para diagnóstico y se hizo un muestreo consecutivo por conveniencia.

Procedimiento: una vez cumplidos estos criterios de inclusión, la información fue tabulada. La categorización citológica fue realizada por el grupo de promoción y prevención de cáncer de cuello uterino del Seguro Social, mientras que los estudios histopatológicos de las biopsias se efectuaron independientemente en el departamento de patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, utilizando criterios diagnósticos homogéneos e informando los casos de acuerdo con el sistema Bethesda y homologando su nomenclatura con la clasificación de Richard - OMS. En los casos de difícil interpretación se discutieron los hallazgos para la obtención de un diagnóstico de consenso en junta de patólogos.

Para la clasificación, en cada caso, se tomó en consideración la lesión de mayor severidad diagnosticada en la biopsia. Los datos de diagnóstico histopatológico se recopilaron en una hoja de cálculo tipo Excel versión 2003.

Variables medidas: diagnóstico histopatológico, edad y tipo de procedimiento (biopsia incisional o excisional).

Prevalencia de lesión escamosa intraepitelial cervical: se determinó el número de pacientes con LEI o malignidad sobre el número de pacientes con ASC-US y se analizaron con el programa EPI INFO 6.0, evaluando las variables.

El protocolo del estudio respetó los preceptos éticos y contó con aprobación institucional; por ser un estudio basado en registros clínicos no se requirió consentimiento informado de las pacientes y se protegió la confidencialidad de todas las participantes admitidas a este estudio.

RESULTADOS

Se encontraron 944 muestras remitidas con informe citológico de ASC-US (931) o ASC-H (13); el tipo de muestras correspondió en un 88,45% (835) a biopsias exo y/o endocervicales y 11,5% (109) a biopsias excisionales (conos, cubos y LLETZ/LEEP). Se excluyeron cinco casos por material de biopsia insuficiente para efectuar diagnóstico, quedando 939 casos para el análisis de diagnóstico histopatológico.

Con respecto a la edad, el rango de las pacientes estuvo entre 16 a 87 años, su distribución se muestra en la **figura 1**. Encontramos 245 casos de ASC-US en mujeres mayores de 50 años, de los cuales 73 (29,8%) fueron positivos para LEI o malignidad, mientras que los casos de mujeres menores de 50 años correspondieron a 694 casos de los cuales 221 (31,8%) fueron positivos. Al unir las categorías “ASC-US y ASC-H” un 87,7% se presentaron en el grupo de edad comprendido entre los 30 y los 59 años y un 43,6% entre los 40 y 49 años (43,6%).

Se encontró un diagnóstico de casos con LEI o malignidad en 294 pacientes (31,3%), en 645 fue

negativo (68,7%). La distribución de diagnósticos de los casos con LEI o malignidad en pacientes con citología informada con ASC-US (288 pacientes) se muestra en la **tabla 1**. Los hallazgos histopatológicos de los casos negativos incluyeron cervicitis crónica, cervicitis crónica atrófica, metaplasia escamosa, cambios citopáticos de infección por herpes virus, pólipos endocervicales y muestras sin cambios histopatológicos. De los trece casos con ASC-H, seis correspondieron a LEI (46,2%), 3 (23,1%) de los cuales fueron de alto grado y 3 (23,1%) de bajo grado, mientras los 7 (53,8%) restantes fueron negativos para LEI o malignidad.

Figura 1. Distribución por edad de pacientes con muestras remitidas con hallazgo citológico de ASC-US.

