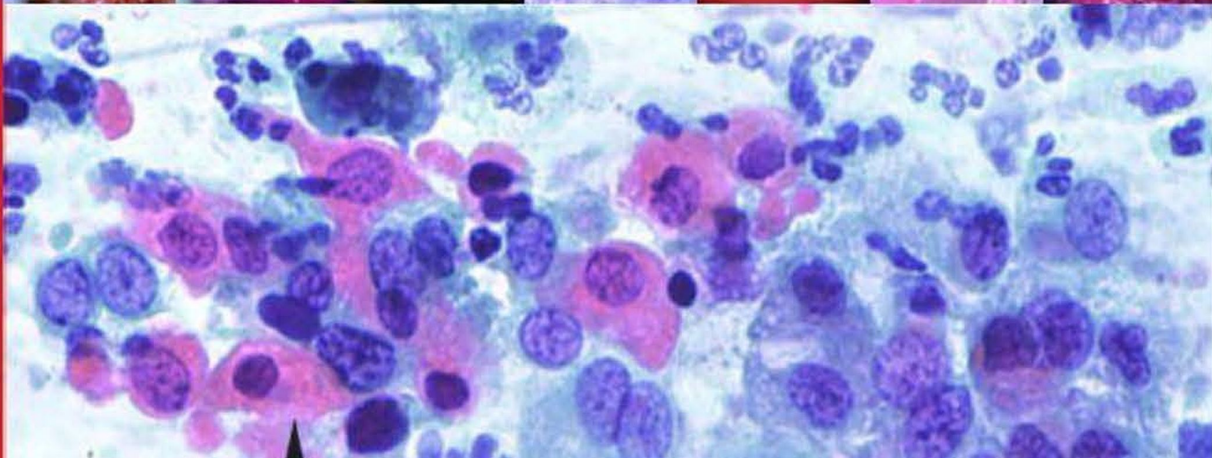


# Citología y Colposcopia en la Práctica Ginecológica

[booksmedicos.org](http://booksmedicos.org)



*Editores*

**Usha B Saraiya**  
**Giovanni Miniello**

*Prefacio*

**S Arulkumaran**

 **JAYPEE - HIGHLIGHTS**  
MEDICAL PUBLISHERS, INC.

# **Citología y Colposcopia en la Práctica Ginecológica**

### **Aclaración**

Los editores no asumen ninguna responsabilidad por la opinión expresada en los capítulos, ya que son opiniones personales e individuales de sus respectivos autores.

# Citología y Colposcopia en la Práctica Ginecológica

*Editores*

**Usha B Saraiya**

MD DGO FIAC FICS FICOG

Consultor Ginecólogo Obstetra

Hospital Sir HN, Hospital Saifee y Hospital Breach Candy

Mumbai, India

Oncólogo Consultor

Hospital Cama y Albless

Mumbai, India

Oradora 2002 CT Hsu en Bangalore

Obstetra y Ginecóloga Sobresaliente en FIGO 2003

Editora en India para la Revista de Obstetricia y Ginecología e Investigación (Revista AOFOG)

Asesora en Oncología Ginecológica, Presidente del Instituto de Bangladesh para la Investigación del Cáncer:

Universidad de la India de Obstetricia y Ginecología

Presidente de FOGSI 2002

Presidente de Mumbai (MOGS) 97-98

**Giovanni Miniello** MD

Consultor de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Bari, Italia

Profesor Visitante de Colposcopia y Microscopia Directa Uro-Ginecológico

Consultor Internacional de Colposcopia para las Naciones Unidas

*Prefacio por*

**S Arulkumaran**





Una División Editorial de Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.

## PRODUCCION

**Directora de Producción:** Kayra Mejía

**Jefe, Composición Digital:** Laura Durán

**Director de Arte:** Eduardo Chandeck

**Comunicaciones Internacionales:** Joyce Ortega

**Traducción y Edición al Español:** Dr. Fernando Oviedo (Panamá)

Lcda. Gricelda Pitti (Panamá)

## MERCADEO

**Gerente de Servicio al Cliente:** Miroslava Bonilla

**Gerente de Ventas:** Tomás Martínez

©Derechos de Autor, Edición en Español, 2010 por Jaypee - Highlights Medical Publishers, Inc.

Todos los derechos son reservados y protegidos por el derecho de autor. Ninguna sección de este libro podrá ser reproducida, almacenada en un sistema de recuperación o transmitida en ninguna forma o medio, fotocopias, mecánico, grabación u otro ni sus ilustraciones copiadas, modificadas o utilizadas para su proyección sin el consentimiento por escrito del productor.

Como este libro llegará a los ginecólogos de diferentes países con diferente entrenamiento, cultura y antecedentes, los procedimientos y prácticas descritas en este libro deben ser implementadas en cumplimiento de los diferentes estándares que determinen las circunstancias de cada situación específica. Se han realizado grandes esfuerzos para confirmar la información presentada y para relacionarla con las prácticas de aceptación general. El autor, el director y el productor no pueden aceptar la responsabilidad por los errores o exclusiones o por el resultado de la aplicación del material aquí presentado. No existe ninguna garantía expresa o implícita de este libro o de la información por él impartida.

Cualquier reseña o mención de compañías o productos específicos no pretende ser un respaldo por parte del autor o del productor.

Citología y Colposcopia en la Práctica Ginecológica

Usha B Saraiya, MD., Giovanni Miniello, MD

ISBN: 978-9962-678-27-4

Publicado por: Jaypee - Highlights Medical Publishers, Inc.

Ciudad del Saber

Tecnoparque Industrial, Edif. 237

Gaillard Highway, Clayton

Panamá, Rep. de Panamá

Tel: (507) 301-0496 / 97 - Fax: (507) 301-0499

E-mail: [cservice@jphmedical.com](mailto:cservice@jphmedical.com)

Worldwide Web: [www.jphmedical.com](http://www.jphmedical.com)

# Colaboradores

## Internacionales



**Mark Van Asten** BSc  
Director Administrativo, Tecnología  
Diagnóstica Pty Ltd.,  
Sydney, Australia  
Consultoría Superior de la  
Salud Femenina QIAGEN  
Correo electrónico: mark.vanasten@  
diagnosticttechnology.com.au



**Antoni Basta** MD PhD  
Profesor. Departamento de  
Ginecología y Oncología  
de la Universidad de Jagiellonian  
Universidad de Medicina,  
Kopernika St. 23, 31-501 Krakow,  
Polonia  
Presidente de la Sociedad Polaca de  
Obstetricia y Ginecología  
Presidente de la Sociedad Polaca de  
Patología y Colposcopia Cervical  
Correo electrónico:  
basta@gin.cm-uj.krakow.pl



**Pawel Basta** MD PhD  
Profesor. Departamento de  
Ginecología y Oncología de la  
Universidad de Jagiellonian  
Universidad de Medicina,  
Kopernika St. 23,  
31-501 Krakow, Polonia  
Presidente de la Sociedad Polaca de  
Obstetricia y Ginecología  
Presidente de la Sociedad Polaca  
de Patología y Colposcopia Cervical  
Correo electrónico:  
basta@gin.cm-uj.krakow.pl



**Christine Bergeron** MD PhD  
Oficial Ejecutivo - Jefe Laboratorio  
Pasteur-Cerba  
95066 Cergy-Pontoise, Cedex 9,  
Francia  
Jefe de Departamento de Patología  
Pasteur Institute, Paris  
Correo electrónico:  
bergeron@pasteur-cerba.com



**Frank Girardi** MD  
Profesor Asociado de Obstetricia y  
Ginecología, Universidad de Graz  
Jefe, Departamento de Obstetricia  
y Ginecología, Hospital de Baden,  
Austria  
Presidente del Grupo de Trabajadores  
de Colposcopia de la Sociedad Aus-  
triaca de Obstetricia y Ginecología  
Correo electrónico:  
frank.girardi@meduni-graz.at



**Joe Jordan** MD FRCOG FRCPI (hon)  
Ginecólogo Consultor  
Ex Presidente de la Sociedad  
Británica de Colposcopia y  
Patología Cervical  
Ex Presidente de la Federación  
Internacional de Patología Cervical y  
Colposcopia  
Ex Presidente de la Federación  
Europea para Colposcopia  
Correo electrónico: jjordan@tiscali.co.uk



**Vesna Kesic**  
Instituto de Obstetricia y Ginecología  
Clinica de Serbia, Belgrado, Serbia  
Profesor Asociado de Obstetricia y  
Ginecología, Escuela de Medicina,  
Universidad de Belgrado  
Correo electrónico: vek@EUnet.yu



**Giovanni Miniello MD**  
 Consultor de Ginecología y  
 Obstetricia Universidad de Bari,  
 Italia  
 Profesor Visitante de Colposcopia  
 y Microscopio Directo Uro-Gineco-  
 lógico. Consultor Internacional de  
 Colposcopia para las Naciones  
 Unidas  
 Correo electrónico:  
 g.miniello@tiscali.it



**Joseph Monsonog**  
 Director Médico  
 Jefe, Departamento de  
 Monitoreo Citocolposcópico  
 y Unidad de Investigación Clínica  
 del Virus del Papilloma Humano  
 Maison de la Mutualité, Paris 5ème  
 Miembro del Panel Consultivo  
 de Expertos en Cáncer  
 Organización Mundial de la Salud  
 Secretario Ejecutivo y  
 Fundador de EUROGIN  
 (Organización de Investigación  
 Europea en Infección Genital y  
 Neoplasia)  
 Correo electrónico: jm@wanadoo.fr



**Vinod B. Shidham MD FRCPath FIAC**  
 Profesor, Co-editor-en-Jefe y  
 Editor Ejecutivo de la Revista Cyto  
[http:// www.cytojournal.com](http://www.cytojournal.com)  
 Presidente de la Sociedad de  
 Patología de Wisconsin  
 Director del Programa de Becas de  
 Capacitación en Citopatología  
 Servicio FNAB, y Beca Internacional  
 de Citopatología  
 Correo electrónico:  
 vshidham@mcw.edu



**Adolf Staff MD PhD**  
 Instituto Avanzado de Fertilidad  
 Milwaukee,  
 Wisconsin, Estados Unidos  
 Correo electrónico:  
 astaff@wi.rr.com



**Jeffery Tan MBBS M RANZCOG**  
 MRCOG  
 Miembro del Comité Asia-Pacífico,  
 RANZCOG 1998  
 Profesor Clínico,  
 Centro de Investigaciones MCH  
 Ulaan Baatar, Mongolia 1997  
 Miembro del Comité de la Sociedad  
 Australiana para Colposcopia  
 y Patología Cervical (ASCCP) 2005  
 Coordinador del Servicio de Cirugía  
 Mínimamente Invasiva,  
 Hospital Royal Women, 1996-1998  
 Miembro del Consejo de la  
 Federación Asia-Oceania de  
 Obstetricia y Ginecología (AOFOG)  
 2000-2005  
 Correo electrónico:  
 jeff.tan@rwh.org.au

## Nacionales



**Yamini Alsí** MD DPH  
Superintendente Médico /Consultor  
Ginecóloga y Obstetra en Nagarik  
Sahakari Rugnalaya  
Centro de Investigación, Nagpur  
Consultora en Ginecología y  
Obstetricia en la Clínica de la Mujer,  
Geetlaxmi, Nagpur, India  
Colposcopista en el Centro de  
Colposcopia de Nagpur  
Consultora de Ginecología y Obste-  
tricia en la Universidad y Hospital  
Dental de Dadasaheb Kalmegh  
Correo electrónico:  
yaminialsi@gmail.com



**Geetanjali Amin** MBBS DGO  
Hon. Colposcopista  
Hospital Cama y Albless  
Mumbai, India  
Colposcopista en el Hospital  
Quirúrgico y de Maternidad Varsha  
Parekh Chembur  
Ginecóloga en el Hogar de la Salud  
Central Bhandup, Mumbai, India  
Correo electrónico:  
geetanjaliamin@yahoo.co.in



**Sarita Bhalerao** MD DGO FCPS DNB  
MRCOG DFP  
Consultora en Obstetricia y  
Ginecología en Bhatia Saifée,  
Hospital St. Elizabeth  
Mumbai, India  
Asociada Clínica Honoraria  
Hospital de Maternidad Nowrosjee  
Wadia Mumbai  
Miembro del Comité Administra-  
tivo de la Sociedad de Obstetricia y  
Ginecología de Mumbai  
Correo electrónico:  
saritabhlerao@hotmail.com



**SK Das** MD FICOG FIAMS FICMCH  
Jefe de Oncología Ginecológica  
Instituto Médico y de Cáncer  
Sribalajee Action  
Hospital Paschim Vihar  
Nueva Delhi, India  
Correo electrónico:  
drskdas1315@gmail.com



**Radhika Joshi** MBBS DGO DFP  
Clínica y Hospital Privado de  
Citología y Colposcopia en  
Kolhapur, India  
(Reconocido centro de enseñanza por  
FOGSI)  
Presidente de la Sociedad de Obste-  
tricia y Ginecología de Kolhapur  
Presidente del Ala de Mujeres  
IMA, Maharashtra 2002-2005  
Correo electrónico:  
drmandujoshi@yahoo.com



**Meherbano M Kamal** MD MIAC  
Profesor Asociado  
Departamento de Patología, GMC  
Nagpur  
Miembro de Red Internacional de  
Epidemiología Clínica,  
Philadelphia, EUA  
Correo electrónico:  
drkama13@rediffmail.com



**Maya Lulla** MD FCPS DGO MIAC  
Obstetra and Ginecóloga Honoraria  
Hospital Balabhai Nanavati,  
Mumbai, India  
Colposcopista Honoraria  
Hospital Jaslok y Centro de  
Investigación Mumbai  
Colposcopista de la Clínica de  
Citología (AMWI) del Hospital  
Cama y Albless Mumbai, India  
Correo electrónico:  
dr\_maya\_lulla@rediffmail.com



**Madhuri A Patel** MD DGO FICOG  
 Secretaria FOGSI-2009  
 Consultora Honoraria  
 Hospital de la Policía Nagpada  
 Mumbai  
 Colposcopista de la Clínica de  
 Citología  
 Hospital Cama y Albless Mumbai  
 Ginecóloga Consultora Wellspring  
 Jankharia Imaging  
 Mumbai, India  
 Ginecóloga Consultora Hospital  
 St Elizabeth  
 Mumbai, India  
 Correo electrónico:  
 drmadhuripatel@yahoo.com



**Sweta N Shah** BSc DMLT CT (IAC)  
 Jefe Cito Tecnóloga  
 Clínica de Citología  
 Hospital Cama y Albless  
 Mumbai, India  
 Correo electrónico:  
 sns02in@yahoo.co.in



**Prakash V Patil** MD PhD DHA FICPath  
 Profesor de Patología del Colegio  
 Médico JN  
 Director de Asuntos Académicos  
 Universidad KLE Belgaum, India  
 Correo electrónico:  
 drprakash\_patil@yahoo.co.in



**Rajalakshmi Srinivasan** DGO DNB  
 Consultora Obstetra y Ginecóloga  
 Asistente Clínica Obstetricia y  
 Ginecología  
 Hospital Breach Candy Mumbai,  
 India  
 Correo electrónico:  
 rajbharat@hotmail.com



**Usha B Saraiya** MD DGO FIAC FICS  
 FICOG  
 Obstetra y Ginecóloga Consultora  
 Hospital Sir HN, Hospital Saifee y  
 Hospital Breach Candy  
 Mumbai, India  
 Oncóloga Consultora, Hospital Cama  
 y Albless, Mumbai, India  
 Oradora 2002 CT Hsu en Bangalore  
 Mujer Obstetra y Ginecóloga  
 Sobresaliente FIGO 2003  
 Editora para la Revista India de  
 Obstetricia y Ginecología e  
 Investigación (Revista AOFOG)  
 Asesora en Oncología Ginecológica,  
 Instituto de Investigación de Cáncer  
 de Bangladesh  
 Presidente: Colegio Indio de  
 Obstetras y Ginecólogos  
 Presidente de FOGSI 2002  
 Presidente de Mumbai (MOGS) 97-98

## Prefacio

El libro “*Citología y Colposcopia en la Práctica Ginecológica*” es uno de los mejores libros que cubre el espectro citodiagnóstico en dirección a la colposcopia, ofreciendo bases sobre el desarrollo del cáncer cervical basado en una historia normal. Contiene varios aspectos de colposcopia, incluyendo el microscopio de la fase contrastada. La correlación de la topografía de una colposcopia anormal con la histología, es un capítulo importante y ha sido cubierto en forma elocuente. El virus papiloma humano está a la vanguardia, y con las nuevas vacunas que se producen, es un tema importante. Se revisan las implicaciones clínicas del virus papiloma humano. La cervicografía ha sido utilizada en varias partes del mundo y esta es una modalidad importante que se puede adaptar. Técnicas más nuevas en la detección del cáncer cervical también son discutidas.

Las mujeres embarazadas presentan un problema serio en términos de una citología cervical anormal, en los hallazgos colposcópicos y cómo deben ser tratadas. Los puntos de vista en el manejo experto sobre este tema nos dan una idea de cómo debe ser manejada sin ninguna complicación adversa en el embarazo o en la condición de la misma enfermedad. El monitoreo del cáncer cervical en el ajuste bajo del recurso es importante y los primeros trabajos relativos al mismo ya han sido realizados. Estos temas son discutidos con una experiencia de primera mano de áreas rurales. El adenocarcinoma del cérvix presenta problemas serios y requiere de conocimientos avanzados, los cuales han sido discutidos para que el lector comprenda los aspectos involucrados en esta área.

El aspecto más importante de este libro es la facilidad con que podemos leerlo y navegar de un capítulo a otro o a diferentes áreas de interés. Las fotografías a color hacen posible que podamos comprender el tema fácilmente. Es un libro recomendado para los que están ejerciendo la citología cervical y la colposcopia y aquellos interesados en la detección del cáncer cervical.



A handwritten signature in black ink that reads "S. Arulkumar". The signature is written in a cursive style and is positioned above the printed name.

**S Arulkumar**

Profesor y Jefe de Obstetricia y Ginecología  
de la Universidad de St George, Londres



## Prefacio



Nuestro Atlas en Citología y Colposcopia fue publicado en 1998. En aquel entonces algunos asistimos a la Conferencia Internacional y de ahí decidimos hacer algo de forma permanente para la enseñanza y entrenamiento en este tema. Estamos agradecidos que pudimos hacerlo.

Luego en el 2006, el mismo grupo se reunió en Krakow, Polonia. Sentimos la necesidad de hacer otro libro para mantenernos al día en el paso del tremendo desarrollo de este tema. Una vez más, decidimos unirnos y trabajar en el proyecto.

En el cambio de siglo se vieron nuevos conceptos introducidos en Oncología.

El término “Oncología Preventiva” tomó una firme posición en el manejo del cáncer. El proceso de carcinogénesis se comprendió mejor. Para la mayoría de los cánceres había una fase premaligna. Era posible detener el proceso de la carcinogénesis y en ocasiones revertirlo.

Otro nuevo concepto era el foco en “Control del Cáncer” en vez de “Cura del Cáncer”. Debe haber una baja mortalidad. La enfermedad puede ser degradada a una condición crónica con la cual se puede vivir, como las enfermedades cardíacas isquémicas o artritis.

Para el cáncer cervical hubo otro cambio que fue el enfocar la atención en los lugares donde la incidencia era verdaderamente alta. Las estrategias que habían funcionado bien en países de ricos recursos no se podrían implementar en aquéllos con pobres recursos. Por lo tanto, hubo que desarrollar nuevas estrategias que tomarían en cuenta las necesidades de una gran población viviendo bajo pobres infraestructuras de salud.

Muchas organizaciones internacionales tomaron nota de esto y empezaron a trabajar para encontrar soluciones. El ala del IARC de WHO tomó la iniciativa en hacer posible el monitoreo en varias partes del mundo. Varias agencias internacionales como PATH (Programa para Asesoramiento en Tecnología de la Salud), ACCP (Alianza para la Prevención del Cáncer Cervical) y START (Tecnologías de Monitoreo para Pruebas de Avances Rápidos) están trabajando para hacer posible que las pruebas VPH sean menos costosas y confiables en un ambiente de pocos recursos. Muchos de estos proyectos han sido fundados por la Fundación Bill y Melinda Gates. Esto ha tenido un impacto en los trabajadores Clínicos y de la Salud Pública alrededor del mundo.

Esperamos que nuestra contribución a través de este libro realce el interés en el tema y que los médicos practicantes lo encuentren útil en su trabajo clínico. También debe servir como módulo de enseñanza en programas de educación continua y talleres.

Agradecemos las contribuciones de varios Expertos Internacionales. Sus conocimientos y experiencia son de gran valor. Ellos tienen un genuino interés en el tema, lo cual se observa en sus capítulos.

La Editorial Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., en Nueva Delhi, una de las principales editoriales de Libros y Revistas Médicas, fue muy entusiasta en este proyecto. Nuestro agradecimiento por permitir cumplir nuestro sueño.

Finalmente, este libro está dirigido a muchos lectores en todas partes del mundo. Esperamos encuentren su lectura interesante y agradable. La meta de todas estas actividades académicas es la de beneficiar a la humanidad y aliviar el sufrimiento humano.

Si el conocimiento obtenido de este libro resulta en una buena práctica clínica y previene el cáncer invasivo, consideramos que no hemos trabajado en vano. Esperamos que “las mujeres alrededor del mundo” se beneficien y lleven una vida socialmente útil y productiva. El empoderamiento de las mujeres a través de Salud es casi una “Mantra”.

¡Feliz Lectura y Mejores Deseos!!

**Giovanni Miniello**



**Usha B Saraiya**



# Prólogo

El carcinoma cervical aún constituye un gran problema clínico y social. A pesar de tener a disposición espléndidos métodos diagnósticos, tales como citología, colposcopia, pruebas VPH microcolposcervicoscopia combinadas con un fácil acceso al cérvix permitiendo su evaluación, el cáncer cervical aún está a la vanguardia en la lista de malignidades del cáncer.

El estilo de vida y las prácticas sociales de las mujeres en ciertas regiones las hace más susceptibles al desarrollo de neoplasia en el cérvix, particularmente en países en desarrollo como África, América Central y Sur América donde la incidencia de cáncer cervical invasivo está por arriba de 35 casos por 1,000,000 mujeres. Esto es un gran problema y reto para los ginecólogos y oncólogos. En el mundo hay muchas organizaciones que se enfocan en el problema de la prevención, diagnóstico y tratamiento del precáncer y cáncer cervical.

El IFCCP (por sus siglas en inglés), las Sociedades Nacionales de Colposcopia y Patología Cervical, las Sociedades de Ginecología Oncológica, y otras organizaciones no gubernamentales, a pesar del amplio campo de interés, promueven la necesidad para una prevención del cáncer cervical lo que permitiría salvar muchas vidas en los próximos años.

El libro *Citología y Colposcopia en la Práctica Ginecológica*, editado por Usha B Saraiya y Giovanni Miniello, preparado por eminentes expertos en citología, colposcopia y fisiopatología cervical nos ofrece ayuda para enfrentar este reto. Los problemas de metaplasia presentados en este libro, junto con su importancia en los procesos fisiológicos y patológicos que ocurren en el cérvix, el papel del nicho vascular subepitelial y especialmente las infecciones IVPH en el proceso de la morfogénesis cervical, ilustra el presente espectro de conocimientos necesario que debe ser dominado por el ginecólogo-practicante.

Hoy en día, nadie cuestiona la importancia de la colposcopia y citología en el manejo diagnóstico de lesiones epiteliales escamosas (SIL) e invasión temprana del cáncer cervical. En caso de que la lesión esté localizada en el canal cervical, la microcolposcervicoscopia está adquiriendo importancia.

Teniendo sus orígenes en la colposcopia, la cervicografía presentada por su autor en este libro, cuando es practicada en países con una gran población y un pequeño número de ginecólogos que tienen técnicas colposcópicas especializadas, pueden ser más efectivas que la colposcopia tradicional.

En Ginecología, el microscopio de la fase contrastada tiene su mayor aplicación en la evaluación microscópica de morfología de los contenidos vaginales fisiológicos y patológicos, y en la asesoría del estado actual hormonal del paciente. El autor es un eminente experto y un gran abogado de este método, demuestra que la microscopía de fase contrastada, cuando se combina con colposcopia puede ser efectiva en la evaluación oncológica, en la práctica ginecológica diaria y en estudios de monitoreo.

Una gran parte del libro ha sido dedicada al manejo práctico de las mujeres con lesiones intraepiteliales y cáncer cervical, particularmente donde las posibilidades de cuidado son limitadas. Más aún, la sección dedicada al diagnóstico y terapia de los raspados cervicales anormales en el embarazo es muy valiosa.

Gracias a la vasta experiencia de los autores, se han desarrollado capítulos particulares de tal forma que cada problema constituye una presentación completa e integral, lo cual aumenta el valor práctico de la monografía.

En conclusión, quisiera resaltar que la literatura médica ha sido enriquecida por este nuevo libro, de gran valor científico. Este libro será muy útil para ginecólogos y oncólogos que lidian con la detección y tratamiento de condiciones premalignas y cáncer cervical y para todos los estudiantes de post-graduados.



**Antoni Basta**



# Contenido

<b>1. Hitos en el Desarrollo de Diagnóstico Temprano</b>	<b>1</b>
<i>Rajalakshmi Srinivasan, Sarita Bhalerao, Usha B. Saraiya</i>	
<b>2. Citodiagnóstico</b>	<b>7</b>
<i>Usha B. Saraiya, Sarita Bhalerao, Sweta Shah</i>	
<b>3. Colposcopia Básica</b>	<b>11</b>
<i>Subodh K Das</i>	
<b>4. Historia Natural de la Neoplasia Cervical</b>	<b>23</b>
<i>Antoni Basta</i>	
<b>5. Colposcopia Integrada y Microscopio de Fase Contrastada</b>	<b>39</b>
<i>Giovanni Miniello</i>	
<b>6. Topografía de Hallazgos Colposcópicos Anormales Incluyendo Correlación entre Colposcopia e Histología</b>	<b>139</b>
<i>F Girardi</i>	
<b>7. Colposcopia de la Zona de Transformación Atípica</b>	<b>147</b>
<i>Joseph Monsonogo</i>	
<b>8. Significado Clínico de la Infección por Virus del Papiloma Humano (IVPH)</b>	<b>153</b>
<i>Usha Saraiya, Giovanni Miniello</i>	
<b>9. Metaplasia Escamosa</b>	<b>161</b>
<i>Joe Jordan</i>	
<b>10. Red Vascular Terminal del Cérvix y Angiogénesis de la Neoplasia Cervical</b>	<b>171</b>
<i>Adolf Staff</i>	
<b>11. Cervicografía</b>	<b>181</b>
<i>Adolf Staff</i>	
<b>12. Nuevas Tecnologías en la Detección del Cáncer del Cuello Uterino</b>	<b>185</b>
<i>Vesna Kesic</i>	
<b>13. Colposcopia en el Embarazo</b>	<b>195</b>
<i>Vesna Kesic</i>	
<b>14. Manejo Actual de Raspados Cervicales Anormales en Mujeres Embarazadas</b>	<b>211</b>
<i>Vesna Kesic</i>	
<b>15. Monitoreo de Cáncer Cervical en Mujeres con Bajos Recursos</b>	<b>223</b>
<i>Madhuri Patel, Usha B Saraiya, Geetanjali Amin</i>	
<b>16. Alcanzando a la Mujer Rural con Servicios de Monitoreo de Cáncer Cervical</b>	<b>231</b>
<i>MM Kamal</i>	
<b>17. Reporte de los Frotis – Evolución de la Clasificación</b>	<b>241</b>
<i>Prakash V Patil, Sweta Shah, Usha B Saraiya</i>	

<b>18. Zona de Penumbra en la Citología Cervical de Alto Grado (ASC-H, LSIL-H) y las Tendencias Futuras</b>	<b>249</b>
<i>Vinod B Shidham</i>	
<b>19. Adenocarcinoma del Cérvix – Un Tema Emergente</b>	<b>263</b>
<i>Antoni Basta, Pawel Basta</i>	
<b>20. Protocolos para el Manejo Apropiado de la Neoplasia Intraepitelial Cervical</b>	<b>277</b>
<i>Maya Lulla, Sarita Bhalerao, Usha B Saraiya</i>	
<b>21. Vigilancia Post Tratamiento de Mujeres con Lesiones Escamosas Intraepiteliales</b>	<b>283</b>
<i>Jeffery Tan</i>	
<b>22. Prueba VPH ha Superado el Paso de los Años</b>	<b>287</b>
<i>Mark Van Asten</i>	
 <i>Epílogo</i>	 <b>303</b>
 <i>Índice</i>	 <b>305</b>

C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

1

Hitos en el  
Desarrollo de  
Diagnóstico  
Temprano

Rajalakshmi Srinivasan, Sarita Bhalerao, Usha B Saraiya

El concepto del diagnóstico y tratamiento temprano del cáncer cervical tuvo sus inicios a principios del siglo XX. Antes de esta fecha, las pacientes llegaban muy tarde con la enfermedad, cuando ya tenían síntomas y por lo tanto tenían muy pocas probabilidades de curarse.

A finales del siglo XX, dos cirujanos tuvieron una participación crucial en ofrecer una cura si el cáncer cervical era diagnosticado en la Etapa I y en la Etapa II temprana. Ellos fueron F. Shanta y Ernest Wertheim. Wertheim (Fig. 1.1) era el asistente de F. Shanta en Praga. Ambos trabajaron en el cáncer del cérvix. Shanta fue invitada a Viena en 1891 para que dirigiera el departamento de ginecología. Wertheim describió la Cirugía Abdominal Radical. Wertheim realizó 1,300 operaciones y no perdió ni un solo caso en el seguimiento. Él estudió 40,000 secciones seriadas de los especímenes operados. La mortalidad era alta debido a la no disponibilidad de una buena anestesia, antibióticos, transfusiones de sangre, etc. Sin embargo, aún hoy en día, después de 100 años, es una cirugía clásica.

Cuando Wertheim fue a París a presentar su investigación escuchó de los resultados con Radio, recién introduci-



Figura 1.1: Ernest Wertheim (1864-1920)

do por Pierre y Marie Curie. Él retiró su artículo manifestando que “no hay lugar para la cirugía radical cuando hay un tratamiento no-invasivo disponible”.

Debemos agradecer a Marie Curie (Fig. 1.2) por ser pionera en el descubrimiento del Radio. Marie Sklodowska Curie nació en Varsovia el 7 de Noviembre de 1867, y era una estudiante extraordinariamente brillante. Ella no pudo entrar a la Universidad en Polonia por lo que se fue a París para realizar sus estudios de postgrado. La pérdida



Figura 1.2: Marie Skłodowska Curie (1868-1934)

de Polonia fue la ganancia de París. Ahí conoció y se casó con el Físico Pierre Curie en 1895. El primer radioisótopo que Marie aisló lo nombró Polonium por su país, Polonia. Luego aislaron el Radio.

La familia Curie obtuvo cuatro premios Nóbel. Marie y Pierre Curie ganaron el Nóbel por el descubrimiento del Radio en 1903. En 1911, Marie obtuvo otro premio por el trabajo desarrollado por ella. En 1936 su hija Irene Curie ganó un premio Nóbel, ya que continuó su labor. Lamentablemente, Marie no vivió lo suficiente para ver a su hija ganar el Premio Nóbel. Ella murió en 1934 de leucemia causada por la exposición prolongada a la radiación. El mundo se percató que la radiación no era la única respuesta al tratamiento del cáncer. También era peligroso.

Una vez más, la atención se focalizó en el diagnóstico temprano. Hasta este momento los casos de la Etapa I fueron tomados para tratamiento. Las personas se preguntaron qué ocurría antes de la Etapa I. El trabajo desarrollado por varias personas introdujo el concepto de precáncer.

Kermawer dijo había un área de preinvasión alrededor del cáncer invasivo. Él creía que esto es como el cáncer invasivo se riega. Pero, fue Schiller en 1926 quien dijo que así es como empieza. Walter Schiller es mejor conocido por su Prueba de Yodo Schiller. Él se fue de Alemania en la post guerra y se estableció en Estados Unidos de América. Un trabajo máximo en esto fue realizado por Telinde y Novak en la Universidad John Hopkins. De 1929-34, Pumberton y Smith empezaron a reportar estos casos como Carcinoma in situ. En 1959 Hemperl de Bonn introdujo el concepto de microinvasión.



**Figura 1.3:** Dr. George Papanicolaou con el microscopio en el Centro Médico de Cornell, Nueva York



**Figura 1.4:** Dr. George Papanicolaou con su esposa Mary Nueva York 1919

“Las vidas de grandes hombres nos recuerdan que podemos hacer nuestras vidas sublimes, y partir dejando atrás nuestras huellas en las arenas del tiempo”

Salmo de Vida, H W Longfellow (1807 – 1882)

Todos estos grandes hombres han dejado sus huellas en la historia de los precánceres y cánceres tempranos.

El Dr. Papanicolaou (Fig. 1.3 y 1.4) es considerado el padre de la citología. Nació en Kymi, Grecia, en 1883. Completó su doctorado en Alemania y en 1931, emigró a Estados Unidos de América y trabajó en la Escuela de Medicina Cornell, en el departamento de anatomía. Hizo un trabajo fundamental en el descubrimiento de las hormonas ováricas y su efecto en las células vaginales. Fue mientras estudiaba los frotis vaginales en el Women's Hospital de Nueva York que el Dr. Papanicolaou observó células tumorales en frotis de mujeres asintomáticas con cáncer cervical.

Él escribió, “La primera observación de células cancerosas en un frotis fue la experiencia más emocionante en mi carrera científica”. Comunicó este descubrimiento al mundo médico en 1928 pero lamentablemente no despertó interés. Por lo tanto, abandonó esto por 10 años. Fue en 1941, que publicó su trabajo otra vez en la Revista Americana de Obstetricia & Ginecología (American Journal of Obstetrics & Gynecology) con el Dr. Herbert Traut. También presentaron una monografía titulada “Diagnóstico del Cáncer Uterino por Raspados Vaginales” en 1943. En esta ocasión fue aceptado ampliamente ya que el clima de opinión era muy diferente. El concepto de carcinoma in situ fue ampliamente aceptado. Los ginecólogos sentían que la conquista del cáncer cervical se podía vislumbrar a poco plazo. Papanicolaou finalmente obtuvo el reconocimiento merecido. El monitoreo se inició en 1945 en Massachusetts. La citología avanzó y los frotis PAP se volvieron rutina. La mortalidad debido al cáncer de cérvix disminuyó de 14 por 100,000 mujeres en 1940 a 4 por 100,000 mujeres para el año 2000. Mundialmente se iniciaron muchos programas de monitoreo.

La Sociedad Americana de Cáncer patrocinó una conferencia nacional de citología en Boston en 1948 y al mismo tiempo, un curso de entrenamiento en citología en el Centro Médico de Cornell Nueva York. Su esposa María tuvo un papel igualmente importante en el desarrollo de la citología. Después de la muerte del Dr. Papanicolaou en 1962, ella continuó su trabajo en el Centro de Investigación del Cáncer Papanicolaou en Miami, fundado por ambos. La Sociedad Americana de Cáncer la honró con la placa “Compañera a la Grandeza”.

## HISTORIA DE LA COLPOSCOPIA

Casi al mismo tiempo que Papanicolaou estaba promoviendo la citología para la detección temprana del cáncer, Hinselmann estaba trabajando en un instrumento llamado “Colposcopio”, el cual era un instrumento para el mismo propósito. Dos hombres trabajaron independientemente y estaban separados por el Océano Atlántico. Hinselmann nació en Neumunster, Holstein, Alemania y se graduó de doctor en medicina en la Universidad de Kiel en 1908.

En 1924, Hinselmann (Fig. 1.5) estaba trabajando en Bonn con el profesor Van Franque. En este tiempo se creía que el cáncer era como una mancha en punta de alfiler y Hinselmann inició un método que pudiera identificar esta mancha. Él empezó a ver el cérvix con un lente intensificador binocular. Él creía imperativo ofrecer una fuente



**Figura 1.5:** Dr Hans Hinselmann (1884-1959)

de luz intensa para magnificar la imagen sin sacrificar la visión binocular. Pronto se dio cuenta que el carcinoma empieza como un campo u hoja y no como una punta de alfiler. Con sus conocimientos en patología realizó biopsias a las lesiones sospechosas y aprendió a correlacionar las imágenes ópticas con los hallazgos del microscopio.

Como muchos innovadores en la historia, al inicio, Hinselmann no fue tomado en serio por sus contemporáneos. Una vez se mudó a Hamburgo, las cosas parecieron mejorar, pero temporalmente. Entonces llegó la Segunda Guerra Mundial, con todas sus calamidades. Hinselmann perdió a sus dos hijos mayores en la guerra. En el periodo de la post-guerra un jurado de generales británicos lo sentenció a 3 años de prisión porque seis mujeres gitanas fueron esterilizadas en su servicio por sus asistentes. La sentencia fue reducida a la mitad por motivos de salud. Con todos estos retrocesos, la Colposcopia fue olvidada por muchos años en Alemania, pero siguió prosperando en Sur América bajo sus estudiantes, Rieper y Jacob.

Una vez recuperado de la guerra y prisión, Hinselmann decidió reiniciar su trabajo en 1949, a la edad de 65 años. En ese entonces, debido al éxito de la prueba de frotis del Dr. Papanicolaou, no hubo mucho interés hacia la Colposcopia. Sin embargo, Hinselmann demostró que todas las modalidades, usadas correctamente, son necesarias para realizar un diagnóstico temprano y prevenir el cáncer invasivo. Sus palabras famosas fueron: "Aquellos que creen que la citología es superior a la Colposcopia no conocen de ninguna".

En 1949, Hinselmann emigró a Brasil donde lo honraron. Citando sus palabras: "Ellos me devolvieron mi honor y me hicieron sentir un ser humano nuevamente".

Hinselmann realizó varios viajes alrededor del mundo dando discursos y demostrando sus habilidades. En 1957 la Universidad de Brasil le otorgó el título de Doctor Honoris Causa. Con el aumento de la comunicación internacional, la Colposcopia experimentó una renovación entusiasta fuera de Europa, especialmente en Estados Unidos. La habilidad de obtener una biopsia del lado correcto y reducir el número de conización fue la causa de la aceptación de la Colposcopia.

Otro cambio radical en el pensamiento fue introducido en 1971 por Zur Hausen, quien dijo que la infección por el virus del Papiloma era la principal causa del cáncer cervical invasivo. Se hicieron muchas investigaciones en virología para detectar los virus causantes. Las pruebas de ADN VPH fueron introducidas en la práctica clínica. El monitoreo primario por pruebas de ADN VPH se realizan en varios países. Esto disminuye la carga en el monitoreo del frotis por PAP. La prueba de ADN VPH es muy costosa. Sin embargo, se están haciendo investigaciones para simplificarla, hacerla menos costosa y más rápida para usarla en monitoreos masivos.

## HISTORIA DE LA CITOLOGÍA EN INDIA

El Dr. PN Wahi es considerado el padre de la citología en India (Fig. 1.6). Nació en 1908 en Moradabad. Completó su MBBS en la Universidad de Medicina King George, Luknow en 1932. Siendo un estudiante brillante, ganó varios premios y medallas de oro durante su carrera, incluyendo la prestigiosa Medalla de Oro Hewett de Lucknow.



**Figura 1.6:** Dr PN Wahi (1908-1991)

El Dr. Wahi obtuvo un post grado en Patología y completó su título de doctor en 1934. Luego fue a Reino Unido para hacer un MRCP que completó en 1938.

Fue durante la permanencia en la Universidad de Medicina SN, Agra, que el Dr. Wahi trabajó incansablemente en los temas de cáncer oral y cervical. Su trabajo experimental en ratas albinas suizas estableció más allá de las dudas el entendimiento básico de la historia natural de la enfermedad. Este trabajo fue publicado en el Acta Citológica.

El entrenó a un gran número de estudiantes quienes luego fundaron centros de histología en Chandigarh, Delhi, Lucknow, Pondicherry y Mumbai.

El Dr. Wahi obtuvo varios premios de reconocimientos, incluyendo el Padma Bhushan. Hizo más de 300 publicaciones en revistas nacionales e internacionales. Fue miembro fundador y primer presidente de la Academia India de Citólogos.

### **HISTORIA DE LA CITOLOGÍA Y COLPOSCOPÍA EN MAHARASHTRA OCCIDENTAL Y MUMBAI**

La Dra. Hannah Peters fue quizás la primera citóloga en Mumbai. Ella inició un núcleo de citología en el Hospital Tata Cáncer. Su publicación "Citología en la Menopausia" está publicada en el Acta Citológica.

En 1960, Hannah Peters se fue de Bombai dejando dos centros desarrollados de citología. Uno fue la Unidad de Pruebas de Contraceptivos en el Consejo Indio de Investigación Médica donde todas las mujeres que tomaban anticonceptivos se les realizaban citología y colposcopia.

El segundo fue el Laboratorio de Citología en el Hospital Tata Cáncer. Este laboratorio de citología fue fundado por la Sociedad India de Cáncer en 1976. Luego fue fusionado al hospital. Está acreditado por la Academia Internacional de Citología.

En 1967 la Asociación de Mujeres Médicas de India celebró su aniversario de diamante donde se recogieron fondos que fueron utilizados para iniciar una clínica de citología en el Hospital Cama y Albless. El superintendente del Hospital Cama y Albless era el Dr. Segulla Aptekar, quien dirigió el proyecto y nombró a la Dra. Usha Saraiya a cargo. La clínica estaba orientada a la enseñanza e investigación, además de la atención de paciente. El monitoreo se hacía a casi todas las pacientes del Hospital Cama y Albless, además de pacientes de clínicas privadas y campos rurales.

En 1976, se fundó una clínica especializada Displasia, en la cual los casos con hallazgos anormales eran estudia-

dos por Colposcopia y se llevaba a cabo un estudio a largo plazo.

En 1984 el Programa de Control de Cáncer del Estado fue promulgado, hubo centros de detección por todo Maharashtra, especialmente en el hospital del distrito. Hubo un enfoque innovador para conducir los campos de detección de cáncer en áreas urbanas y rurales el cual fue exitoso y transmitió el mensaje de la detección temprana.

Hemos tenido un largo recorrido en los últimos 100 años, siendo el siglo XX de gran contribución en la historia. Sin embargo, aún falta luz en el cáncer de cérvix. El siglo XXI promete grandes eventos con mayor investigación en inmunología, virología y biología molecular. La recién introducción de vacunas promete que la meta de control sea factible. Finalmente hay esperanza que el sol alumbrará en el cáncer cervical invasivo.

Hoy en día se hace más énfasis en el control del cáncer que en la cura del cáncer. Este énfasis ha dado todo un giro en el control del cáncer en los países en desarrollo, donde la incidencia es aún alta y la infraestructura de salud es pobre. El énfasis se ha focalizado en la educación pública y en el empoderamiento de la mujer. Las mujeres deben entender la necesidad de cuidar su salud y de hacerse exámenes periódicos.

### **REFERENCIAS**

- Burghardt E. Colposcopy-Cervical Pathology. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1984.
- Carmichael DE. "Life of George Papanicolaou" Charles C. Thomas, 1973.
- Grunze H, Spriggs AI. History of clinical cytology. Verlag Ernst Siebeler, Darmstadt, Germany, 1980.
- Macleane James. The life of Hans Hinselmann. The Colposcopist, June 1979, A publications of American Society of cervical pathology and Colposcopy.
- Speert Harold (Ed). "Obstetric and Gynaecologic Milestones" 1996 The Parthenon Publishing Group New York.
- Quinn Susan. "Marie Curie - a life" 1995 Publisher Simon and Schuster New York.
- Kehar V, Wahi PN. "Cytological behaviour patterns of the premalignant lesions of the cervix in experimentally induced cervical dysplasia" Acta Cytol 1967;11:1-15.
- Peters H. Acta Cytol 1960;4:146.
- Longfellow HW. Selected Poems New York Random House Value Publishing 1992.
- Hogler Hans. "Schauta Amreich Radical Vaginal operation of Cancer of the Cervix" Charles C. Thoman Publisher 1963.
- Wolstenholme GEW and O'Connor M. "Cancer of the Cervix" Ciba Foundation Study Group No. 3 Ira Churchill Ltd London 1959.



C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

2

Citodiagnóstico

Usha B Saraiya, Sarita Bhalerao, Sweta Shah

La citología es la ciencia que estudia las células. Se deriva de la palabra griega *sitos* que significa células.

George Papanicolaou introduce su uso en la ginecología en 1943. Inicialmente él estudia el epitelio vaginal de ratas y lo correlaciona con los cambios en los niveles de la hormona de estrógeno durante el ciclo estro. Luego, él utilizó esto en mujeres asintomáticas para estudiar su patrón hormonal. Incidentalmente, él encontró algunas células malignas en frotis de mujeres normales. Esto lo llevó al descubrimiento que la citología vaginal era una forma simple y efectiva para detectar el cáncer en el cérvix en su etapa temprana cuando no causa síntomas. Esta prueba es conocida como "prueba PAP" por su nombre.

El epitelio cérvico vaginal no es estático se generan nuevas células, alcanzan la superficie y son exfoliadas. Inicialmente los frotis eran recogidos del fornix posterior, que demostraba células exfoliadas del endocervix, ectocervix y epitelio vaginal. De ahí, fue conocida como citología vaginal exfoliativa. Ahora los frotis se toman directamente raspando el endocervix y ectocervix con una espátula o hisopo de algodón el cual conserva mejor la célula y son más fáciles de identificar. Esto se conoce como citología diagnóstica.

## ANATOMÍA BÁSICA

El endocervix está alineado por el epitelio ciliado columnar. Estas células son exfoliadas en racimos.

El ectocervix y epitelio vaginal son alineados por un epitelio escamoso estratificado. Estas células son de tres tipos básicos.

1. células basales
2. células intermedias
3. células superficiales

Todas estas células son exfoliadas continuamente y serán vistos en los frotis cérvico vaginales.

La descripción de estas células es la siguiente (Figura 2.1):

1. *Células parabasales* usualmente basófilo, pequeña, oval y redonda. El citoplasma es denso. El núcleo es vesicular y central en posición.
2. *Célula intermedia* tiene una forma poligonal, un citoplasma homogéneo que es abundante y usualmente basófilo. El núcleo es central y vesicular.
3. *Célula superficial* tiene un citoplasma polígono en forma de obleas delgadas. Usualmente es eosinófilo y grande y tiene un núcleo central picnótico.

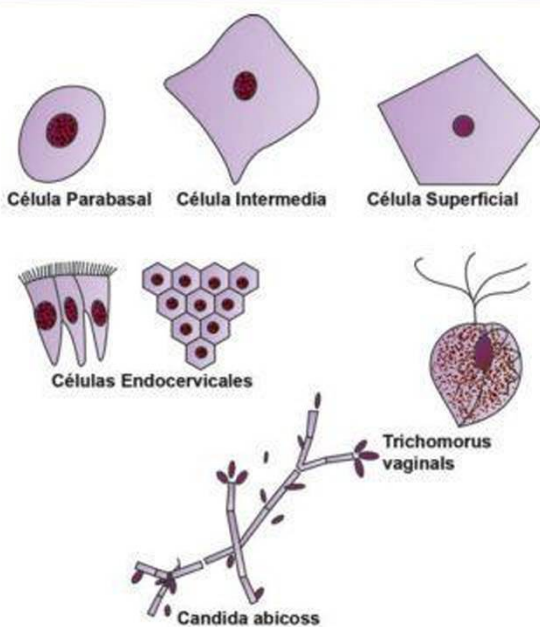
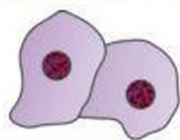


Figura 2.1: Células Normales

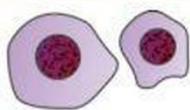
4. *Célula endocervical* puede ser vista sola, en grupos o en hojas. Su tamaño varía pero la forma puede ser cilíndrica o piramidal. Puede asumir una apariencia en forma de panal de miel. El citoplasma es basófilo y el núcleo es raramente central y más bien excéntrico en posición, usualmente se puede ver formando un nucléolo.
5. *El fondo* es muy importante. Durante la fase estrogénica, del día 5 al día 13, el fondo está limpio. Hay muy pocas células blancas y la citolisis es mínima. Sin embargo, durante la fase progesterona el fondo se vuelve sucio. Hay muchas células blancas y la citolisis está marcada. También hay bacilos Doderlein en forma de vara, los cuales causan citolisis.