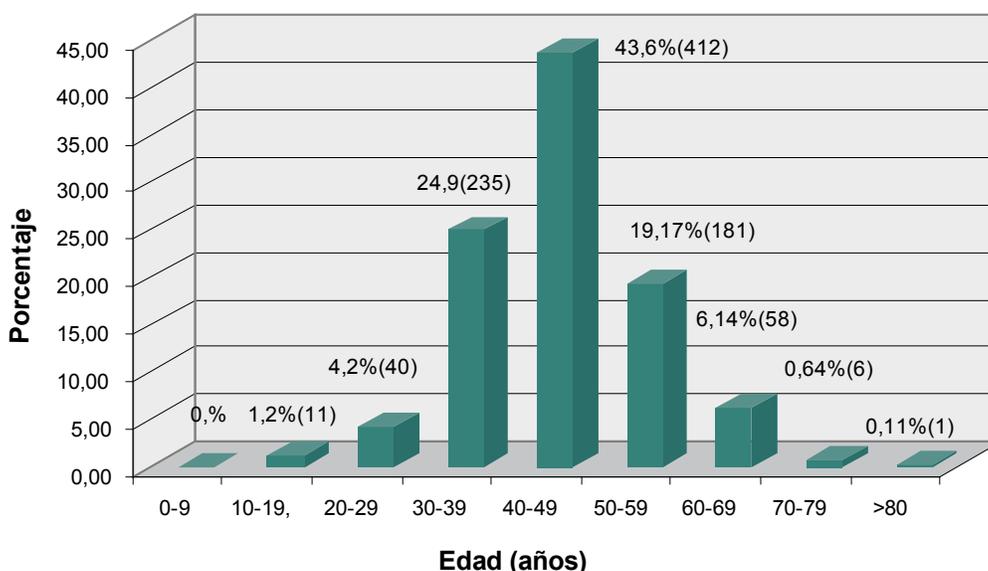


Tabla 1. Distribución de casos con diagnóstico histopatológico de lesión escamosa intraepitelial de alto o bajo grado y de malignidad en pacientes con diagnóstico citológico de ASC-US.

DIAGNÓSTICO EN BIOPSIA	Frecuencia absoluta	% n = 926*	% n = 288**
LEI de BG	225	24,3	78,1
LEI de AG	59	6,4	20,4
Carcinoma escamocelular	3	0,32	1,0
Adenocarcinoma bien diferenciado	1	0,11	0,5

* Porcentaje en relación con el número total de casos.

** Porcentaje del número de casos con LEI o malignidad.

De las 109 biopsias excisionales, 47 (43%) correspondieron a LEI, 34 (31,5%) fueron de alto grado o carcinomas y los 62 (57%) restantes fueron negativos.

DISCUSIÓN

El hallazgo citológico ASC-US, idealmente, no debe superar el 5% de los resultados de tamizaje en población general. Su importancia ha sido cuestionada por algunos investigadores, que incluso han sugerido eliminarla,¹⁵ los resultados de estudios de seguimiento a las pacientes con esta interpretación indican que sería inapropiado hacerlo, considerando que selecciona un grupo de pacientes con mayor riesgo que el de la población general de tener una lesión escamosa intraepitelial o malignidad¹⁶ y por ello tomar la categoría ASC-US como punto de corte para anormalidad, tiene repercusión significativa sobre la sensibilidad de la citología y la colposcopia.¹⁷

La proporción de casos con LEI o malignidad es consistente con los resultados de diferentes series que muestran proporciones que fluctúan entre el 25 al 55% para LEI de bajo grado y 5-20%, para LEI de alto grado.¹⁸⁻²² La amplitud de estos rangos refleja variabilidad en los criterios de categorización citológica usados entre laboratorios y/o las diferencias entre poblaciones evaluadas, que ameritan efectuar abordajes particulares para cada población.²³

La distribución de los diagnósticos histológicos de lesiones de alto grado y malignidad en casos de ASC-US en esta serie y en otros estudios realizados en nuestro país¹⁷, también se encuentra dentro del rango mencionado, sin embargo, los datos referentes a LEI BG y patología benigna en ASC-US sí presentan diferencias: para nosotros el 68,3% de los ASC-US correspondían a patología benigna y 24,2% a lesiones de bajo grado, mientras que en la serie de Gaitán y colaboradores fue llamativo que la prevalencia de lesión intraepitelial asociada a ASC-US fue de 52%, mientras que la asociada a citología inflamatoria severa fue del 48%, no hallando diferencia significativa entre los dos grupos, hallazgos

que también podrían atribuirse a disimilitudes en las poblaciones evaluadas y a la sensibilidad de la citología según las condiciones en que esta se realice e interprete.²⁴