A veces, se pueden ver espermias en el fondo. Las células endometriales normalmente no se ven excepto unos días antes y unos días después del periodo menstrual.

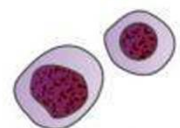
En casos con leucorrea, es usual ver *Trichomonas vaginalis*. Son organismos en forma de pera u oval con un tejido basófilo pálido y núcleos excéntricos. No siempre se ven las flagelas. *Candida albicans* son hifas fúngicas responsables de una picazón y secreción intensa. Se pueden ver como esporas en forma de cono o hifas ramificadas formando un micelio. Ellos tiñen eosinófilo.



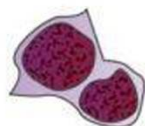
Displasia leve



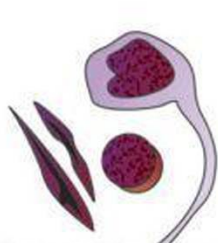
Displasia moderada



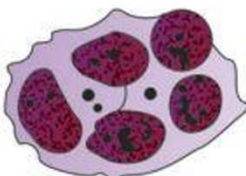
Displasia severa



Carcinoma in situ



Carcinoma de células escamosas invasivas



Adenocarcinoma

Figura 2.2: Células Anormales vistas en el tamizaje citogénico

### Células Anormales se ven de la Siguiete Forma (Fig. 2.2):

1. *Displasia Leve*: Las células son por lo general del tipo superficial e intermedio. Hay un leve alargamiento nuclear con hiper cromasia leve.
2. *Displasia Moderada*: Las células son generalmente del tipo intermedio. Hay un moderado alargamiento nuclear con hiper cromasia y un patrón de cromatina irregular. Es común la binucleación.
3. *Displasia Severa*: Las células son del tipo Parabasal con una proporción citoplásmica nuclear aumentada. El núcleo es irregular con un patrón de cromatina áspera. Se puede ver multinucleación.
4. *Carcinoma in situ*: Las células son del tipo Parabasal con una proporción citoplásmica nuclear alta. El núcleo puede ser redondo u oval con un margen nuclear irregular con un patrón granular fino o áspero. Se ve muy escaso o casi ningún citoplasma. Hay uniformidad de células. El fondo es claro sin necrosis.
5. *Cáncer Invasivo*: Las células están solas pero usualmente están agrupadas como masas sincitiales. Las células tienen núcleos irregulares que pueden ser pequeños o grandes. La cromatina nuclear es irregular y áspera. Los nucleolos son comunes. Se observan células grandes no queratinizadas o células de fibras bien diferenciadas o células renacuajas. El fondo se ve sucio con necrosis y hemorragia. Se le conoce como "Tumor diátesis".
6. *Adeno Carcinoma*: Las células son de origen glandular. Se ven en grupos o grupos compactos con núcleos irregulares excéntricos que tienen un nucleolo grande prominente. Las células son redondas o columnares.

### TECNICA EN LA TOMA DEL FROTIS

Es un procedimiento muy sencillo. Debe hacerse antes de realizar el examen PV (según siglas en ingles) interno.

1. Un espéculo Cusco bivalvular es introducido sin lubricante.
2. El cérvix es expuesto y estudiado con una buena luz.
3. La unión escamocolumnar es raspada con una espátula Ayre o con un hisopo y un cepillo cervical (toma buenos frotis endocervicales).
4. Es frotado en un portaobjeto de vidrio limpio y rotulado.
5. Este portaobjeto es inmediatamente sumergido en un frasco que contiene el fijador (partes iguales de éter y 95% alcohol) o 90% de alcohol etílico y se deja ahí por lo menos por 2 horas.
6. El frotis también puede ser fijado con un cito-atomizador o un atomizador de cabello sencillo.
7. El frasco se lleva al laboratorio donde los portaobjetos son teñidos con el tinte Papanicolaou.
8. El frotis es montado en una moldura DPX y cubierto con cubreobjeto. El frotis entonces se estudia con un microscopio binocular de investigación.

### CITOLOGIA HORMONAL

El epitelio vaginal refleja en forma muy exacta el status hormonal del individuo. La maduración del epitelio vaginal ocurre bajo la influencia del estrógeno. Por lo tanto, los estados estrogénicos muestran un mayor número de células superficiales. La falta de estrógenos puede llevar a la exfoliación de las células Parabasales. Bajo la influencia de la progesterona, las células de la capa intermedia son exfoliadas. Hay una marcada citolisis y presencia de bacilos Doderlein.

La citología hormonal está indicada en las siguientes condiciones:

1. Infertilidad cuando una citología vaginal seriada es hecha a través del ciclo menstrual.
2. Amenorrea
3. Menopausia
4. Durante terapia hormonal exógena para juzgar la respuesta.

Sin embargo, pruebas hormonales en suero son más exactas y por ello la citología hormonal tiene un espacio limitado.

### Aplicación Clínica de la Citología

Si se hace un frotis PAP anualmente a cada mujer después de los 30 años de edad, se espera que todos los casos sean diagnosticados como displasia, Etapa 0 ó máximo Etapa I. Este llevará a un buen control del cáncer cervical y la mortalidad disminuirá. Son las Etapas III y IV en

las cuales el tratamiento curativo no es posible y donde la mortalidad es muy alta. Esto se ha logrado en muchos países desarrollados y está planeado para India a partir del 7º Quinquenio (1984). Programas de Monitoreo del cáncer cervical han dado buenos resultados alrededor del mundo.

Sin embargo, toda mujer que tenga un frotis anormal en Citología debe ser evaluada por Colposcopia o prueba de ácido acético. Cuando sea necesario se hará una biopsia.

### BIBLIOGRAFIA

1. Koss LG. Diagnostic Cytology and its Histopathologic Basis. JB Lippincott Company, Philadelphia, USA. Pitman Medical Publishing Company Limited, London 1968.
2. Miniello G, Saraiya U. Colour Atlas of Cytology and Colposcopy. CBS Publ. New Delhi 1998.
3. Papanicolaou G, Traut H. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. Am J Obstet Gynec 1941;42:193.
4. Riotten G, Christopherson WM, Lunt R. Cytology of Female Genital Tract. Geneva WHO 1973.

C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

3

## Colposcopia Básica

Subodh K Das

La Colposcopia es el examen de la superficie epitelial y el estroma subyacente del tracto genital inferior bajo magnificación e iluminación de luz brillante. El colposcopio es un microscopio binocular estereoscópico de bajo poder.

El Colposcopio fue inventado por Hans Hinsleman en 1925. El describió los beneficios de utilizar un microscopio binocular disecante, junto con una iluminación de una fuente de luz intensa, para examinar el cérvix y vagina bajo visión magnificada. Simultáneamente Schiller desarrolló la prueba de yodo y Hinsleman introdujo la aplicación de ácido acético diluido para ayudar en la detección de lesiones preneoplásicas y neoplásicas tempranas del tracto genital inferior. El describió los cambios que ocurren en la zona de transformación del cérvix. Para 1930, la Colposcopia era ampliamente utilizada en Europa Central.

Luego del descubrimiento de la citología cervical, la Colposcopia permaneció inactiva en su popularidad por casi tres décadas. En 1970 de nuevo fue aceptado el procedimiento para la verificación de anomalías citológicas. Desde entonces se considera que es el estándar de oro para la detección de lesiones preneoplásicas o neoplásicas tempranas. En India la Colposcopia se inició en los setenta en las ciudades metropolitanas. Tomó casi tres décadas volverse popular entre los ginecólogos y oncólogos.

### EL COLPOSCOPIO (FIG. 3.1)

El Colposcopio es un microscopio de campo estereoscópico binocular de bajo poder con una fuente de luz poderosa y magnificación óptica variable, para examinar el tracto genital inferior. Un Colposcopio tiene una cabeza óptica y un estribo para la fuente de luz.

La cabeza óptica está compuesta por el lente del objeto, los lentes oculares para la visión, un filtro verde o azul, y una cámara y aparato de magnificación con cambiador. La fuente de luz en un microscopio binocular está alejada y está conectada por un cable óptico de fibra. Los colposcopios modernos tienen una fuente de luz incluida.

El lente del objeto está situado al extremo de la cabeza óptica del lado del paciente. Tiene una longitud focal fija de 250 - 300 mm que significa un tejido blanco para ser visto suficientemente alejado y por ende ofrece una mejor maniobrabilidad de los instrumentos bajo una buena iluminación.

Los lentes ópticos oculares con dioptrías pueden ajustar la visión del colposcopista. Hay una facilidad para ajustar la distancia interpupilar para la visión estereoscópica correcta.

El filtro verde o azul está interpuesto entre el lente del objeto y el tejido blanco que va a ser examinado. El absorbe la luz roja del espectro y facilita la visualización



Figura 3.1: Colposcopio binocular óptico

de los vasos sanguíneos haciéndolo aparecer como rayas oscuras contra un fondo verde o azul.

Los colposcopios son de dos tipos: (1) Colposcopio sencillo con magnificación fija, usualmente 7.5x ó 10x, para ser utilizados con propósitos diagnósticos en centros de salud primaria o campos. (2) Aquellos con cambiador de magnificación empezando desde 5x hasta 20x ó 30x. La magnificación baja es utilizada para el examen de la vulva, vagina y cérvix y entonces es magnificada el área de interés. La angioarquitectura es comúnmente estudiada en una magnificación de 15x. La magnificación mayor de 20x reduce el campo de visión debido a la luz reducida.

La cabeza del colposcopio está montada en una base simple maniobrable fijada a una base móvil. Si hay espacio en el cuarto, el colposcopio se puede fijar a la mesa de examen o al cielo raso. La cabeza del Colposcopio puede ser elevada o girada con ayuda de perillas para el enfoque apropiado.

#### ACCESORIOS DEL COLPOSCOPIO

Tubo de enseñanza monocular, cámara fotográfica, cámara de video CCD, son accesorios opcionales pero útiles.

#### Video Colposcopio (Fig. 3.2)

Hay disponible varios tipos de video colposcopios. Ellos ofrecen magnificación e iluminación brillante sin el

uso de binoculares. El sistema incluye un video Colposcopio y un monitor de video de alta resolución. La imagen colposcópica se ve un monitor que es bidimensional en vez de tridimensional. Ferris *et al* (2000) compararon la función del Colposcopio óptico al video Colposcopio. Ellos no hallaron mayor diferencia en la evaluación del grado, profundidad y contorno. (Ferris *et al* J. Tracto genital inferior *dis* 2000.4:65).

#### PRINCIPIO DE LA COLPOSCOPIA

El colposcopio produce su efecto iluminando la superficie del epitelio, debajo del estroma del tejido conectivo, y su red vascular. La imagen visual observada es el reflejo de los números de células epiteliales, organización y morfología. Las diferentes combinaciones producen diferentes imágenes colposcópicas. Las características morfológicas como el color y la opacidad, la configuración vascular y el contorno de la superficie deben ser observadas.

El color y la opacidad dependen de la población celular del epitelio. La respuesta óptica del tejido depende del alto epitelial, densidad celular, atípica nuclear, diferenciación celular y presencia de moco o queratina. Los tejidos con núcleos hiper cromáticos, citoplasma disminuido o presencia de queratina reflejan más luz que el tejido normal, viéndose blanco cuando se ve bajo el colposcopio.



Figura 3.2: Video colposcopio



- Forceps para biopsia Punch
- Fórceps para tejido pequeño
- Agarrador de esponja
- Tenáculo
- Retractor de la pared vaginal lateral

### Reactivos

- Salina normal
- Ácido acético - 1%, 3%, 5%
- yodo Lugol 50%
- Azul de Toluidina 1%
- Solución de Monsel
- Formalina 10%
- Solución anestésica local y jeringuilla
- Motas de algodón

### Mesa de Examen

Con una mesa de examen ginecológica sencilla es suficiente. Debe ser capaz de moverse hacia arriba y hacia abajo mecánicamente o electrónicamente para una focalización apropiada.

### Instrumentos

Todos los instrumentos que están en la lista deben estar estériles y disponibles en la bandeja al momento de la Colposcopia. El espéculo bivalvular debe ser de varios tamaños para poder escoger el tamaño adecuado para determinada mujer. De tener la vagina flácida, los retractores en la pared vaginal lateral deben ser utilizados. El espéculo endocervical o el gancho Iris pueden ser utilizados para examinar el canal endocervical. Se puede realizar, de estar indicado, curetaje endocervical. Deben estar disponibles varios fórceps afilados para biopsia cervical mientras se toma la biopsia y el gancho de Iris o tenáculo puede ser utilizado para fijar el cérvix.

### Reactivos

Los reactivos requeridos fueron mencionados anteriormente. La solución de ácido acético debe estar preparada recientemente a partir del ácido acético glacial. El yodo Lugol puede durar un mes y debe ser preservado en una botella oscura. La solución de Monsel se usa para hemostasis y está disponible en el mercado. El azul de Toluidina al 1% es un tinte nuclear y se utiliza en la vulva. Luego de aplicar el tinte, el área se lava con ácido acético al 1%. La vulva normal no absorbe el tinte azul de toluidina ya que las células son anucleares. Sin embargo, cuando hay una le-

sión de la vulva aquellas células son nucleares y absorben el tinte. La biopsia debe ser tomada del área teñida.

### Cuándo Realizar la Colposcopia

Del día 8° al 10° día del ciclo menstrual es el mejor momento para realizar la Colposcopia; ya que en este tiempo, el cérvix está fisiológicamente dilatado y contiene moco claro. Si el espéculo Cusco está adecuadamente colocado, alrededor de un tercio del canal cervical se puede ver muy bien.

### Procedimiento

Se debe documentar información preliminar antes de la Colposcopia

- Consentimiento informado
- Los hallazgos colposcópicas deben ser evaluados en conjunto con la historia y el hallazgo del examen clínico
- El formulario de Colposcopia debidamente completado, debe estar listo
- No debe utilizarse lubricante
- Después de explicar el procedimiento el paciente debe de mantener o recostarse en una posición confortable dorsal o posición de litotomía.
- Un espéculo bi-valvular de tamaño adecuado es introducido y abierto hasta la mitad para evitar un daño en el cérvix. Una vez se ve el cérvix, introducir el espéculo completamente.
- Si no se ha hecho un frotis de Pap, debe ser tomado ahora. Si hay sangrado, el área debe ser presionada con un hisopo por un tiempo.
- El cérvix es examinado en una magnificación de poder bajo (4x-8x) y se anotan los hallazgos del cérvix.

### Prueba de Salina

El cérvix y la vagina deben ser limpiadas con solución salina normal. Manteniendo el cérvix húmedo se mantiene transparente. Un cérvix seco se vuelve translúcido. El cérvix es observado para el color, contorno de la superficie y patrón vascular. El estudio del patrón vascular se realiza en detalle insertando un filtro verde bajo magnificación de 10x a 25x. El filtro verde absorbe el color rojo del espectro y provee un contraste. Los vasos sanguíneos sobresalen como rayas negras contra un fondo verde de epitelio translúcido. Los puntos que deben ser anotados son; el número de vasos, calibre, tortuosidad, patrón vascular y

distancia intercapilar. El patrón vascular puede ser típico o atípico, en la forma de mosaico, puntilleo y vasos anormales. La distancia intercapilar aumentará a medida que aumenta la atipia. Un estudio *in vivo* de la angioarquitectura es posible en esta etapa y los hallazgos son documentados con dibujos, fotografías o histoquímica.

### Prueba de Acido Acético

Después de salinidad, un 3 - 5% del ácido acético es rociado o aplicado con ayuda de una gasa impregnada, al cérvix y vagina. Toma de 45 segundos a un minuto para lograr un efecto máximo. Se borra en 2-3 minutos, por lo que se requieren aplicaciones repetidas con ácido acético para completar el examen.

El efecto ocurre cuando un cambio osmolar del agua deja las células causando colapso de la membrana celular alrededor del núcleo anormal y grande o por coagulación de la proteína intracelular. Una ligera transmisión es obstaculizada y las lesiones aparecen blancas. La severidad de la lesión puede ser determinada por la intensidad de lo blanco, la velocidad de aparición, la duración de estadía y la velocidad de desaparición.

El ácido acético no tiene efecto en el epitelio escamoso original, el cual es pálido y rosado. El mismo tiñe el epitelio metaplásico, displásico y también el epitelio columnar. Los vellos individuales en el epitelio columnar se hinchan y asumen una forma de uva.

Cuando la lesión acetoblancas se ve en la zona de transformación, su límite debe ser delineado. El límite externo se ve fácilmente pero si el límite caudal no se observa, debe considerarse como una Colposcopia no satisfactoria.

Si la Colposcopia no es satisfactoria, se pueden intentar varios métodos para que la Colposcopia sea satisfactoria.

1. Uso del gancho cervical con el hisopo de algodón para manipular el cérvix y ver dentro del canal endocervical.
2. Utilizar el espéculo endocervical
3. Premarin 0.625 mg uno al día o crema de estrógeno vaginal por tres semanas.
4. 50 mg Misoprostol vaginal 4 horas antes del procedimiento.
5. Utilizar colpomicrohisteroscopia a través del cual la longitud total del canal endocervical puede ser vista y la lesión puede ser delineada.

Como NIC 1, hay otros tejidos que no son displásicos sino acetoblancos: metaplasia inmadura, zona de transformación congénita, epitelio cicatrizante o regenerativo,

leucoplasia o condilomata. Estos cambios se deben a una infección e inflamación, no están restringidos a la zona de transformación y nunca son intensamente blancos y no tienen un margen agudo.

Las áreas de la vagina, vulvar o anal también se tiñen en ácido acético en la neoplasia intraepitelial vaginal, vulvar y anal y deben ser examinadas cuidadosamente. Por lo tanto todo el epitelio en riesgo debe ser examinado y se debe seleccionar el sitio adecuado para la biopsia. Se deben tomar una o múltiples muestras de biopsia, tantas como sean necesarias.

### Prueba de Yodo Lugol

El epitelio escamoso maduro está sembrado con glicógeno en sus capas superficiales. Cuando se aplica el yodo lugol, tiñe el epitelio escamoso en un color chocolate caoba, mientras que el epitelio endocervical, la metaplasia inmadura, el epitelio escamoso regenerativo y cicatrizante (en el sitio de la biopsia y después de terapia conservadora) son áreas negativas de yodo. Puede teñir parcialmente el epitelio traumatizado o inflamado. Es ventajoso para delimitar los márgenes de la enfermedad y para sobresaltar la enfermedad en el ectocérvix y vagina. Las desventajas de la aplicación de yodo son que oscurece los detalles de los vasos sanguíneos finos y no aporta mayor evaluación en las lesiones de alto grado. La tinción de yodo es útil para el colpocopista inexperto ya que señala las áreas anormales y ayuda a confirmar el sitio de la biopsia.

### Biopsia Dirigida

Después de las pruebas de ácido acético o de yodo, las áreas anormales son marcadas para las muestras de biopsias. Deben ser cuidadosamente extirpadas y fijadas en una botella etiquetada de solución de formalina. La biopsia debe ser lo suficientemente grande para incluir un pedazo del estroma con el epitelio para excluir invasión. Mientras se toma la biopsia se puede requerir que el cérvix sea fijado con el gancho cervical o tenáculo. No se requiere anestesia en biopsia de sacabocado. Los fórceps de biopsia deben estar afilados y con un diente simple o doble para sostener el tejido antes de cortar. El diente evitará que se deslice y dañe el tejido. De ser necesario se planeará una biopsia en cono o en forma de cuña.

En ocasiones un circuito pequeño electroquirúrgico de 0.5 cm de diámetro puede ser utilizado. Para esto se requiere anestesia local y la corriente actual. Mientras se toman las biopsias, ellas deben ser tomadas del labio posterior del cérvix primero y después del labio anterior o lateral.

La hemostasis después de la biopsia se puede hacer rellenando la vagina con una gasa simple o por la aplicación de solución Monsel (subsulfato férrico) o con un palillo de nitrato de plata o por cauterio.

### Curetaje Endocervical (CEC)

Está indicado cuando la citología es anormal pero el cérvix parece saludable o la citología muestra una lesión glandular o cuando la Colposcopia no es satisfactoria. CEC está contraindicado en el embarazo.

### Documentación

El registro preciso de los hallazgos es un componente integral en el examen Colposcópico. Es posible de varias formas (1) documentación diafragmática del hallazgo colposcópico- es registrado en la gráfica Hammond o el diagrama Odell o por simple dibujo. La gráfica de Hammond es un círculo con cuatro anillos concéntricos (A, B, C, D) y 12 divisiones de igual tamaño. Los hallazgos sobre la válvula y vagina deben ser tratados separadamente como se ve en la figura. Se pueden utilizar palabras alfabéticas o diferentes signos para escribir los hallazgos, pero todos son confusos. La mejor forma de etiquetar el diagrama es con palabras claras. (2) El siguiente avance era colocar divisor de haz a través de un prisma en la cabeza del Colposcopio. Un lado de la luz es utilizado para la cámara y el otro lado para el tubo de enseñanza. Una cámara Polaroid fija o una cámara 35 mm o una cámara de televisión pueden ser utilizadas. Esto tiene la ventaja de ratificar la imagen en el sentido verdadero. Esto ayuda a enseñar a in-

numerables estudiantes en un mismo momento. El mismo paciente puede verlo y es mejor para comparar la respuesta de tratamiento durante un seguimiento posterior. (3) Los colposcopios que tienen características de documentación digital se pueden utilizar para telemedicina. Con esto, cualquier colpocopista inexperto puede pedir la opinión del experto o de un colpocopista consultor. Varios tipos de programas (software) se han desarrollado para el registro computarizado apropiado de imágenes. Las imágenes pueden ser almacenadas en la memoria del computador y pueden ser revisadas en el momento de la siguiente consulta. Son extremadamente útiles para enseñanza o entrenamiento. Cada computador tiene una impresora a color y así las fotografías salen al instante.

### Evaluación Colposcópica en la Neoplasia Intraepitelial Cervical

La Colposcopia con biopsia dirigida es considerada como el estándar de oro para el diagnóstico del precáncer cervical.

Las características colposcópicas que diferencian la zona de transformación anormal de la normal incluyen la intensidad del área acetoblanca, la línea límite entre el área acetoblanca y el resto del epitelio, el contorno de la superficie del área acetoblanca, las características vasculares y cambios de color después de la aplicación de yodo. Esta característica nos ayuda para diferenciar CIN, cambios fisiológicos, infecciosos benignos, inflamatorios y reactivos en el cérvix. El índice Colposcópico Modificado Reid es un sistema de registro y ayuda para el diagnóstico provisional (Tabla 3.1). Esto debe ser confirmado con biopsia del área sospechosa.

Tabla 3-1: Sistema de Puntilleo para el Índice de Reid Modificado

Apariencia	0	1	2
Color del área acetoblanca (AW)	Nieve de intensidad baja	Blanco grisáceo AW	Mate, blanco sucio y gris
Lesión AW margen y contorno de superficie	Plumas, angular, márgenes irregulares plano, microcondilomatoso o superficie micropapilar	Lesiones regulares con contornos lisos y rectos	Bordes pelados laminado
Vasos	Puntilleos finos uniformes más allá de TZ. Microcondiloma o superficie micropapilar	Vasos ausentes	Puntilleos bien definidos, gruesos y mosaico áspero
Yodo negativo	Caoba marrón positivo	Ingesta parcial	Ingesta de yodo negativa
Puntaje	0-2 Posiblemente NIC 1 4-4 Superposición NIC 1 a NIC 2 8-8 Indica NIC 3		

### Area Acetoblanca

La observación de áreas bien marcadas, densas, opacas, acetoblanas, en la zona de transformación cerca o colindante a la unión escamo-columnar es el marco del diagnóstico Colposcópico NIC1. Lesiones NIC de bajo grado tienen un área acetoblanca delgada y lisa con un margen bien demarcado pero irregular. NIC de alto grado tiene una lesión densa y gruesa, opaca y casi blanquecina con un margen bien demarcado y elevado. La lesión puede estar en la zona de transformación o extenderse en el canal endocervical.

### Contorno de la Superficie

El contorno en la superficie de una lesión de alto grado puede ser menos lisa, irregular o nodular. Puede no haber cambio en una lesión de bajo grado.

### Vasculatura Anormal

Capilares finos irregulares o mosaico reversible indican infección y una lesión de bajo grado. Unos puntilleos gruesos y mosaicos se pueden deber a una lesión de alto grado. Unos vasos atípicos indican invasión.

### Ingesta de Yodo

El epitelio escamoso maduro es yodo positivo y se tiñe de chocolate caoba. La ingesta de yodo parcial significa que tiene una apariencia abigarrada o moteada. Yodo negativo indica un área anormal.

---

## APÉNDICES

---

### APÉNDICE 1

---

#### 5% Solución de Acido Acético

95 ml agua destilada o salina normal más 5 ml ácido acético glacial se mezclan bien y son preparados cada día.

#### Solución de Yodo Lugol

Disolver 10 gm de potasio yodado en 100 ml de agua destilada. Agregar 5 gm de cristales de yodo lentamente mientras se mezcla. Filtrar y almacenar en una botella chocolate oscuro. Se puede utilizar por un mes.

#### Pasta Monsel

*Ingredientes:* Base de sulfato férrico 15 gm., unos cuantos granos de polvo de sulfato ferroso, 10 ml de agua estéril, 12 gm de almidón de glicerol.

Agregar unos granos de polvo de sulfato ferroso a 10 ml de agua estéril en un vaso de vidrio y batir. Disuelva la base de sulfato férrico en la solución y mezcle hasta que se vuelva cristalino claro. Tome 12 gm de almidón de glicerol en un mortero de vidrio. Lentamente agregue solución de sulfato férrico y mezcle bien. Transfíralo a una botella de 25 ml de vidrio chocolate. Se puede almacenar por 6 meses.

#### Almidón de Glicerol

*Ingredientes:* 30 gm de almidón, 30 ml de agua estéril, 390 gm de glicerina. Disolver el almidón en agua estéril y agregar la glicerina. Calentar esta mezcla hasta que espese en consistencia. Mezclar constantemente. Se puede almacenar por un año.



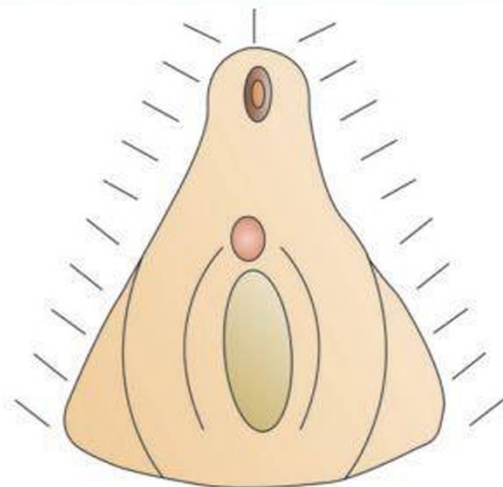
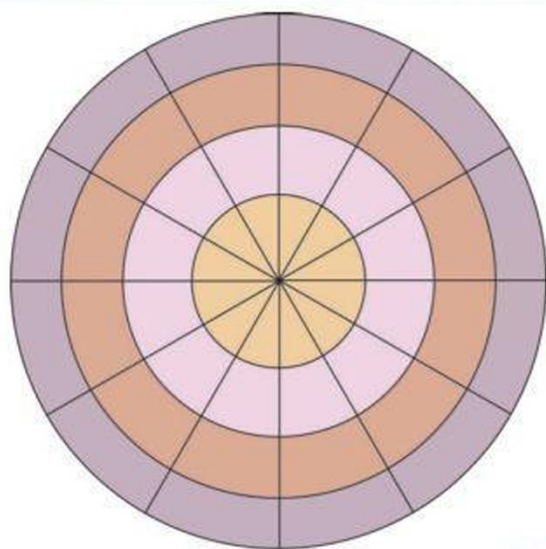


Figura 3.4

**Contorno**

Lesiones Aceto Blanca – Intensidad

Duración de estadía

Velocidad de Apariencia

Márgenes

Relación con SCJ

Vasculatura- Puntuaciones- fina / áspera

Mosaicos – fino / áspero

Vasos atípicos

Yoduro de Lugol

Posible Diagnóstico- Normal, metaplasia escamosa, ectópico, cervicitis aguda o crónica, pólipo, lesión HPV, SIL bajo, SIL alto, lesión Invasiva.

Plan de Tratamiento

Seguimiento

Forma del Cérvix

Dentro TZ

Color

Fuera TZ

**APENDICE 3****Terminología Internacional de Colposcopia  
Actualizada a Enero 2003**

- I. Hallazgos colposcópicos Normales  
Epitelio escamoso original  
Epitelio columnar  
Zona de transformación
- II. Hallazgos colposcópicos anormales  
Epitelio plano acetoblancos  
Epitelio denso acetoblancos\*  
Mosaico fino                      Mosaico áspero\*  
Puntillito fina                      Puntillito grueso\*  
Yodo parcial positivo      Yodo negativo\*  
Vasos atípicos\*
- III. Características Colposcópicas sugestivas de  
cáncer invasivo
- IV. Colposcopia no satisfactoria  
Unión escamocolumnar no visible  
Inflamación severa, atrofia severa, trauma  
Cérvix no visible
- V. Hallazgos misceláneos  
Condilomata  
Queratosis  
Erosión  
Inflamación  
Atrofia  
Deciduosidad – Embarazo  
Pólipos

\* Cambios mayores

**OTRAS LECTURAS**

1. Barbara S Apgar, Gregory L, Brotzman, Mark spitzer. Colposcopy, Principles and practices, an integrated text book and atlas, Published by WB Saunders Company an imprint of Elsevier Sciences, 2002.
2. Michael S Baggish. Colposcopy of Cervix, Vagina and Vulva" A comprehensive text book published by Mosby an affiliate of Elsevier Science, 2003.
3. DAS SK, Nigam S, Batra A, Chandra M. An Atlas of colposcopy, cytology and histopathology of lower genital tract, published by CBS Publisher and Distributors, New Delhi 1995.
4. John W Sellers, R Shanker Narayanan. Colposcopy and treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia A beginners' Manual. Published by International Agency for Research on Cancer LYON 2003.
5. Baliga B Shakuntla. Principles and Practices of Colposcopy published by Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd., 2004.
6. Singer A, Monaghan J. Lower Genital Tract Precancer Colposcopy, Pathology and Treatment. 2nd edn. Blackwell Science, Oxford 2000.
7. Walker P, Dexeus S, De Palo, et al. Obstet Gynecol 101:175-7.
8. Miniello G, Saraiya U. Colour Atlas of Cytology and Colposcopy", Published by CBS Publishers and Distributors, New Delhi 1998.



**Historia Natural de la  
Neoplasia Cervical**

Antoni Basta

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma cervical continúa ocupando el primer lugar en las enfermedades neoplásicas de los órganos reproductivos de las mujeres. En algunos países, es un cáncer predominante entre toda la malignidad es observada sin pacientes femeninas. Éste fenómeno es difícil de entender ya que tiene múltiples etapas y generalmente el progreso lento el caso de la carcinogénesis cervical y los excelentes métodos diagnósticos no invasivos disponibles, como la Colposcopia combinada con técnicas de citodiagnóstico y microcolpocervicocopia, permiten para la detección de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y carcinoma cervical invasivo temprano grado Ia (Ia y Ia2),<sup>1-4</sup> a pesar de su localización dentro del ser. Tales capacidades diagnósticas pueden resultar descenso máximo la incidencia de formas clínicas desarrolladas y carcinoma cervical, algo que en la actualidad no es muy verdadero en la práctica. Por consiguiente, el completo entendimiento en la prevención del carcinoma cervical, una gran importancia es atribuido no sólo a la detección temprana de estas condiciones sino también a la determinación de factores que tienen la más probable asociación etiopatogénica con los procesos carcinogénicos de este órgano.

La investigación indica que la importancia fundamental en el inicio de la carcinogénesis dentro del cérvix es la infección por el virus del papiloma humano (IVPH).<sup>4,11</sup> Numerosa data epidemiológica y observaciones clínicas señalan el efecto del fumar tabaco<sup>4,5,9-11</sup> habitualmente e hipoinmunidad<sup>12</sup> en el desarrollo de la carcinogénesis involucra este órgano.

Los resultados de estudios en asociación entre los niveles de vitamina A en sangre sérica, los hábitos nutricionales y la incidencia de NIC y carcinoma cervical y masiva también se ven interesante.<sup>4,5,9,13,14</sup>

Las observaciones señaladas anteriormente también son correlacionadas con la alta incidencia de carcinogénesis observada previamente en residentes femeninos y comunidades de bajos estándares económicos, y especialmente en aquellos que llevan una vida sexual polígama, así como en mujeres que han dado a luz una gran cantidad de niños en comparación a mujeres multíparas y celibas.<sup>13-18</sup> Cierta importancia al proceso de NIC y carcinoma cervical es atribuida a factores individuales, factores infecciosos específicos y no específicos en la vagina y cérvix, así como a la exposición a largo término de algunos agentes químicos.<sup>10-15</sup> Una determinación más precisa de la relación entre los factores y la neoplasia cervical intraepitelial y su

**Tabla 4.1: Infección VPH con potencial oncogénico alto tipo NIC y cáncer cervical invasivo (diagnosticado por el método Hybrid Capture 2)**

Grado de las lesiones	Presencia VPH ADN		
	N	n	%
<b>NIC 1 y NIC 2</b>	169	37	21.9
<b>NIC 3</b>	198	139	70.2
<b>cáncer invasivo</b>	82	67	81.7

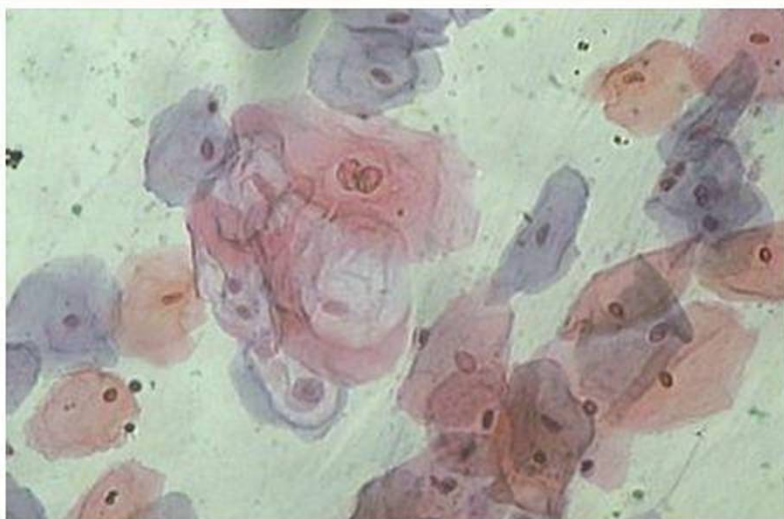
desarrollo puede permitir la extensión de las capacidades presentes en la prevención del cáncer cervical.

## INFECCION VPH Y NEOPLASIA CERVICAL

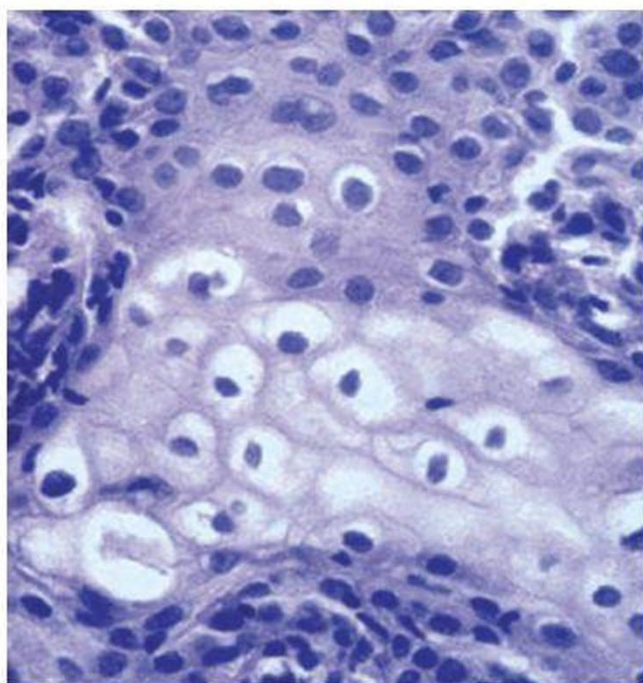
De más de 100 tipos de antígenos diferenciados, aproximadamente 30 estaban caracterizado por una afinidad por el epitelio del tracto genital femenino bajo (l. f. g. t.),<sup>19</sup> tipos VPH 6,11, 24,42, 43,44, 53, 54, 55, 57,61, 62,64, 67,68 y 70 son conocidos como virus de un bajo potencial o oncogénico. Ellos están en papilomas y lesiones condilomatosas en grado 1 y 2 de neoplasia intraepitelial. Por el otro lado los tipos VPH 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 54, 56, 58, 59, 66, 69 y 78 son virus de un potencial oncogénicos moderado y alto, usualmente asociados con neoplasia intraepitelial de mayor grado y carcinoma invasivo de esta región.<sup>4,20</sup> Diferentes infecciones VPH con tipos potenciales oncogénicos altos en CIN y cáncer cervical invasivo están descritos en la Tabla 4.1.

El análisis de los hallazgos colposcópicos, citológicos (Fig. 4.1) e histológicos demuestran que la IVPH en el cérvix se caracteriza por diversas lesiones morfológicas. Basado en los estudios colposcópicos, morfológicos y virológicos (hibridización VPH ADH) llevados a cabo con fines prácticos y clínicos, se pueden distinguir cuatro formas de infecciones IVPH cervicales.<sup>4,21</sup>

1. Manifestación clínica (crecimiento papilomatoso difuso temprano, crecimiento papilomatoso típico (Fig. 4.3), crecimiento papilomatoso atípico (Fig. 4.4), áreas de leucoplasia ( Fig. 4.5)).
2. Subclínica (puntillito simple y mosaico después de la prueba de ácido acético, disminución en la transparencia epitelial después de la prueba de ácido acético, imagen mixta (fig. 4.6 – 4.9).
3. Imagen colposcópica típica para NIC y cáncer cervical invasivo con infección IVPH concomitante – prueba VPH ADN es positiva.
4. Latente (no hay patrones colposcópicos y citológicos, prueba de hibridización VPH ADN es positiva).



**Figura 4.1:** Imagen citológica: Coilocitosis célula con doble núcleo



**Figura 4.2:** Imagen histológica: Coilocitosis



**Figura 4.3:** Foto de colposcopia. Papiloma clínicamente manifiesto Histología: papiloma planoepitelial



**Figura 4.4:** Foto de colposcopia. Papiloma atípico Histología: carcinoma papilomatoso



**Figura 4.5:** Foto de colposcopia: Leucoplasia del cérvix



**Figura 4.6:** Foto de coloscopia: Puntilleo y mosaico, fina transparencia, disminución después de la prueba de ácido acético. SPI histológico



**Figura 4.7:** Foto de coloscopia: Transparencia secundaria disminución SPI 2%



**Figura 4.8:** Foto de coloscopia: Mosaico fino y puntilleo. Disminución de transparencia secundaria SPI histológico



**Figura 4.9:** Foto de colposcopia: Disminución de transparencia secundaria y mosaico SPI histológico

Observaciones clínicas a largo reemplazo del autor, estudios epidemiológicos y virológicos,<sup>4,9,21,22</sup> así como resultados de estudios llevados a cabo por otros investigadores<sup>20,23-25</sup> indican que una IVPH con un potencial oncogénico alto juega un papel importante en el inicio del proceso de la carcinogénesis cervical. Desafortunadamente, en el caso del virus del papiloma, los métodos microbiológicos clásicos fallan como una herramienta para seguir la actividad oncogénica de IVPH. El vibrión VPH no se divide y su réplica requiere de ácido nucleico, cuya producción es posible cuando las células del ribosoma huésped participa en el proceso.<sup>4,20</sup> Por consiguiente, la data en la asociación entre una infección IVPH y el proceso de carcinogénesis son principalmente el resultado de un análisis epidemiológico de largo término y a observaciones clínicas.

Los resultados epidemiológicos demuestran que el modelo epidemiológico de una infección IVPH cervical es similar al modelo de carcinoma cervical. La importancia estadística en el porcentaje de casos, ambos para infecciones IVPH y para cáncer cervical son detectados en mujeres que han tenido un inicio sexual temprano y numerosos patrones sexuales; mujeres con defectos inmunológicos y con terapia de inmunosupresión.<sup>4,26</sup> La edad promedio de las mujeres con una infección IVPH sub clínica "pura", es menor por varios años que la edad promedio de mujeres con NIC y con casi 12-16 años que la edad promedio de pacientes con carcinoma invasivo, y está correlacionada con una multi etapa y la mayoría los casos con un desarrollo bastante largo de carcinogénesis cervical.<sup>4</sup>

El papel y las infecciones IVPH en el proceso de transformación patológica del epitelio cervical puede estar apoyada por un porcentaje relativamente alto (91.2%) de tales lesiones concomitantes con NIC observadas en nuestro material en mujeres bastante jóvenes, i.e. en pacientes por debajo de 25 años de edad (Tabla 4.2).

Ya que la mayoría de estas mujeres han reportado un inicio sexual en edades tempranas, ellas han podido haber contraído una infección una IVPH anterior a este periodo, cuando el epitelio cervical es más susceptible a todo tipo de infecciones y a sus consecuencias resultantes. De acuerdo a Coppleson,<sup>27</sup> Ferency<sup>28</sup> y Staff,<sup>29</sup> es típica en niñas jóvenes.

Syrjanen<sup>30</sup> no encontró un solo caso de displasia cervical en mujeres más jóvenes de 20 años de edad sin una infección IVPH concomitante. Como resultado de investigaciones en el riesgo relativo (RR) de NIC concomitante y carcinoma invasivo dependiendo de la presencia de infección IVPH llevada a cabo por su autor en 760 mujeres. En pacientes infectadas por VPH, el riesgo de NIC y el desarrollo del cáncer cervical invasivo incrementa 13- 15 veces más comparado con mujeres sin estas infecciones.<sup>4,9</sup>

Un incremento en el porcentaje de infecciones por tipo VPH 16/18, i.e. con un alto potencial oncogénico, observado con el grado de neoplasia incrementado puede demostrar el papel de principalmente este grupo de virus en la transformación neoplásica del epitelio escamoso estratificados cervical (Figura 4.10).

Basado en estudios espectrofotométricos comparativos del núcleo que se origina de las células dispásicas y de cáncer y de los resultados de hibridización, se ha observado una correlación entre el tipo 16 y 18 de infecciones

**Tabla 4.2: Infección NIC y VPH en mujeres menores de 25 años de edad**

NIC grado	VPH Concomitante		
	N	n	%
NIC 1	14	13	92.9
NIC 2	13	13	100.0
NIC 3	7	5	71.4
Total NIC	34	31	91.2

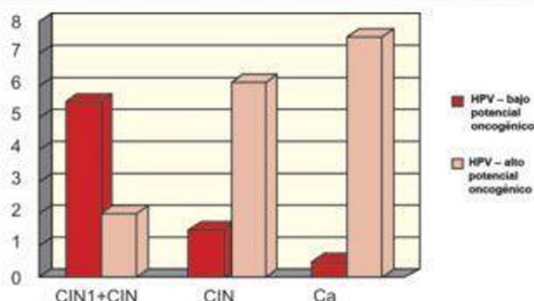


Figura 4.10: Nivel del cáncer cervical y presencia concomitante de infecciones IVPH de bajo y alto potenciales oncogénicos.

VPH y aneuploidía cromosómica. Observaciones clínicas ofrecen información señalando el hecho impaciente un gran porcentaje de pacientes con manejo quirúrgico conservador en mujeres con NIC e IVPH tipo 16/18 concomitante lleva a una neoplasia intraepitelial recurrente.<sup>4</sup>

Los resultados de exámenes colposcópicos, citológicos e histológicos indican la similitud de lesiones morfológicas en infecciones IVPH sub clínicas y NIC, y especialmente NIC1. Esto está asociado al hecho que las infecciones IVPH sub clínicas y NIC pueden ser una continuación del mismo proceso. Esta posibilidad se debe tener en cuenta en la clasificación de Bethesda de los patrones citológicos. Lesiones morfológicamente características de infecciones IVPH y NIC1 han sido clasificadas en conjunto e incluyen a un grupo común de lesiones intraepiteliales escamosas a de bajo grado (LG-SIL).

Las observaciones clínicas anteriores junto con la data publicada por Saraiya y el presente autor<sup>22</sup> en localización multigenética de neoplasia intraepitelial e infecciones IVPH pueden constituir una prueba indirecta de la relación entre infección IVPH y el proceso neoclásico cervical.

Un alto porcentaje de progresión de NIC y NIC2 en mujeres con un VPH concomitante tipo 16/18 comparado con el progreso de tales lesiones en pacientes sin infecciones IVPH o infectadas por tipos VPH con un potencial oncogénico bajo, así como la detección del mismo tipo de virus (i.e. VPH tipo 16/18) en los nódulos linfáticos y lesión neoplásica primaria que involucra el cervix también prueban que la coexistencia de infección IVPH tipo 16/18 y el carcinoma cervical no es accidental.

La inmunidad local deprimida, que resulta un infección IVPH, también es de importancia para el desarrollo de carcinogénesis.

Asociaciones entre infecciones IVPH y carcinogénesis han sido buscados en estudios experimentales y observa-

ciones hechas en modelos animales. Los estudios *in vitro* han demostrado una transformación de los fibroblastos humanos y queratocitos afectados por IVPH, mientras que en cultivos tisulares, células de bovinos y de ratas se ha visto que sufren una transformación producido por el virus. Observaciones directas de animales indican que las lesiones producidas por el virus Shope en conejos y papiloma esofágico virales en vacas sufren una transición rápida a carcinoma epitelial, pero sólo cuando agentes químicos carcinogénicos están presentes en el ambiente.<sup>32,33</sup>

Debido quienes sección IVPH tipo 16/18 involucra no sólo el cervix uterino, sino también la vagina y vulva, surge una pregunta sobre por qué los carcinomas situados dentro de la vulva y la vagina son tan raros.<sup>2</sup> De aquí que el tipo de célula que ha sido infectada puede ser de importancia grave. El carcinoma cervical se desarrolla principalmente en la zona de transformación, i.e. y que en la región donde la metaplasia escamoepitelial ocurre. El proceso consiste en la diferenciación de maduración de la llamada células de reservas no diferenciadas en el epitelio escamoso o glandular. Las células inmaduras infectadas son altamente susceptible a varios agentes nocivos externos e internos, un virus puede interrumpir el proceso en su maduración y diferenciación.