En la serie de casos de González²⁵ que tomó como base 374 biopsias con diagnóstico histopatológico de lesiones intraepiteliales y malignidad, al analizar los diagnósticos de remisión encontró que 51 (13,6%) correspondían a ASC-US, de ellos 31 (8,28%) presentaban cambios citopáticos por VPH, 10 (3,74%) NIC I, 9 (2,4%) NIC II-III y un caso (0,27%) sugestivo de carcinoma adenoescamoso.

Aunque el valor predictivo positivo de las categorías "ASC-US y ASC-H" a primera vista pueda parecer bajo (31,3%), selecciona citológicamente a un grupo significativo de pacientes con riesgo de tener LEI e inclusive malignidad, estableciendo entonces un grupo particular que amerita seguimiento.²⁰ En la categoría ASC-H, por su parte, la frecuencia de LEI o malignidad ascendió a 46,2%, aumentando su valor predictivo positivo a 46%, aspecto que justifica informar separadamente este hallazgo, como lo recomienda la versión revisada en el 2001 del sistema Bethesda.

Al analizar la distribución por edad y diagnóstico histológico, se tiene un hallazgo similar al informado previamente por Flynn y colaboradores,²⁶ quienes enfatizan que el número de casos de ASC-US con lesión es significativamente menor en mujeres mayores de 50 años, encontrando un 12,8% de displasias, mientras que en menores de 50 años los casos positivos correspondieron a 29,5% ($p = 0,0077$).

Por otra parte, al analizar por separado las biopsias excisionales se encontró una proporción mayor de casos de LEI (43%) que en la muestra total, aspecto posiblemente determinado por el mayor tamaño del tejido disponible para estudio. Otro factor que puede contribuir a explicar este resultado es la limitada información disponible en las solicitudes de estudio, considerando que estos procedimientos, además de estar indicados para el manejo de LEI, se

utilizan para casos de ASC-H y ASC-US persistentes con mayor probabilidad de tener LEI,¹⁴ aspecto que no pudo ser valorado en esta serie.

Al evaluar el número de casos con resultado de biopsia negativo, a pesar de la interpretación citológica de ASC-US, conviene mencionar que esta categoría incluye tanto casos verdaderos positivos como falsos positivos, por lo cual en su abordaje deben emplearse pruebas confirmatorias más específicas. Es importante aclarar que el valor de la citología radica en la capacidad de excluir los casos negativos por la prueba, como verdaderos negativos y aunque la sensibilidad aislada es del 50% en promedio, al realizarla de forma repetida a intervalos periódicos aumenta,²⁷ contribuyendo así a incrementar la detección de lesiones preinvasivas y simultáneamente a disminuir la mortalidad.

En la secuencia de estudio de las pacientes con hallazgos citológicos de carcinoma y LEI, el estudio histológico de biopsias permite confirmar estos diagnósticos, mientras que en los casos de ASC-US el estudio de biopsias permite identificar casos positivos adicionales, mejorando la sensibilidad del proceso de tamizaje y permitiendo establecer su diagnóstico. En la medida en que en cada laboratorio sea posible identificar las características típicas de las lesiones escamosas intraepiteliales, diferenciándolas del rango completo de cambios reactivos benignos, reservando las interpretaciones que justifiquen el uso de los términos ASC-US y ASC-H, solo para los casos en que sea evidente la duda sobre si los cambios son o no neoplásicos, mejorará el rendimiento de la prueba, al aumentar el valor predictivo del uso de estas categorías citológicas para optimizar su manejo posterior.²⁸