La presencia de los tipos VPH 16/18 y sus lectores E6 y E7 ha sido detectada en más del 80% de los carcinomas cervicales, que sugiere un papel directo de estos virus en la carcinogénesis.<sup>25</sup> Los genes E6 y E7 de *L virus papiloma* codifica proteínas que han sido llamadas "oncoproteínas". En la mayoría de las lesiones pre cancerosas, el ADN viral aparece en forma extracromosómica. La integración del ADN viral en el genoma de la célula huésped usualmente ocurre en el E1 y E2 de los sistemas de lecturas abierto y perturba la regulación de promotores VPH (Figura 4.11). En consecuencia la expresión de los genes E6 y E7 está aumentada.<sup>23,25</sup>

Estudios *in vitro*<sup>24,25,34,35</sup> han demostrado que la oncoproteína E6 une la proteína p53, que es un inhibidor celular de carcinogénesis, y lo hace inactivo. La oncoproteína E6 también puede afectar el ciclo del crecimiento celular a través de la activación de telomerasa, i.e., la enzima responsable por la síntesis de las secuencias cortas repetitivas de ADN en fragmentos terminales de cromosoma, lo que supuestamente permite la división celular descontrolada. Por otro lado la oncoproteína E7 está caracterizada por una alta afinidad a pRB, una proteína que inhibe el crecimiento del retinoblastoma, dividiendo el complejo pRB-E2 F. y liberando los factores de transcripción E2F.

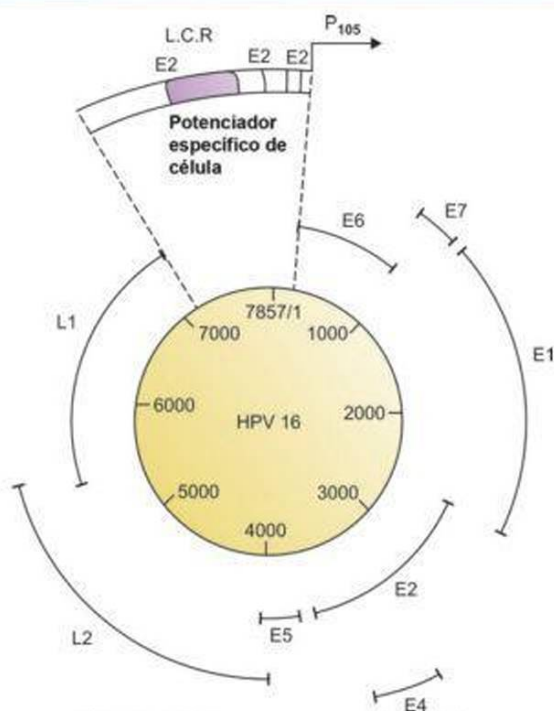


Figura 4.11: Esquema genoma del HPV 16

La expresión de uno o ambos genes virales E6 y E7 pueden llevar a una regulación deteriorada del ciclo del crecimiento celular e inicio de neoplasia.

La expresión de E6 y E7, aunque es necesaria para iniciar el proceso de transformación neoplásica en una célula, parece ser insuficiente para que un tumor se desarrolle. Esta teoría es apoyada por las siguientes observaciones:

1. Una variable en el periodo del tiempo entre la aparición de la infección y el inicio de la transformación neoplásica;
2. El hecho que la infección por VPH con un potencial oncogénico alto no necesariamente lleva a una transformación neoplásica en cada uno de los casos;
3. No solo la ocurrencia de la progresión del NIC, sino también la remisión en pacientes con VPH tipo 16/18 concomitantes.

El fenómeno mencionado anteriormente señala la presencia de mecanismos intracelulares que controlan la expresión de los genes E6 y E7, así como factores adicionales necesarios para el desarrollo de carcinoma cervical.

A la fecha investigaciones y pruebas clínicas, indican que tales factores adicionales que pueden jugar un papel en la carcinogénesis cervical incluyen el hábito de fumar,

deficit de retinoides (vitamina A), hábitos nutricionales que llevan a déficit de factores de oxidación-reducción (vitamina C y E), disminución de la inmunidad local, procesos inflamatorios crónicos que involucra el cérvix, determinantes genéticos, etc.

## FUMAR TABACO HABITUALMENTE Y NEOPLASIA CERVICAL

El efecto del tabaco en carcinomas de la cavidad oral, traquea y pulmones, por ejemplo órganos que tienen contacto directo con el humo del tabaco pueden ser determinados relativamente fácil. Nuestro conocimiento de los mecanismos que conllevan al posible desarrollo del tumor en órganos situados a una gran distancia del tracto respiratorio, como el cérvix uterino está algo limitado. Sin embargo Hellberg D et al,<sup>10,36</sup> Sasson JM et al,<sup>37</sup> and Smith HO et al<sup>38</sup>, demostraron en sus investigaciones que la concentración de nicotina en el moco cervical era varias veces superior al comparado con los valores observados en sangre y aumentaba de acuerdo al creciente número de cigarrillos fumados. Los niveles séricos en sangre de cotinina, un metabolito de la nicotina, en mujeres fumadoras habituales es 10 veces más alto comparado con los valores de concentración de nicotina, y el nivel de cotinina en el moco cervical se aproxima a la nicotina. En mujeres fumadoras, además de la nicotina y la cotinina, el moco cervical muestra la presencia de hidrocarburos poliaromáticos, que ejerce un efecto carcinogénico en el cérvix de animales experimentales.

En investigaciones llevadas a cabo por el presente autor,<sup>4,5,21</sup> el análisis utilizado en la regresión logística multivariada demostró que fumar más de 10 "paquetes - año" estaba asociada a un significativo alto riesgo de NIC 3 y al desarrollo de carcinoma cervical invasivo.

Basado en el análisis epidemiológico y pruebas clínicas prospectivas, un mayor porcentaje de fumadores fue demostrado en el grupo de pacientes donde NIC 1 y NIC 2 han progresado al compararlo con el grupo de mujeres donde las lesiones han sufrido remisiones. Una correlación positiva entre la prevalencia de NIC, el proceso de carcinogénesis y el número de cigarrillos fumado también fue realizada por otros investigadores.<sup>36,38</sup>

La asociación entre fumar tabaco y la carcinogénesis que involucra el cérvix puede consistir en un efecto directo de la nicotina, cotinina o componentes poliaromáticos en la maduración y diferenciación de las células de reservas celulares durante la metaplasia escamoepitelial, lo que

causa alteraciones en el proceso. El fumar también puede afectar el proceso de una forma indirecta disminuyendo los niveles de componentes de óxido-reducción (vitamina C.), o deprimiendo la inmunidad. Shmelz<sup>39</sup> demostró que altos niveles de concentración de nicotina en el moco cervical daba como resultado una depresión local de las reacciones de defensa inmune. Investigaciones llevadas a cabo por el presente autor,<sup>4,5,21</sup> demostraron un incremento significativo en el porcentaje de NIC y carcinoma invasivo en mujeres con historia de uso contraceptivo prolongado mientras fumaban habitualmente. Interacciones que también fueron determinadas entre fumar tabaco habitualmente y la disminución sérica de los niveles de vitamina A en mujeres con carcinoma cervical invasivo. Los datos sugieren que el hábito de fumar puede jugar un papel importante actuando como co-factor en la carcinogénesis cervical.

### **VITAMINA A Y NEOPLASIA CERVICAL**

La vitamina A y sus formas activas en el ser humano tales como el retinol, retinal y el ácido retinoico, así como sus ésteres, alcoholes y aldehídos, generalmente llamados "retinoides" hacen una importante contribución en la transformación biológica en humanos. La actividad de la vitamina A en el cuerpo humano tiene un carácter complejo, niveles apropiados de esta vitamina, determinan los procesos asociados con la visión y reproducción así como las funciones somáticas. Es un hecho bien conocido que la función somática básica de la vitamina A en el cuerpo humano tiene su papel en la regulación del crecimiento, diferenciación y maduración del epitelio estratificado escamoso. En el caso de la carcinogénesis, lo que concurre es crecimiento y diferenciación anormal de dichas células epiteliales. Por consiguiente, el papel de la vitamina A, fomenta un interés comprensible entre los clínicos, y especialmente en oncólogos.

Experimentos llevados a cabo en modelos animales han indicado una posible asociación entre una disminución de los niveles de la vitamina A y  $\beta$ -caroteno en forraje y carcinogénesis presente en animales con una dieta deficiente, así como ha señalado el hecho que la administración de retinoides sintéticos a animales expuestos previamente a varios factores carcinogénicos, redujeron la prevalencia de lesiones neoplásicas y prolongaron el periodo de latencia de carcinomas resultantes a una exposición.<sup>40,41</sup>

Observaciones epidemiológicas,<sup>41,42</sup> también demostraron una asociación entre la dieta deficiente de vitamina A y  $\beta$ -caroteno, nivel sanguíneo disminuido de estas sustan-

cias y una prevalencia alta de carcinogénesis en humanos, incluyendo carcinomas cervicales en mujeres. Una prueba indirecta que apoya la asociación entre déficit de vitamina A y la carcinogénesis puede ser encontrada en la resolución de lesiones precancerosas en consecuencia de la administración de vitamina A y sus derivados, como los retinoides.<sup>40,41</sup>

En estudios, en el papel de la vitamina A en el proceso de la morfogénesis del cáncer, el cérvix parece ser el mejor modelo. Las observaciones hechas la fecha indican que si existe asociación entre el déficit de vitamina A y la carcinogénesis, es predominantemente notado en los carcinomas de células escamosas. Los cánceres cervicales son principalmente carcinomas escamosos.

Por consiguiente el autor ha investigado los niveles de vitamina A sérica dependiendo del grado de neoplasia. En todos los grupos estudiados los niveles de concentración de la vitamina A estaban significativamente bajos en comparación a los valores obtenidos en los controles (Tabla 4.3) Como se observa en el análisis de los resultados de la función de distribución reversible utilizada en el estudio de los niveles de vitamina A en sangre, con el grado en aumento de NIC y carcinoma invasivo temprano, ocurre un aumento en el porcentaje de mujeres con valores por debajo de 35  $\mu\text{g} / 100 \text{ ml}$  donde es considerado el límite inferior de valores normales (Figura 4.12). Esto sugiere una correlación entre la disminución del nivel de vitamina A sérica y carcinogénesis.

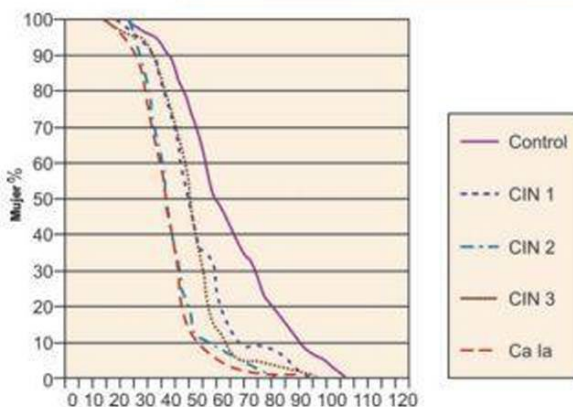
Estadísticamente la diferencia significativa del la concentración sérica de la vitamina A entre el estudio y el grupo de control

$$P < 0.001 \text{ (U. Mann-Whitney test)}$$

Tal sugerencia debe ofrecer seguir una explicación del tema si los niveles de vitamina A disminuidos en estos casos, podría no ser un resultado de otros factores concomitantes. Las respuesta a esta pregunta es negativa. Observando las condiciones idénticas en la colección y almacenamiento de las muestras sanguíneas y determinaciones de los niveles de vitamina A en grupos experimentales y de control, al mismo tiempo las fallas hepáticas y renales fueron descartadas, al igual que la presencia de una infección y tumores; adicionalmente, las fases del ciclo hormonal en las mujeres menstruando, la edad y la estación del año fueron tomadas en consideración. Es difícil decir que una gota en la concentración de vitamina A era una consecuencia secundaria de NIC o de carcinoma invasivo temprano, ya que en esta etapa estas lesiones nos producen síntomas clínicos. También hay opiniones que

Tabla 4.3: Concentración de vitamina A en Suero en mujeres estudiadas y sus controles

Grupo	N	Valor de la concentración de Retinol en $\mu\text{g} / 100 \text{ ml}$		
		Valor Mínimo	Valor Máximo	Valor Promedio
NIC 1	66	15.0	106.0	39.3*
NIC 2	92	13.9	83.3	42.2*
NIC 3	142	16.2	80.4	34.0*
Ca 1a	80	9.1	87.0	33.2
Control	380	20.9	120.0	51.2



**Figura 4.12:** Funciones de distribución reversible de niveles de vitamina A sérica en  $\mu\text{g}/100 \text{ cc}$  en mujeres con NIC1, NIC2, NIC3, Ca 1a y grupo control. El porcentaje de mujeres con determinado nivel de retinol sérico fue calculado usando la fórmula:  $H (\%) = \frac{[(n - i + 1) / n] \times 100}{i}$ , donde n es el total de mujeres en el grupo; i es el número concomitante de mujeres de acuerdo al valor que disminuye en el nivel de retinol sérico.

la concentración de vitamina A en sangre es regulada por la proteína vinculante de retinoides (PVR). Se ha demostrado en estudios experimentales que nivel de vitamina A vinculada a la proteína (PVR) depende en gran parte en el nivel de vitamina A y no de la otra manera.<sup>41</sup>

Como es bien conocido, la función somática básica de la vitamina A, y principalmente de sus dos formas activas como el retinol y ácido retinoico, es su participación en los procesos de regulación del crecimiento, diferenciación y maduración del epitelio escamoso estratificado.<sup>40,41,45</sup>

Si asumimos que el desarrollo de la carcinogénesis dentro del cérvix está relacionado con alteraciones en las diferenciación hormonal y la maduración de la reserva celular en el epitelio estratificado escamoso, entonces de acuerdo con Sporn,<sup>40</sup> la vitamina A a través de su papel fisiológico en el proceso de crecimiento y diferenciación del epitelio escamoso estratificado, puede fortalecer la regularidad del fenotipo celular y prevenir sus cambios. Hemos demostrado la dependencia del epitelio metaplasico

escamoso normal en los niveles<sup>43</sup> de concentración de la vitamina A, así como la presencia de los valores de la vitamina A, con significancia estadística inferior en mujeres en los cuales el NIC 1 y 2 progresaron en comparación con las mujeres en las cuales ocurrieron remisiones.

Hay muchas teorías sobre el papel de la vitamina A en el proceso del crecimiento y diferenciación celular. El retinol une las proteínas de unión del retinol celular, el cual juega un papel similar a las hormonas esteroideas, y de esta manera la vitamina actúa en los núcleos celulares estimulando la respuesta celular por su diferenciación. La investigación experimental *in vitro* reveló que el proceso de diferenciación y maduración celular relacionados a la vitamina A también puede operar ejerciendo influencia en la síntesis y metabolismo de la glucoproteína celular, e induciendo cambios en la organización de la lipoproteína de la membrana, el cual también puede interferir con la diferenciación celular. Estas hipótesis prueban que uno es incapaz de explicar influencias celulares de la vitamina A exclusivamente por un mecanismo sencillo. Las formas activas de vitamina A y sus análogos sintéticos pueden afectar los procesos celulares de varias formas por medio de mecanismos específicos. Esto es el porque de la gran importancia al explicación sobre el estado de carcinogénesis la vitamina A juega un papel crucial. La información suministrada indica que la presencia de los agentes carcinogénicos, la vitamina A y sus análogos bloquean los procesos, actuando como anti promotores del cáncer.

Estudios experimentales, han demostrado que los retinoides y el mecanismo de regulación decreciente en los genes E6 y E7 influyen en la expresión e inhiben el mecanismo de angiogenesis el cual está jugando un papel importante en la carcinogénesis.

Muchos estudios prueban que una disminución en la respuesta del sistema inmunológico está relacionado con déficit de la vitamina A y especialmente la  $\beta$ -caroteno, puede inhibir la carcinogénesis a través de un proceso de inhibición de la oxidación.

### ALGUNOS FACTORES INDIVIDUALES Y DE AMBIENTE VS. LA PRESENCIA DE NEOPLASIA CERVICAL

La correlación entre los factores individuales y ambientales de un lado y el NIC y la invasión temprana de la incidencia del carcinoma por el otro lado, fue estudiado a través de la evaluación del riesgo relativo (RR), y resumido riesgo relativo (RRs) cuando la edad fue tomada en consideración. El valor calculado de riesgo permite el estimar cuántas veces el riesgo de NIC y Ca es mayor en las mujeres, en las cuales un factor determinante está presente o es expuesto a un factor ambiental determinado en comparación con mujeres en cuáles factores ausente y no hay exposición. Un riesgo estadísticamente significativo que el carcinoma invasivo temprano ha sido observada en mujeres con estatus educacional bajo y condiciones de vivienda socioeconómicas no satisfactoria (Tabla 4.4). La correlación entre estatus socioeconómico y la incidencia

de carcinoma cervical está basada en numerosos factores como la nutrición, higiene sexual, problemas de salud y falta relativa de conocimiento en la necesidad de examen ginecológico profilácticos, los que facilitan una detección temprana y tratamiento de condiciones pre-malignas. Por ende mujeres este grupo muestra lesiones más avanzadas. La literatura de este tema enfatiza una relación adversa entre la frecuencia de estudios citológicos efectuados y la incidencia de carcinoma cervical de mayor grado. Factores sexuales,<sup>42</sup> el inicio de vida sexual antes los 19 años de edad, dos o más parejas sexuales al mismo tiempo, sin tomar en cuenta la edad de la mujer, están relacionados estadísticamente a un riesgo significativo de NIC y Ca (Tabla 4.4). La correlación entre un inicio sexual temprano combinado con enlaces con varias parejas sexuales en incidencia de infecciones IVPH y NIC ha sido discutido en párrafo anterior. Un mayor número de parejas sexuales incrementa la probabilidad no sólo de la infección del

Tabla 4.4: Riesgo relativo de NIC y carcinoma la aparición dependiendo de los factores analizados

No. Factores analizados	NIC 1 + NIC 2	NIC 3	Cala
	RRs	RRs	RRs
1. Educación: primaria o menos	1.51	1.29	3.03***
2. Condición socio-económica no satisfactoria	1.11	1.56	2.44*
3. Café 1 taza diaria o más	0.82	1.26	1.14
4. Alto porcentaje de Alcohol (vodka, cognac) arriba de 1000 ml/mes	2.05	1.97	0.84
5. Bajo porcentaje de alcohol arriba de 3000 cc vino o 5000 cc cerveza por mes	1.49	1.35	0.96
6. Neoplasias y pre-neoplasias del cérvix familiares cercanos	1.07	1.03	1.17
7. Inicio Sexual antes de 19 años	1.86**	3.59***	3.61***
8. Dos o más parejas sexuales antes de 19 años	2.35***	3.78***	4.71***
9. Más de 2 parejas sexuales sin importar la edad	2.26***	3.34***	3.14***
10. Infecciones frecuentes del tracto vaginal inferior	2.09***	1.78*	2***
11. Presencia de ectopia cervical lacerada	2.18***	2.69***	2.44***
12. Infección VPH cervical	13.81***	9.75***	15.55***
13. Embarazo	1.42	2.03**	2.51**
14. Primer embarazo antes de 18 años	2.11**	2.12**	1.66
15. Dos o más embarazos	1.17	1.48	0.89
16. Dos o más partos	1.10	1.08	1.97*
17. Dos o más abortos	1.10	1.02	1.12
18. Fumador (más de 10 paquetes/años) <sup>a</sup>	1.59	3.51***	4***
19. Contraceptivos Orales por más de 5 años	1.78	2.42*	0.90
20. Concentración de Vit. A en suero debajo de 35 ig/100 ml	2.57**	9***	10.06***
21. Exposición a sustancias químicas selectivas por más de 5 años	1.51	1.88	1.56
22. Contraceptivo Oral por más de 5 años y fumador	1.63	2.40*	1.15

\* p<0.05

\*\* p<0.01

\*\*\* p<0.001

RRs Riesgo relativo resumido

10 paquetes - años - equivalente a 1 paquete diario por 10 años

IVPH, sino también infecciones específicas e inespecíficas, especialmente que involucran el estroma del epitelio cervical en mujeres jóvenes y niñas. Estas lesiones pueden causar una transformación del epitelio atípico.<sup>27-29</sup>

Esto está co-relacionado con un riesgo significativo estadísticamente de NIC y CA y a la incidencia en mujeres con infecciones frecuentes I.f.g.t. especialmente la presencia de infección VPH (Tabla 4.4). Los resultados de la evaluación del efecto del embarazo y la labor en la incidencia de NIC y CA en el grupo estudiado no están claros. Sin embargo un riesgo significativamente alto de NIC y CA y a su ocurrencia ha sido observada en mujeres con ectopia cervical lacerativa, en la mayoría de los casos resulta de daños cervicales claramente entendidos relacionados con la labor y el aborto. Estas lesiones pueden estar frecuentemente acompañadas por procesos infecciosos crónicos, que hacen del epitelio más sea más susceptible a los agentes carcinogénicos. No se ha observado un riesgo en incremento significativo de la neoplasia cervical en correlación con tales sustancias como el café, alcohol, contraceptivo oral, o coincidencia de carcinoma cervical en la familia inmediata. Por otro lado, un riesgo significativamente estadístico de NIC y CA ha sido encontrado que está relacionado con la disminución de los niveles de vitamina A sérico por debajo de 35 µg / 100 cc y a fumar cigarrillos por arriba de 10 paquetes por año.

La investigación llevada a cabo por este autor<sup>46</sup> y por observaciones clínicas, así como literatura demuestran que el estado inmunológico, tanto locales como general son un factor importante en la neoplasia cervical.

En muchos casos en las mujeres con HIV positivo, observamos infecciones IVPH y carcinogénesis dentro del cérvix. También en pacientes con trasplante de órganos, que están relacionados con el empleo de drogas inmunosupresoras, infección IVPH la tasa es alta, así como la prevalencia de neoplasia. Las mujeres fumadoras con una infección IVPH y un nivel disminuido de vitamina A, cambios en la inmunidad local son observados, disminución de la inmunidad mediada por células, número disminuido de células Th y la proporción de cCD4 CD8 (Th/Ts), así como la disminución en el conteo celular NK.

Las observaciones clínicas hechas por Jack y Basta<sup>46</sup> en NIC 1 y NIC 2 con una infección IVPH concomitante tratada con iscador QS, e Intruán A, revelaron que un conteo inicial de células CD3 (linfocitos) en ambos grupos de pacientes, estaba relacionada con un alto porcentaje

de remisiones NIC, mientras que su nivel disminuido estaba relacionada, con una progresión mayor en la tasa de NIC 1 y NIC 2.

### **CORRELACIÓN ENTRE FACTORES ESTUDIADOS Y LA IMPORTANCIA DE LOS RESULTADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA**

La evolución de factores con significado estadístico RRS para NIC 1, NIC2, NIC3 y CA en su incidencia emplearon un método de regresión logístico múltiple (Tabla 4.5) lo cual hizo posible el seleccionar éstos factores que tienen la relación más probable en el desarrollo de NIC y CA de las lesiones cervicales. El valor de la proporción impar, que define el grado de correlación de los factores analizados, la carcinogénesis cervical, han demostrado que tiene la más alta infección VPH, una disminución de los niveles de vitamina A sérico, fumar tabaco, un alto número de parejas sexuales en mujeres jóvenes, infección frecuente dentro de I.f.g.t. y para el carcinoma invasivo temprano (Ca Ia) – un factor que constituye una relación entre el fumador de cigarrillos por arriba de 10 paquetes – años y la concentración de vitamina A sérica por debajo de 35µg / 100 cc.

La relación entre el inicio sexual temprano y las parejas sexuales numerosas por el otro lado, y las infecciones frecuentes dentro I.f.g.t. y especialmente una IVPH, es simple y ha sido discutida previamente. Las observaciones clínicas y epidemiológicas a la fecha sugieren el proceso de transformación, iniciado por VPH con un alto potencial oncogénico, requiere la contribución de otros factores (los llamados co factores), indispensable para el desarrollo del tumor neoplásico esto puede incluir otros factores infecciosos, (e.g. HSV2), agentes químicos (formado como respuesta a fumar tabaco), factores hormonales, déficit de retinoides, factores inmunológicos, etc. En el material estudiado, los embarazos, labores y abortos, cuando son analizados conjuntamente con otros factores que emplean el método de regresión múltiple, no han sido confirmados como relacionados a tener un riesgo significativo de neoplasia cervical. Por lo tanto, se puede concluir que la correlación del embarazo y la labor con la neoplasia cervical es indirecta.

Un valor significativo estadísticamente de proporciones impares ha sido logrado en el daño en la labor relacionado con ectopía lacerativa como un factor de incremento en el riesgo de neoplasia cervical. Además

**Tabla 4.5: Relación entre el factor de riesgo y NIC / Ca la estimado por múltiple logística regresión – estimado final de parámetros**

Factores de riesgo	Odds ratio for		
	NIC 1 + NIC 2	NIC 3	Ca la
<b>IVPH Cervical</b>	16.19	10.18	16.11
<b>Inicio Sexual antes de 19 años</b>	3.67	2.76	-
<b>Dos o más pareja sexual antes de 19 años</b>	3.90	4.17	3.78
<b>Dos o más pareja sexual sin importar la edad</b>	1.89	2.67	3.25
<b>Infecciones Frecuentes del tracto genital inferior</b>	1.92	2.46	3.39
<b>Ectopia cervical Lacerada</b>	1.85	2.27	2.27
<b>Concentración de Vitamin A sérica por abajo de 35 ug/100 mi</b>	3.90	9.97	9.21
<b>Fumador (más de 10 paquetes-años)</b>	-	3.28	3.60
<b>Fumador (más de 10 paquetes-años) + Concentración de Vitamin A sérica por abajo de 35 ug/100 mi</b>	-	-	12.32

embarazos numerosos, labor y abortos están correlacionados frecuentemente con condiciones socioeconómicas pobres y la resultante relacionada con las consecuencias.

Como vemos en la Tabla 4.5, el valor de la proporción impar en casos de niveles de vitamina A sérica disminuida por debajo de 35  $\mu\text{g}/100\text{cc}$  incrementa junto con el grado creciente de NIC, incluyendo Ca la. En caso de fumar tabaco por arriba de 10 paquetes por años, los valores estadísticamente significativos de proporción impar se han atribuido sólo al NIC 3 y Ca la. Esto puede sugerir estos factores son de importancia en el desarrollo de la neoplasia cervical iniciada. Esta sugerencia puede ser confirmada por el alto porcentaje de NIC 1 y NIC 2 y sus progresiones en fumadoras femeninas con una disminución de los niveles de vitamina A, así como por las ratas de remisión espontánea en mujeres no fumadoras con concentraciones de vitamina A normales.<sup>4</sup> La interacción demostrada entre el fumar cigarrillos por arriba de 10 paquetes – años y la disminución de los niveles de vitamina A sérico disminuidos por debajo de 30  $\mu\text{g}/100\text{cc}$  en mujeres con carcinoma invasivo temprano llama la atención a la importancia de estos dos factores si ocurren simultáneamente en la neoplasia cervical. Aunque no es fácil interpretar este fenómeno, no puede ser excluido ya que el inicio de la invasión del proceso neoplásico está relacionado con esta interacción.

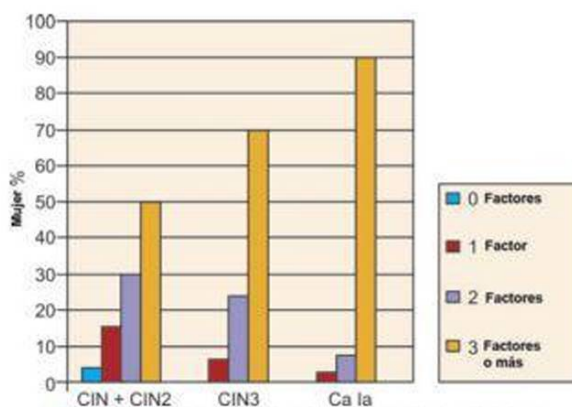
La opinión que clama una contribución simultánea en factores numerosos en el proceso de la neoplasia cervical puede ser confirmada por el número aumentado de factores con un valor significativo estadísticamente de proporciones impares para NIC en el desarrollo con su

grado de crecimiento, y Ca la, principalmente 6 para NIC 1 y NIC 2, 8 para NIC 3, y 9 para Ca la. Una importancia aun mayor para apoyar esta opinión se encuentra en el porcentaje incrementado de mujeres, en las cuales los factores numerosos están más bien relacionados con NIC y Ca en desarrollo, están presente a medida que el grado de avance está incrementado (Figura 4.13).

## RESUMEN

Basado en los estudios moleculares a la fecha, experimentos y observaciones clínicas uno puede proponer la siguiente presentación esquemática para la carcinogénesis cervical (Figura 4.14):

Este proceso en muchos casos puede empezar en una mujer muy joven, cuyo epitelio cervical puede estar más susceptible a muchos agentes nocivos.



**Figura 4.13:** Número de factores de riesgo vs. NIC y Ca la

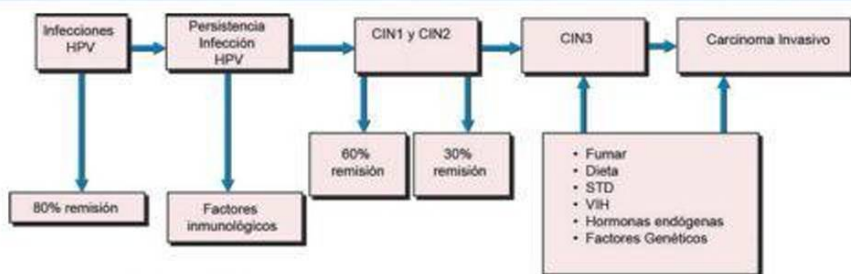


Figura 4.14: Presentación esquemática de carcinogénesis cervical.

De acuerdo a este esquema, la infección IVPH persistente y la alteración del estado inmunológico, especialmente inmunidad mediada por células, desregulan la metaplasia epitelial. Estas lesiones no son estables en la mayoría de los casos tienen regresión espontánea.

La inmuno estimulación farmacológica incrementa la tasa de remisión. La transformación disparada - especialmente cuando es evocada por un potencial oncogénico alto de VPH -en la presencia de cofactores adicionales (fumadores, déficit de retinoides) resulta en una transformación neoplásica irreversible dentro de la célula, e invasión.

La relación del grupo de mujeres en un riesgo incrementado en el desarrollo de NIC y los estudios de seguimiento prospectivos longitudinalmente de estas pacientes puede darnos información de la carcinogénesis cervical.

Los resultados anteriores hablan en favor de cambiar la estrategia profiláctica a través de la extensión, monitoreo colposcópico y evaluación citológica por el manejo diagnóstico viral, la determinación de vitamina A sérica y la colección de data en los fumadores de cigarrillos. Esto permitirá para un grupo seleccionado con alto riesgo de desarrollar NIC y para someter estas mujeres a exámenes colposcópicos y citológicos periódicos. Tal estrategia puede a su vez resultar en una detección más eficiente, y por ende un tratamiento exitoso en la forma temprana de neoplasia intraepitelial.

Hoy en día, las nuevas oportunidades para la profilaxis de cáncer cervical están disponibles, por ejemplo: vacunas VPH profiláctica, Gardasil por Merck, y Cervarix por GSK.

A la fecha, los resultados de ensayos clínicos sugieren que de esta se pueden proteger muchas mujeres y a la vez disminuir la posibilidad del inicio de la carcinogénesis relacionada a los tipos VPH oncogénico.

## REFERENCIAS

- Crippa L, De Virgiliis G, Remotti G. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia I: The "Not Visible" squamocolumnar junction and immature metaplasia : What do they mean practically? A micro-colposcopic approach. *The Cervix and LFGT*, 1987;5:301.
- Madej J. *Kolposkopia*. PZWL, Warsaw, 1982.
- Basta A, Madej JG, Pitynski K, Sempka A, Jach R. Microendocervicoscopy in diagnosis of intraepithelial neoplasia and early invasive cancer with endocervical epithelium. *Gin Pol* 1996;67(Suppl 2):1.
- Basta A. VPH infection role in cervix cancer etipathagens in *Oncologica Gynecology*. Markowska J Urban and Partner, Wroc'aw, Poland 2002;423.
- Basta A. Human papillomavirus infection, blood serum vitamin A level and cigarette smoking as risk factors of cervical neoplasia. *Gynecopathology* 1996;3:18.
- Nuowo GJ, Friedman D, Richart RM. In situ hybridisation analysis of human papillomavirus dna segregation patterns in lesions of the female genital tract. *Gynecol Oncol* 1990;36:256.
- Reid R, Lorincz A. Human papillomavirus and cervical cancer. Is the relationship casual or causal? *J Exp Clin Cancer Res (Suppl)* - 7th World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy, Rome, 1990;9:LI-14.
- Zur Hausen H. Papillomavirus in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cartcer. *Res* 1990; 49:4677.
- Basta A. Cervical Cancer Morphogenesis. In: Miniello G, Saraiya U (Eds). *HPV, Enviromental and Personal Factors Significance Vu. Colour Atlas of Cytology and Colposcopy* Red. CBS Publishes, New Delhi, India 1999;9.
- Hellberg D, Valentin J, Nilsson S. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia. An association independent of sexual and other risk factors? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65: 625.
- Holly EA, Petrakis NL, Friend NF. Mutagenic mucous in the cervix of smokers. *J Natl Cancer Int* 1986;76:983.
- Stern PL, Stanley MA. *Human papilloma-virus and cervical cancer biology and immunology*. Oxford University Press, Oxford 1994.

13. Bernstein A, Harris B. The relationship of dietary and serum vit. A to the occurrence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:309.
14. La Vecchia C, De Carli A, Fasoli M, Parazzini F, Franceschi S, Gentile, Negri E. Dietary vitamin A and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1988;30:187.
15. Beral V. Cancer of the cervix : A sexually transmitted infection. *Lancet*. 1974;1:1037.
16. Fasal E, Simmons E, Kampert JB. Factors associated with high and low risk of cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:631.
17. Waterhouse J, Muir C, Correa P, Powell J. Cancer incidence in five continents. *Int Agency Res Cancer (Lyon)* 1976;3:183.
18. Basta A, Gach M, Czekaj A, Pawilna W. Czestosc CIN 3 Oraz Raka Z Wczesna Inwazja Szyjki Miacicy w Materiale Kliniki. *Gin Pol* 1986;57:151.
19. Van Rast M, Tachery R, Burk RD. Human papillomaviruses: A never-ending story? W. *Papillomavirus Reviews: Current Research on Papillomaviruses*. Red-Lacey, Leeds Medical Information, Leeds 1995.
20. Kirwan MJ, Herrington CS. Human papillomavirus and cervical cancer: where are we now? *Brit J Obstet and Gyn* 2001;108:1204.
21. Basta A. The association of human papillomavirus infection, blood serum vitamin A level and cervical intraepithelia. *Parthenon Publishing* 1990;67:465.
22. Basta A, Strama M, Bogdanowicz M. Coincidental occurrence of cervical and vulvular intraepithelial neoplasia in the course of human papillomavirus infection of the lower genital tract. *The Cervix and Lower Female Genital Tract*, 1992;10:51.
23. Monsagena J. Cervical neoplasia: From morphology to Nuclear Biology. in *Papilloma Virus in Human Pathology*. Ares Sero Sym Publ, Rome 1995;29.
24. Le Moal MA, Thierry F. HPV and viral genes of papillomaviruses in human pathology. In: *Monsongo Ares-Serono J (Ed). Symposium Publication*, 1995;1.
25. McCance DJ. Human papillomavirus and cancer. *Bioch Biophys Acta* 1986;823:195.
26. Syrjanen KJ. Current concepts of human papillomavirus infections in the genital tract and their relationship to intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 1984;39:252.
27. Coppleson M. Epidemiology and etiology of carcinoma of the cervix uteri. *Br J Hosp Med* 1969;2:960.
28. Ferenczy A. Current understanding of the epidemiology and etiology of cervical neoplasia as related to appropriate screening strategies. Abstract V World Congress International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy, Tokyo, 1984.
29. Staf A. Cervicography Screening. Abstract V World Congress International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy, Tokyo, 1984.
30. Syrjanen KJ. Condylomatous lesions in dysplastic and neoplastic epithelium of the uterine cervix. *Surg Gynecol Obstet* 1980;150.
31. Sortey K, Lulla M. Multicentric HPV disease and intraepithelial neoplasia. The Scientific Materials 3rd Saraiya UB International Symposium of Colposcopy and Cervical Pathology, Krakow, 1992;46.
32. Minnucci D, Torrisi A, Salviato MG, Zambon C, Callegari G. Cervico-vaginal infections by HPV: aspects of natural history. *Eur J Gynec Oncol* 1987;8:122.
33. Pfister H. Biology and biochemistry of papillomaviruses. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1983;99:111.
34. Von Khebel M, Doeberitz M, Aengeneyndt F, Rittmüller C, Jansen-Diirr P, Spitzkovsky D. Activities of human papillomavirus oncogenes in cervical carcinoma cells in pillomaviruses in human pathology. *J Monsongo Ares-Serono. Symposium Publications* 1995;13.
35. Durst M, Ginssmann L, Ikenberg H, Zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1983;80:3212.
36. Hellberg D, Nilsson S, Haley NJ, Hoffman D, Wynder E. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia. Nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and non-smokers. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:910.
37. Sasson JM, Hellberg D, Hally MJ, Nilsson S, Hoffman D, Wynder EL. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: Smoke constituents in cervical mucosa *N Engel J Med* 1985;312:315.
38. Smith HO, Goldberg GL, Runnowicz CD. Cigarette smoking and cervical cancer. *The Female Patient. Exp Med* 1993;3:28.
39. Shmelz I. Nicotine and other tobacco alkaloids. In: *Jacobson M (Ed). Naturally Occurring Insecticides* New York 1971.
40. Sporn MB, Roberts AB. The role of retinoids in differentiation and carcinogenesis. *Cancer Res* 1183;43:3034.
41. Goodman DS. *The Retinoids*. New York Academic Press, 1986; 2:41.
42. La Vecchia C. The epidemiology of cervical neoplasia. *Biomed Pharmacother* 1985;39:426.
43. Basta A, Strama M, Kielar B, Madej JG. The value of HPV DNA hybridisation tests as diagnostic tool in HPV infections of the cervix. *Gin Pol* 1991;62:525.
44. Zile MH, Cullum ME. The function of vitamin A. Current concepts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;172:139.
45. De Luca L, Maestri N, Banann F, Nelson D. Maintenance of epithelial cell differentiation. The mode of action of vitamin A. *Cancer* 1972;20:1326.
46. Jach R, Basta A, Szczudrawa A. Iscador QUS and Interferon A influence on CIN 1, CIN 2 with concomited HPV infection. *Gin Pol* 2003;74:729-35.



**Colposcopia Integrada  
y Microscopio de Fase  
Constrastada**

## INTRODUCCION

En la práctica actual, la colposcopia está reservada para mujeres con frotis Pap anormal para identificar la posible localización de lesión y subsecuentemente el sitio apropiado para la biopsia. El hallazgo colposcópico más importante, que requiere una investigación cuidadosa, es el epitelio acetoblanco; desafortunadamente este cambio colposcópico no es un hallazgo específico, siendo común a la metaplasia inmadura, epitelio afectado por VPH (Virus del Papiloma Humano) y NIC (Neoplasia intraepitelial cervical). No siempre se puede distinguir por la colposcopia.

Si consideramos la citología teñida, en presencia de células atípicas o discarióticas, un frotis cervical sencillo puede salir falso negativo aproximadamente en 6-20% de los casos.

El frotis Pap demostró ser más sensitivo para la detección NIC que para el diagnóstico de carcinoma invasivo. Las células malignas, en efecto, pueden escapar de la visualización microscópica cuando ellas están presentes en capas más profundas del epitelio y el raspado involucre solo la superficie, produciendo un informe negativo o una discrepancia en el grado de atipia entre la histología y la citología.

Una muestra equívoca es la principal causa para un informe falso negativo.

Aún cuando el raspado es correcto, el observador puede fallar en detectar células malignas debido a diátesis tumoral, característica de la neoplasia invasiva; un fondo sucio debido a necrosis celular - causado por una deficiencia en el suministro sanguíneo - y por infiltración neutrofilica acompañada de infecciones, responsables de frotis mal definidos.

Como cualquier herramienta diagnóstica, la colposcopia y citología no son a toda prueba, pero juntas la tasa falsa negativa cae a 2-3%.

En la práctica actual, la colposcopia y el microscopio de fase contrastada (Ph) se realizan como una extensión de la revisión médica ginecológica de rutina, para obtener más información confiable durante el examen físico.

Cuando la paciente tiene su chequeo ginecológico anual y es referida para un frotis de Pap, la colposcopia y las preparaciones de montaje húmedos reducen la tasa de falso negativo. Pero esta herramienta diagnóstica es de gran valor en el área de detección temprana cuando las preparaciones montadas frescas representan el único aviso en pacientes no referidas por frotis de Pap.

El monitoreo por colposcopia, seguido del microscopio de fase contrastada debe utilizarse en cada paciente que se presente a su examen ginecológico; el cual puede dar resultados muy satisfactorios.

Las enfermedades de transmisión sexual (STDs) representan una de las quejas más frecuentes en la práctica ginecológica. En este aspecto, el microscopio de fase contrastada puede contribuir en definir el microorganismo causante; por otro lado, cuando un agente particular infeccioso es solo sospechado, las preparaciones de montaje húmedo pueden indicar cuál procedimiento de laboratorio o investigación histológica se debe escoger.

En consideración a su ocurrencia, usualmente consecuencias serias, y su papel reconocido como factor causante de los cambios colposcópicos y citológicos, un diagnóstico rápido por el microscopio de fase contrastada, es de utilidad confirmada en la práctica diaria porque permite el tratamiento específico; estos cambios sufren regresión después del tratamiento apropiado.

La gran variabilidad de los hallazgos colposcópicos reportados observados en metaplasia, en STDs y en cambios precancerosos demuestra que ninguna aparición sola puede ser considerada patognomónica y que no se puede esperar ninguna ecuación diagnóstica.

Las colpofotografías con fotomicrografías relacionadas, contenidos en este capítulo no siguen un orden o plan específico, las fotomicrografías que siguen la colpofotografía están indicadas con el mismo número seguido por una letra alfabética pequeña.

## MICROSCOPIO DE FASE-CONTRASTADA

### Historia

El microscopio de fase contrastada fue inventado en 1935 por el físico holandés Fritz Zernike, Premio Nobel en 1953, basado en los estudios de Ernst Abbe.

A inicios de 1940, Michel observó con el microscopio de fase contrastada y documentó por primera vez el procedimiento completo de la división celular.

En 1943, Zinser extendió las posibilidades citodiagnósticas con el uso del microscopio de fase contrastada, el cual permitía el estudio de células vivas, no teñidas; pero solo en 1949 esta técnica fue introducida en Ginecología por Runge, Voge, Hanselmann y Zinser.

En 1969, Peter Stoll y Gisela Dallenbach-Hellweg publicaron el primer trabajo sobre el microscopio de fase-contrastada por Springer-Verlag Publisher, seguido por el Atlas de Miniello en 1994 por CIC Edizioni Internazionali.

El microscopio de fase contrastada está lentamente ganando popularidad entre los ginecólogos, sin embargo, hasta hoy día no ha asumido el papel en la práctica que su potencial diagnóstico y su valor en el monitoreo merece.

### Principios Físicos

Un microscopio (Fig. 5.1) es un sistema de lentes que produce una imagen virtual magnificada de un objeto pequeño. Consiste de dos lentes convergentes, cada uno de una longitud focal pequeña, llamado el objetivo y el ocular. El objetivo forma la primera imagen real que actúa como un objeto para el ocular.

En muchas aplicaciones médicas y biológicas la mayoría de los objetos observados bajo el microscopio, son representados por microestructuras celulares en solución, con un índice de refracción levemente diferente del medio ambiente.

Este contraste débil conlleva a imágenes mal definidas y descoloridas cuando los materiales biológicos son observados con un microscopio de luz brillante, sin fijación ni tinción; por el otro lado, estos procedimientos de laboratorio alteran las características morfológicas del objeto y modifican las propiedades físico-químicas de la materia.

Cuando se observa un objeto viviente no teñido bajo un microscopio normal, la luz proveniente del objeto contiene su "imagen" aunque está oculta.

El equipo de fase contrastada hace que estas imágenes sean perceptibles a la vista, para que las estructuras biológicas pequeñas aparezcan visibles, sin ningún artefacto de laboratorio debido a la fijación o tinción.

Para entender las características físicas de la técnica de fase contrastada, se debe decir que los dos tipos de objetos que se pueden encontrar durante la investigación con el microscopio; objetos de amplitud y objetos de fase (Fig.5.2).



Figura 5.1: Microscopio de fase contrastada

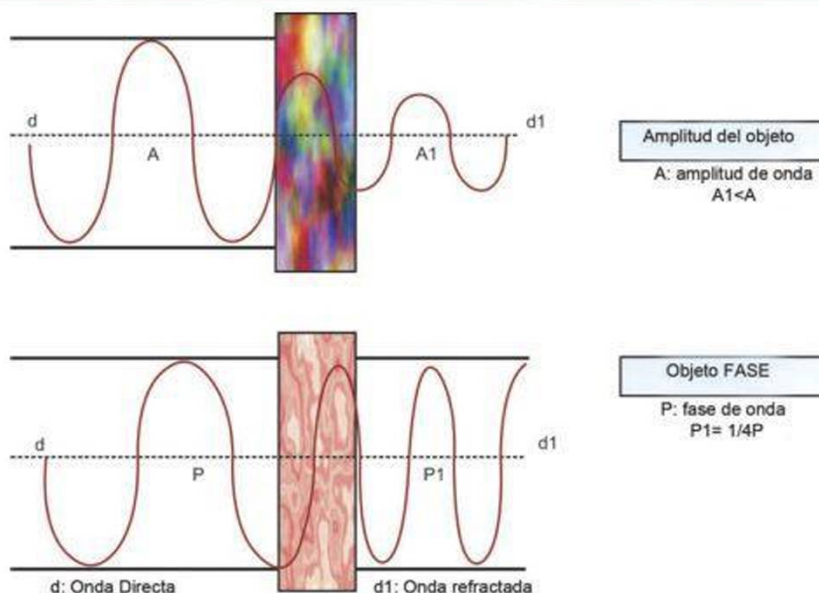


Figura 5.2: Tipo de objetos microscópicos

Los *objetos de amplitud* son visibles porque sus componentes presentan diferencias en luminosidad (dependiendo de la longitud de onda). Estos objetos microscópicos son así llamados porque cuando el haz de luz pasa a través de ellos, algunas de las ondas son desviadas por la difracción y reduce su amplitud. De acuerdo a la teoría de Abbe, la imagen de estos objetos resulta de la interferencia entre las ondas directas y las difractadas. La imagen se hace visible solo si la diferencia de las fases entre los dos tipos de ondas es aproximadamente la mitad de la longitud de onda ( $\lambda/2$ ).

Por otro lado, la mayoría de los materiales biológicos pertenecen a la *fase objetos*; sus partes constituyentes tienen diferencias de bajas densidades que no modifican la amplitud la fase de la onda por casi una cuarta parte de la longitud de onda ( $\lambda/4$ ).

Como fue previamente mencionado, esto no es suficiente para hacer visible el objeto; sería necesario cambiar la fase de las ondas directas más lejos de  $1/4$  para obtener un objeto visible ( $\lambda/4 + \lambda/4 = \lambda/2$ ).

La idea de Zernike fue de interferir en el paso de ondas directas, introduciendo un diagrama anular o anillo en el condensador y un plato de fase anular en el plano focal

trasero del objeto (Fig. 5.2) (especialmente etiquetado con Ph o *Phaco*).