CONCLUSIONES

Los hallazgos citológicos ASC-US o ASC-H en esta serie incluyen una proporción significativa de mujeres con riesgo de tener LEI o malignidad y permiten seleccionar un grupo particular de casos que ameritan un abordaje específico para definir su diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000: Cancer Incidence, Mortality and prevalence worldwide*. Lyon, France: IARC Press, 2001.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
3. Arrosi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. *Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America*. *Salud Pública Mex* 2003;45:S306-14.
4. Lewis MJ. *Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe*. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2004.
5. Piñeros M, Murillo R. *Incidencia de cáncer en Colombia: importancia de las fuentes de información en la obtención de cifras estimativas*. *Rev Colomb Cancerol* 2004;8:5-14.
6. Läärä E, Day NE, Hakama M. *Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes*. *Lancet* 1987;1:1247-9.
7. Sasieni P, Adams J. *Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model*. *BMJ* 1999;318(7193):1244-5.
8. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Resenberg W, Haynes RB. *Diagnóstico y cribado*. En: *Medicina basada en la evidencia*. Madrid: Hartcourt; 2001. p. 57-81.
9. Macgregor JE, Campbello MK, Mann EM, Swanson KY. *Screening for cervical intraepithelial neoplasia in northeast Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease*. *BMJ* 1994;308:1407-11.
10. Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruiz PA, Romieu I. *Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: a population-based case-control study*. *Int J Epidemiol* 1998;27:370-6.
11. Miller AB. *Quality assurance in screening strategies*. *Virus Res* 2002;89:295-9.
12. Kurman R, Solomon D. *The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy*. New York: Springer-Verlag; 1994.
13. Stoler MH. *Cervical Cancer Screening in the HPV Era: What Is the Standard of Care? CME/CMLE*. *Medscape* 2005. Visitado 2007 Oct 19. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/518860>

14. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
15. Stoler MH. Does every little cell count? Don't "ASC-US". *Cancer* 1999;87:45-7.
16. Emerson RE, Puzanov A, Brunnemer C, Younger C, Cramer H. Long-term follow-up of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) *Diagn Cytopathol* 2002;27:153-7.
17. Gaitán Duarte H, Rubio Romero JA, Eslava Schmalbach J. Asociación de la citología cérvico-vaginal inflamatoria con la lesión intraepitelial cervical en pacientes de una clínica de salud sexual y reproductiva en Bogotá, Colombia 1999-2003. *Rev Salud Pública* 2004;6:253-69.
18. Howell LP, Davis RL. Follow-up of Papanicolaou smears diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance. *Diagn Cytopathol* 1996;14:20-4.
19. Ghossoub RA, Rimm DL. Degree of dysplasia following diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance is influenced by patient history and type of follow-up. *Diagn Cytopathol* 1997;17:14-9.
20. Williams ML, Rimm DL, Pedigo MA, Frable WJ. Atypical squamous cells of undetermined significance: correlative histologic and follow-up studies from an academic medical center. *Diagn Cytopathol* 1997;16:1-7.
21. Dvorak KA, Finnemore M, Maksem JA. Histology correlation with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cytology diagnoses: an argument to ensure ASCUS follow-up that is as aggressive as that for LSIL. *Diagn Cytopathol* 1999;21:292-5.
22. Aragón ME, y cols. Células escamosas atípicas de significado indeterminado: Correlación colpohistopatológica. *Controversias en Ginecología y Obstetricia* 2003;2:4-10.
23. Abati A, Jaffurs W, Wilder AM. Squamous atypia in the atrophic cervical vaginal smear: a new look at an old problem. *Cancer* 1998;84:218-25.
24. Singh V, Parashari A, Satyanarayana L, Sodhani P, Gupta MM, Sehgal A. Biological behavior and etiology of inflammatory cervical smears. *Diagn Cytopathol* 1999;20:199-202.
25. González MA. Patología cervical y el reporte de ASCUS en la citología cervical. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2003;54:193-8.
26. Flynn K, Rimm DL. Diagnosis of "ASC-US" in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia. *Diagn Cytopathol* 2001;24:132-6.
27. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.
28. Herbert. A, Turnbull LS. Terminology in cervical cytology. *Current Diagnostic Pathology* 2006;12: 89-97.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.