El diagrama anular en el condensador gira el haz de luz hacia un cono hueco liviano y lo transmite hacia el plato de la fase anular del objeto, alineado al anterior. Las ondas de luz que han pasado a través de la fase del objeto, ambas difractadas y no-difractadas, alcanzan el plato de la fase anular del objeto con una diferencia de fase de aproximadamente  $\lambda/4$ .

Solo las ondas directas son retrasadas en la fase por casi  $\lambda/4$  mientras que las ondas pasan inalteradas. De esta manera, una diferencia de la fase final de  $\lambda/2$  ( $\lambda/4 + \lambda/4$ ) entre las ondas directas y difractadas hacen el material biológico visible, aún siendo un objeto de fase.

Un filtro verde es colocado en el soporte de filtro porque, debido a la peculiaridad física del microscopio de fase contrastada, la luz monocromática permite un contraste óptimo.

### Método

El paciente no se debe haber duchado y utilizado supositorio vaginal, cremas, geles o espumas por lo menos 48 horas anteriores al muestreo.

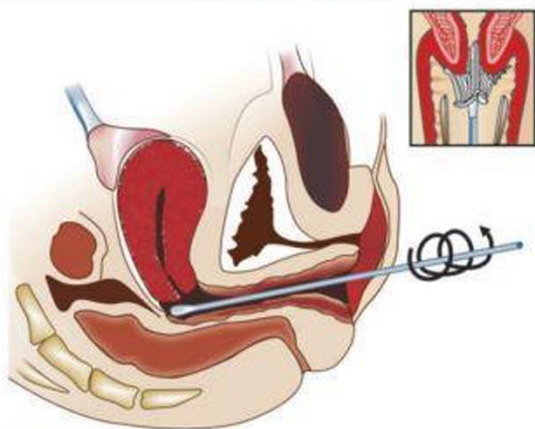


Figura 5.3: Sitios para espécimen vaginal y endocervical

La paciente está acostada boca arriba, en posición de litotomía en la silla de examen y la vulva es inspeccionada; un espéculo no lubricado, es gentilmente insertado en la vagina para que las paredes vaginales, fómixes y cérvix puedan ser visualizados cuidadosamente.

Un hisopo u otro aparato apropiado puede ser utilizado para coleccionar la secreción de las paredes vaginales y el cul de sac (Fig. 5.3); otro hisopo o aparato puede ser rotado en el canal cervical para un muestreo endocervical.

El hisopo es inmediatamente secado (no restregado) en una gota de solución salina normal, previamente aplicado en el portaobjeto del microscopio (Fig. 5.4 A); una vez que el espécimen es montado con un cubreobjeto (Fig. 5.4 B) y la muestra está lista para ser examinada bajo el microscopio de fase contrastada.

Cada fotomicrografía ha sido tomada de un objeto Ph (x 40) y un ocular (x10) conectado con una cámara obteniendo una magnificación total de 400x.

La tonalidad verde de las imágenes, se debe al vaso teñido colocado en el soporte del filtro debido a, la peculiaridad física del microscopio de fase contrastada, la luz monocromática permite el contraste óptimo.

### Aplicaciones Clínicas

Un montaje húmedo del frotis, puede dar información inmediata acerca de:

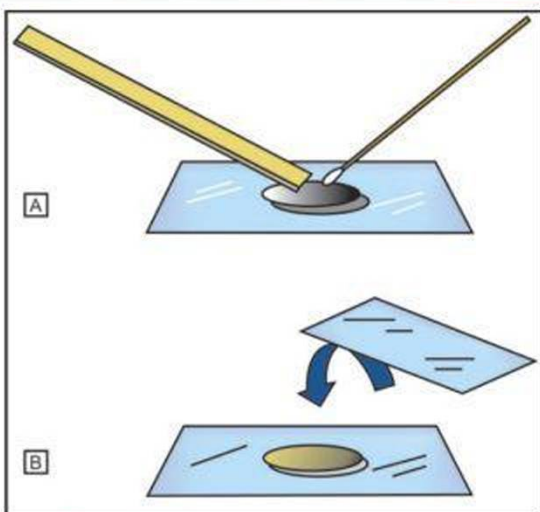


Figura 5.4A y B: Preparación de espécimen fresco

- Condición hormonal
- Microbiología cérvico vaginal
- Cambios celulares causados por patógenos
- Mecanismo celular de la defensa del huésped
- Morfología de la esperma post-coital y movilidad
- Etapas de los procesos metaplásicos
- Presencia de células discarióticas o atípicas.

### Condición hormonal

El epitelio vaginal, que proviene de la lámina basal hacia la superficie, está compuesto por 4 tipos de células (Fig. 5.5):

- Células basales
- Células parabasales
- Células intermedias
- Células superficiales.

Con la maduración hacia la superficie, las células progresivamente se alargan, mientras que su núcleo se vuelve más pequeño.

Las células basales y parabasales son redondas, muestran un núcleo largo, grande, con cromatina fina punteada, un nucleolo evidente y un cuerpo citoplasmático pequeño.

Las células intermedias y superficiales tienen la misma forma poligonal (células escamosas) pero una apariencia nuclear diferente: en el primero el núcleo señala una textura de cromatina gruesa, mientras que en el último el núcleo es pequeño y se ve brillante por que tiene la cromatina

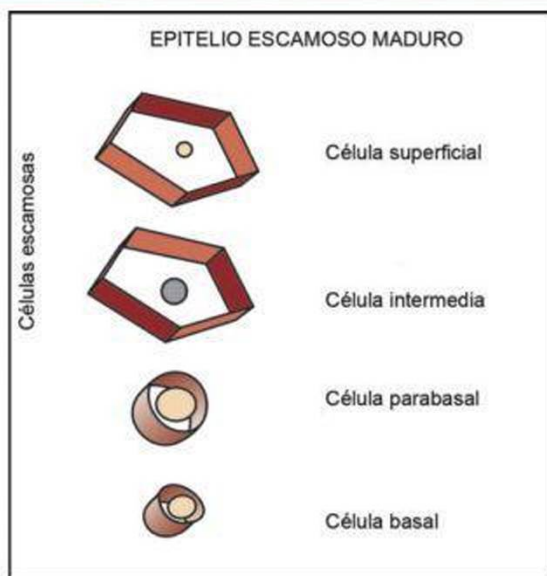


Figura 5.5: Diagrama del epitelio escamoso

característica y una densidad picnótica que no pueden ser discernidas.

La estimulación hormonal en el epitelio vaginal es responsable de la presencia en el frotis vaginal de diferentes tipos de células; esta distribución celular peculiar, caracteriza el patrón celular. Hay cuatro patrones citológicos principales:

- Atrófico
- Intermedio (androgénico)
- Citolítico
- Superficial

Cuando no hay estímulo hormonal en el epitelio vaginal, el predominio de células basales y parabasales, caracterizan el *frotis atrófico* (Fig. 5.6).

La presencia de progesterona o andrógenos causa la maduración del epitelio a la capa intermedia y la prevalencia en el frotis citológico de células intermedias (*intermedia o frotis androgénico*) (Fig. 5.7). Una gran cantidad de progesterona da al frotis citolítico (Fig. 5.8), mientras que la presencia de células superficiales indican una condición de estímulo estrogénico en el epitelio escamoso (*frotis estrogénico*) (Fig. 5.9).

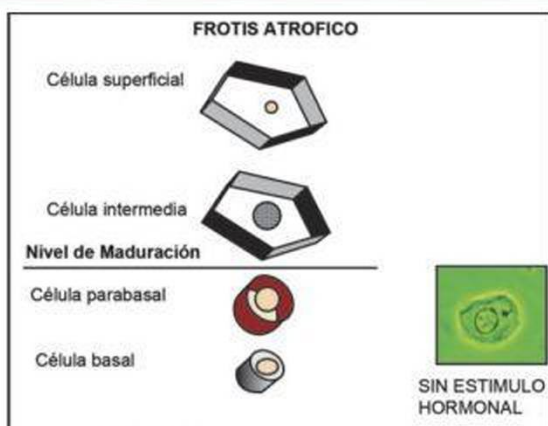


Figura 5.6: Diagrama de un frotis atrófico

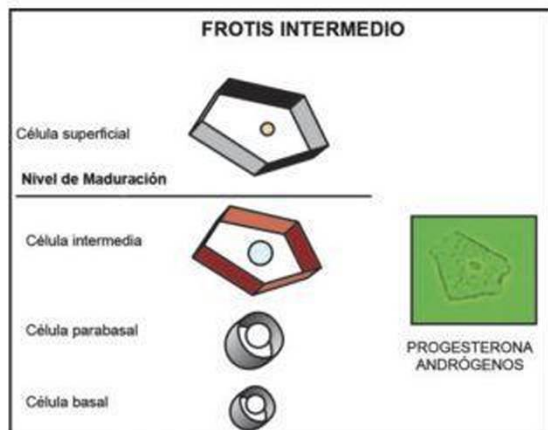


Figura 5.7: Diagrama de un frotis intermedio

A través del microscopio de fase contrastada el observador puede obtener información preciosa inmediata del patrón celular en respuesta al estímulo hormonal; debe señalarse, en efecto, que los efectos periféricos ejercidos por hormonas en la mucosa vaginal expresan un estatus hormonal confiable, mientras que las medidas usuales de hormonas circulantes indican una determinación temporal de cantidad cambiante. En este aspecto muchas veces el patrón celular no tiene relación con los niveles de hormona en sangre (disocio blanco - sangre).

El citograma vaginal refleja no solo la actividad de estrógeno, sino que también la influencia de otras hormonas, particularmente progesterona y testosterona, para que los

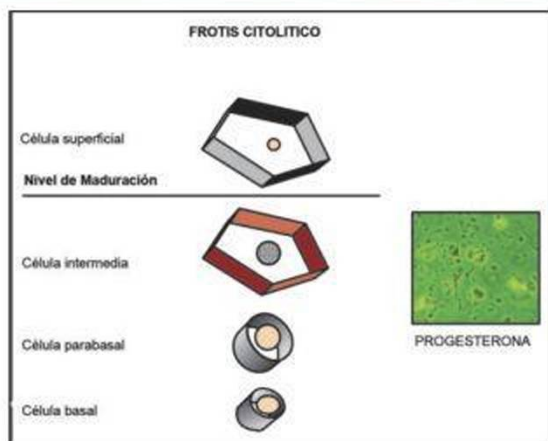


Figura 5.8: Diagrama de frotis citolítico

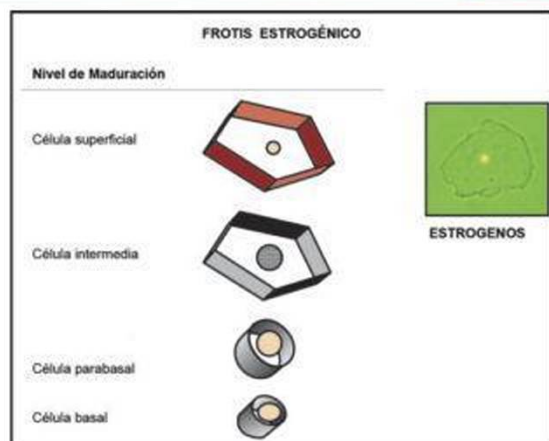


Figura 5.9: Diagrama de Frotis estrogénico

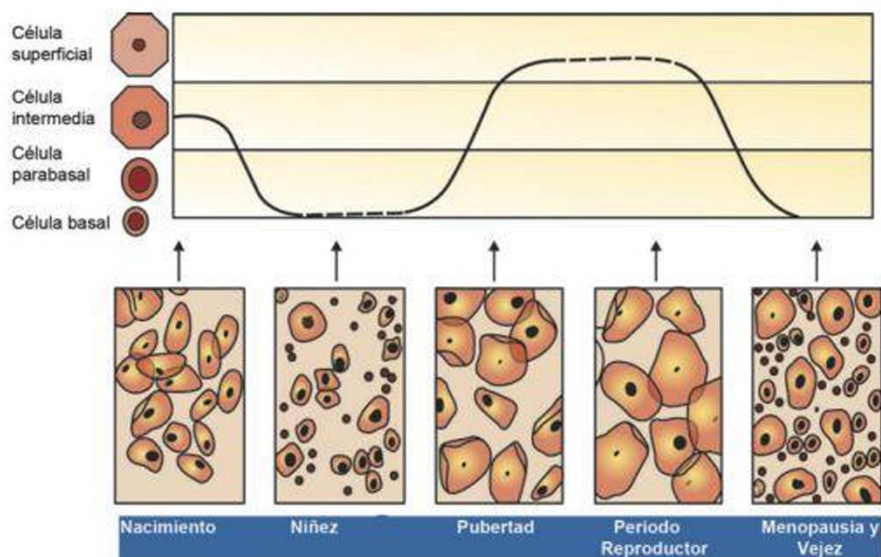


Figura 5.10: Patrones células vaginales en diferentes etapas de la vida

pacientes con niveles idénticos de estrógenos circulantes puedan demostrar citogramas vaginales un poco diferentes.

El epitelio vaginal varía fisiológicamente en respuesta al clima hormonal en diferentes etapas de la vida (Fig. 5.10) y refleja cambios recurrentes en cada ciclo menstrual (Tabla 5.1).

En el *recién nacido* la alta concentración de estrógeno sérico materno, transmitido a través de las membranas de la placenta, son responsables por la presencia de células intermedias y en menor grado de las células superficiales.

Al cabo de una semana el estímulo de estrógeno tiene regresión y algunas células basales aparecen; tres semana después del parto el frotis vaginal contiene células basales y parabasales asociadas con leucocitos (frotis amorfo).

Tabla 5.1: Cambios celulares en diferentes épocas de la vida

**Recién nacido.** Células intermedias prevalentes y células superficiales

**Después de 1 semana post-parto.** Aparición de algunas células parabasales

**Tres semanas post parto y durante la niñez:** Células basales y parabasales junto con leucocitos y debris amorfa (frotis atrófico).

**Pubertad:** Aparición de grandes células superficiales y lactobacilos.

**Ciclo Menstrual:**

- **Menstruación:** hematíes, macrófagos, Granulocitos y células intermedias. Las agrupaciones de endometrio pueden ser observadas
- **Primera fase proliferativa:** descamación leve de las pequeñas células intermedias con márgenes de células dobladas con células superficiales solitarias aplanadas. Algunos leucocitos.
- **La fase proliferativa avanzada:** células superficiales predominantes están muy aisladas y aplanadas. Leucocitos raros (frotis estrogénico).
- **Fase de proliferación tardía:** Las células superficiales con un índice cariopictórico con tendencia inicial a agrupación y doblez de sus bordes.
- **Primera fase secretora:** derramamiento copioso de células intermedias con agrupación marcada. Leucocitos aumentan en número.
- **Fase avanzada secretora:** células intermedias plegables pronunciadas y renovables hasta de sus márgenes. Los núcleos, restos de citoplasma, granulocitos numerosas; y abundante flora Döderlein (frotis citolítica).
- **Fase tardía secretora:** Frotis sucio y desvaneciente para destrucción celular.

**Embarazo:** Las células predominantes intermedias con citolisis y pronunciado doblez y plegable hasta los márgenes (células navicular).

**Puerperio:**

- **Fase temprana:** las células basales y parabasales (frotis atrophii) asociados con las bacterias, los granulocitos numerosos y macrófagos.
- **Fase avanzada:** Amplia gama de maduración celular en los tipos de células presentes.

**Post-Menopausia**

- **Frotis atrófico:** células basales y parabasales. Numerosos polimorfos.
- **Frotis Intermedio (androgénico):** células intermedias predominantemente, pero también algunas células parabasales por separado.
- **Frotis superficial (estrogénico):** En gran parte células superficiales aplanadas y solitarias.

Este patrón celular, típico de una condición atrófica, tipificará el frotis vaginal durante la **niñez** cuando haya regeneración celular lenta, la falta de acción protectora por células escamosas grandes y la ausencia de lactobacilli, hagan la mucosa vaginal frágil y propensa a infecciones.

Durante esta etapa de la vida, el observador puede detectar, por una observación directa en el frotis de montaje húmedo, cualquier condición de estímulo de estrógeno revelado por el predominio de células superficiales. La mayor parte del tiempo el síntoma temprano es representado por leucorrea “estéril”. Esta condición debe ser un aviso que requiere una evaluación diagnóstica adicional con relación a la actividad ovárica y suprarrenal. En efecto un frotis estrogénico puede revelar una pubertad precoz no sospechada.

El estímulo estrogénico fisiológico en la mucosa vaginal, se acompaña de la aparición de **pubertad** y es la responsable en el frotis vaginal de la presencia de células superficiales grandes, mezcladas con lactobacilli.

A través de un citograma vaginal de montaje húmedo es posible evaluar las diferentes fases del **ciclo menstrual** en la mujer madura sexualmente, y todos los tiempos de ovulación si es que ocurre.

Durante la **menstruación** el frotis vaginal señala una gran cantidad de eritrocitos dimórficos y viables, macrófagos y muchos leucocitos polimorfonucleares; el epitelio vaginal predominantemente representado por células intermedias. La presencia de células endometriales fuertemente agrupadas es característica de esta fase, pero también puede observarse en el periodo premenstrual, al tiempo de la ovulación y en mujeres que utilizan dispositivo intrauterino. Con la excepción de estas condiciones, la presencia de las células endometriales en el frotis vaginal, sugieren una investigación más profunda aun cuando las células se vean normales.

Durante la **fase proliferativa temprana**, en el periodo postmenstrual, la descamación de las células superficiales e intermedias, es leve, las células superficiales están aplanadas y se encuentran solas, mientras que las células intermedias aparecen agrupadas con márgenes citoplasmáticos doblados. Algunos leucocitos persisten del periodo menstrual.

Bajo el estímulo estrogénico aumentado, el núcleo progresivamente se vuelve más pequeño y densamente más picnótico; alrededor del día 11 o 12 del ciclo (**fase proliferativa avanzada**) las células superficiales predominantes, están aisladas y aplanadas, y casi ningún granulocito se puede ver (frotis estrogénico).

Tabla 5.1: Cambios celulares en diferentes épocas de la vida

**Recién nacido.** Células intermedias prevalentes y células superficiales

**Después de 1 semana post-parto.** Aparición de algunas células parabasales

**Tres semanas post parto y durante la niñez:** Células basales y parabasales junto con leucocitos y debris amorfa (frotis atrófico).

**Pubertad:** Aparición de grandes células superficiales y lactobacilos.

**Ciclo Menstrual:**

- **Menstruación:** hematíes, macrófagos, Granulocitos y células intermedias. Las agrupaciones de endometrio pueden ser observadas
- **Primera fase proliferativa:** descamación leve de las pequeñas células intermedias con márgenes de células dobladas con células superficiales solitarias aplanadas. Algunos leucocitos.
- **La fase proliferativa avanzada:** células superficiales predominantes están muy aisladas y aplanadas. Leucocitos raros (frotis estrogénico).
- **Fase de proliferación tardía:** Las células superficiales con un índice cariopictótico con tendencia inicial a agrupación y doblez de sus bordes.
- **Primera fase secretora:** derramamiento copioso de células intermedias con agrupación marcada. Leucocitos aumentan en número.
- **Fase avanzada secretora:** células intermedias plegables pronunciadas y renovables hasta de sus márgenes. Los núcleos, restos de citoplasma, granulocitos numerosas; y abundante flora Döderlein (frotis citolítica).
- **Fase tardía secretora:** Frotis sucio y desvaneciente para destrucción celular.

**Embarazo:** Las células predominantes intermedias con citolisis y pronunciado doblez y plegable hasta los márgenes (células navicular).

**Puerperio:**

- **Fase temprana:** las células basales y parabasales (frotis atrophii) asociados con las bacterias, los granulocitos numerosos y macrófagos.
- **Fase avanzada:** Amplia gama de maduración celular en los tipos de células presentes.

**Post-Menopausia**

- **Frotis atrófico:** células basales y parabasales. Numerosos polimorfos.
- **Frotis Intermedio (androgénico):** células intermedias predominantemente, pero también algunas células parabasales por separado.
- **Frotis superficial (estrogénico):** En gran parte células superficiales aplanadas y solitarias.

Este patrón celular, típico de una condición atrófica, tipificará el frotis vaginal durante la **niñez** cuando haya regeneración celular lenta, la falta de acción protectora por células escamosas grandes y la ausencia de lactobacilli, hagan la mucosa vaginal frágil y propensa a infecciones.

Durante esta etapa de la vida, el observador puede detectar, por una observación directa en el frotis de montaje húmedo, cualquier condición de estímulo de estrógeno revelado por el predominio de células superficiales. La mayor parte del tiempo el síntoma temprano es representado por leucorrea "estéril". Esta condición debe ser un aviso que requiere una evaluación diagnóstica adicional con relación a la actividad ovárica y suprarrenal. En efecto un frotis estrogénico puede revelar una pubertad precoz no sospechada.

El estímulo estrogénico fisiológico en la mucosa vaginal, se acompaña de la aparición de **pubertad** y es la responsable en el frotis vaginal de la presencia de células superficiales grandes, mezcladas con lactobacilli.

A través de un citograma vaginal de montaje húmedo es posible evaluar las diferentes fases del **ciclo menstrual** en la mujer madura sexualmente, y todos los tiempos de ovulación si es que ocurre.

Durante la **menstruación** el frotis vaginal señala una gran cantidad de eritrocitos dimórficos y viables, macrófagos y muchos leucocitos polimorfonucleares; el epitelio vaginal predominantemente representado por células intermedias. La presencia de células endometriales fuertemente agrupadas es característica de esta fase, pero también puede observarse en el periodo premenstrual, al tiempo de la ovulación y en mujeres que utilizan dispositivo intrauterino. Con la excepción de estas condiciones, la presencia de las células endometriales en el frotis vaginal, sugieren una investigación más profunda aun cuando las células se vean normales.

Durante la **fase proliferativa temprana**, en el periodo postmenstrual, la descamación de las células superficiales e intermedias, es leve, las células superficiales están aplanadas y se encuentran solas, mientras que las células intermedias aparecen agrupadas con márgenes citoplasmáticos doblados. Algunos leucocitos persisten del periodo menstrual.

Bajo el estímulo estrogénico aumentado, el núcleo progresivamente se vuelve más pequeño y densamente más picnótico; alrededor del día 11 o 12 del ciclo (**fase proliferativa avanzada**) las células superficiales predominantes, están aisladas y aplanadas, y casi ningún granulocito se puede ver (frotis estrogénico).

La *fase proliferativa tardía* (día 14 del ciclo) está caracterizada por células superficiales con un índice cariopínico alto y una buena turgencia citoplasmática; una tendencia inicial a la agrupación y al doblamiento de sus bordes se pueden observar. Se encuentran leucocitos dispersos en el frotis vaginal.

Siguiendo la *ovulación* como a la producción de progesterona del cuerpo lúteo que se está formando lentamente rápidamente es responsable de una regresión epitelial hacia las células intermedias; mientras que en la etapa *temprana* (día 15 a 17) de la *fase secretora*, es caracterizado un número incrementado de células intermedias.

En contraste con la fase proliferativa temprana, las células intermedias se ven grandes, la agrupación de células es más marcada, el desprendimiento de células es abundante y los leucocitos incrementan en número.

El frotis vaginal se toma diariamente, de esta manera se puede reconocer el tiempo de ovulación por el cambio súbito del patrón celular.

Durante la *fase avanzada de secreción* o fase secretora avanzada (día 20 a 22) la aglutinación de las células intermedias asociadas con el doblar y el enrollamiento de sus márgenes está muy pronunciada; una gran cantidad de lactobacilli y granulocitos numerosos puede ser observada, la progesterona causa desintegración del citoplasma con liberación de núcleos desnudos (frotis citolítico).

Dos o tres días antes de la aparición de la menstruación (*fase secretora tardía*) el grado de células descamadas, así como la descomposición celular alcanza su pico, para que la aparición general sea de un frotis definido como "sucio" y pobre.

La presencia de eritrocitos dimórficos o viables indican la menstruación inminente.

En los primeros meses del embarazo el frotis vaginal simula un patrón celular de fase secretora señalando células intermedias predominantes con bordes citoplasmáticos de y enrollamiento (células naviculares) y citolisis frecuente, como resultado de altos niveles de ambos, estrógenos y progesterona. Si la descamación celular es muy leve y la mayoría de las células están planas y discretamente colocadas las células superficiales, el patrón celular puede indicar una falla placentaria, sugiriendo la administración de progesterona para evitar un aborto.

En pacientes afectadas con *amenorrea*, la evaluación directa de células vaginales exfoliadas pueden diferenciar un defecto hipotalámico y pituitario o una falla ovárica (frotis atrófico) de la disfunción ovárica (frotis estrogénico).

El citograma vaginal de mujeres que toman *contraceptivos orales*, se distingue por un frotis citolítico; al contrario un montaje húmedo del microscopio señala un frotis estrogénico es recomendable, cuando es posible, reducir el contenido de estrógenos en la píldora contraceptiva.

En mujeres que están bajo *terapia LH-RH análoga*, el microscopio de fase contrastada del frotis vaginal señala un monitoreo confiable de cambios celulares iatrogénicos, para que los diversos ciclos de terapia puedan ser utilizados, de acuerdo a las necesidades de la paciente; la aparición de un frotis atrófico severo puede sugerir la suspensión del tratamiento o la administración concomitante de terapias de reemplazo hormonal.

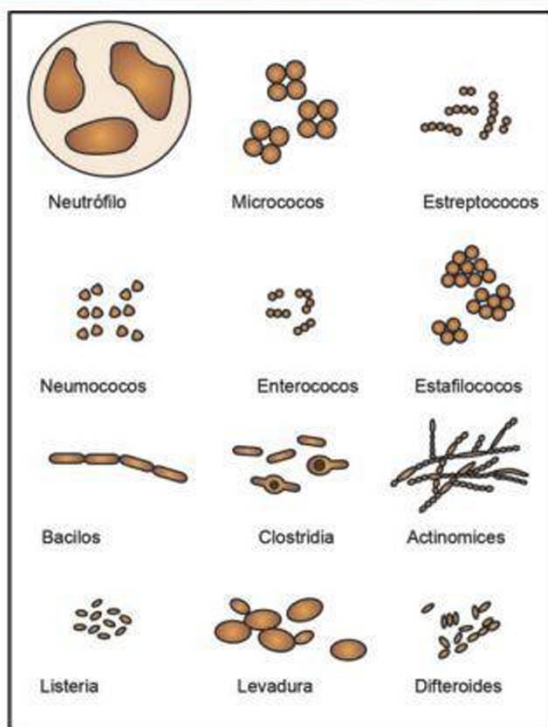
El *periodo postmenopáusic* es caracterizado por tranquilidad en la actividad gonadal; sin embargo, la función variable de la corteza adrenal ("gónada tercera") y/o la persistencia de actividad ovárica puede ser responsable por los diferentes grados de maduración epitelial, con patrones celulares postmenopáusicas correspondientes:

- Frotis *atrófico*
- Frotis *intermedio* (androgénico)
- Frotis *superficial* (estrogénico)

El patrón *atrófico* es alrededor del 25 % de los frotis, en la postmenopausia temprana, pero este porcentaje progresivamente disminuye cuando el estímulo hormonal falta debido a la senilidad. Las células basales y parabasales no producen glicógeno para que el lactobacilli, no sobreviva, sin embargo es sustituido por una flora bacteriana mixta, con predominio de cocos. El fondo microscópico se puede ver sucio debido a fragmentos celulares y presencia de polimorfos, aún en ausencia de inflamación activa (vaginitis atrófica).

Durante la senilidad una preparación recientemente montada puede inmediatamente indicar una atrofia urogenital, responsable por los síntomas de dispareunia y/o disuria, sugiriendo una terapia de reemplazo hormonal apropiada (RTH). Más aun un seguimiento con el microscopio de fase contrastada es extremadamente útil para evaluar los efectos de la terapia hormonal y para sugerir su suspensión eventual.

En el frotis androgénico o *intermedio* la corteza adrenal y la función ovárica residual eventual, son responsables por el efecto proliferativo en el epitelio vaginal que caracteriza la madurez del epitelio a nivel de la célula intermedia. Las células presentes en este patrón androgénico van de basal a células intermedias las cuales normalmente están solas, acompañados por polimorfos.

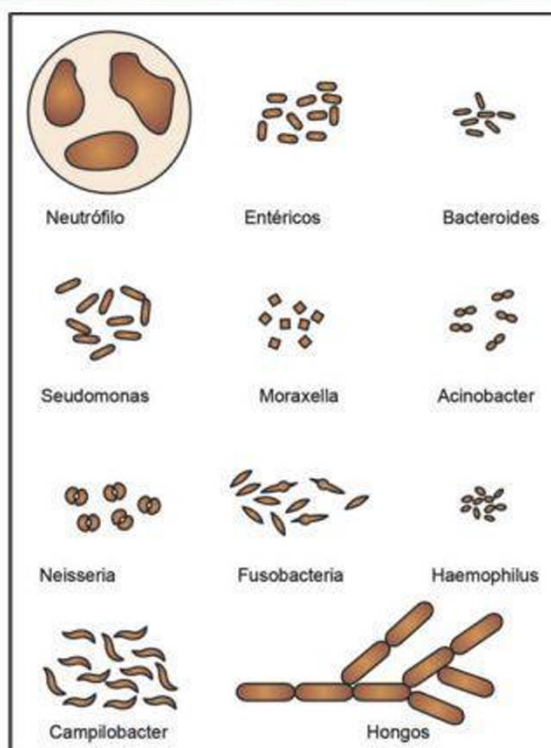


**Figura 5.11:** Morfotipos de organismos gram-positivos (Tenover FC, Hirschmann JV. Interpretación de tintes gram y otras Preparaciones en filminas microbiológicas. Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, 1990)

El frotis *superficial* indica una condición de estímulo androgénico. Preparaciones frescamente montadas demuestran células superficiales planas y grandes solitarias con raras leucocitos.

Cada frotis superficial en la postmenopausa requiere una evaluación diagnóstica adicional; se debe señalar que un estímulo estrogénico puede depender de un tratamiento a largo término con digitalis y tranquilizantes, alteración hormonal en enfermedades hepáticas, acúmulos para conversiones de estrógenos incrementada en tejido graso en presencia de adiposidad, y aún el ovario, endometrio y tumores de las mamas.

Por último en presencia del frotis superficial con microscopio de fase contrastada demostró ser una herramienta diagnóstica precisa para evitar una terapia hormonal y inútil y hasta peligrosa. Es útil recalcar que un frotis estrogénico puede estar asociado con un cérvix distrófico (disociación citológica/colposcópica).



**Figura 5.12:** Morfotipos de organismos gram-negativos (Tenover FC, Hirschmann JV. Interpretación de tintes gram y otras Preparaciones en filminas microbiológicas. Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, 1990)

### Microbiología Cérvico-Vaginal

El microscopio de fase contrastada permite la observación directa de microorganismos viables, tanto fisiológica como patogénica, que pueden ser distinguidos fácilmente en bacterias, hongos, actinomices y protozoos, aun en cultivos que tengan como resultado falsos negativos y síntomas clínicos ausentes.

La mayoría de las bacterias (Fig. 5.11 y 5.12) y los hongos presentan características en forma y tamaño. Se debe señalar que un diagnóstico definitivo de especies de hongos y bacterias en los patógenos aislados en un medio de cultivo apropiado; sin embargo el microscopio de fase contrastada provee las características claves para permitir una terapia pronta que muchas veces no tiene relación con las especies bacterianas y micóticas identificadas.

Vaginosis bacteriana (VB), inducida por *gardnerella vaginalis* y otros asociados con la bacteria VB es la causa más común en el flujo vaginal anormal entre mujeres en

CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON SIFILIS	
· Vulcoscópico:	
- Úlcera dura con un centro erosionado	
· Colposcópico:	
- Úlcera atípica debido a estroma compacta	
- Lesión florida	

Figura 5.13: Características relacionadas con sífilis

edad reproductiva, es responsable de casi la mitad de los casos de vaginosis. En la mujer embarazada tiene prevalencia del 3 – 31%. La vaginosis bacteriana ha sido asociada con un doble riesgo de aborto en el primer trimestre, probablemente debido a endometriosis persistente que afecta la implantación o el desarrollo embrionario temprano, que no afectaría normalmente en embarazos concebidos en forma naturalmente.

Desafortunadamente, los pacientes masculinos son asintomáticos y casi la mitad de las mujeres afectadas no tienen quejas. No hay ningún hallazgo colposcópico específico, pero un fluido característico blanco homogéneo y espumoso junto con un olor a pescado puede ser observado en el Cul de Sac.

Cultivos urinarios y vaginales para confirmación de laboratorios por vaginosis bacteriana tienen una excelente sensibilidad, pero el valor predictivo es menos del 50%, estos cultivos son no recomendados. Por otro lado, cuando hay una confianza en un examen microscópico que sea buena, una observación directa de un monomorfo tipo de *Gardnerella* (pequeñas barras) más otras bacterias (cocos, fusiformes, barras en curva) que se pegan a la superficie celular (“células claves”) tiene del 62 - 100% de sensibilidad y un valor predictivo del 76 – 100%. En 1955 Gardner y Dukes en su famoso reporte (*American Journal Obstetric Gynecology* 1955; 69: 962) en *hemophilus vaginalis* vaginitis (VB) dijeron: “un diagnóstico correcto debe ser realizado casi al instante en base a los hallazgos de montaje húmedo por sí mismo”.

La sífilis (Fig. 5.13) puede demostrar una úlcera vulvar dura con un centro erosionado. Las características colposcópicas son representadas por una úlcera atípica debida a un estroma compacto, y una lesión florida muy rara que puede ser confundida por un condiloma florido o con una lesión neoplásica. El microscopio de fase contrastada puede señalar unos bacilos con características delicadas, delgadas y enrollados (*Treponema pallidum*).

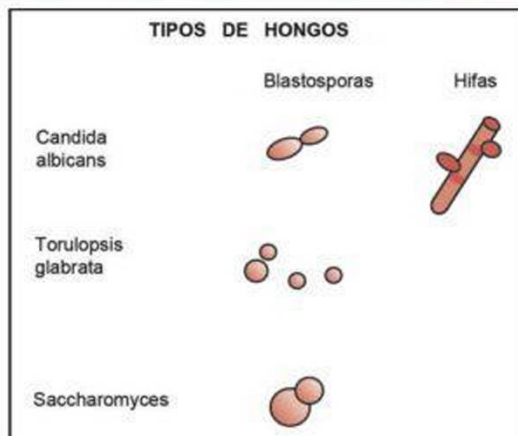


Figura 5.14: Tipos de hongos

El *Mycoplasma hominis* y el *Ureoplasma urealyticum*, no puede ser detectado por el microscopio, y no inducen a cambios colposcópicos; sin embargo no hay evidencia que sean patógenos vaginales.

El grupo *B. streptococcico* surgió dramáticamente en 1970 como una causa principal de infección neonatal y una causa importante en la infección uterina materna. El microscopio puede detectar cadenas de cocos adheridas a las células epiteliales pero hay que señalar que solo los cultivos pueden dar una exactitud aceptable.

Varias formas de hongos pueden ser observados en preparaciones de montaje húmedo, exhibiendo morfotipos característicos (Fig. 5.14).

La estructura o la composición de ADN permitió clasificar aproximadamente 150 especies de *Candida*, que pertenecen a cuatro géneros en blastomicetos. *Candida albicans* es el agente etiológico más común en infecciones genitales de hongos, siendo responsables del 80 – 90 % de los casos de candidiasis vaginal, *Candida glabrata* es la segunda especie más común 5 – 15 %, seguida de *C. tropicalis* (5%), *C. cruzi* y *C. pseudotropicalis*. Otras especies tales como *C. guilliermondi* y *C. parapsilosis*, son raramente aisladas en cultivos.

Incidenia de CCV (según sus siglas en inglés) recurrente es confundida por diferentes intervalos de tiempo por definir la recurrencia. Cuando cuatro o más episodios micológicamente diagnosticados durante un año han sido considerados como un tiempo intervalo, se ha estimado que alrededor del 5% de las pacientes que experimentaron candidiasis vaginal sintomática, sufrirán una recurrencia

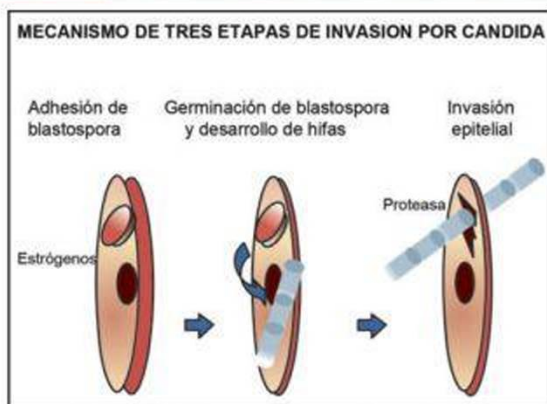


Figura 5.15: Mecanismo patogenético de Candida

de impacto psicológico por arriba de todo, cuando los episodios refractarios son reclamados.

La vulvovaginitis por candidiasis, es una enfermedad estrógeno dependiente y esto explica su ocurrencia variable observada en diferentes edades de la vida.

El mecanismo patogenético de la invasión epitelial por candidiasis es necesario para la comprensión de esta dependencia hormonal. Las especies de candida, en efecto, producen blastosporas e hifas (Fig. 5.14); las blastosporas aparecen redondos u ovales en forma y muestran un borde afilado mientras que las hifas se ven segmentadas y parecen cañas de bambú.

Las blastosporas causan la colonización sintomática y contagiosa y son responsables de la infección sintomática. No son capaces de penetrar el epitelio vaginal y causar vaginitis. En este momento tres mecanismos patogenéticos en tres etapas son necesarios (Fig. 5.15):

- i. La adhesión de la blastospora en las células vaginales
- ii. La germinación de esporas con micelio o desarrollo de hifas
- iii. La penetración de células epiteliales e invasión tisular

La impregnación de estrógeno en el epitelio vaginal promueve la adhesión de blastosporas e hifas por las especies *Candida*. Esto puede explicar la prevalencia poco común de CVV durante los periodos hipoestrogénicos tales como la infancia y postmenopausia; Por otro lado un estímulo estrogénico reforzado durante el embarazo justifica una tasa de infección sintomática más alta.

Más y más frecuentemente, a pesar de la presencia de los síntomas consientes con vaginitis por candida, las células de los hongos de la levadura y las hifas no son visibles bajo la observación microscópica directa y los cultivos pueden

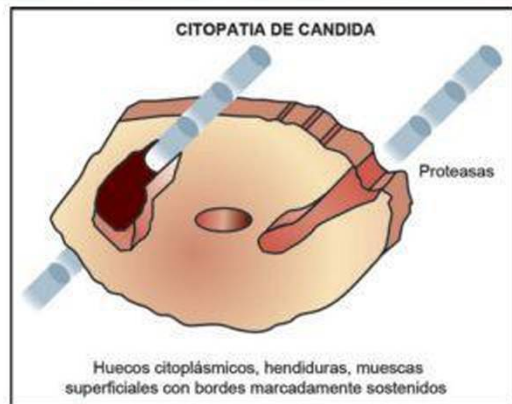


Figura 5.16: Diagrama de citopatía de Candida

dar falsos negativos. Esta falla diagnóstica depende de la penetración de candida en las células vaginales por medio de varias proteasas producidas por las hifas. Los estudios bajo microscopio electrónico, han demostrado penetración intracelular de candida.

Evidencia microscópica electrónica tiene un aspecto microscópico de montaje húmedo. En efecto el observador puede reconocer una marca celular característica a la izquierda por candida durante su penetración a través del epitelio vaginal: citopatía fúngica (Fig. 5.16). Aparecen formas de agujero citoplásmico, surcos y muescas periféricas, con un borde condensado agudo. La detección de la citopatía fúngica confirmada es una herramienta diagnóstica precisa para un tratamiento efectivo, específico y rápido, aún en ausencia de cultivos confirmatorios y en episodios recurrentes.

*Torulopsis glabrata* o *Candida nana*, también llamada así, por que no forma hifas (glabrata= glabrous) y por sus pequeñas células fúngicas en tamaño (nana= enano).

*Saccharomyces es saprofítico*; morfológicamente puede ser distinguido de *C. albicans* por que no desarrolla hifas y por sus blastosporas características que aparecen más grandes y ligeramente dismórficas y bordes descoloridos.

*Alternaria* es un hongo contaminante, fácilmente detectable en el campo microscópico porque su macroconidia tiene forma de pico multicelular y con una septa tanto transversa como longitudinal.

*Nocardia* (Fig. 5.17) es un gen, (familia actinomicetos) que incluye la bacteria en forma de hongo; este microorganismo que la mayoría del tiempo indica una contaminación del vidrio microscópico durante el almacenamiento o proceso, puede estar presente en forma de filamentos gruesos

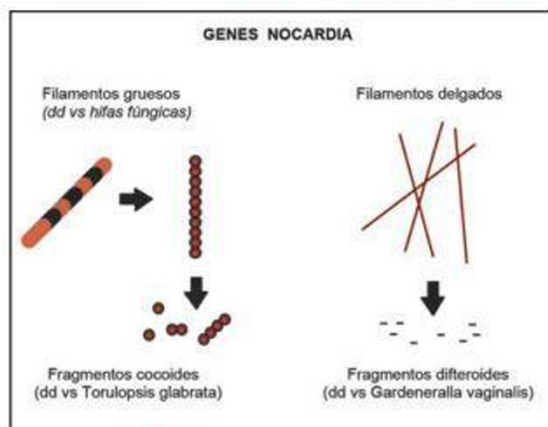


Figura 5.17: Diagrama de genes Nocardia

o filamentos delgados, el aspecto en forma de zebra de los filamentos gruesos, ayuda para distinguir asteroides de nocardia de las hifas de los hongos.

El filamento grueso puede generar filamentos delgados y brillantes. Mas allá estos filamentos delgados de nocardia, pueden convertirse en forma de filamentos de cuencas que dan origen a los filamentos cocoides; ellos asemejan blastosporas gemadas de *torulopsis glabrata*. Para un diagnóstico diferencial, es útil señalar los fragmentos cocoides que exhiben el mismo tamaño debido a que son generados por la fragmentación, mientras que las blastosporas pequeñas de *torulopsis glabrata* se han vuelto más pequeñas durante la gemación.

Los filamentos delgados de los asteroides de nocardia asumen una forma de onda debido a que se desdoblan en fragmentos dipteroides, llamados así porque pueden ser confundidos con la bacteria pleomórfica (dipteroide).

Por último la nocardia puede desarrollar unidades aéreas en forma de artosporas; su presencia cerca a los filamentos facilita el diagnóstico.

Otros patógenos, tales como los virus y *Clamidia trachomatis* no son observables bajo el microscopio de luz brillante, sin embargo pueden inducir cambios de células específicas que la mayor parte del tiempo representan un aviso para sospechar su presencia. En consideración con el papel crucial que juegan algunos virus o carcinógenos en el desarrollo de carcinoma de células escamosas del tracto genital inferior femenino, el reconocimiento de las características de los cambios celulares inducidos por ellos, deben ser estudiados más allá, teniendo en cuenta el examen colposcópico y los métodos biológicos moleculares recomendados.



Figura 5.18: Características colposcópicas de la infección por el virus papiloma humano

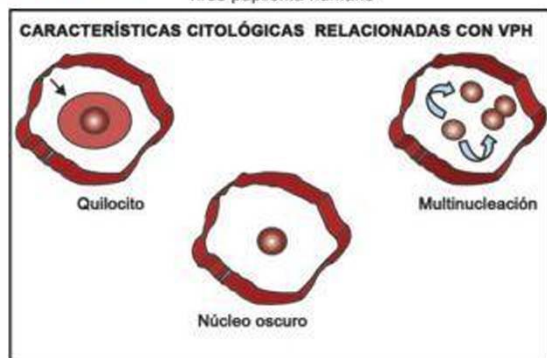


Figura 5.19: Diagrama de hallazgos de VPH histológicos

El VPH puede inducir hallazgos colposcópicos variables; ellos pueden ser divididos en lesiones exofíticas o productivas, y en lesiones planas o invertidas (Fig. 5.18). lo anterior incluye lesiones micropapilares tempranas, que no pueden ser vistas al ojo humano, y las lesiones floridas o macroscópicas, visibles al ojo humano. Las lesiones planas o invertidas no pueden ser vistas por el ojo humano pero son diagnosticadas colposcópicamente, llamadas así por el virus del papiloma subclínico (SPI); las IVPH subclínicas VPH pueden ser vistas como lesiones planas, acetoblancas o puntuaciones blancas.

Todos estos hallazgos colposcópicos variables inducidos por el VPH, tienen cambios relacionados: coilocitos, núcleos oscuros por la aglutinación de la cromatina (el término núcleo hipercondensado se prefiere en preparaciones teñidas) y multinucleación (Fig. 5.19). El coilocito demuestra un halo perinuclear amplio característico con un borde condensado agudo, el núcleo puede aparecer alargado con una distribución de la cromatina anormal, o arrugado. El halo con bordes afilados visto en el coilocito debe ser distinguido del halo perinuclear con borde desteñido de células reactivas (coilocito falso).

VSH - CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS	
• Vulvoscópicas:	- vesículas - úlceras suaves
• Colposcópicas:	- vesículas con base eritematosa - úlceras

Figura 5.20: Características colposcópicas y vulvoscópicas de infección por papiloma virus humano

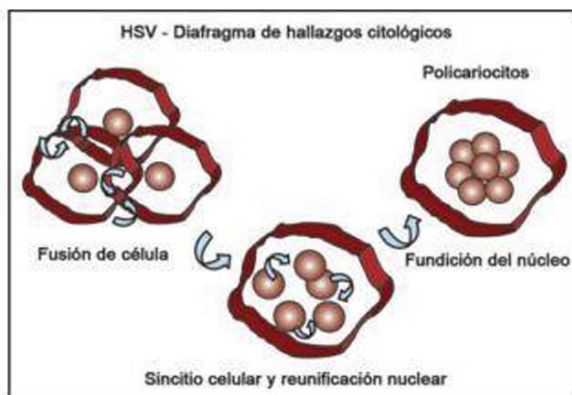


Figura 5.21: Diafragma de hallazgos citológicos VSH.

Cuando hay multinucleación, los núcleos son dispersados en el citoplasma o por lo menos se ven superpuestos, pero nunca reunidos o moldeados como en el policariocito por el virus del herpes simple.

El virus del herpes simple puede causar tanto lesiones vulvares como cervicales (Fig. 5.20); las características vulvares son representadas por vesículas y úlceras blandas; raramente la colposcopia puede revelar vesículas con base eritematosa y úlceras.

El VHS más característico relacionado con el hallazgo citológico es el policariocito (Fig. 5.21) un sincitio derivado de varias células emergentes, permite la introducción de proteínas específicas del virus en la membrana citoplasmática de la célula infectada. Siguiendo la aparición de las células, el sincitio contiene núcleos dispersos que solamente después tienden a reunirse y a moldearse (policariocito).

Por otro lado, los núcleos oscuros afectados por el virus del papiloma humano, los núcleos contenidos en el policariocito aparecen pálidos por una dispersión granular de cromatina que es amasada en forma gruesa en la membrana



Figura 5.22: Diagrama del hallazgo citológico inducido por citomegalovirus

celular, mientras que en los nucleolos desaparece (núcleo "vidrio esmerilado"). Este hallazgo se debe a la producción incrementada de la proteína desoxirribonucleica. El núcleo de "vidrio esmerilado" debe ser contrastado con el núcleo pálido debido a cambios degenerativos donde uno o más nucleolos están siempre presentes.

Las inclusiones múltiples intranucleares pueden ser observadas en los núcleos hipocromáticos infectados por VSH e indican una etapa tardía de cambios celulares; mientras que las partículas virales han abandonado la célula; las inclusiones consisten de material nuclear residual.

El citomegalovirus es responsable de la inclusión intranuclear larga y sencilla que permite al núcleo un aspecto característico de "ojo de búho" (Fig. 5.22).

La *clamidia trachomatis* puede inducir características colposcópicas (Fig. 5.23): epitelio frágil y cervix congestivo ( $P < 0.001$ ), hipertrófico, epitelio columnar congestivo expuesto y flujo mucopurulento (62%) ( $P < 0.005$ ).

Con el uso del microscopio (Fig. 5.24), esta infección puede ser sospechada basándose en la observación directa de las vacuolas citoplasmáticas moldeadas (cuerpos de inclusión) que usualmente empujan al núcleo a un polo de la célula, dando una característica en forma de "balón". Los cuerpos de inclusión contienen inclusiones visibles que pueden aparecer dispersas o condensadas. La difusión

- Epitelio frágil y cervix congestivo ( $p < 0.001$ )
- Epitelio columnar ectópico hipertrófico y congestivo
- Flujo mucopurulento en los os (62%) ( $p < 0.005$ )

Figura 5.23: Características colposcópicas de infección por clamidia trachomatis

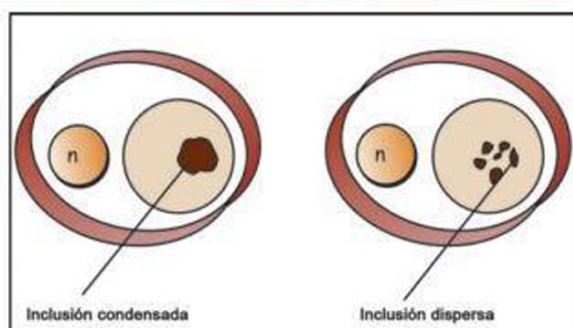


Figura 5.24: Diagrama de cuerpos de inclusión de clamidia trachomatis

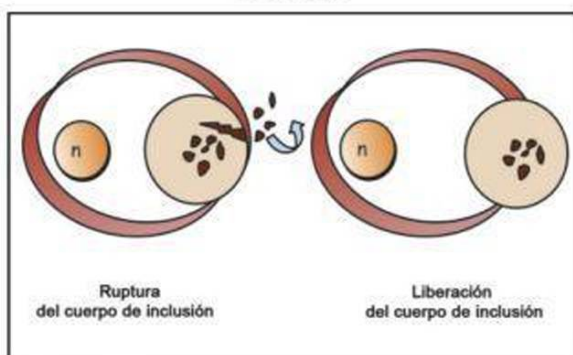


Figura 5.25: Diagrama de difusión de infección por clamidia trachomatis

de la infección (Fig. 5.25) es causada por la ruptura de los cuerpos de inclusión con la difusión de cuerpos elementales o por la liberación del cuerpo de inclusión completo.

Cuando es necesario nuestros hallazgos microscópicos han tenido cultivos confirmados o procedimientos de laboratorio más sofisticados y los agentes son indicados en paréntesis.

### Procesos Metaplásicos

La unión escamo-columnar no es estática, pero puede estar en el cérvix cuando niveles altos de estrógenos causan la eversión del orificio cervical externo (vida intrauterina, menarquia, primer embarazo, insuficiencia lútea). Cuando el epitelio endocervical está tan expuesto a la acción química de un pH vaginal bajo, las células columnares frágiles son progresivamente sustituidas por un nuevo tejido en desarrollo llamado epitelio metaplásico.

El proceso metaplásico empieza con la proliferación de una sola capa de células cuboides que están entre el epitelio columnar y la membrana basal, llamadas células de reserva (Fig. 5.26).

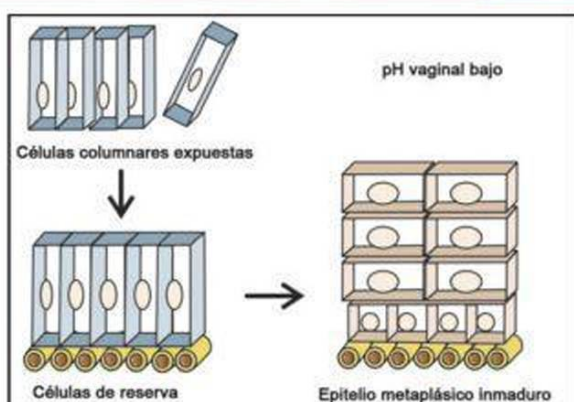


Figura 5.26: Diagrama de la sustitución del epitelio columnar original por un nuevo epitelio metaplásico

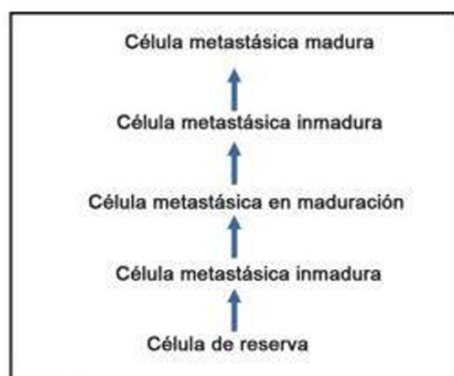


Figura 5.27: Diagrama de célula en maduración en el proceso metaplásico escamoso

El microscopio de fase contrastada permite una evolución inmediata de diferentes etapas celulares a través del cual la metaplasia ocurre (Fig. 5.27)

Las *células de reservas* (Fig. 5.28) aparecen pequeñas, redondeadas y contienen un núcleo oscuro y homogéneo que está rodeado por un anillo citoplasmático delgado. Las células *metastásicas inmaduras* muestran un núcleo pálido, por dispersión granular y marginación de la cromatina, y un nucleolo evidente (nucleolo inmaduro) las células metastásicas inmaduras pueden representar células parabasales, pueden presentar unos procesos citoplasmáticos (células araña) o exhibir una proyección citoplasmática larga y sencilla (células en forma de renacuajo). Las células *metastásicas maduras* mantienen los mismos patrones nucleares que las células metastásicas inmaduras pero son fácilmente detectables en preparaciones de montaje húmedo por un borde agudo caracterís-

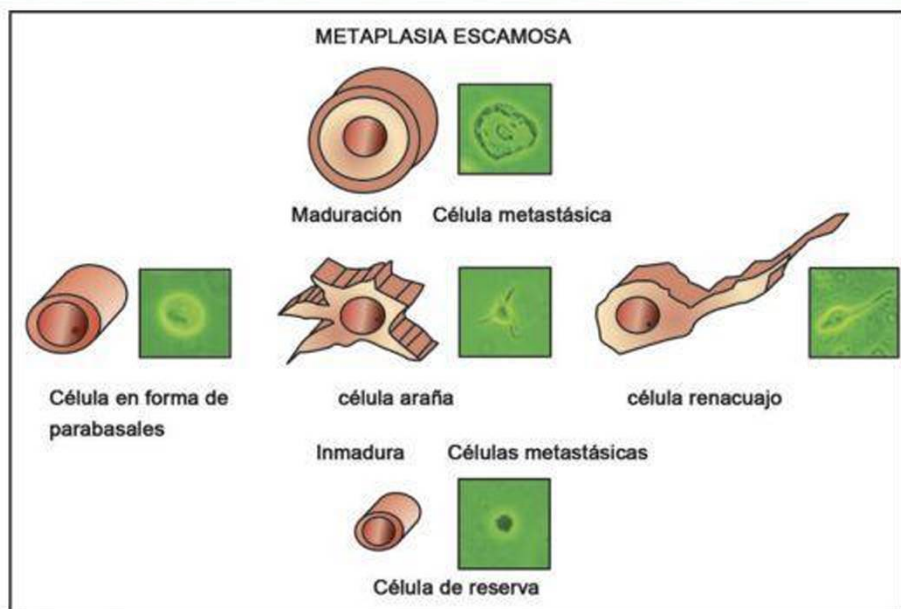


Figura 5.28: Maduración de célula metastásica desde célula de reserva hacia la célula metastásica en maduración

tico entre el anillo ectoplásmico viscoso oscuro y el área endoplásmica pálida.

Las células metastásicas inmaduras no se desarrollan solo en células maduras si no que también mantienen su morfología característica, agrandándose y convirtiéndose en células metastásicas premaduras, las cuales señalan en el mismo núcleo y citoplasma celular aspectos de ambas células maduras e inmaduras. Las células metastásicas premaduras son respectivamente distinguidas en cuatro tipos (Fig. 5.29): el primer morfotipo (a) exhibe el mismo cuerpo citoplasmático y núcleo como las células escamosas nativas, pero aun mantiene su borde residual entre el anillo ectoplásmico y el área endoplásmica, típico de la célula en maduración del cual se deriva. El segundo morfotipo (b) de células metastásicas premaduras puede representar el mismo cuerpo citoplásmico de las células escamosas nativas, aunque tienen una forma redondeada, pero contiene un núcleo inmaduro. El tercer morfotipo (c) se asemeja a una célula en forma de araña, aunque más grande y contiene núcleos maduros. El cuarto morfotipo (d) de células metastásicas premaduras de derivan de las células en forma de renacuajo inmaduras, su cuerpo citoplasmático y su núcleo son prácticamente idénticos a aquellos de las células

escamosas nativas, y solo la proyección citoplásmica larga permite su reconocimiento como una célula metaplásica.

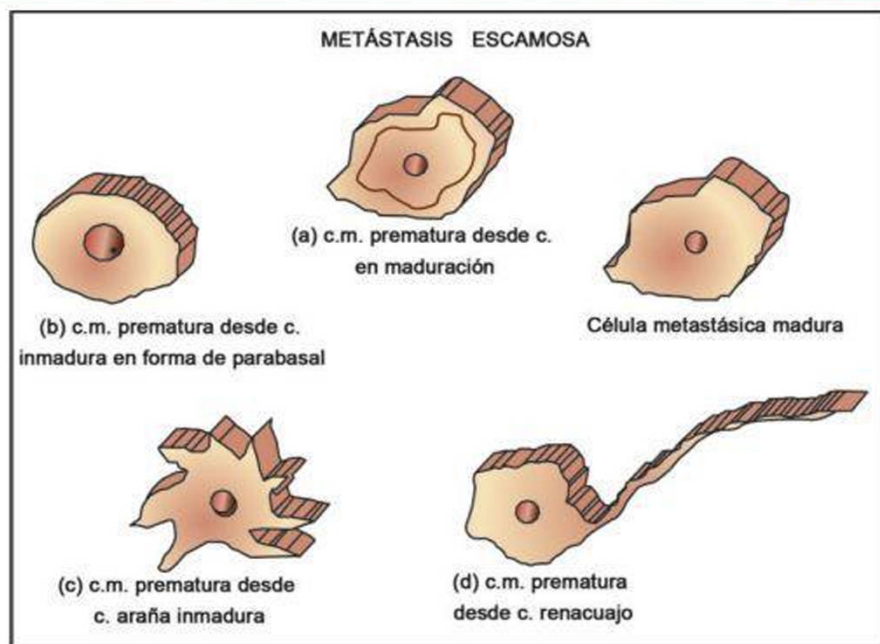
El proceso metaplásico es completado con la formación de células metastásicas maduras que no es discernible de una célula escamosa nativa.

#### Detección del Cáncer

Aunque el color del contraste de un frotis de Papanicolaou carece de un espécimen no teñido, células discarióticas y atípicas son fácilmente detectadas por su típica morfología cuando son observadas bajo microscopio de fase contrastada. Las características citológicas físicas que sugieren displasia celular son: cromatina gruesa, tamaño y forma irregular del núcleo, una proporción incrementada nuclear/citoplasmática, borde nuclear irregular, macro nucleólos, número incrementado de figuras mitóticas, núcleo hiper cromático (Fig. 5.30).

A veces la detección de células atípicas es más fácil en las preparaciones montadas recientemente que en los frotis teñidos; esto ocurre cuando las láminas densas de células teñidas no pueden dar ningún detalle celular útil. Con el espécimen de montaje húmedo, por el contrario son observados como un frotis de monocapa en preparaciones

**Figura 5.29:** Diagrama de maduración celular desde células metastásicas prematuras a célula metastásica madura

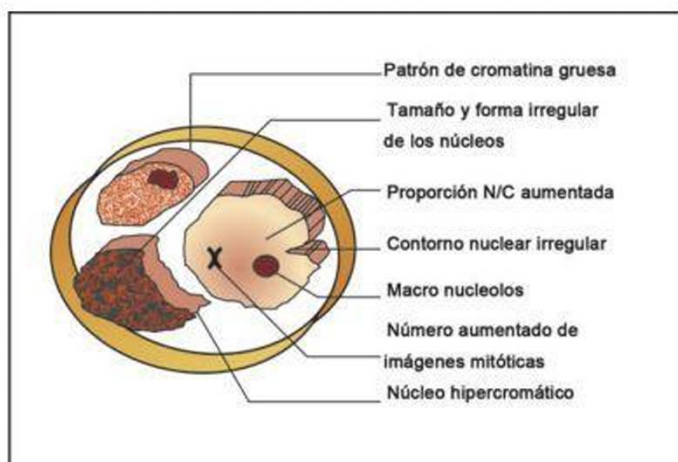


**Figura 5.30:** Diagrama de características de displasia celular

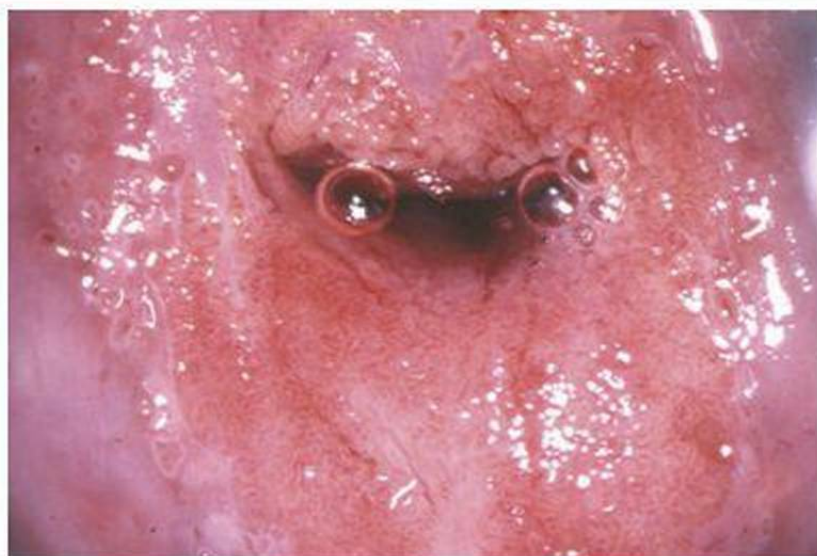
por virtud de la dispersión celular en solución salina.

Desafortunadamente cuando las preparaciones de montaje húmedo no pueden ser preservadas, para que su presencia de células atípicas sea recomendable para documentarlas fotomicrográficamente, de manera tal que puedan dar asesoramiento citológico mas objetivo y por ende libre de interpretación subjetiva. La detección de células atípicas en especímenes no teñidos, a veces representa la única señal cuando la consulta ginecológica no incluye un frotis PAP.

Por último, debemos hacer énfasis en la evaluación citológicas directa en un microscopio de fase contrastada, no excluye absolutamente el frotis Papanicolaou, pero debe ser considerado como el primer paso en el diagnóstico para el monitoreo de cáncer cervical. Esto recae en la coopera-

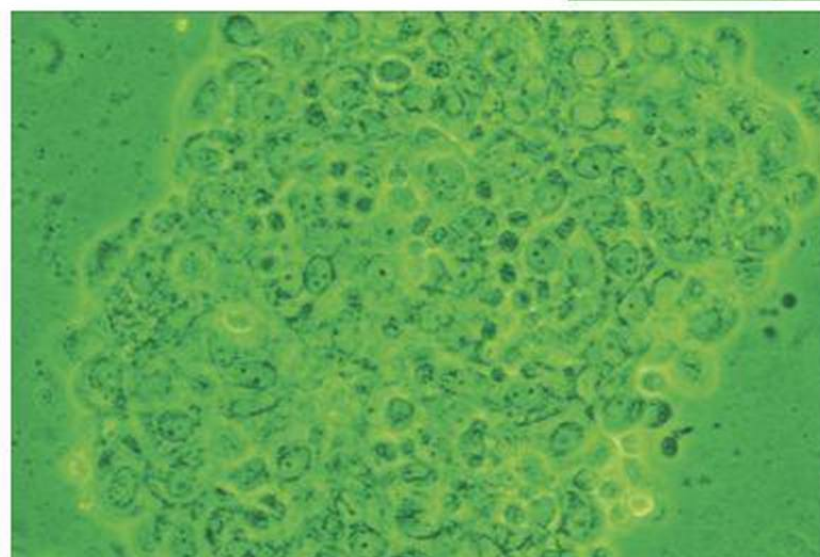
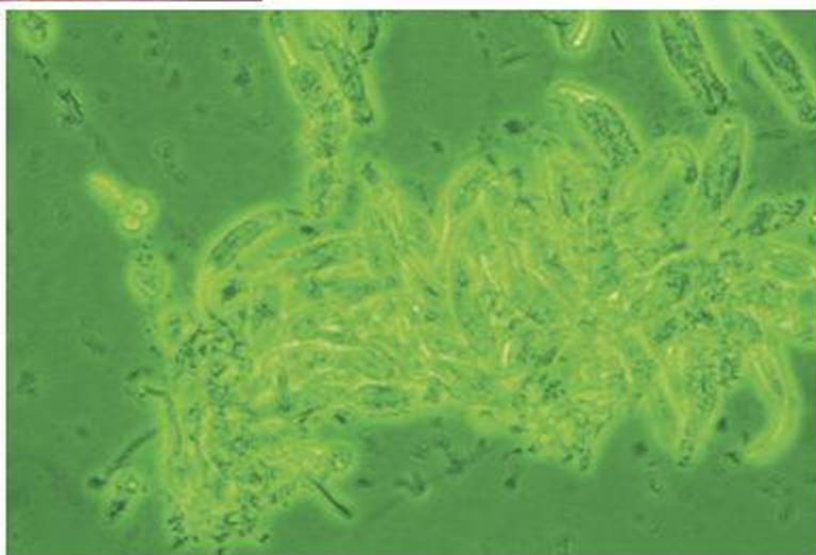


ción interdisciplinaria vital y precisa entre el ginecólogo y el histopatólogo que debe correlacionar sus hallazgos para resultados óptimos en el manejo de la lesiones del tracto genital inferior femenino.



**Figura 5.31:** El enrojecimiento del epitelio columnar original está contrastado con alguna opacidad de la metaplasia inmadura. La metástasis plenamente madura aparece lisa y no discernible del epitelio escamoso original, excepto por la presencia de aperturas glandulares.

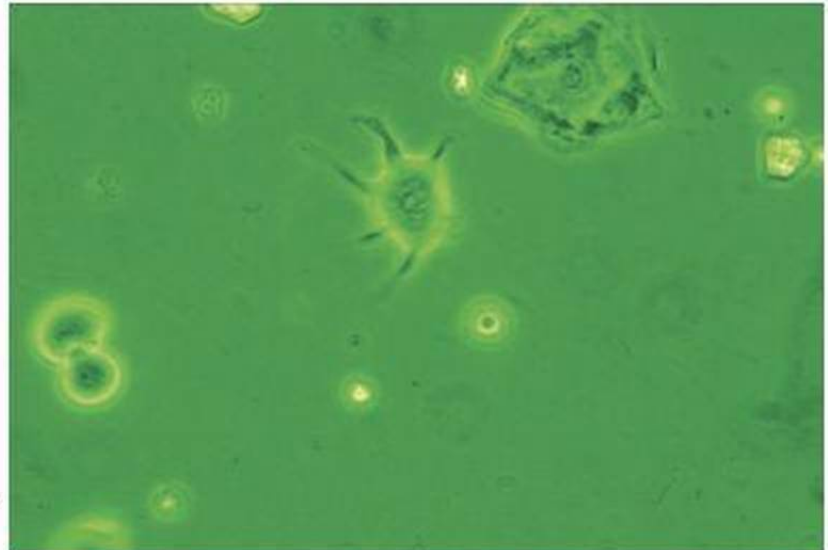
**Figura 5.31A:** Células endocervicales secretoras llenas de mucha mucina. El núcleo brillante es empujado hacia la parte inferior de la célula (células en forma de copa)



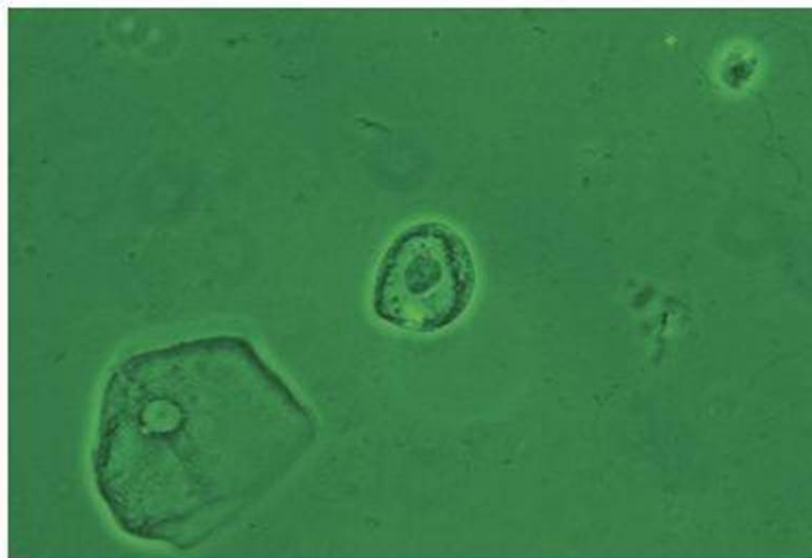
**Figura 5.3B1:** Células endocervicales vistas "en el fin" con un núcleo pálido y nucleolos evidentes están intercaladas con células de reserva demostrando un núcleo oscuro y homogéneo.



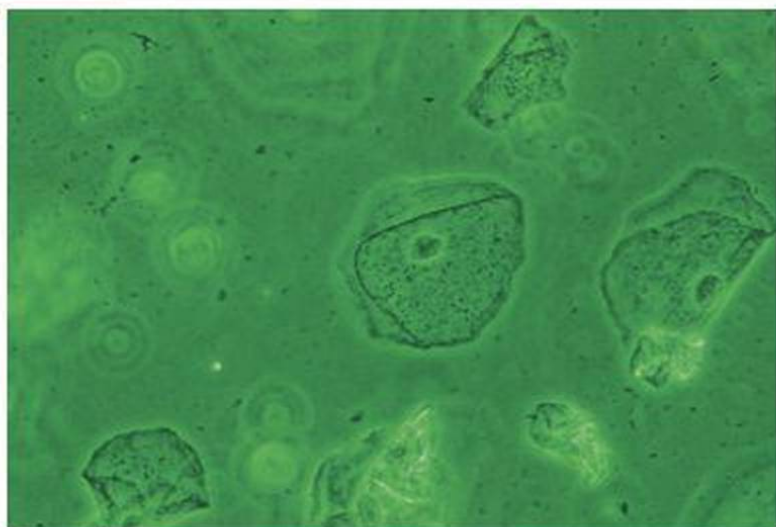
**Figura 5.31C:** Célula en forma parabasal metastásica inmadura con célula renacuajo metastásica inmadura.



**Figura 5.31D:** Células arañas metastásicas inmaduras



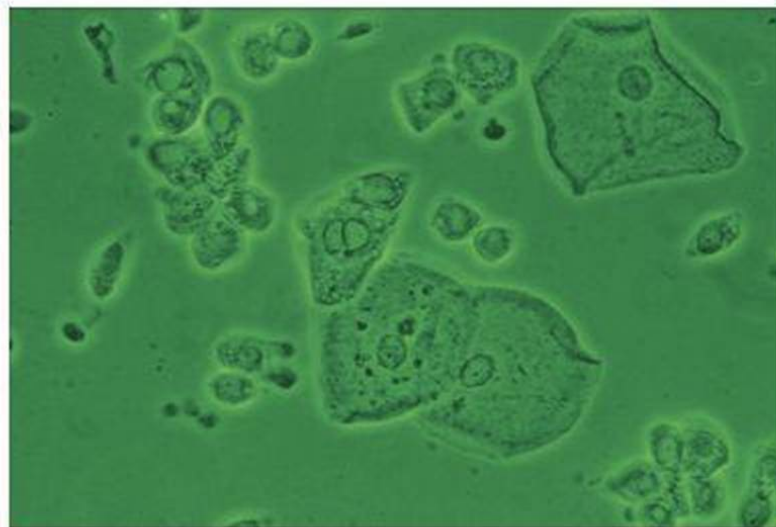
**Figura 5.31E:** Célula metastásica en maduración mostrando el borde agudo característico entre el anillo esoplasmático denso y oscuro y el área endoplásmica pálida; el núcleo pálido para la dispersión granular de cromatina contiene 2 nucleolos.



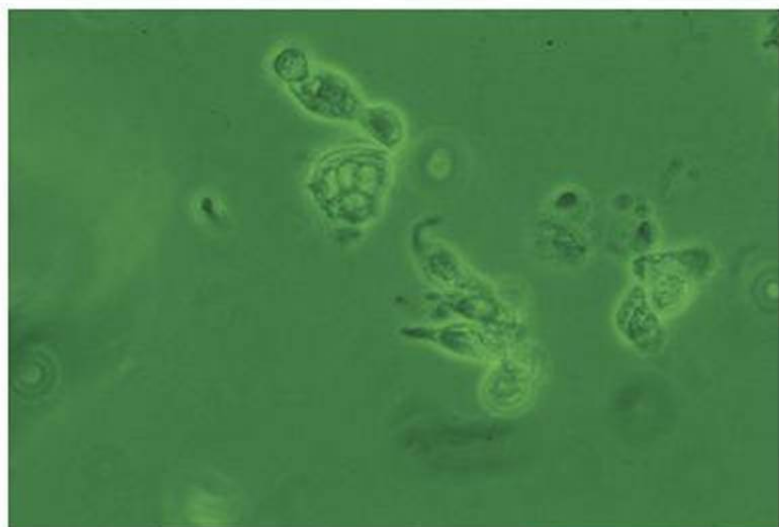
**Figura 5.31F:** La célula metastásica prematura aún mantiene el borde entre el anillo esoplásmico denso y el área endoplásmica pálida de la célula metastásica en maduración de la cual se deriva.



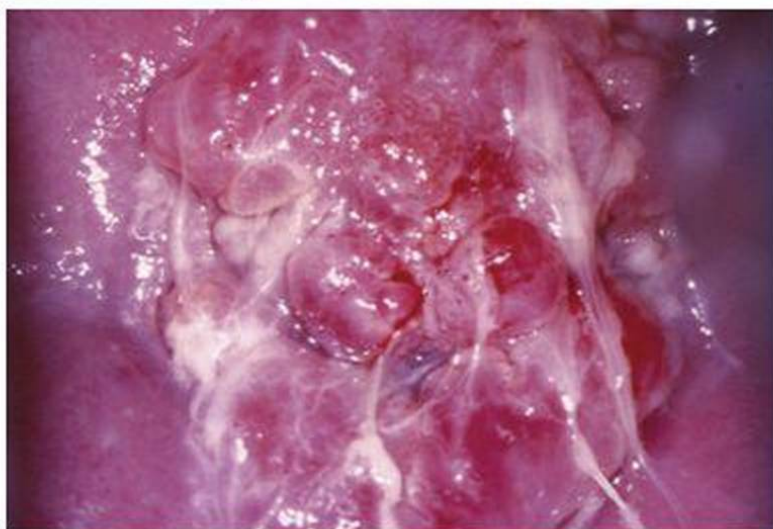
**Figura 5.32:** Vesículas herpéticas múltiples involucran el cérvix; la naturaleza de la lesión fue confirmada por histopatología.



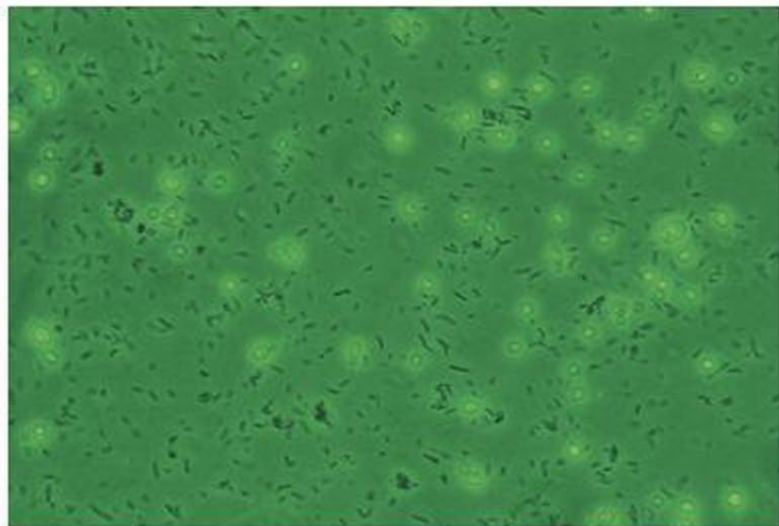
**Figura 5.32A:** Un policariocito temprano por el virus de Herpes Simplex se está formando: Dos núcleos pálidos aparecen ya reunidos y moldeados en la célula mientras que el surgimiento inicial de la célula se puede observar; células metastásicas prematuras contienen núcleos pálidos y nucleolos evidentes; la célula metastásica prematura todavía mantiene el borde característico de la célula en maduración de la cual se origina.



**Figura 5.32B:** Infección de Virus Herpes Simplex: Policariocito muestra aglutinación y formación de núcleo.



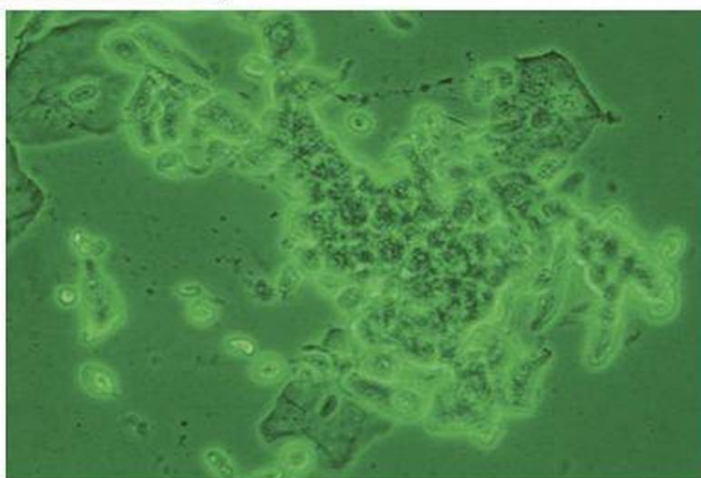
**Figura 5.33:** Cérvix a 18 semanas de gestación: vellosidades cilíndricas se ven agrandadas y parcialmente fusionadas.



**Figura 5.33A:** Fondo de células individuales y en tiras de la levadura asociada con el bacilo de longitud variable.



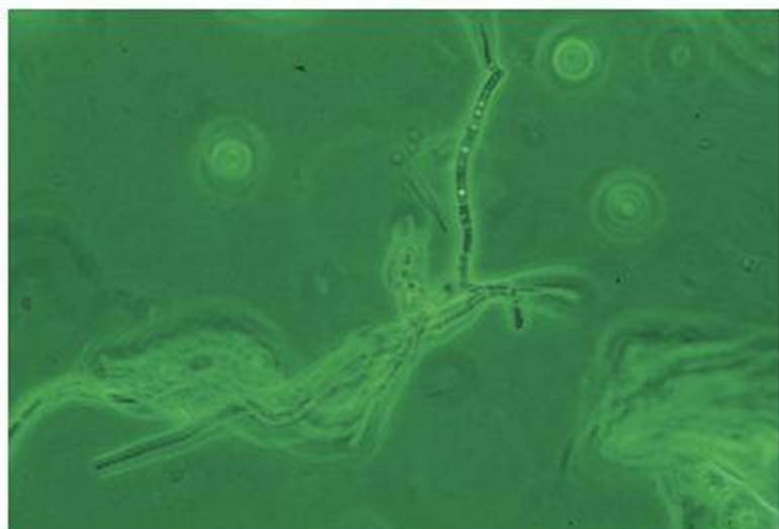
**Figura 5.34:** Adenocarcinoma del cérvix con sangrado al contacto. Esta lesión puede ser mal interpretada por una ectopia cervical hipertrófica.



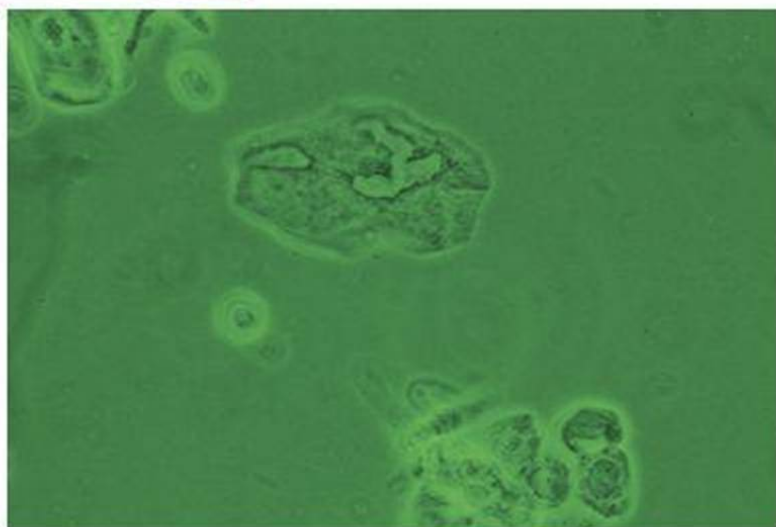
**Figura 5.34A:** Lámina de células glandulares discarióticas



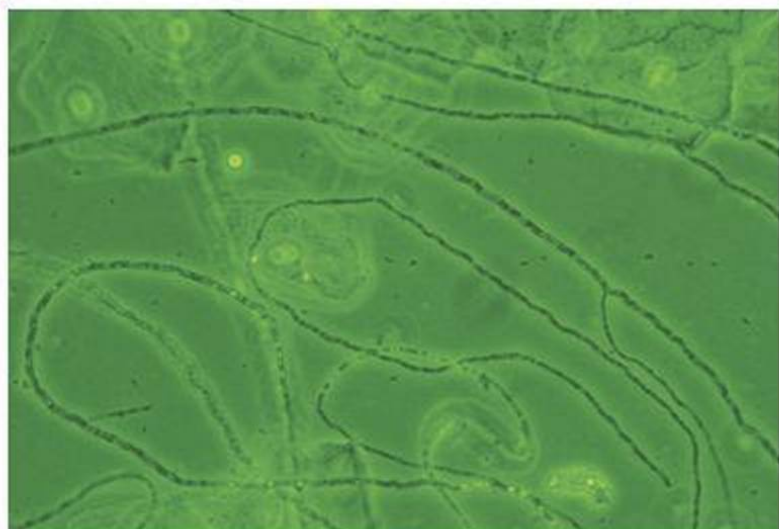
**Figura 5.35:** Secreción cuajada en candidiasis; el cérvix aparece hiperémico



**Figura 5.35A:** Ramificación de hongos pseudo hifas que contienen pequeños puntos blancos que corresponden a blastosporas potenciales.



**Figura 5.35B:** Vacuolas citoplásmicas con bordes puntiagudos (citopatía de hongo)

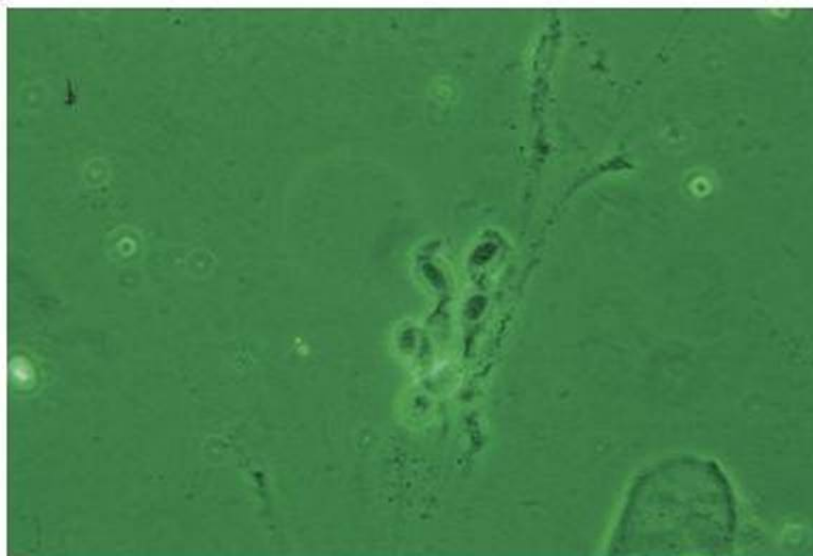
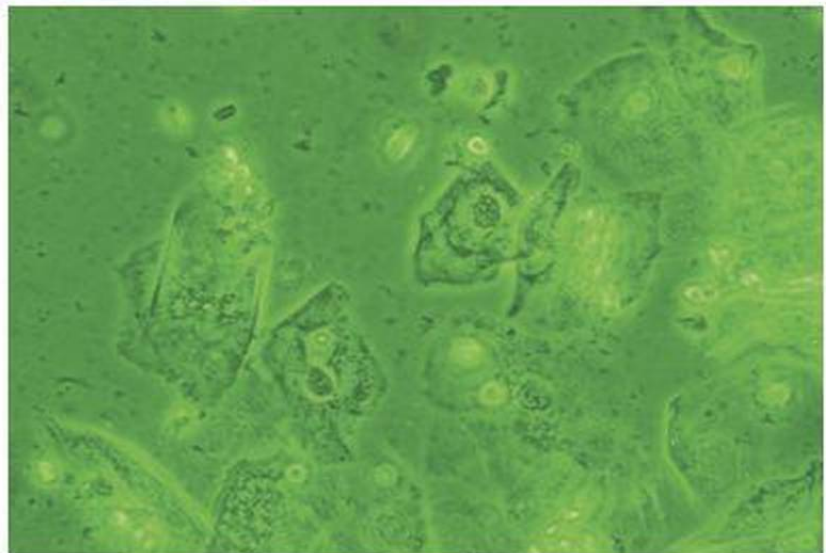


**Figura 5.35C:** Filamentos gruesos de actinomicetos (*Nocardia asteroides*). La mayor parte del tiempo, su presencia indica una contaminación del vidrio del microscopio durante el almacenamiento o el procesamiento. El aspecto en forma de cebra ayuda a diferenciar los filamentos de los actinomicetos de hifas de hongos.

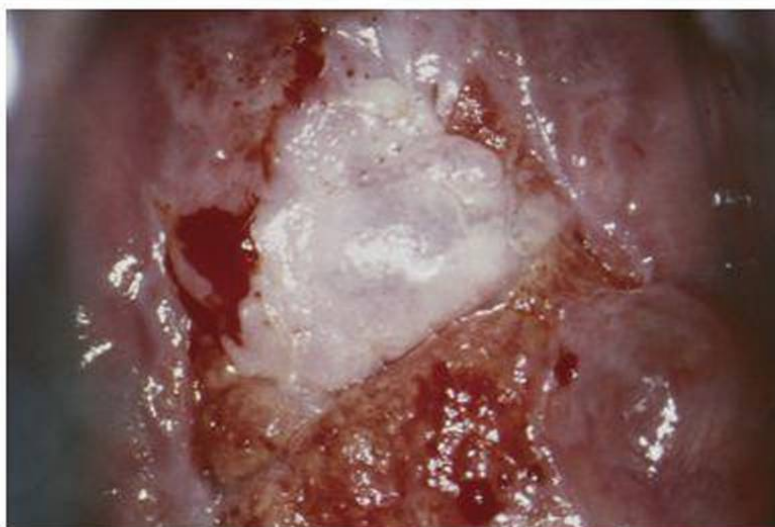


**Figura 5.36:** Infección virus papiloma humano subclínico visto como manchas acetoblanco planas en el cérvix (puntillero blanco); epitelio columnar original y unión escamo-columnar.

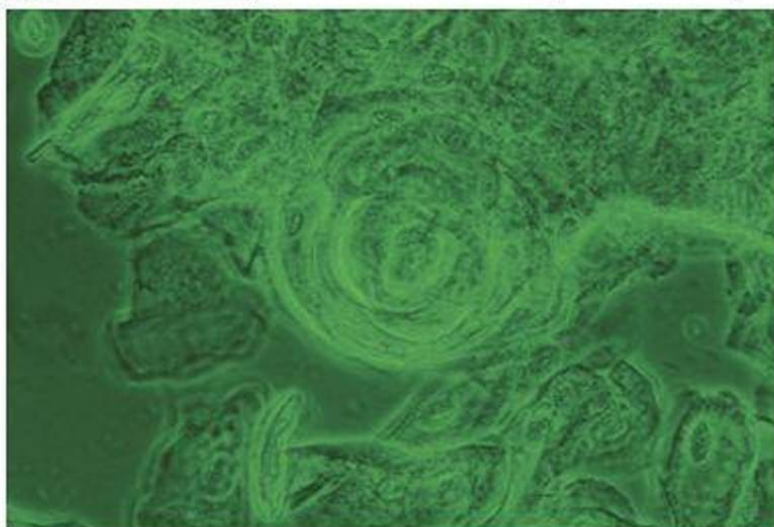
**Figura 5.36A:** Infección virus papiloma humano: El coilocito muestra arrugas iniciales del núcleo y el halo perinuclear característico con borde filoso condensado.



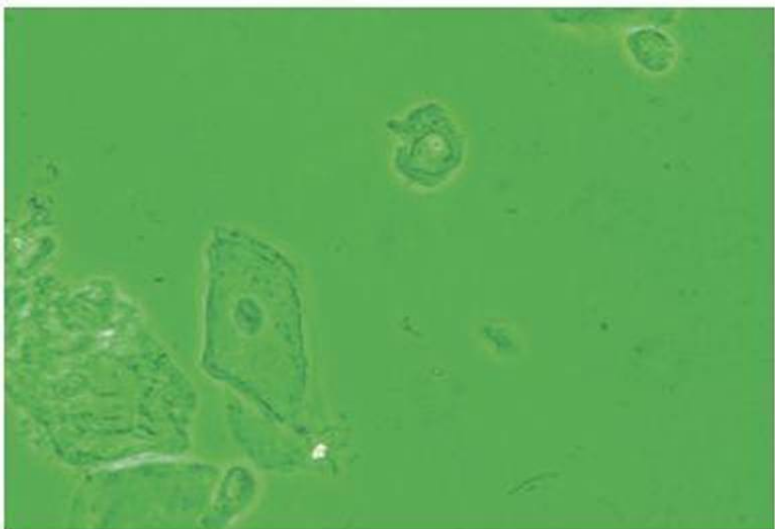
**Figura 5.36B:** Infección virus papiloma humano: Células Columnares endocervicales se ven oscuras por aglutinación de cromatina.



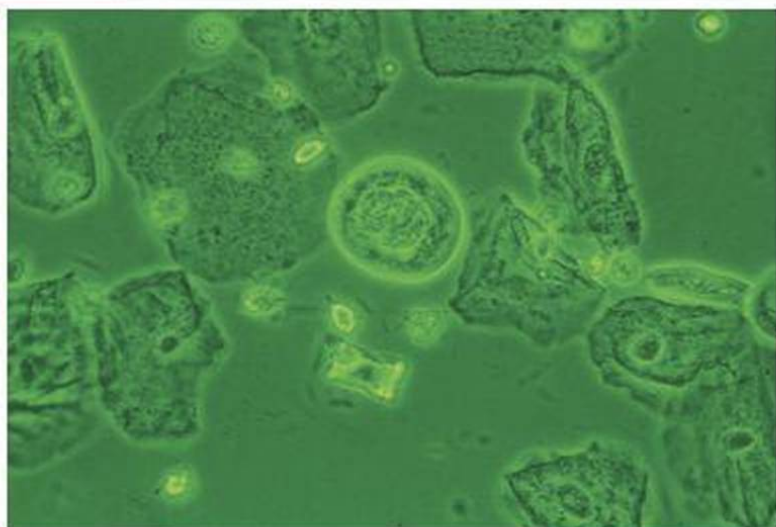
**Figura 5.37:** Lesión muy brillante de color blanco nieve sobre el labio posterior, que se extiende en el canal cervical. Biopsia en forma de cono que muestra un condiloma plano con hiperqueratosis y cambios epiteliales consistentes con NIC III. También el epitelio columnar original.



**Figura 5.37A:** Lámina de células escamosas que contienen una perla epitelial benigna.

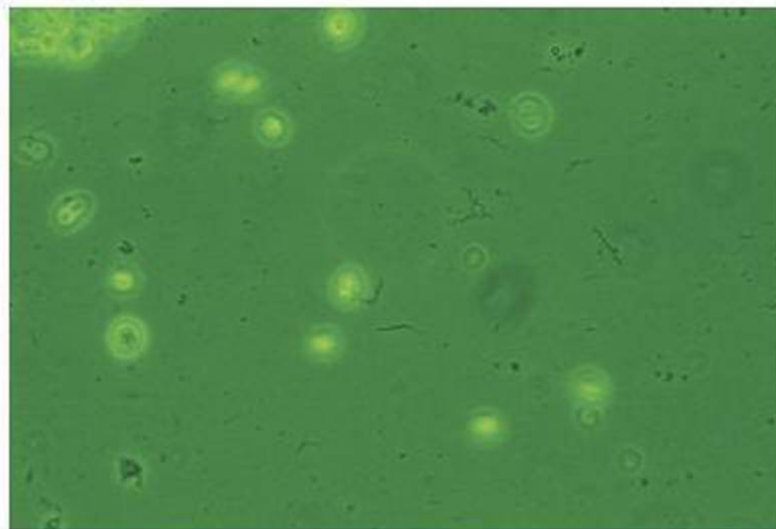


**Figura 5.37B:** Célula discariótica con muesca de la membrana nuclear; borde ectoplásmico viscoso, que se deriva de la célula metastásica en maduración.



**Figura 5.37C:** Célula metastásica en maduración severamente discariótica que exhibe un núcleo alargado con contorno irregular (núcleo en forma de palomitas de maíz)

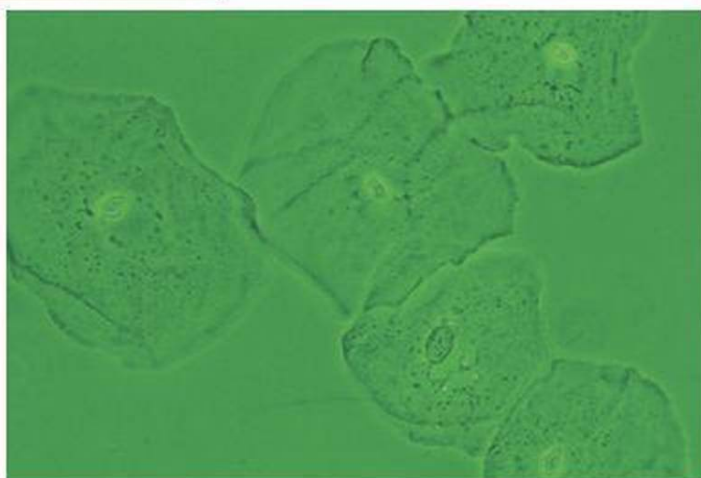
**Figura 5.38:** Cérvix con ulceración delimitada en una base indurada, rodeada por una reacción inflamatoria con edema marcada. Biopsia de la lesión y procedimientos de laboratorio limita el hallazgo del montaje húmedo: Chancro del cérvix; se observa patrón mosaico regular y lesión micropapilar VPH.



**Figura 5.38A:** Bacilo en espiral, delicado y estrecho (*Treponema pallidum*)



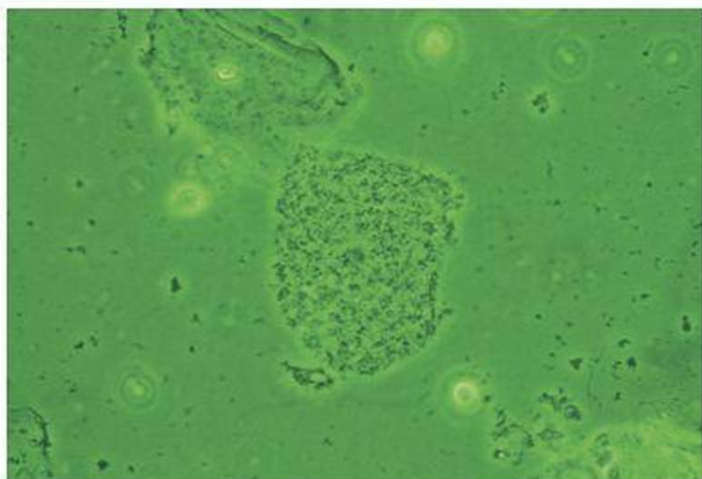
**Figura 5.39:** Pubertad en niña de 8 años: Moco profuso y transparente sale de introito vaginal



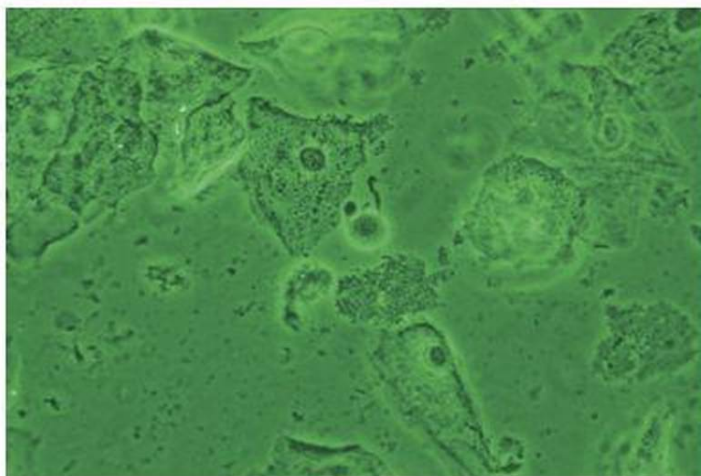
**Figura 5.39A:** Células superficiales e intermedias colocadas discretamente



**Figura 5.40:** La profusa, homogénea, blanca y espumosa descarga se asemeja a una taza de leche que se ha vertido en la vagina



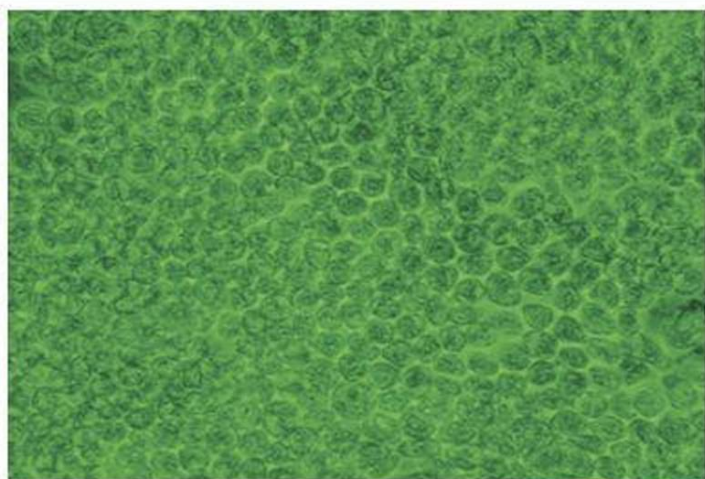
**Figura 5.40A:** Bacilos pleomórficos de morfotipo Gardnerella vaginalis que cubre la célula escamosa (células claves); también se pueden ver células superficiales



**Figura 5.40B:** Un macrófago cuenta con tres fagocitos que se pueden observar, así como grupos de bacterias pleomórficas morfotipo Gardnerella



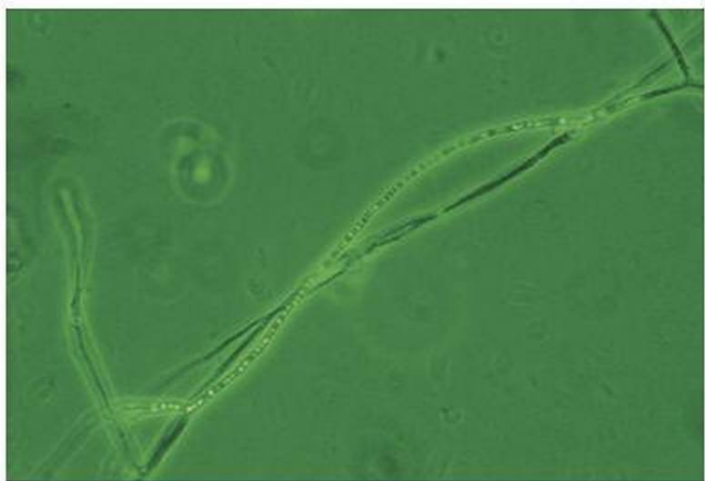
**Figura 5.41:** Útero Septus: sangrado menstrual viene de los dos ora externos; epitelio inmaduro metaplásico



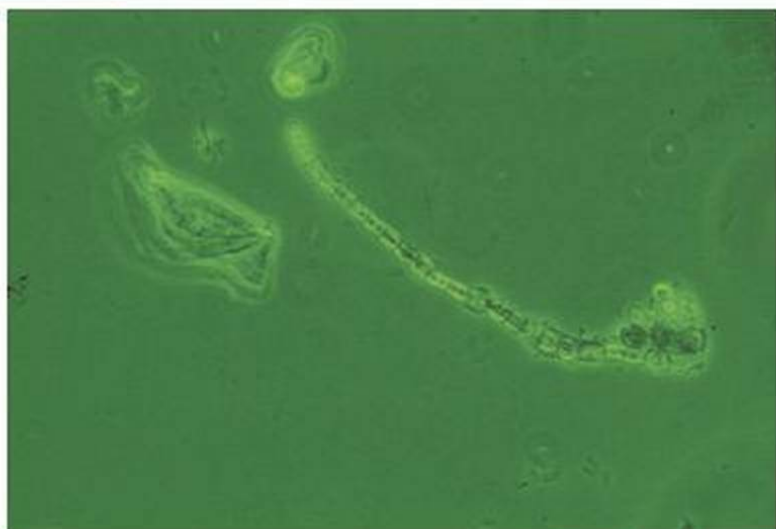
**Figura 5.41A:** Una hoja grande de células del endometrio: los límites de la célula crea un patrón de panal de abeja



**Figura 5.42:** Un puente de tejido de cicatrización post traquealorrafia divide el sistema operativo original externo en dos segmentos. Epitelio metaplásico inmaduro.



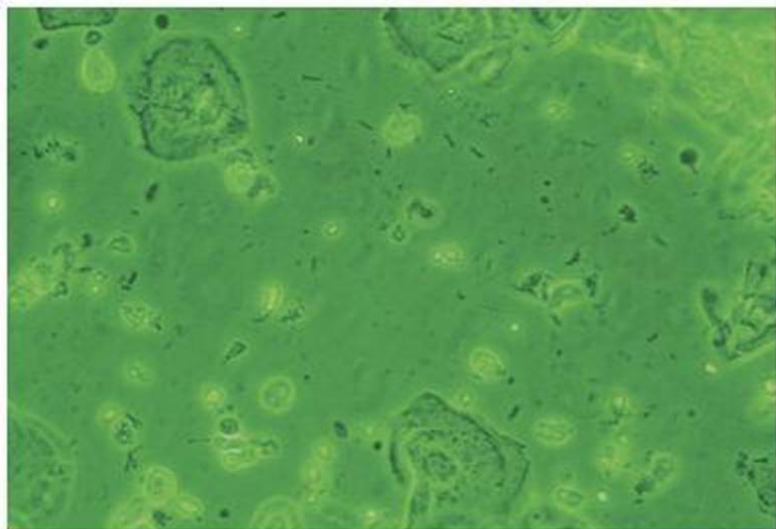
**Figura 5.42A:** Hifas fúngicas contienen alineados pequeños puntos correspondientes a las esporas de potencial.



**Figura 5.42B:** Artrospora como unidad aérea de asterooides Nocam



**Figura 5.43:** Útero Bicomio: Los dos cuellos aparecen separados por un tabique fibroso, ora exterior también puede ser visto



**Figura 5.43A:** Células de levadura en ciernes únicas. Tenga en cuenta que las esporas de hongos se vuelven progresivamente más pequeños durante la brotación

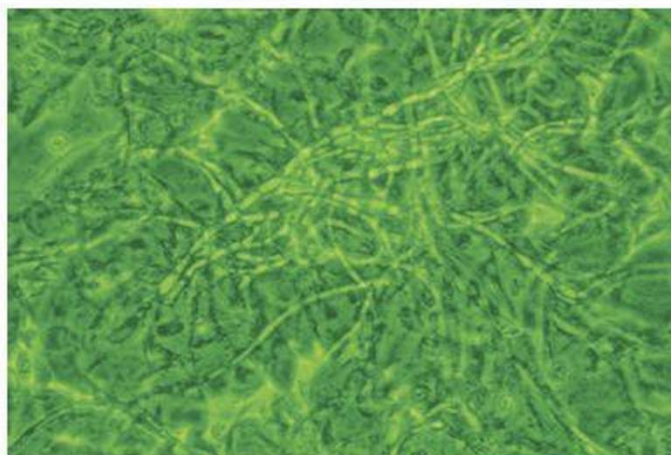


Figura 5.43B: Malla de hifas fúngicas

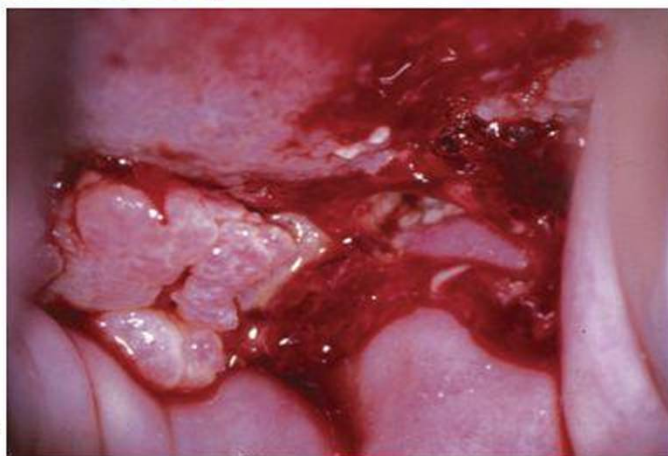


Figura 5.44: El carcinoma escamoso invasor del cuello uterino

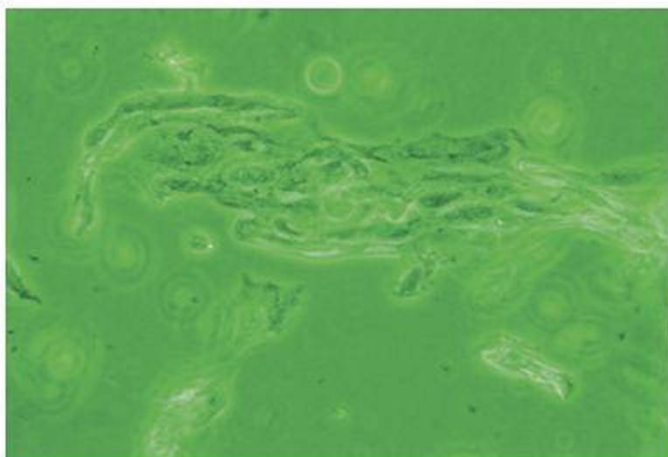


Figura 5.44A: Las células malignas de fibra mostrando anisonucleosis

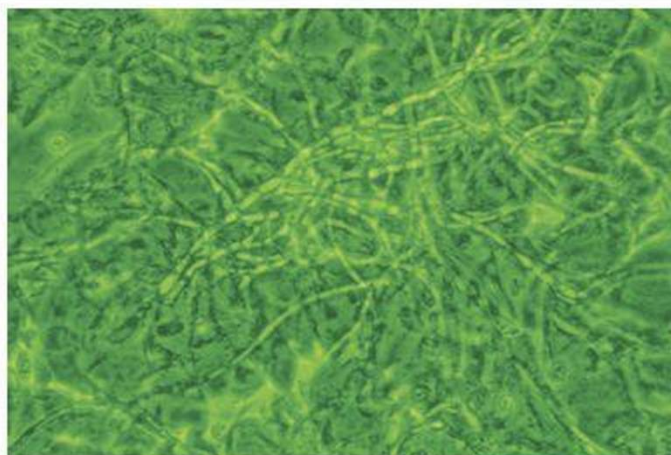


Figura 5.43B: Malla de hifas fúngicas

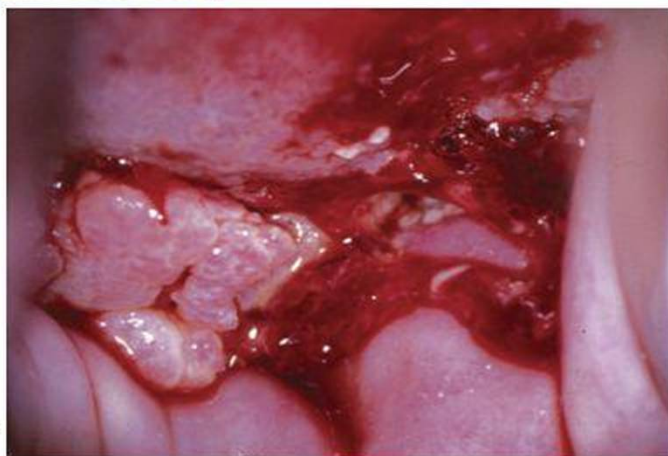


Figura 5.44: El carcinoma escamoso invasor del cuello uterino

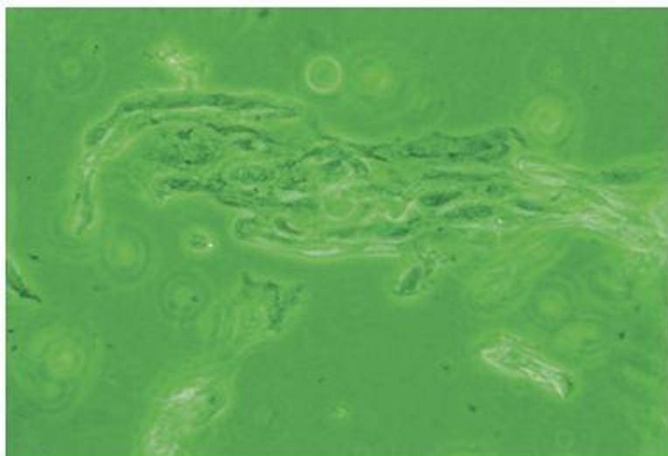


Figura 5.44A: Las células malignas de fibra mostrando anisonucleosis

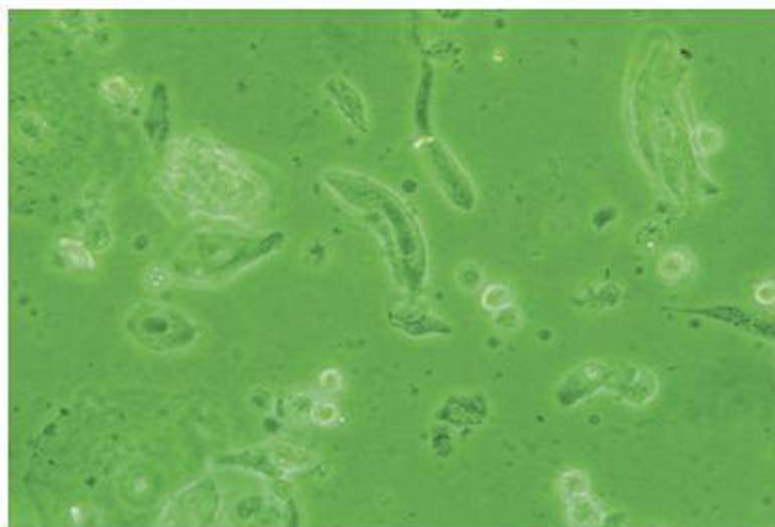


Figura 5.44B: Células Discarióticas

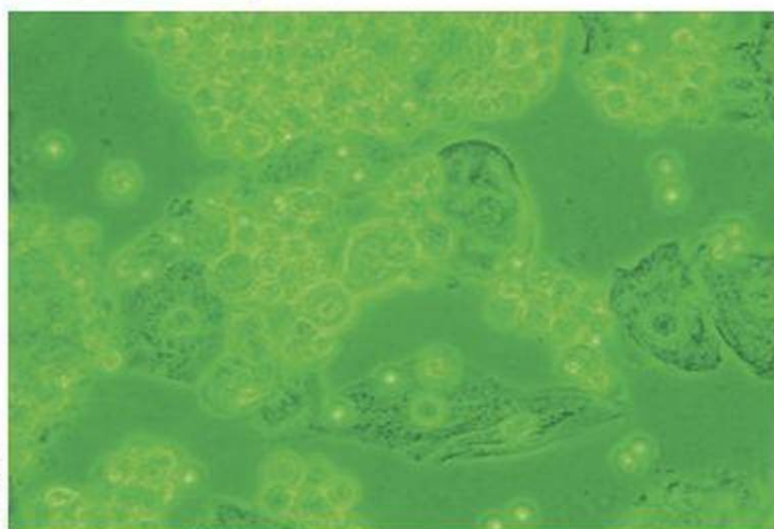


Figura 5.44C: Células altamente discarióticas; contiene dos núcleos diferentes en forma y tamaño, la célula ha fagocitado la célula más pequeña (canibalismo celular)

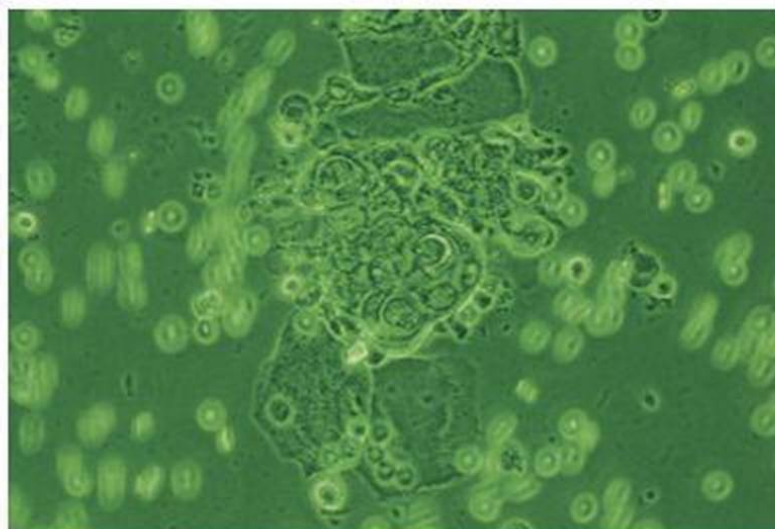


Figura 5.44D: Perla Maligna

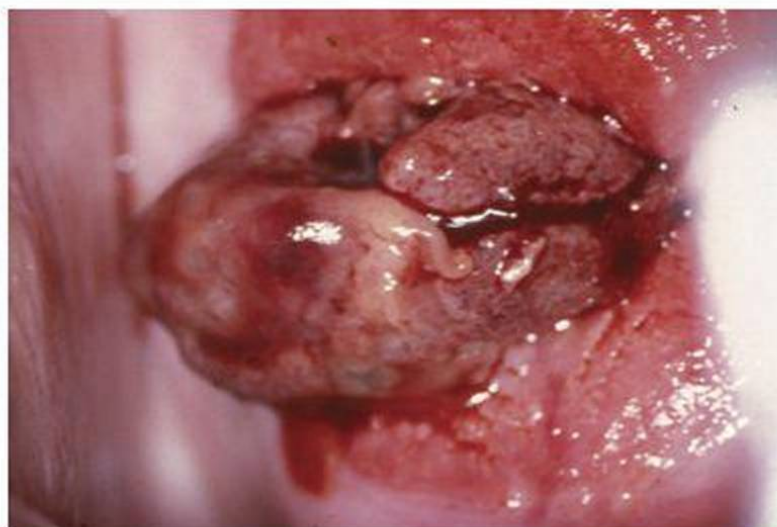


Figura 5.45: Pólipos endometriales exudado a través de orificio externo

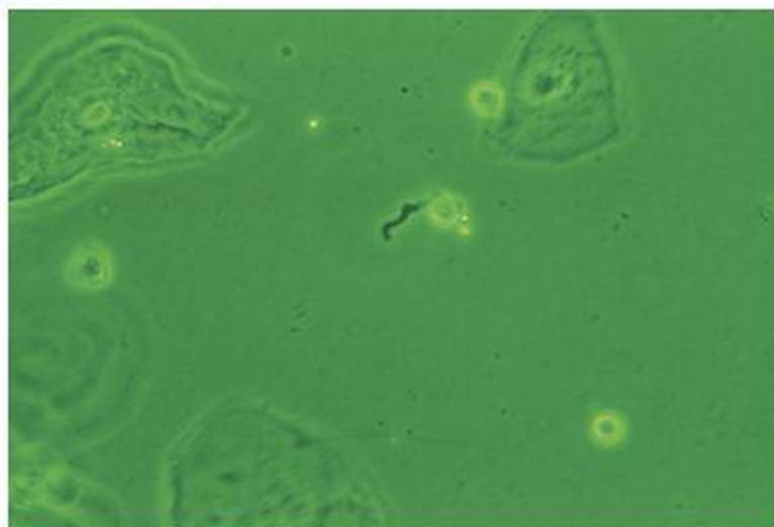


Figura 5.45A: Granulocitos mostrando un grueso proceso citoplasmático amibiano (seudópodos)

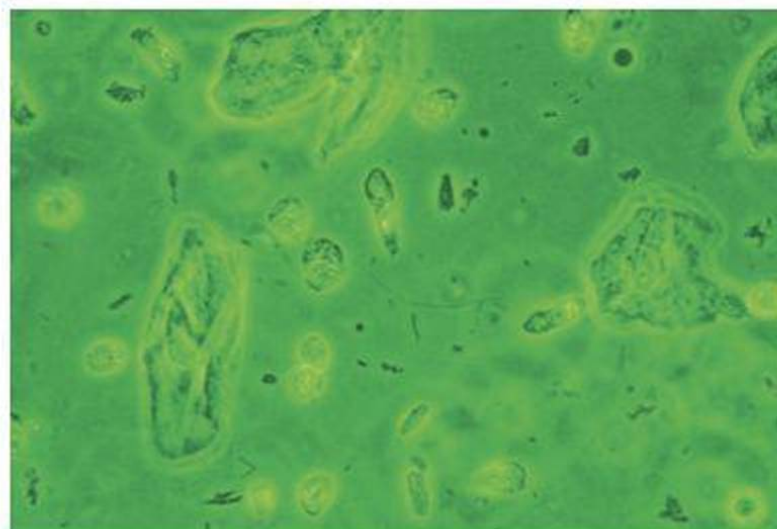
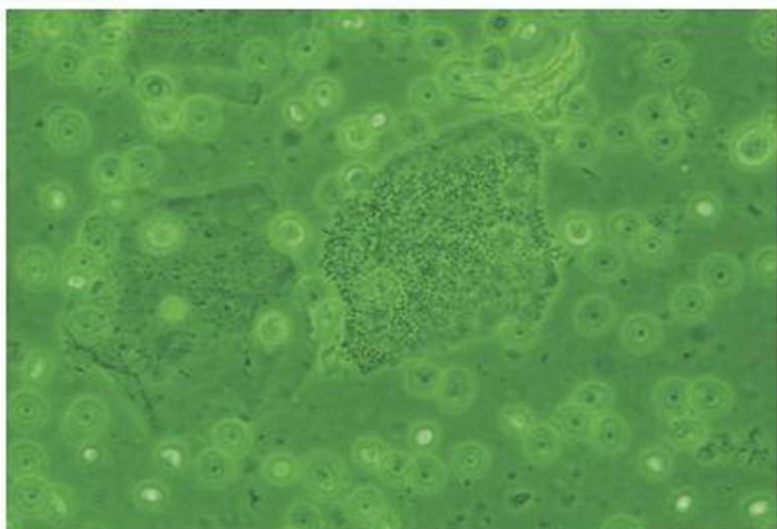
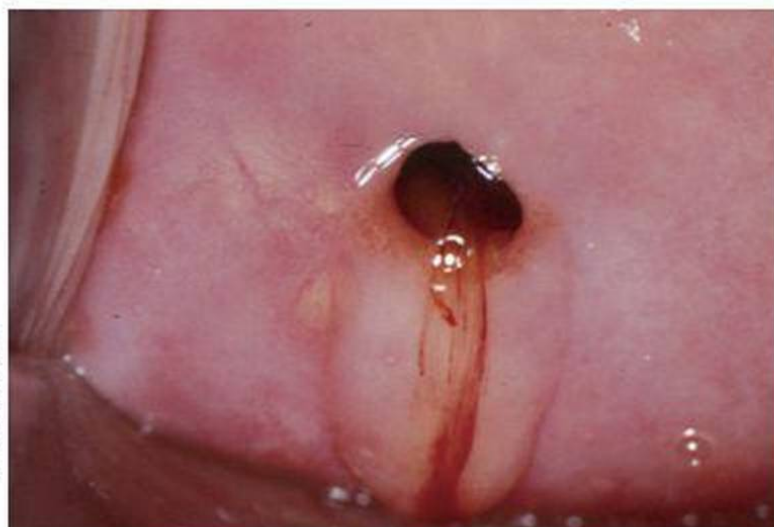


Figura 5.45B: Efusión leucocitaria: granulocitos expulsión de vesículas de exocitosis, de granulocitos ha fagocitado cuerpos extraños

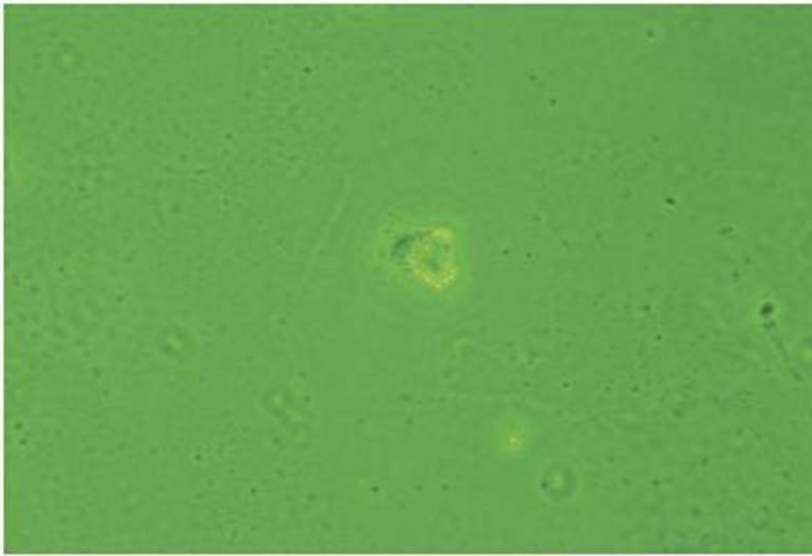


**Figura 5.45C:** Presenta una célula o Adhesión grave "coccos; fondo de glóbulos rojos

**Figura 5.46:** Sangrado a mitad del ciclo. La mucosidad transparente proveniente del canal cervical dilatado contiene sangre como consecuencia de una caída de vez en cuando de precipitación en el nivel de estrógeno entre el pico funcional del folículo maduro y la del cuerpo lúteo completamente desarrollado (mínimo "supresión de estrógenos" la menstruación)

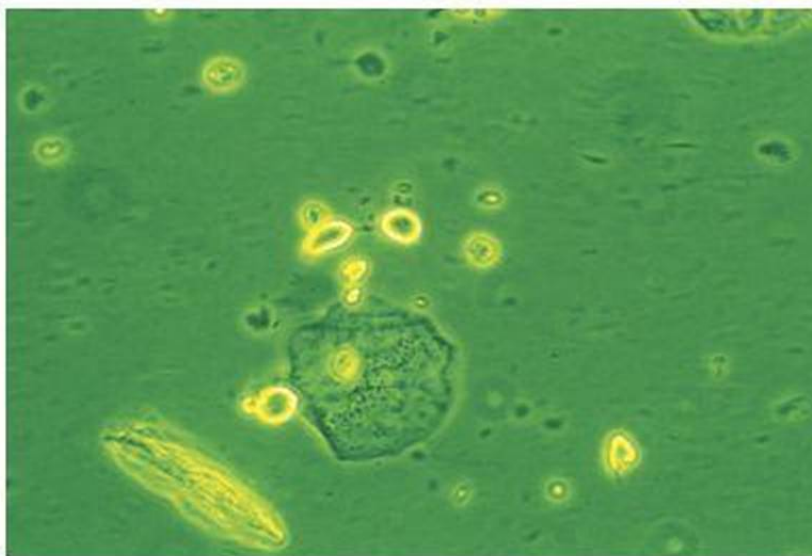


**Figura 5.46A:** Mucina columnar endocervical acumulación; eritrocitos también puede ser visto

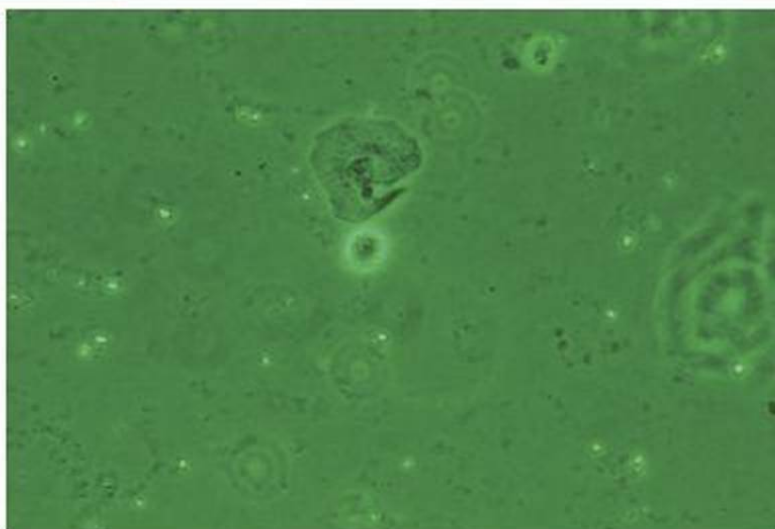


**Figura 5.46B:** Células endocervicales columnares presenta los cilios apical y vacuolas de secreción

**Figura 5.47:** Cervicitis Tricomonas: el cuello del útero supone una mancha "como la fresa", porque la apariencia de los arreglos típicos de manchas rojas en un fondo pálido



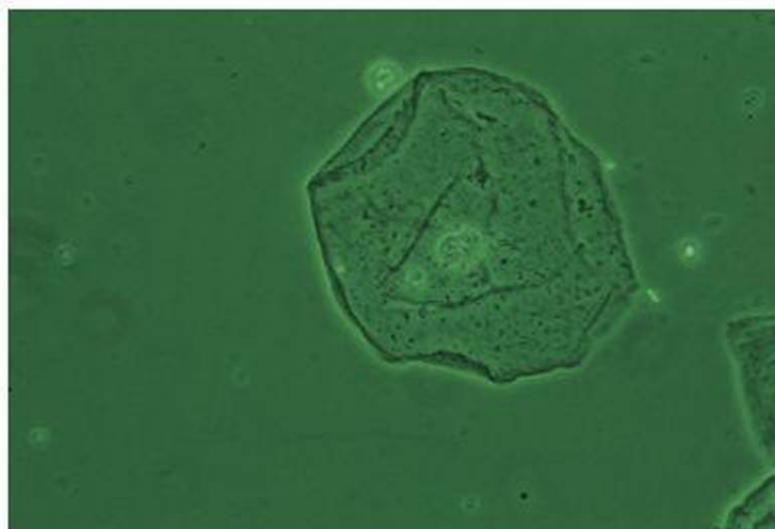
**Figura 5.47A:** Dos tricomonas se conectan por medio de sus flagelos



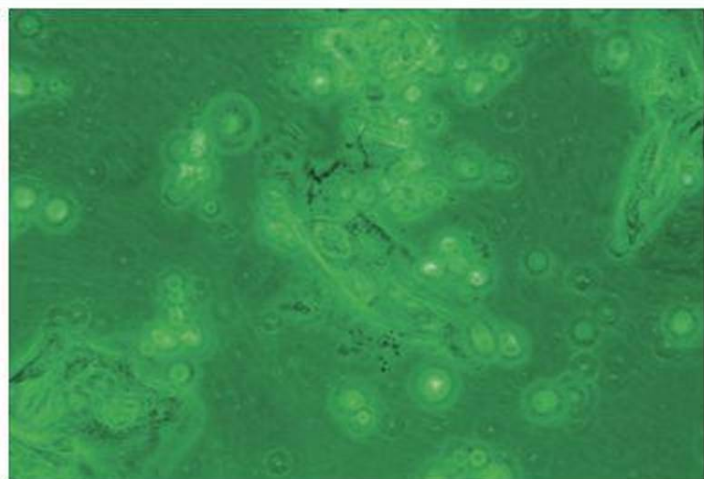
**Figura 5.47B:** Tricomona asociada con la célula escamosa en la cual se observa un túnel citoplásmico filoso (citopatía de hongos)



**Figura 5.48:** El cuello uterino muestra una isla extensa de epitelio columnar delimitada por un escamoso de nuevo desarrollo unión de columnas, el epitelio columnar nativo también es visto. Biopsia por escisión y de la patología resultante de acetoblanca área con patrón de mosaico

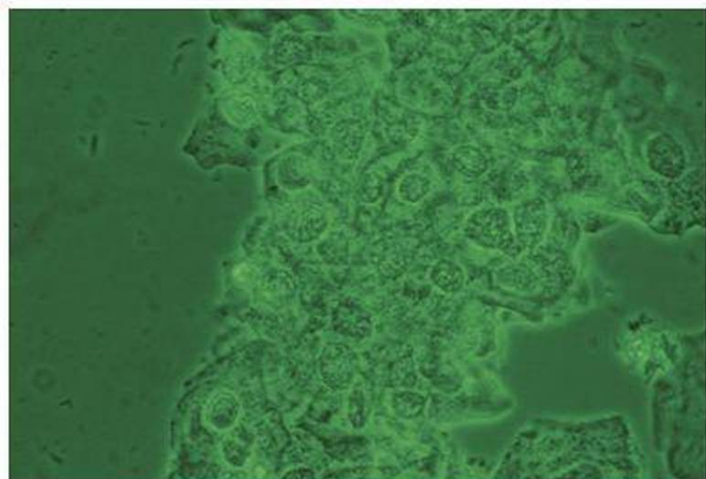


**Figura 5.48A:** La célula contiene un núcleo de división y altamente queratinizada bordes citoplásmicos

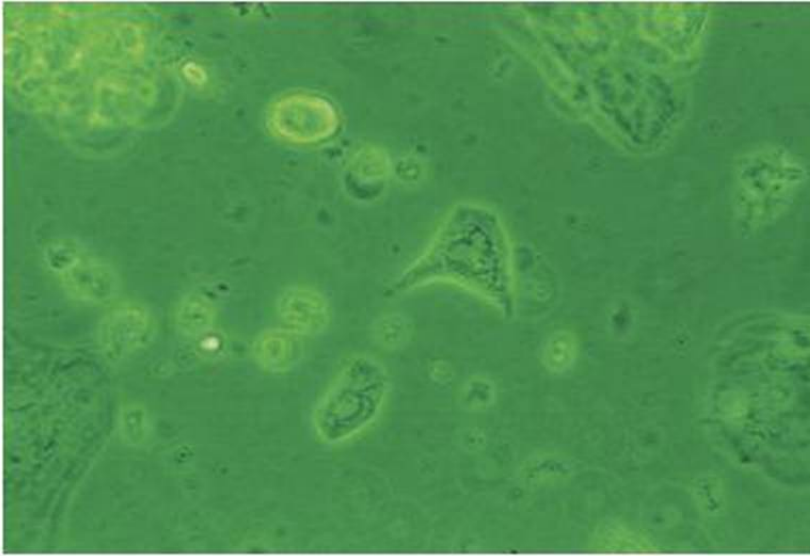


**Figura 5.48B:** Coilocito muestra un aumento de nuclear: relación citoplasmática

**Figura 5.49:** Tras la cicatrización biopsia de cono para NIC III. El colpofotógrafo muestra un resultado anormal en el epitelio metaplásico inmaduro. Las biopsias por escisión de las lesiones acetoblanco micropapilar reveló lesiones del VPH micropapilar asociados con NIC II.

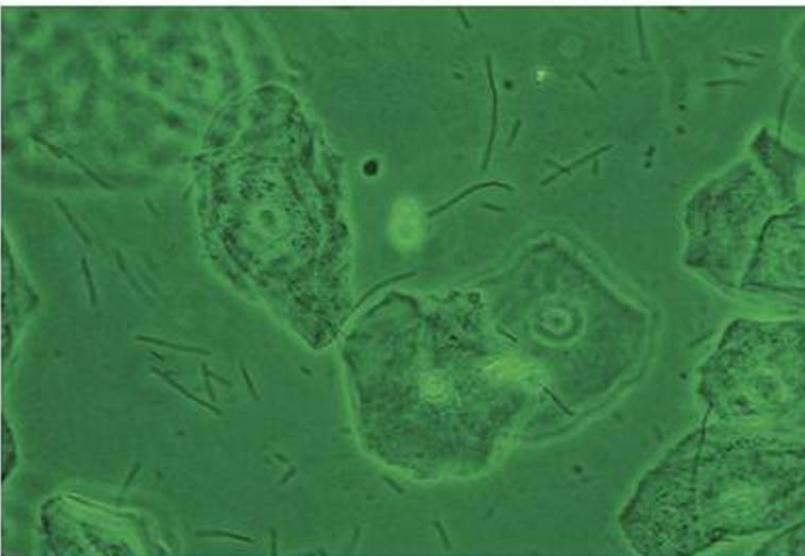


**Figura 5.49A:** Capa de células que muestran anisonucleosis discariótica y multinucleación

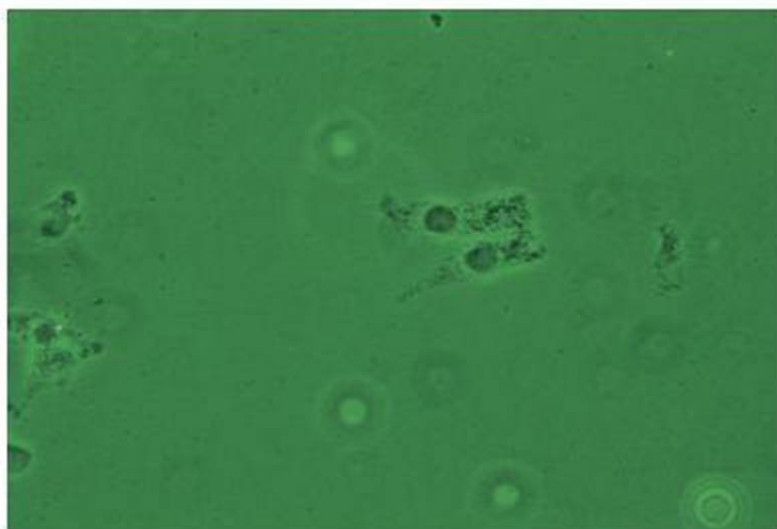


**Figura 5.49B:** Núcleo de célula discariótica con una sangría de un corte claro en nucleoplasma

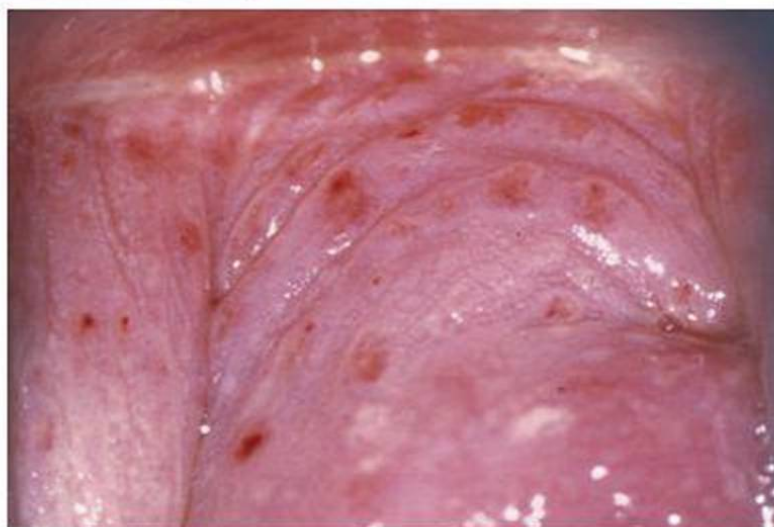
**Figura 5.50:** Proceso metastásico escamoso en diferentes etapas de maduración: en el epitelio columnar nativo existe en asociación con tejido metastásico desarrollado recientemente y que contiene aperturas glandulares con acetoblanco



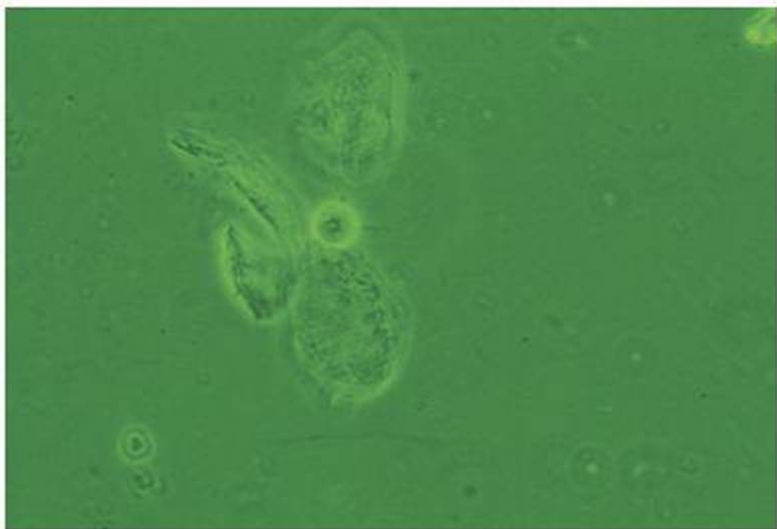
**Figura 5.50A:** Ciernas de células de levaduras grandes



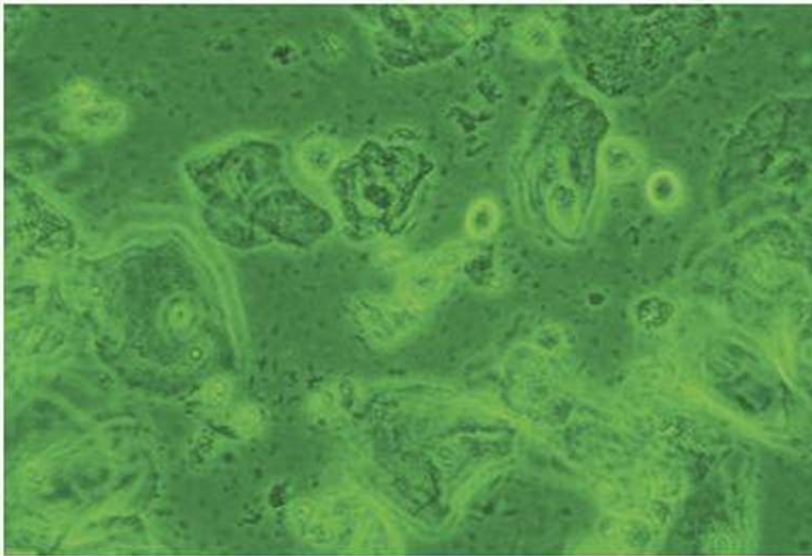
**Figura 5.50B:** Aunque sólo había Lactobilli y esporas fúngicas en el frotis vaginal, el raspado endocervical reveló la presencia de una fuerte adhesión de bacilos pleomórficos morfotipo Gardnerella a las células endocervicales columnar.



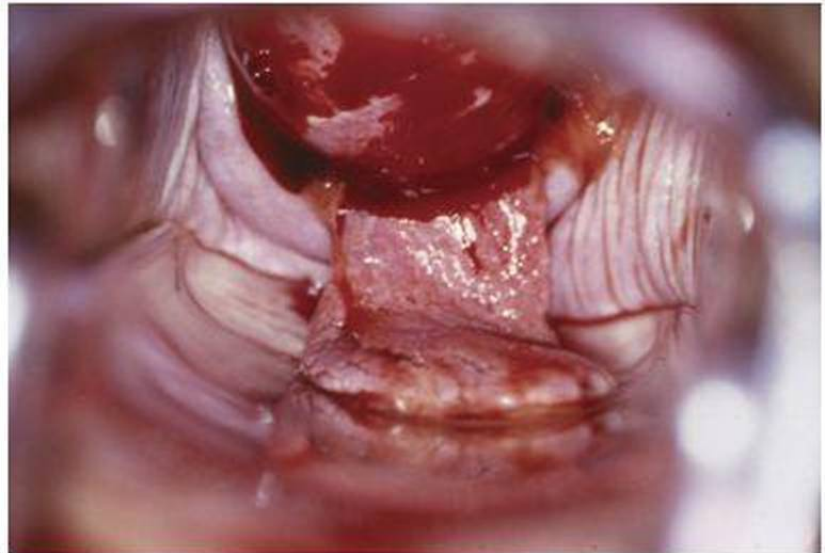
**Figura 5.51:** Infección tricomonal e IVPH subclínico: cérvix fornix anterior y paredes vaginales fueron intercaladas por áreas rojas y acetoblanco (puntilleo blanco).



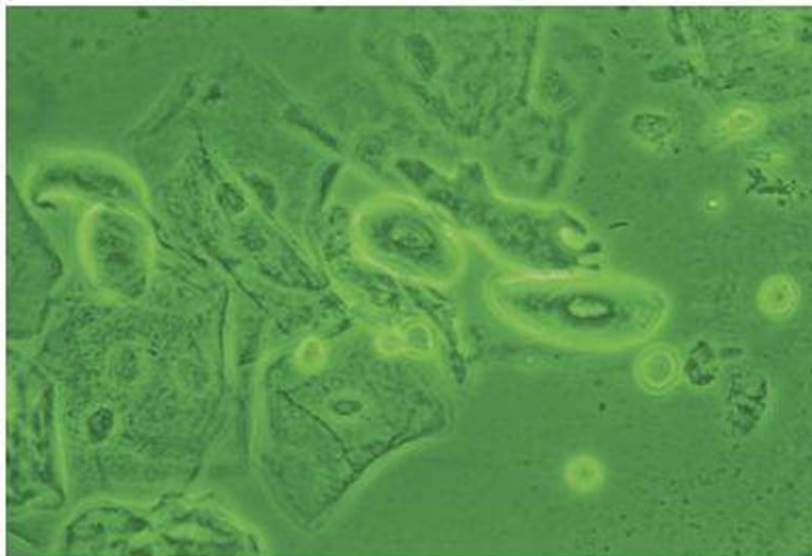
**Figura 5.51A:** Flagela anterior de tricomonas.



**Figura 5.51B:** Una de las dos tricomonas vistas en el campo señaló una flagela anterior, el coilocito contiene un núcleo oscuro para la aglutinación de cromatina, blastospora fúngica pequeña (*Torulopsis glabrata*) y fondo de bacilo pleomórfico morfotipo *Gardnerella*



**Figura 5.52:** Fibroide submucoide y pólipo endocervical dilatado en el canal cérvix.



**Figura 5.52A:** Célula en forma de araña metastásica inmadura asociada con células para basales metastásicas inmaduras.

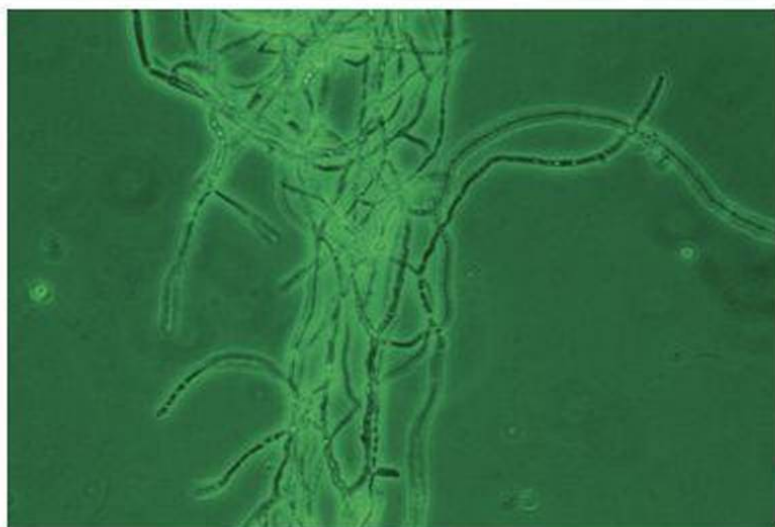


Figura 5.52B: Ramificación de hifas fúngicas.

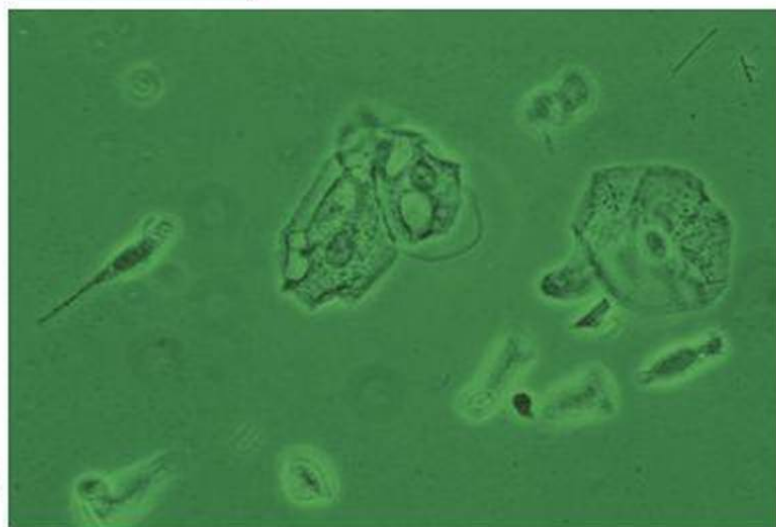


Figura 5.52C: Se observan vacuolas citoplásmicas delimitadas (citopatía fúngica) y células columnares endocervicales.



Figura 5.53: Lesión acetoblanca con mosaico secundario; lesiones satélites y epitelio metastásico recién desarrollado. La biopsia excisional demostró que era epitelio VPH NIC II.

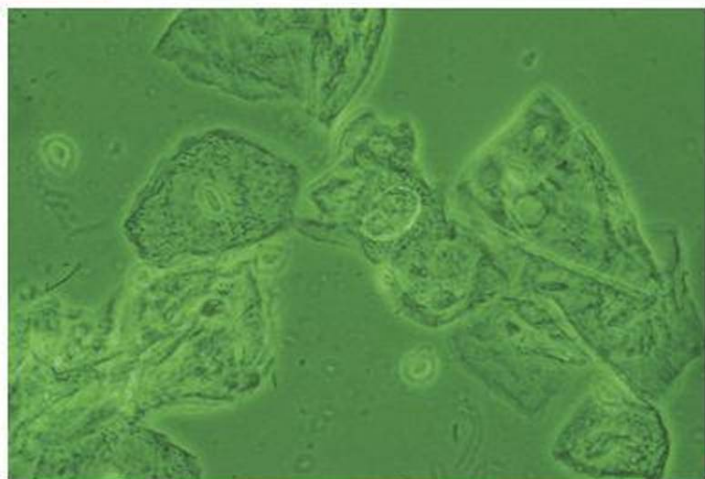


Figura 5.53A: Célula discariótica.

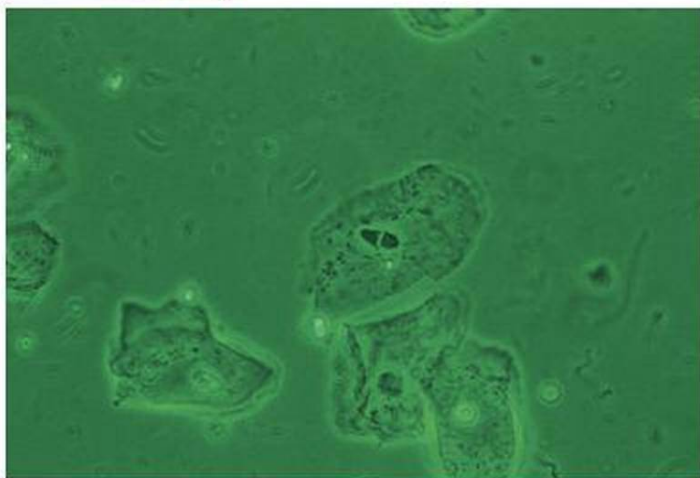
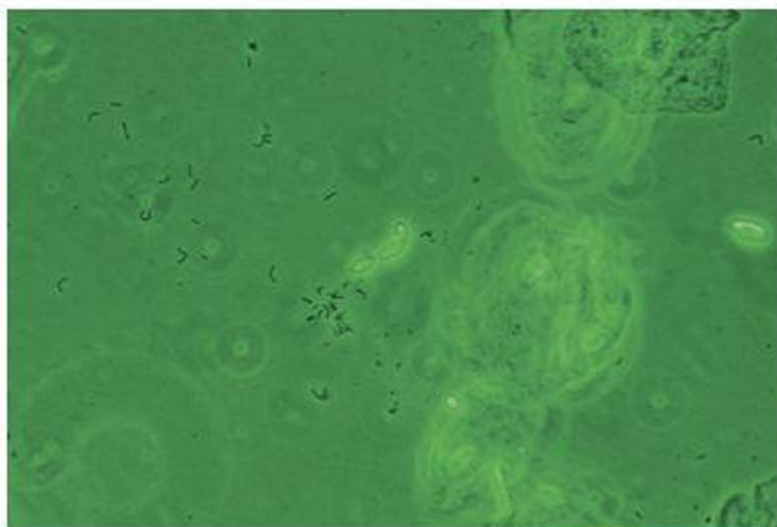


Figura 5.53B: Fragmentación del núcleos hipercrómicos (kariorexis).

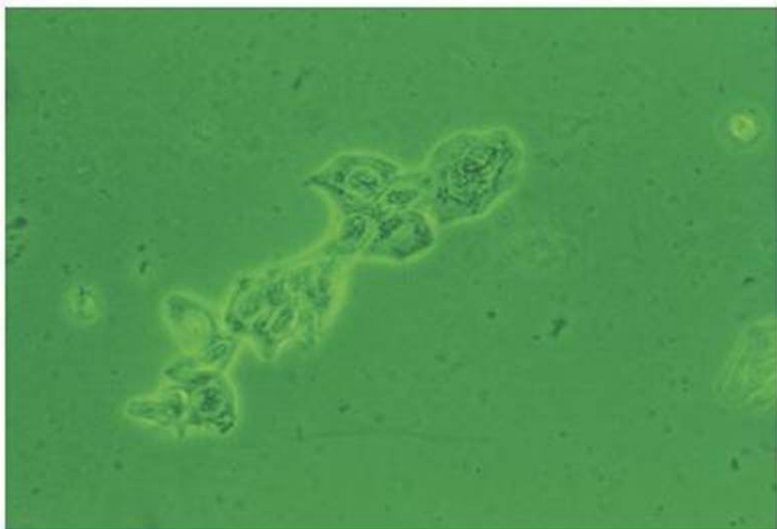
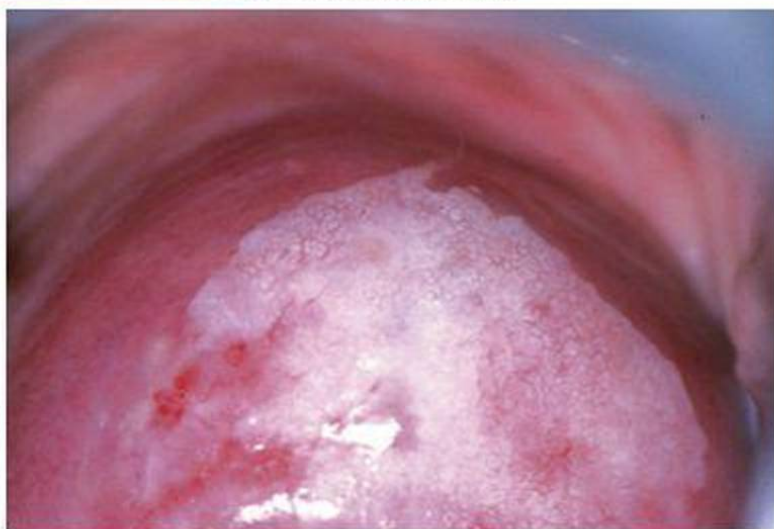


Figura 5.54: Himen septado.

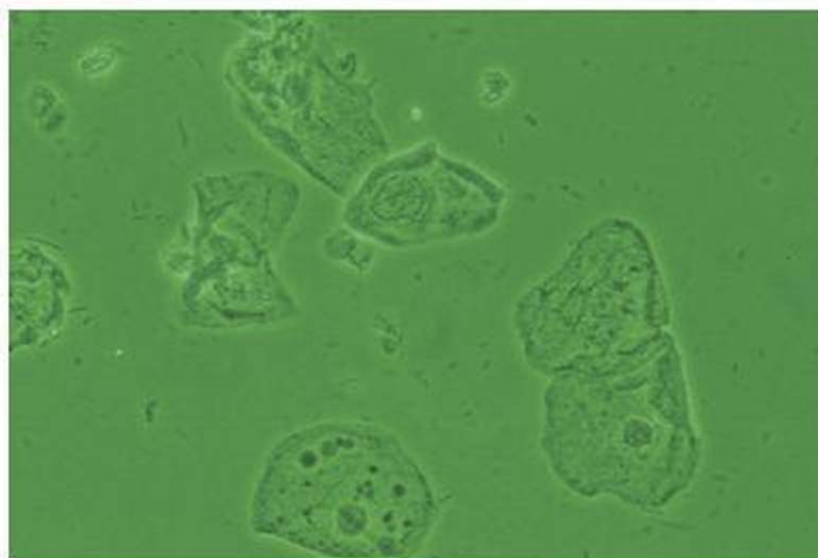


**Figura 5.54A:** Ciertas esporas alargadas. Medio de cultivo apropiado demostró que eran blastoconidia de *Candida pseudotropicalis*; las células fúngicas se disocian fácilmente de la levadura de las seudohifas, tendiendo a estar en forma paralela.

**Figura 5.55:** Epitelio acetoblancos con patrón mosaico que existe en asociación con el epitelio acetoblancos intenso. Las biopsias excisionales demostraron un condiloma plano mientras que la lesión gruesa demostró estar compuesta por epitelio VPH/NIC II.

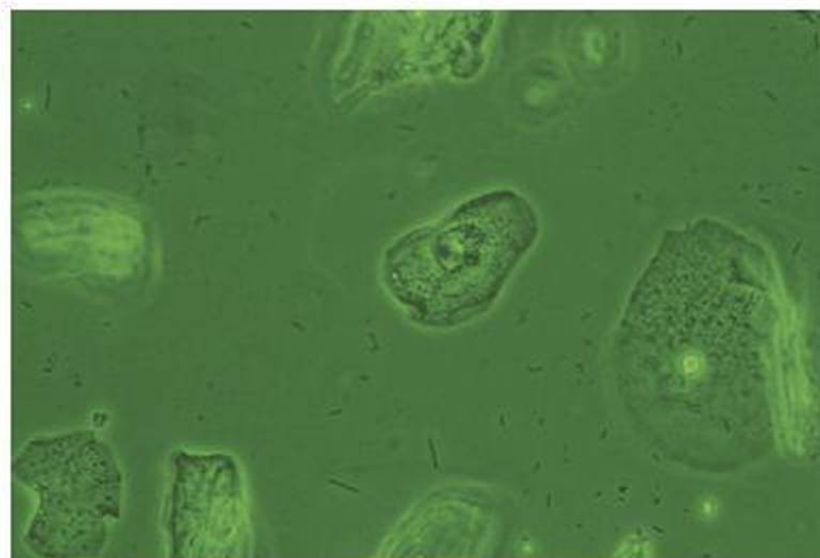
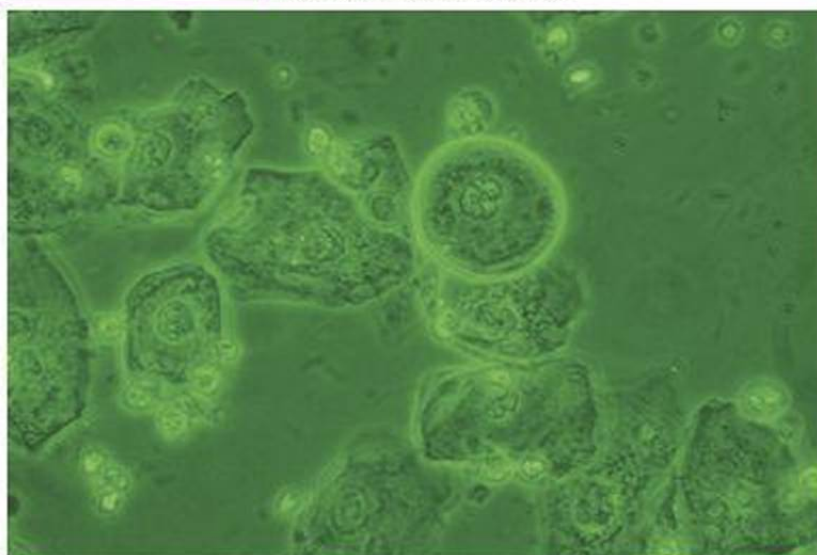


**Figura 5.55A:** Relación nuclear: citoplásmica aumentada en presencia de dos núcleos agrandados.



**Figura 5.55B:** Célula discariótica que exhibe un núcleo agrandado y un borde cortante entre el esoplasma oscuro y el área endoplásmica clara, típica de células metastásicas en maduración.

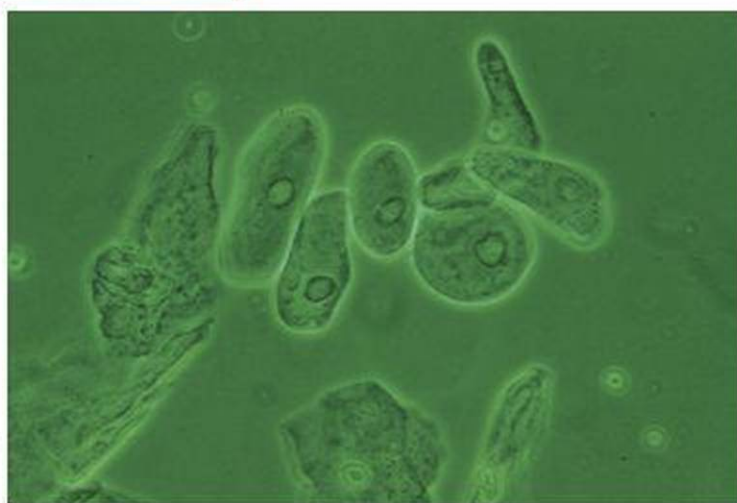
**Figura 5.55C:** En el mismo frotis, se ve un coilocito asociado a una célula señalando una muesca en la membrana nuclear.



**Figura 5.55D:** Núcleo de célula discariótica con grupo irregular de cromatina y áreas claras e irregulares; necrosis coagulante nuclear con cambios degenerativos.



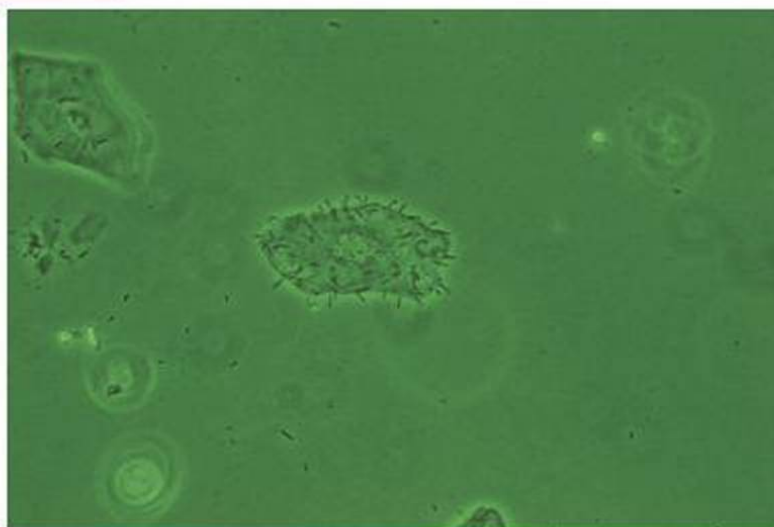
**Figura 5.56:** Exudado de pólipo congestionado a través del canal cervical.



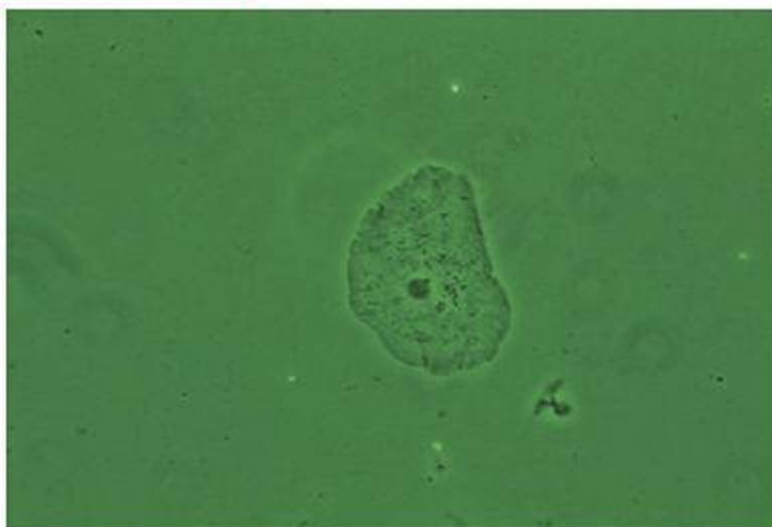
**Figura 5.56A:** Células metastásicas mayores que las células parabasales inmaduras y más pequeñas que las prematuras.



**Figura 5.57:** Queratosis (leucoplasia) epitelio blanco elevado con superficie irregular, observado antes de la aplicación de ácido acético, recubre el epitelio normal; epitelio columnar normal.



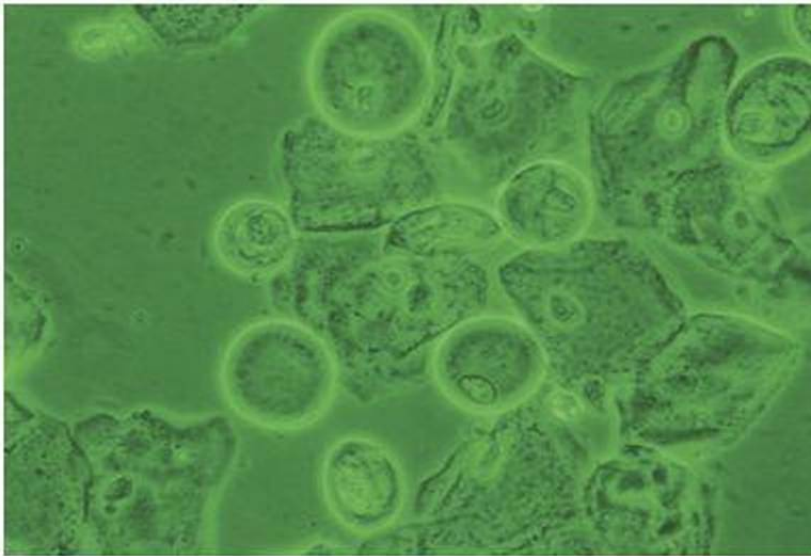
**Figura 5.57A:** Hiperqueratosis. Bacilos cortos y regordetes son vistos adheridos a una célula queratinizada con sombra nuclear.



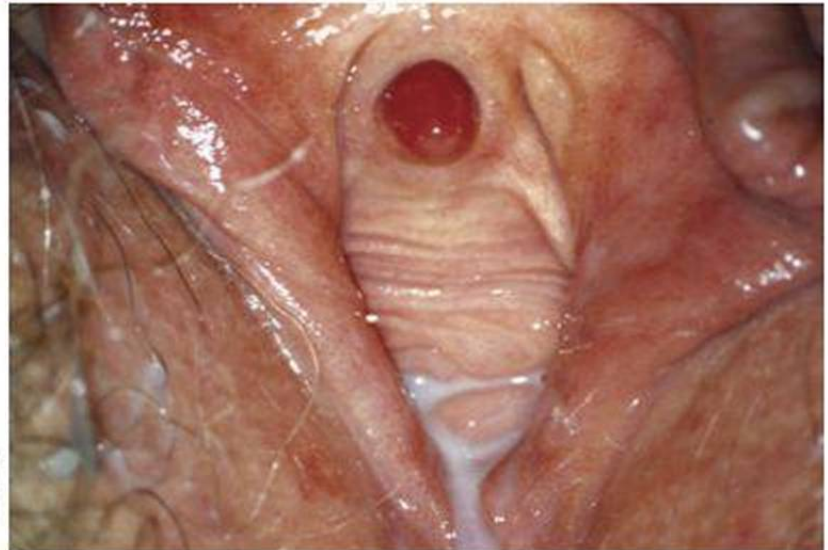
**Figura 5.57B:** Proceso temprano de paraqueratosis: la célula muestra una queratinización de su borde citoplásmico, necrosis coagulante del núcleo con cromatina difusa y adhesión de bacteria morfotipo diplococo.



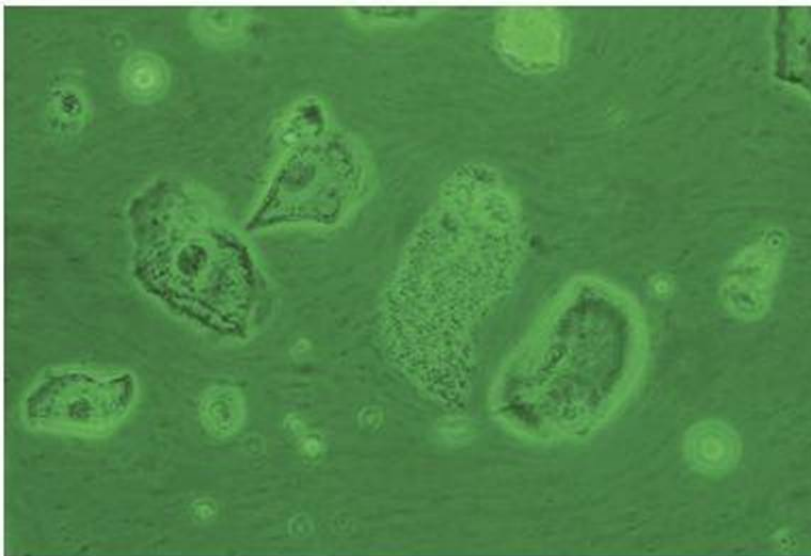
**Figura 5.58:** Pólipo doloroso y congestivo de granulomas post episiorrafia en una púérpera.



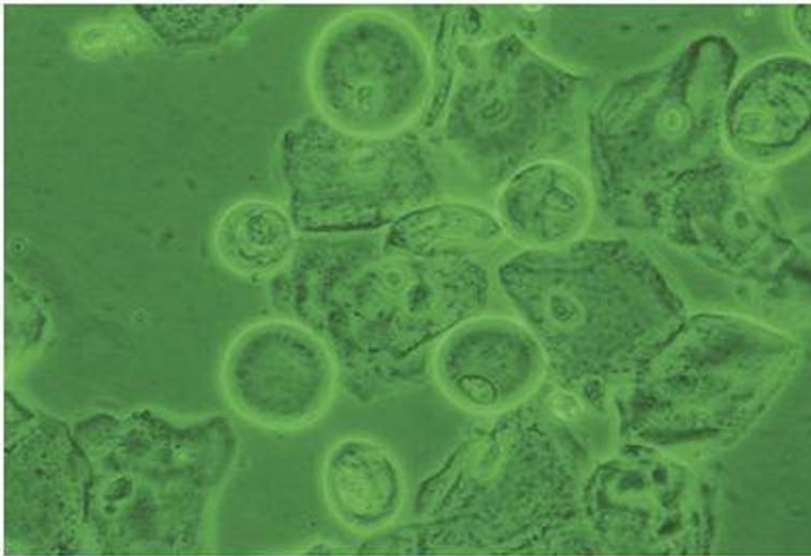
**Figura 5.58A:** Fase avanzada de puerperio: células parabasales asociadas con células intermedias.



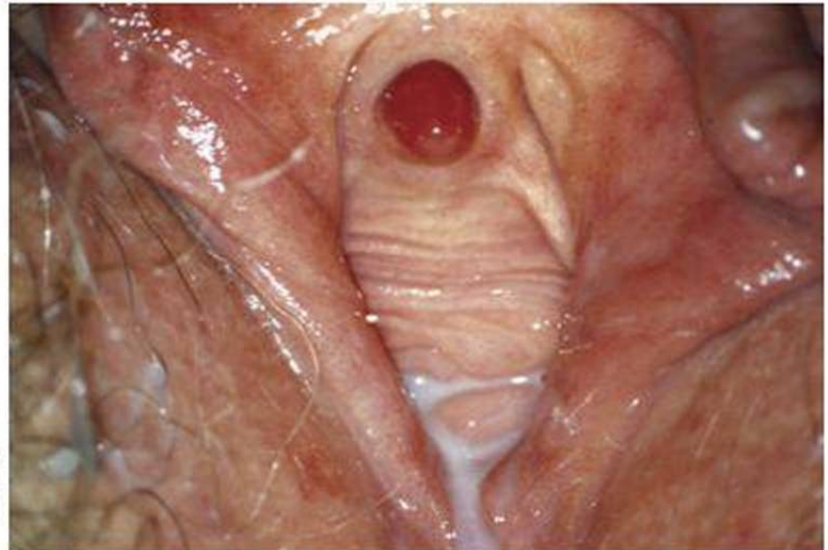
**Figura 5.59:** Cambios atróficos de genitales externos en una mujer post-menopausia: caránculo uretral, flujo vaginal blanco, profuso y homogéneo que sale del introito vaginal.



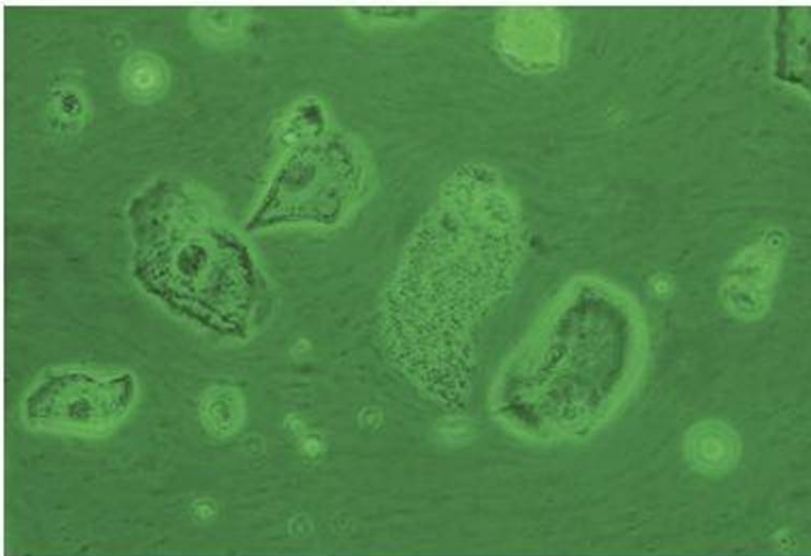
**Figura 5.59A:** Frotis intermedio (androgénico) en post-menopausia: una célula clave está asociada con células intermedias pequeñas libres de adhesión de bacilos pleomórficos morfotipo Gardnerella.



**Figura 5.58A:** Fase avanzada de puerperio: células parabasales asociadas con células intermedias.



**Figura 5.59:** Cambios atróficos de genitales externos en una mujer post-menopausia: caránculo uretral, flujo vaginal blanco, profuso y homogéneo que sale del introito vaginal.

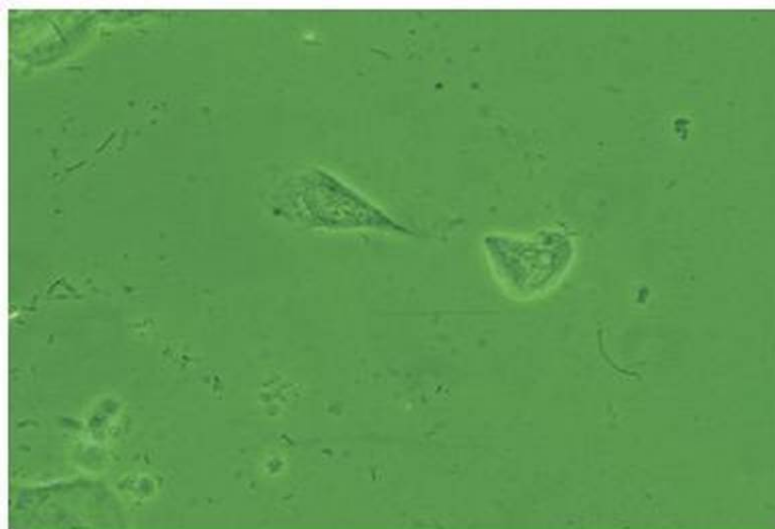
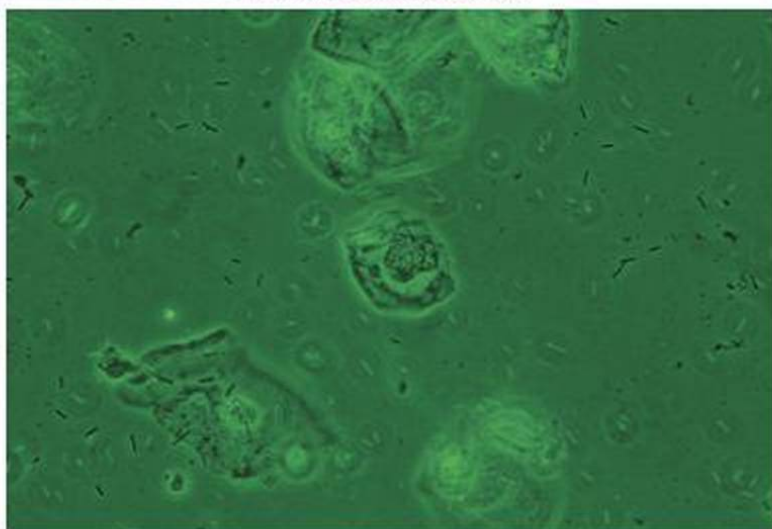


**Figura 5.59A:** Frotis intermedio (androgénico) en post-menopausia: una célula clave está asociada con células intermedias pequeñas libres de adhesión de bacilos pleomórficos morfotipo Gardnerella.

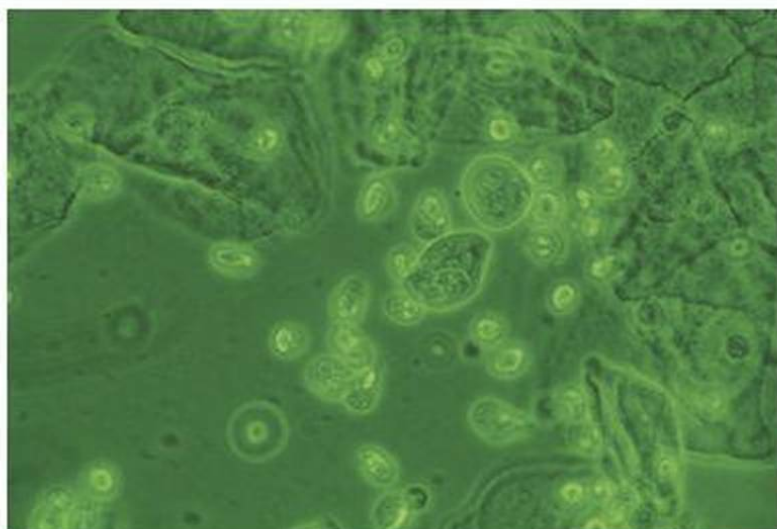


**Figura 5.60:** Diferentes etapas del proceso metastásico: el epitelio columnar original existe en asociación con el epitelio metastásico inmaduro, las islas del epitelio colmenar, epitelio acetoblanco con patrón mosaico y epitelio acetoblanco grueso.

**Figura 5.60A:** Coilocito discariótico que contiene dos núcleos que alteran la relación nuclear: citoplásmico. El núcleo posterior señala angulosidades y grupos de cromatina con bordes puntiagudos.

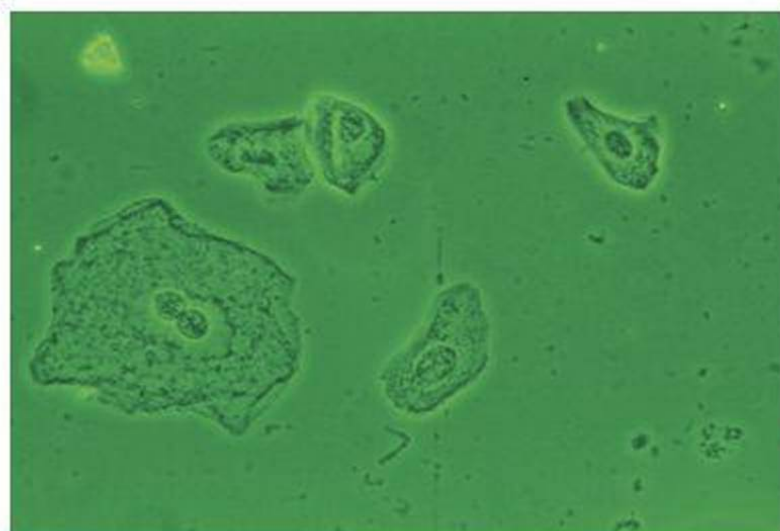


**Figura 5.60B:** Se observan dos células discarióticas, en el campo microscópico.

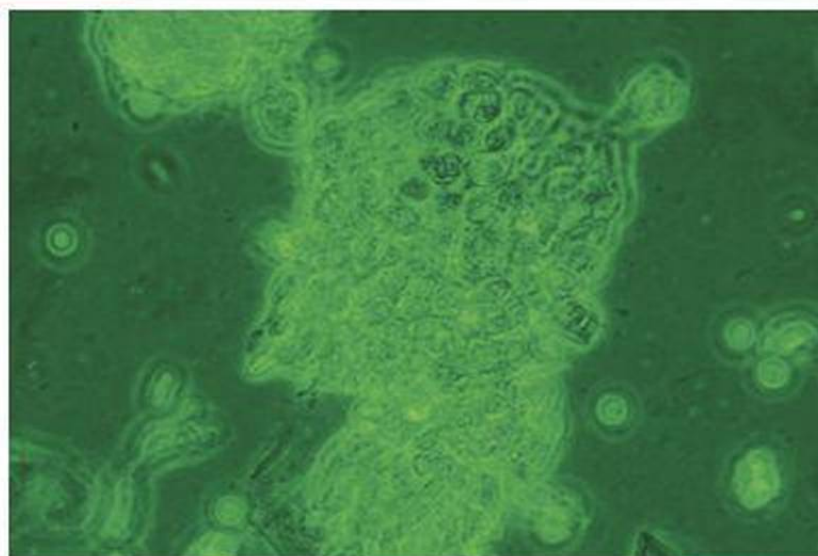


**Figura 5.60C:** Células discarióticas en las membranas nucleares.

**Figura 5.61:** Mosaico regular fino sobre el cérvix y fornix anterior de un epitelio VPH sin cambio de célula discariótica.

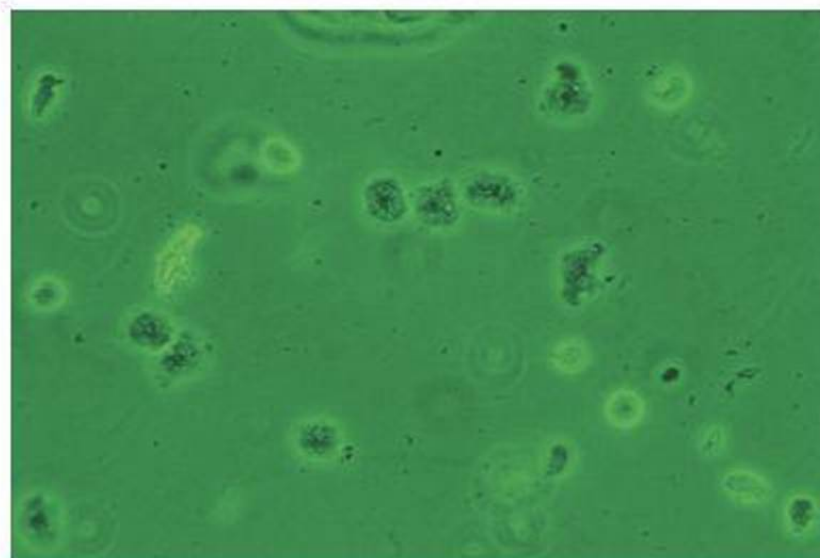
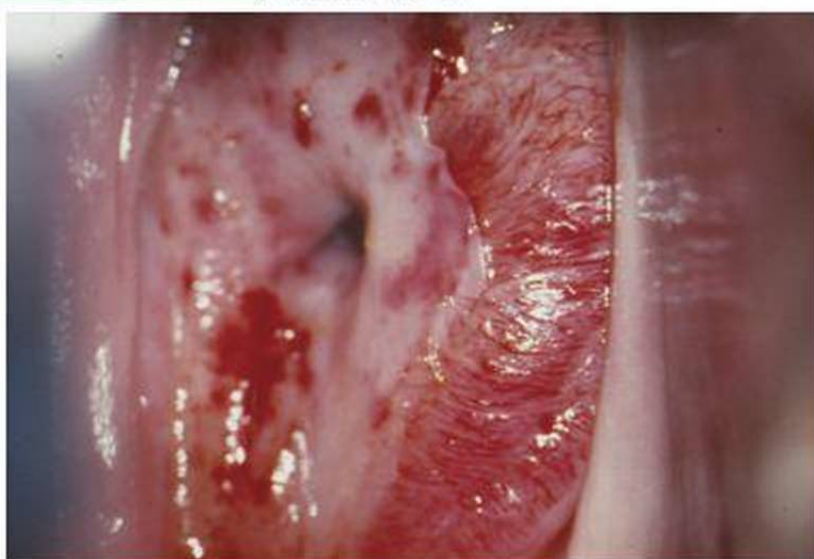


**Figura 5.61A:** Este campo microscópico señala diferentes hallazgos histológicos de infección VPH: collicito, núcleo oscuro para aglutinación de cromatina y binucleación rodeada de citoplasma claro.



**Figura 5.61B:** Racimo de células endocervicales que contiene un colocito asociado a un núcleo, con irregularidades de la membrana nuclear y distribución de la cromatina anormal.

**Figura 5.62:** Cérvix parcialmente desnudo mientras es aplicado ácido acético debido a cohesión intercelular disminuida por inflamación.



**Figura 5.62A:** Granulocitos activos se ven más grande y oscuros que los inactivos, debido a las sustancias fagocitadas.

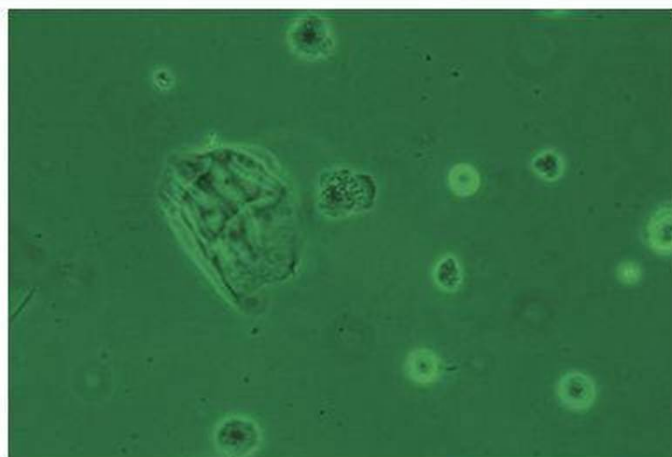


Figura 5.62B: Cocos fagocitados dentro del granulocito

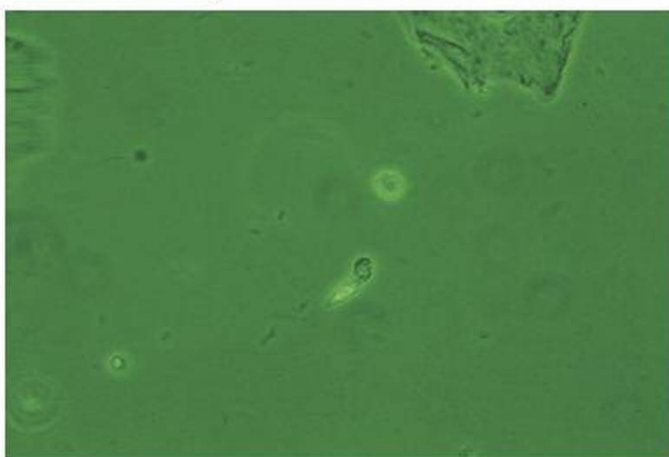


Figura 5.62C: Granulocito expulsando una vesícula de exocitosis.

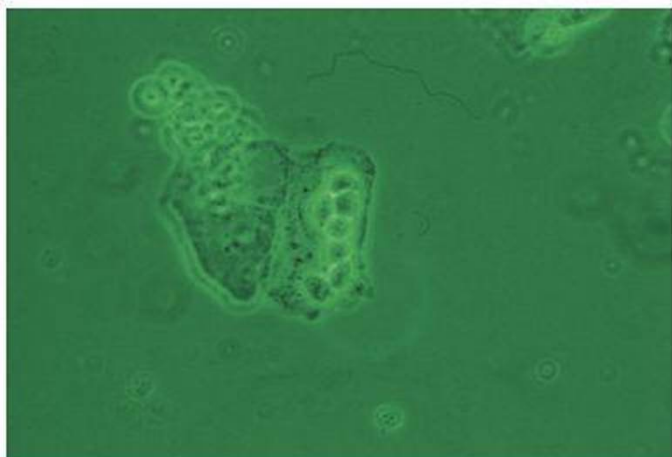
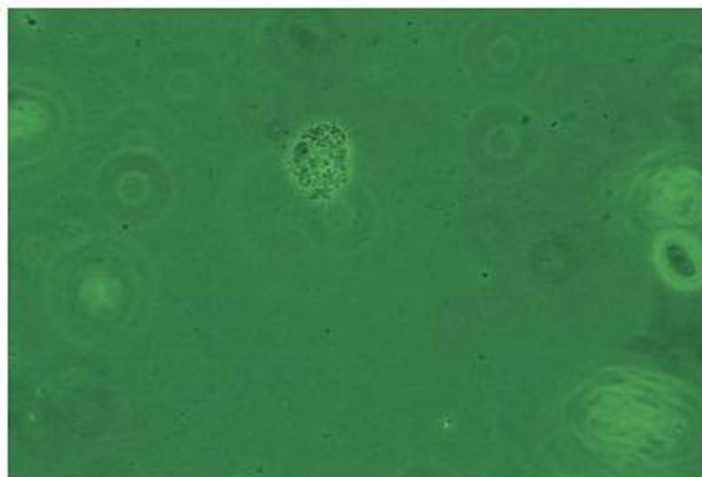
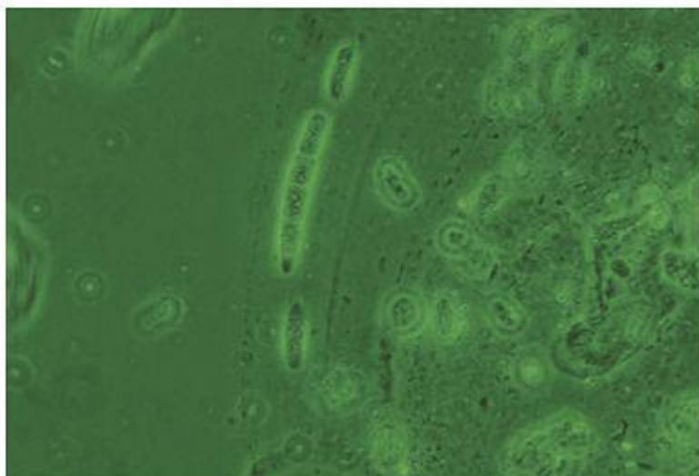


Figura 5.62D: Invasión leucocítica del citoplasma



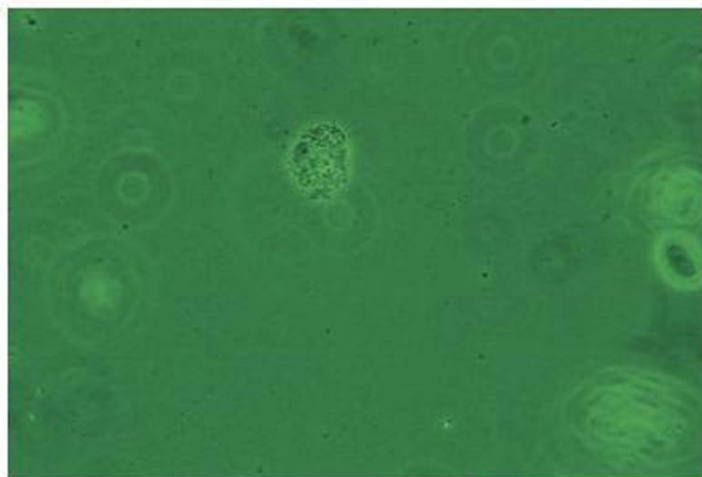
**Figura 5.62E:** Leucocitos en filas y en contacto.



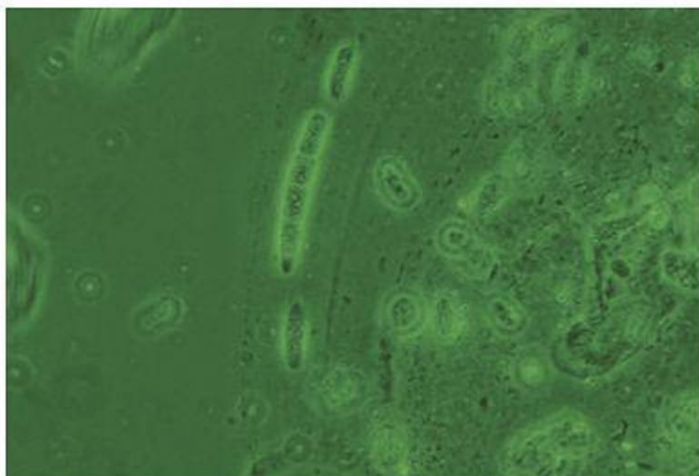
**Figura 5.62F:** Lisis del macrófago y liberación de fagolisosomas.



**Figura 5.63:** Adenocarcinoma papilar. Esta lesión se puede malinterpretar por ectopia cervical hipertrófica. Al examen, el cérvix está inflamado y tiene apariencia de coliflor.



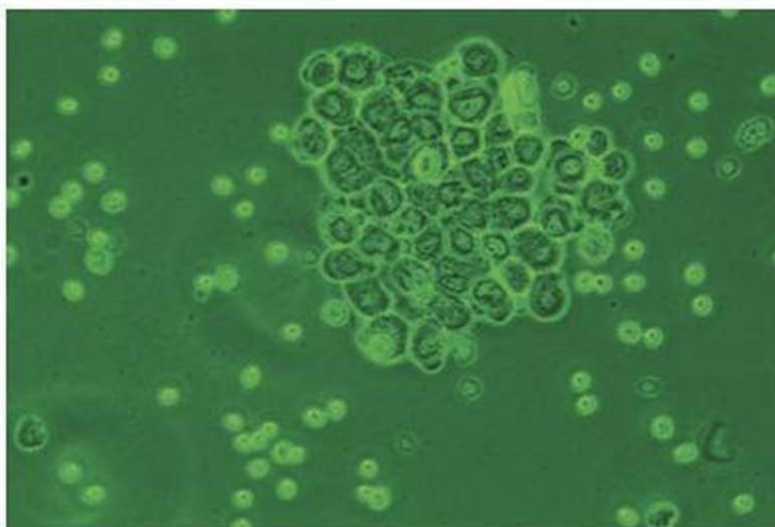
**Figura 5.62E:** Leucocitos en filas y en contacto.



**Figura 5.62F:** Lisis del macrófago y liberación de fagolisosomas.

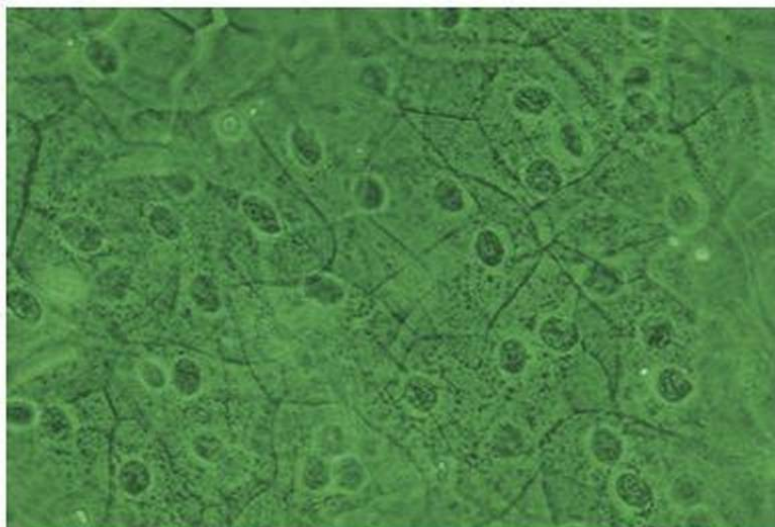


**Figura 5.63:** Adenocarcinoma papilar. Esta lesión se puede malinterpretar por ectopia cervical hipertrófica. Al examen, el cérvix está inflamado y tiene apariencia de colíflor.

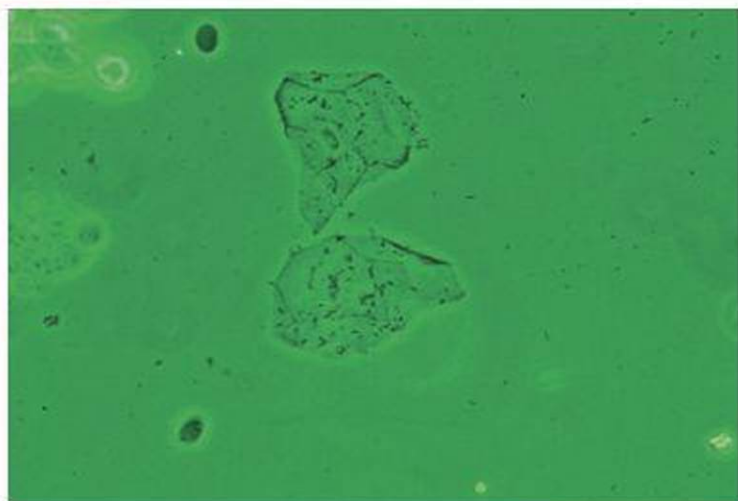


**Figura 5.63A:** Láminas de células glandulares discarióticas o columnares como núcleos excéntricos.

**Figura 5.64:** Epitelio columnar original rodeado de un área extensa de epitelio acetoblanco. A pesar de la característica coloscópica anormal, las biopsias excisionales y la patología resultante de un epitelio acetoblanco grueso con patrones mosaico y puntilleo revelaron un epitelio de células acantóticas e hiperqueratosis.



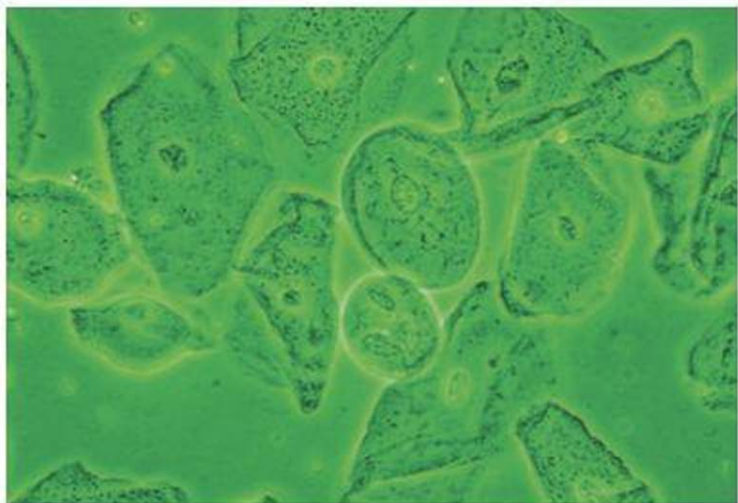
**Figura 5.64A:** Racimo apretado de epitelio de célula espinosa acantica.



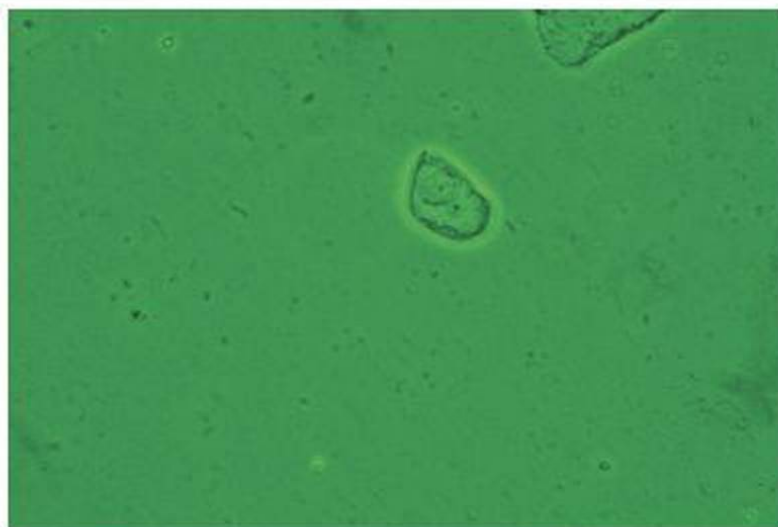
**Figura 5.64B:** Hiperqueratois: célula de citoplasma altamente queratinizada sin núcleo con una adhesión difusa de bacilos pleomórficos.



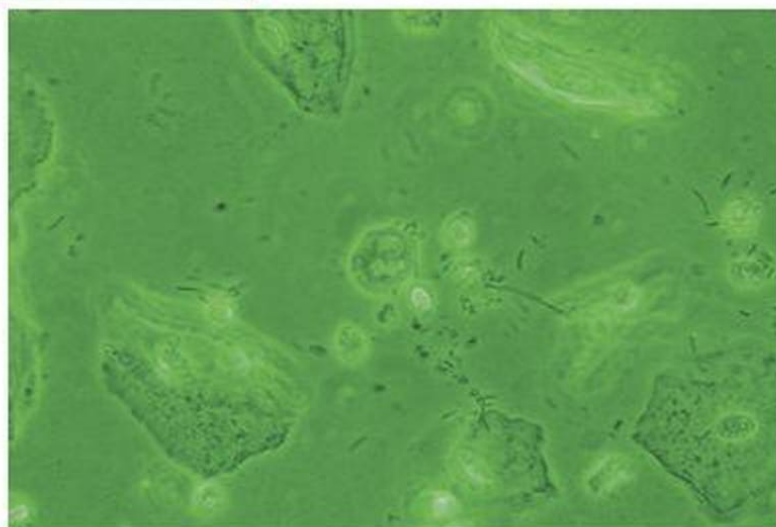
**Figura 5.65:** Epitelio acetoblanco grueso asociado con quiste hemorrágico.



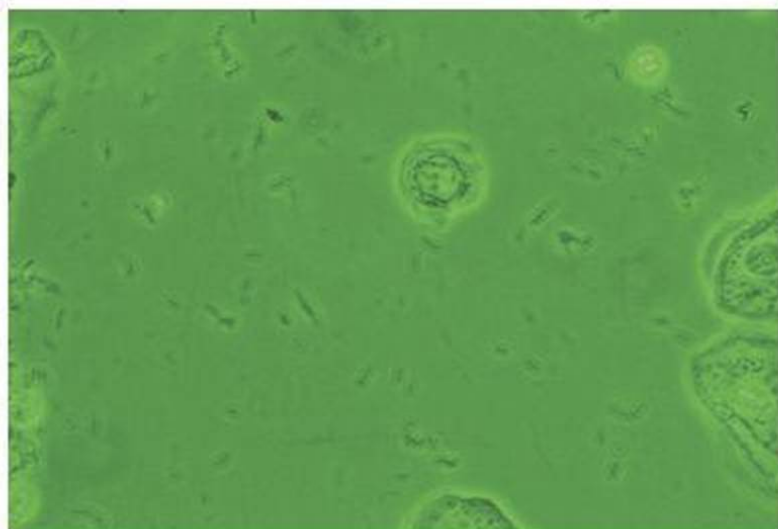
**Figura 5.65A:** Campo microscópico con células parabasales metastásicas binucleadas e inmaduras, una gran célula metastásica con un borde filoso entre el anillo eosoplásmico viscoso y el área endoplásmica clara típico de células en maduración.



**Figura 5.65B:** Célula metastásica en maduración binucleada. Los dos núcleos son de diferentes tamaños.



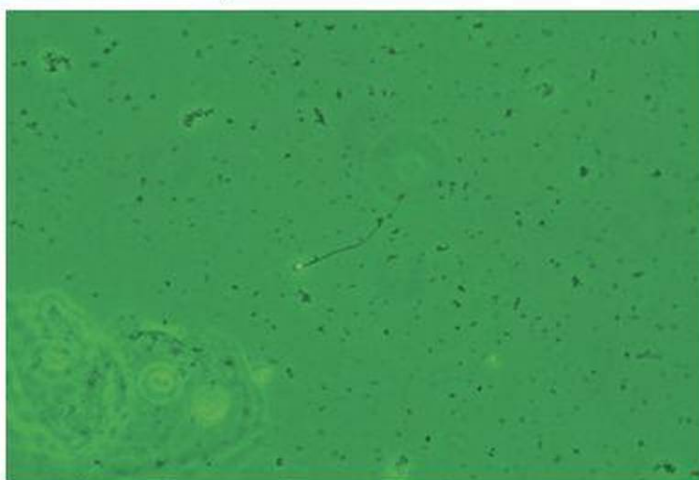
**Figura 5.65C:** Célula discariótica binucleada



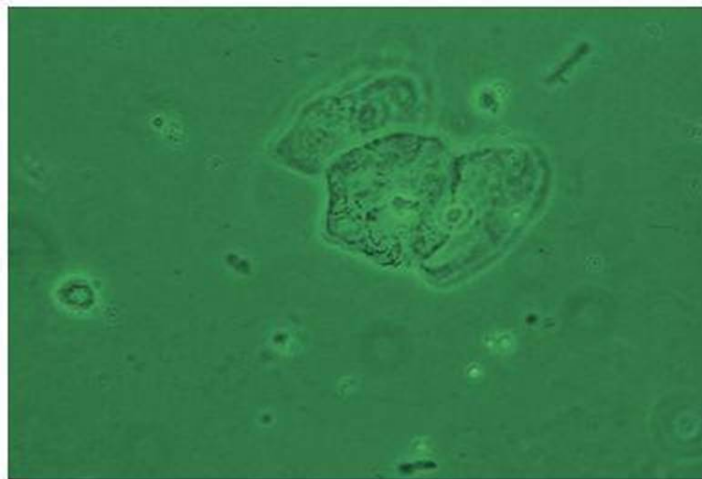
**Figura 5.65D:** Relación nuclear citoplásmica incrementado en una célula discariótica.



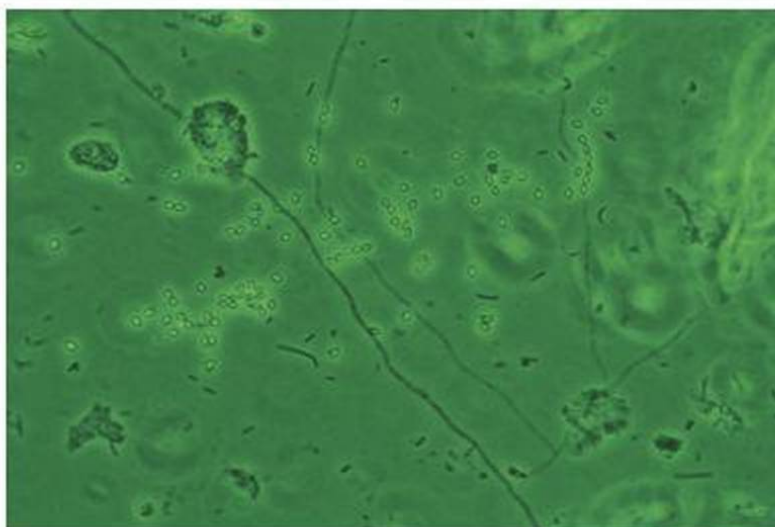
**Figura 5.66:** Diferentes etapas del proceso de metástasis; el epitelio columnar original existe en asociación con el epitelio metastásico inmaduro que contiene pequeñas islas epitelio columnar.



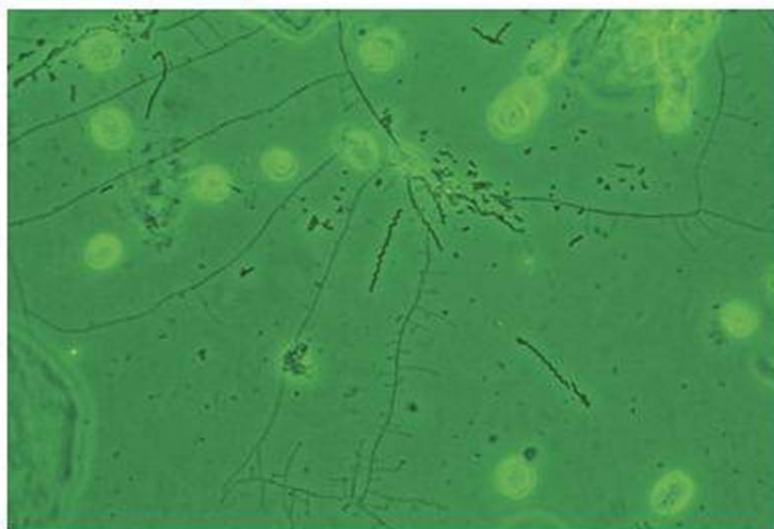
**Figura 5.66A:** Espermatozoides viables y fondo de bacilos pleomórficos morfotipo Gardnerella.



**Figura 5.66B:** Adhesión de estreptococos a una célula escamosa.



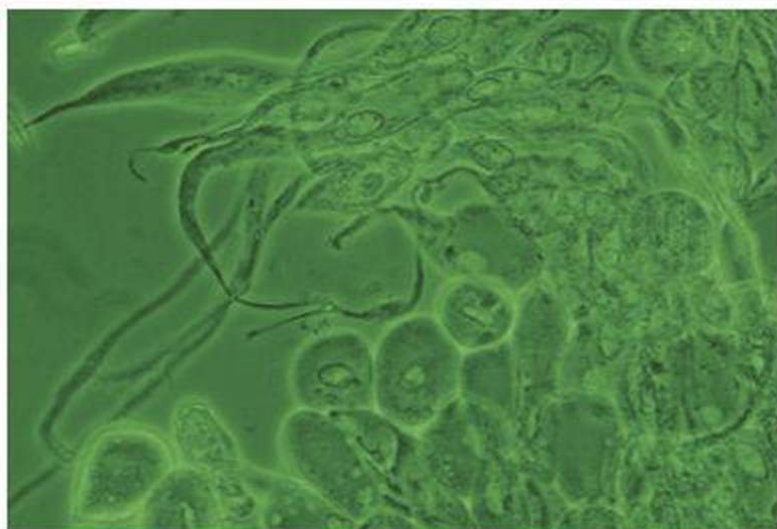
**Figura 5.66C:** *Nocardia asteroides* (contaminante) puede dar origen a cuerpos cocoides y a cuerpos difteroides. Los cuerpos cocoides de *Nocardia asteroides* se pueden confundir con blastosporas de *torulopsis glabrata*. Los cuerpos cocoides de actinomicetos dispuestos en cadenas del mismo tamaño, mientras que las esporas fúngicas se hacen progresivamente más pequeñas durante ciernes: filamentos delgados de *Nocardia*.



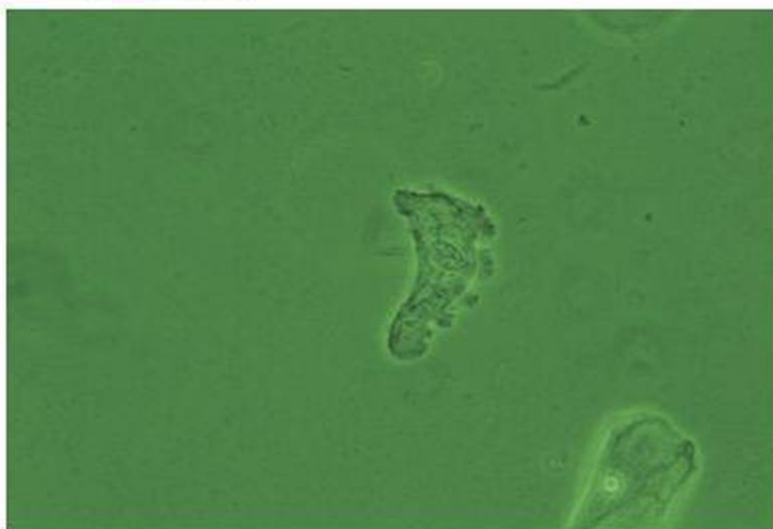
**Figura 5.66D:** Filamentos de *Nocardia* que asume una forma ondulada antes de la generación de cuerpos difteroides, llamado así porque se pueden confundir con bacteria pleomórfica. La bacteria pleomórfica (*Gardnerella vaginalis*) aparenta ser más delgada que los fragmentos de *Nocardia asteroides*.



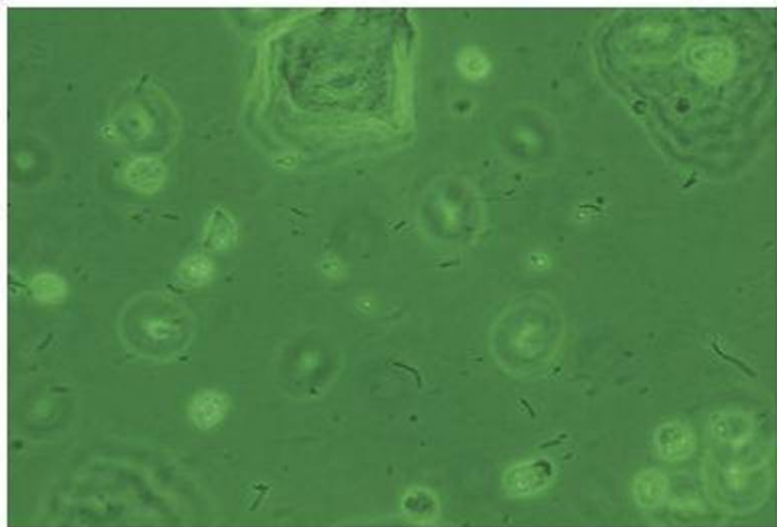
**Figura 5.67:** Largo pólipo endometrial que sale de os externo cubierto por epitelio metastásico inmaduro.



**Figura 5.67A:** Células parabasales metastásicas inmaduras asociadas con células renacuajo metastásicas inmaduras.



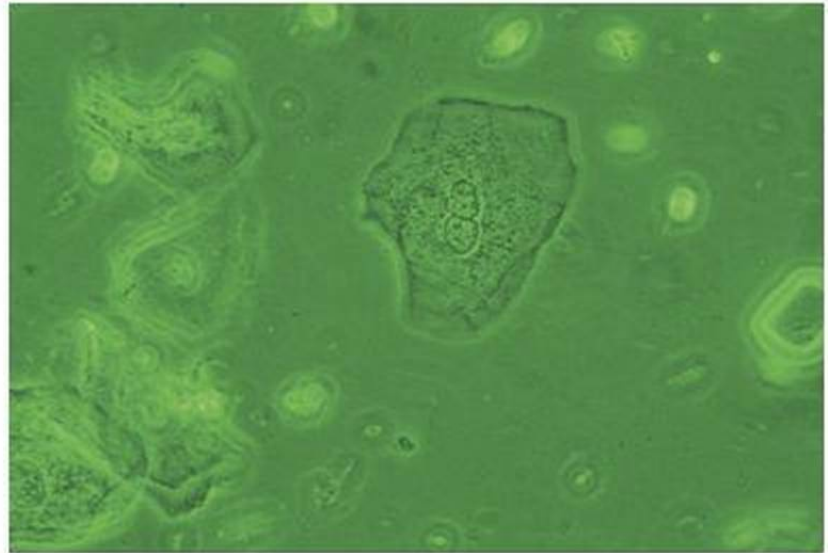
**Figura 5.67B:** Célula metastásica prematura que mantiene los procesos citoplásmicos en forma de araña.



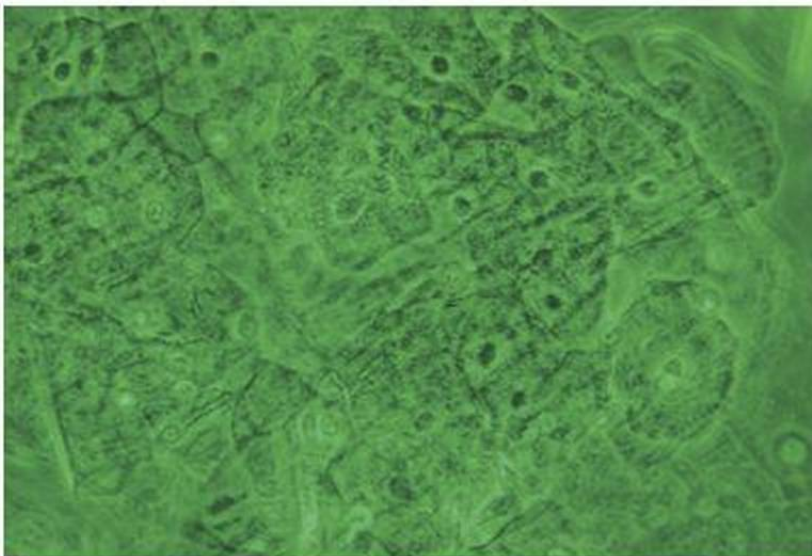
**Figura 5.67C:** Células pequeñas de levadura y de células en ciernes (*Torulopsis glabrata*) de diferentes tamaños.



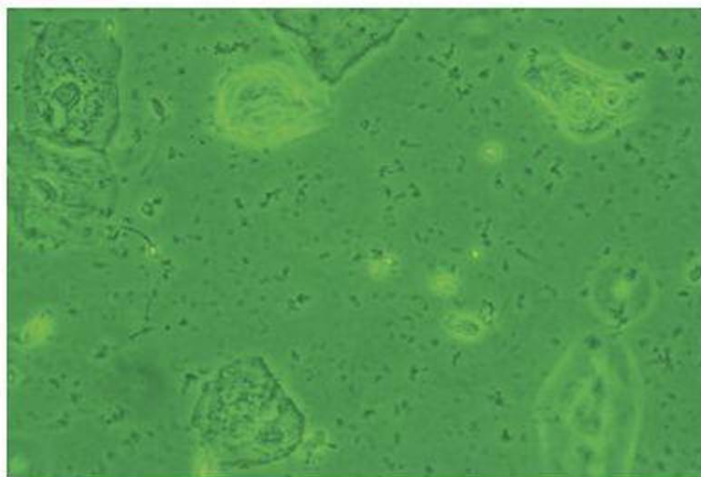
**Figura 5.68:** Área amplia teñida con intensidad blanca con ácido acético que reveló evidencia histológica de VPH/CIN I de epitelio.



**Figura 5.68A:** Núcleo superior de célula discariótica.



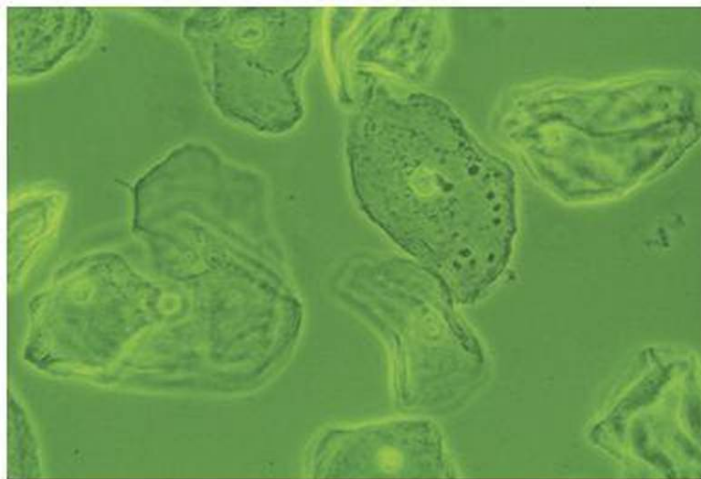
**Figura 5.68B:** Lámina de células escamosas que contienen un núcleo oscuro para la aglutinación secundaria de cromatina.



**Figura 5.68C:** Cabeza de espermatozoide que fue confundido con células fúngicas. El elemento de distinción es representado por un polo oscuro que corresponde a acrosoma.



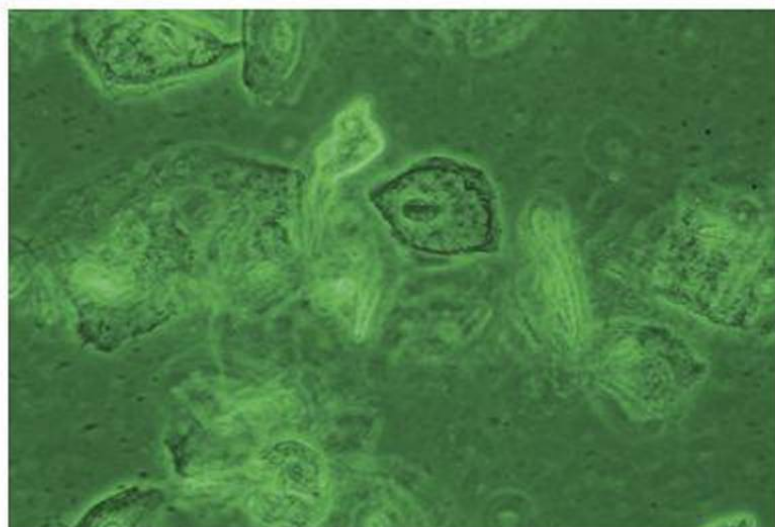
**Figura 5.69:** Pólipo endocervical congestivo en post menopausia, note el aspecto distrófico del epitelio en el ectocervix representando hemorragias subepiteliales.



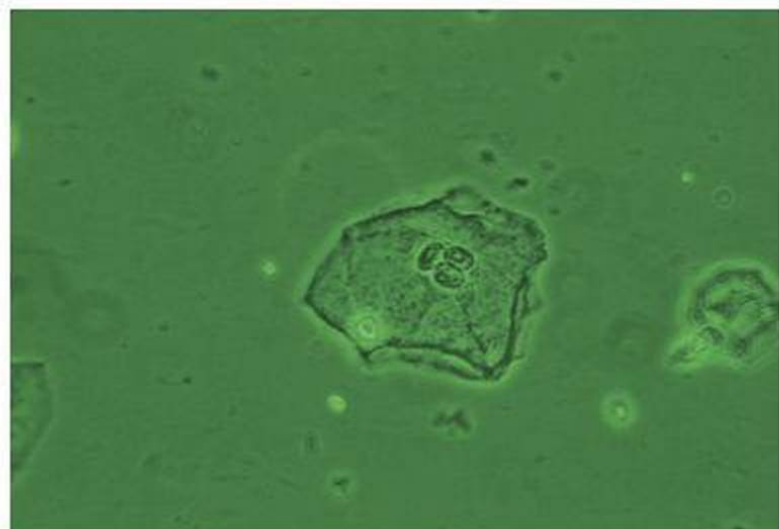
**Figura 5.69A:** Célula superficial (frotis estrogénico en post menopausia) gránulos de queratina que indica una estimulación estrógena.



**Figura 5.70:** IVPH subclínico visto como acetoblanco sobre la pared anterior de la vagina (puntilleo blanco).



**Figura 5.70A:** Coilocito con un halo perinuclear amplio y de borde filoso.



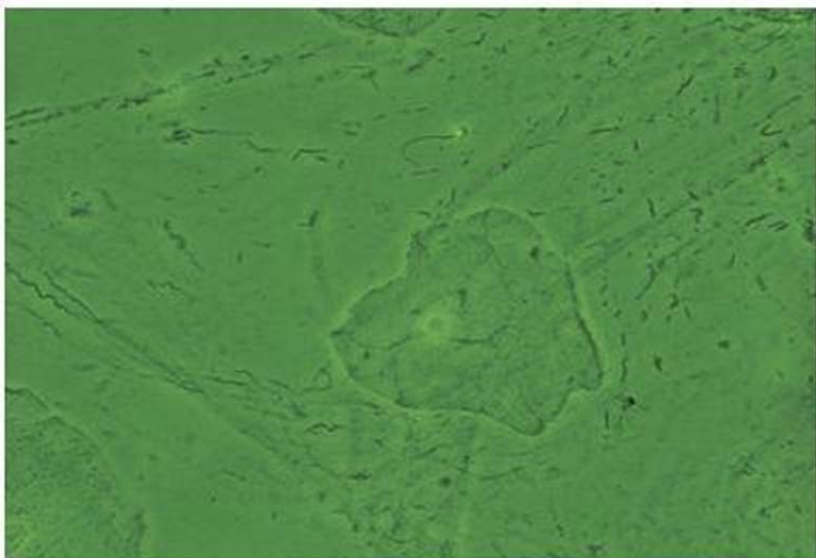
**Figura 5.70B:** Célula que contiene tres núcleos oscuros y bordes altamente queratinizados.



**Figura 5.71:** Epitelio metastásico temprano que muestra varias aperturas glandulares y folículos; moco transparente que sale del canal cervical.



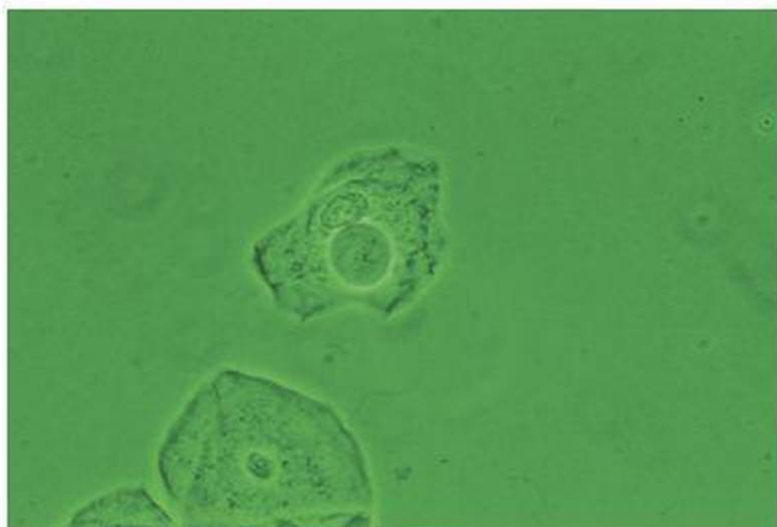
**Figura 5.71A:** Agrupación de células endocervicales binucleadas.



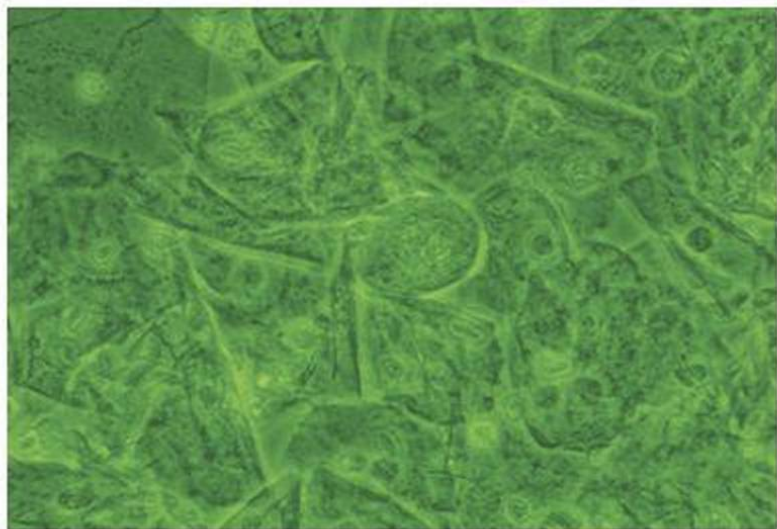
**Figura 5.71B:** A pesar de la ausencia de la bacteria en el frotis vaginal, el raspado endocervical demostró solamente en el canal cervical la presencia de bacilos, ambos flotando libremente y adheridos a la mucosa endocervical.



**Figura 5.72:** Epitelio acetoblanco grueso el cual histopatológicamente demostró ser NIC II asociados con exudados amarillentos a través del os externo.



**Figura 5.72A:** Infección por *Clamidia trachomatis*.

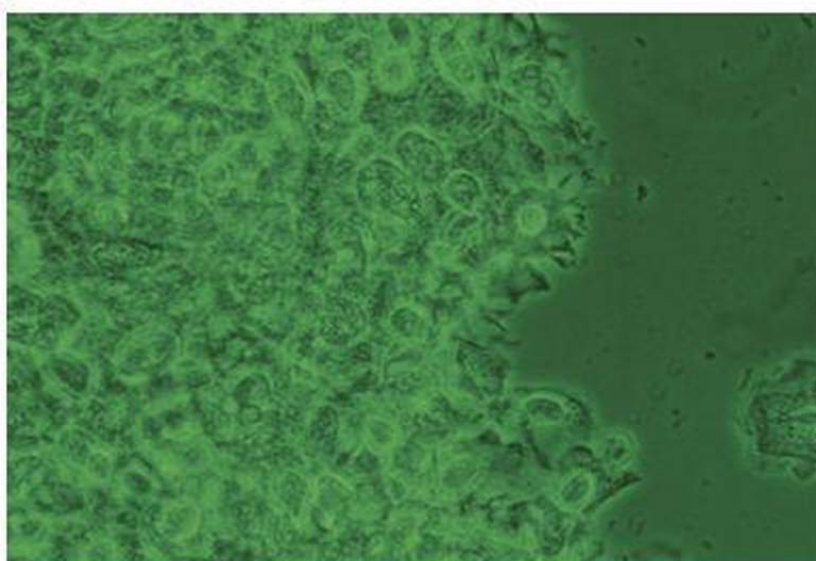
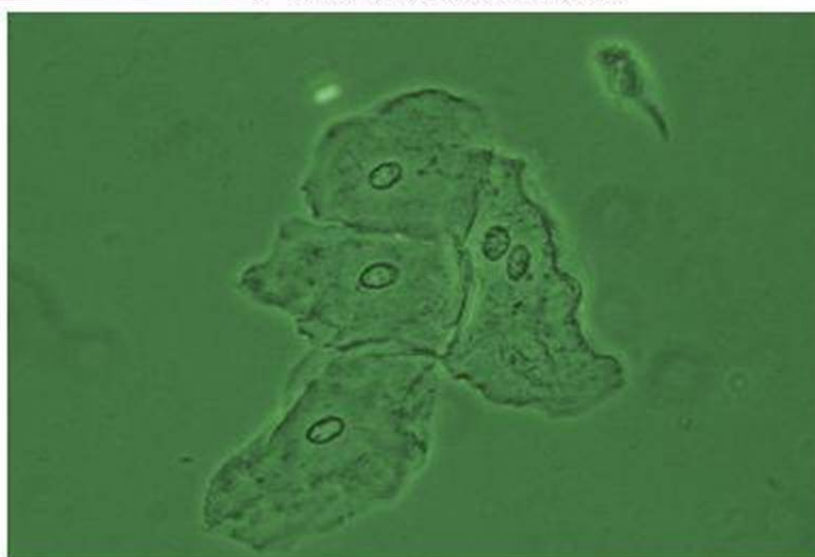


**Figura 5.72B:** Dos núcleos de la célula discarióticas.

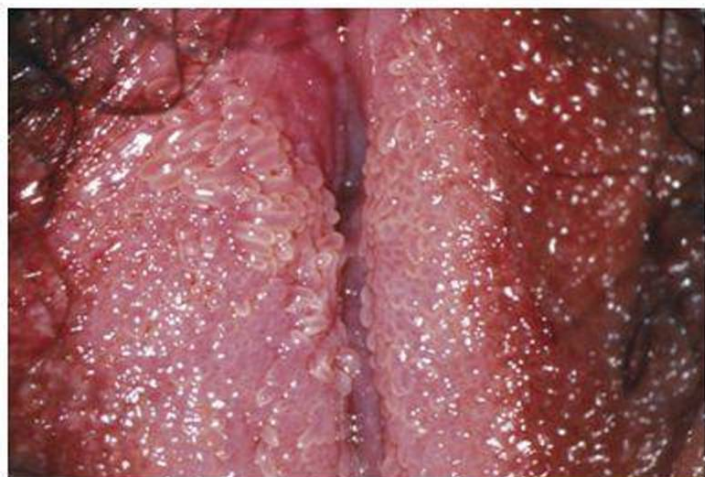


**Figura 5.73:** IVPH subclínica con forma geográfica característica y configuración angular de sus contornos. El semitransparente blanqueamiento aceto se convierte en una elevada, zona blanca muy brillante y que la biopsia reveló la presencia de VPH/NIC II.

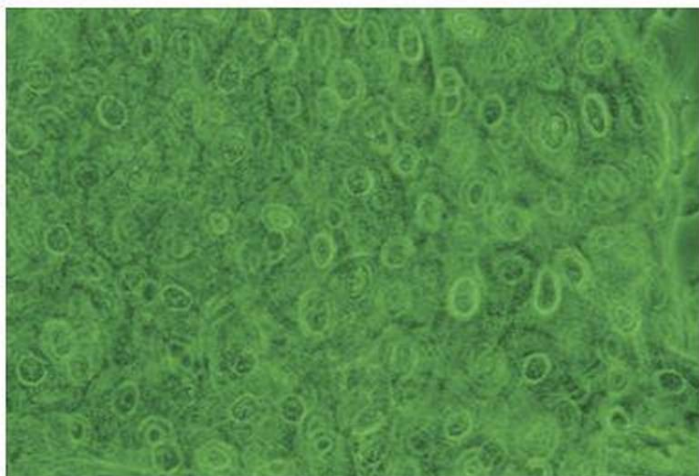
**Figura 5.73A:** Tres células metastásicas prematuras con marginación de cromatina en la membrana nuclear asociada a una células binucleadas.



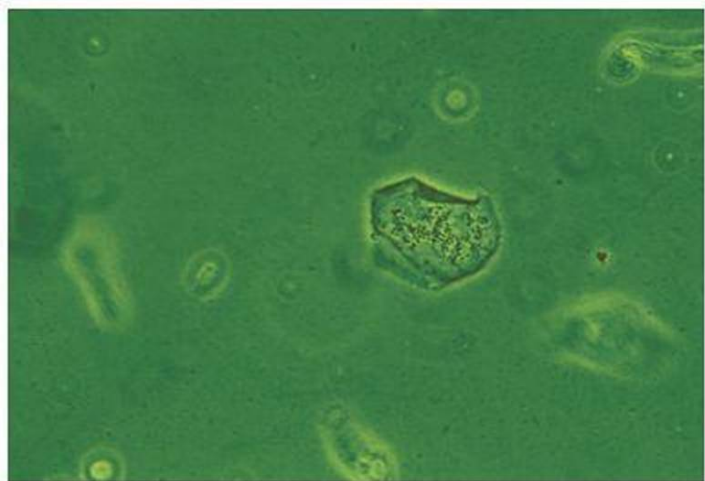
**Figura 5.73B:** Células discarióticas que exhiben anisonucleosis, núcleos alargados, binucleación y forma nuclear anormal.



**Figura 5.74:** Papila vestibular como proyecciones en forma de espigas múltiples y pequeñas en un paciente joven; esta apariencia no está asociada con IVPH pero representa una variante en el epitelio normal.



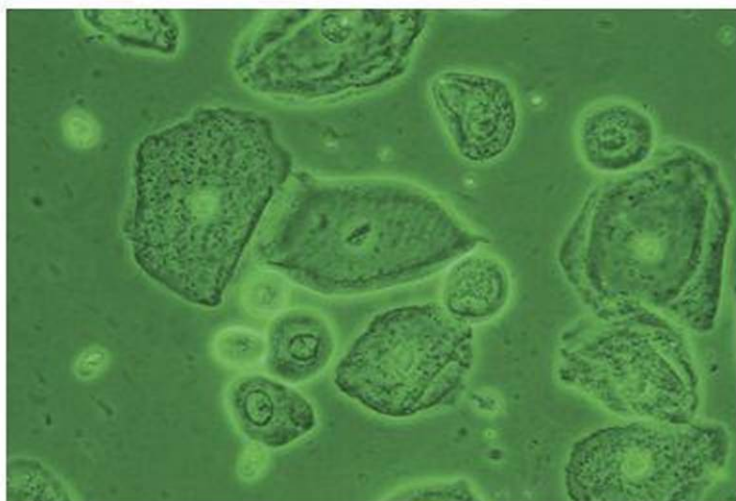
**Figura 5.74A:** Aglomeración del núcleos del epitelio células espinosas acantóticas.



**Figura 5.74B:** Fuerte adhesión de los cocos grandes a una célula no nucleada queratinizada.



**Figura 5.75:** Vellosidades columnares del cérvix en una puerpera que se ven agrandadas, parcialmente fusionadas en una metástasis inmadura; tejido cicatrizante post traqueorrafia.



**Figura 5.75A:** Frotis señala un amplio rango de maduración de la célula desde parabaesales a células superficiales.



**Figura 5.76:** Epitelio acetoblanco; biopsias en la lesión que señalan un puntilleo irregular con distancia intercapilar confirmando la presencia de carcinoma escamoso.

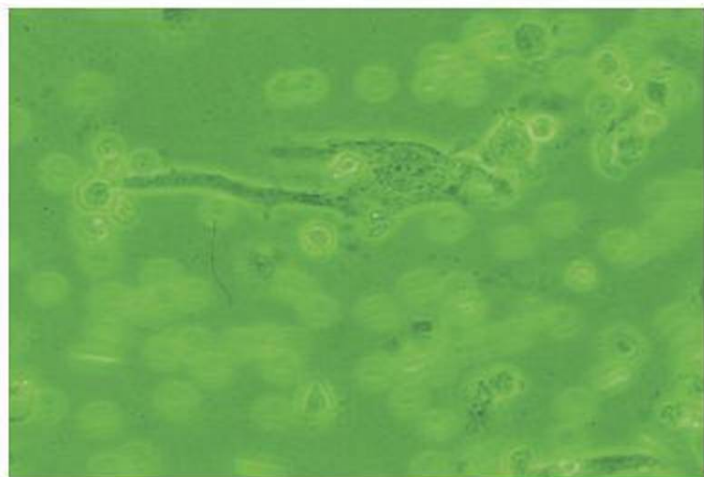


Figura 5.76A: Célula maligna

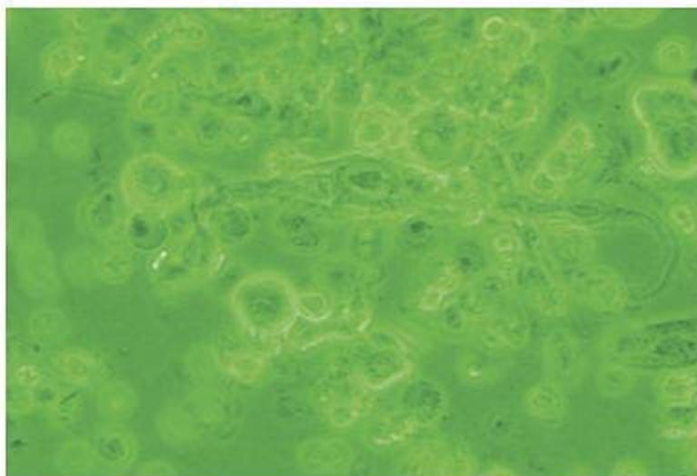


Figura 5.76B: Célula binucleada maligna.

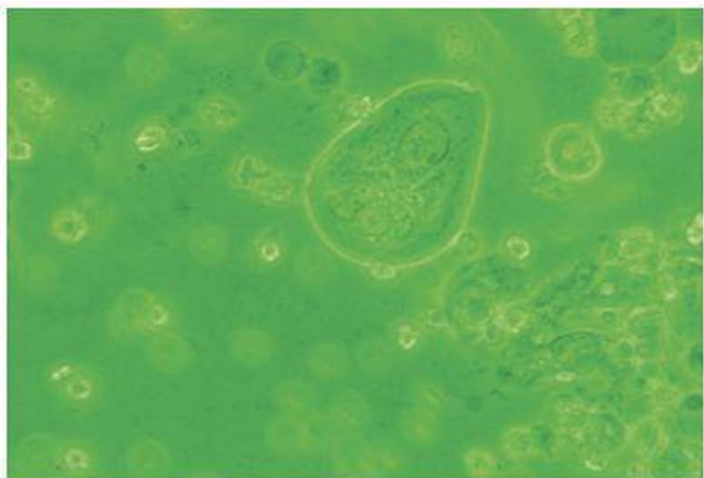
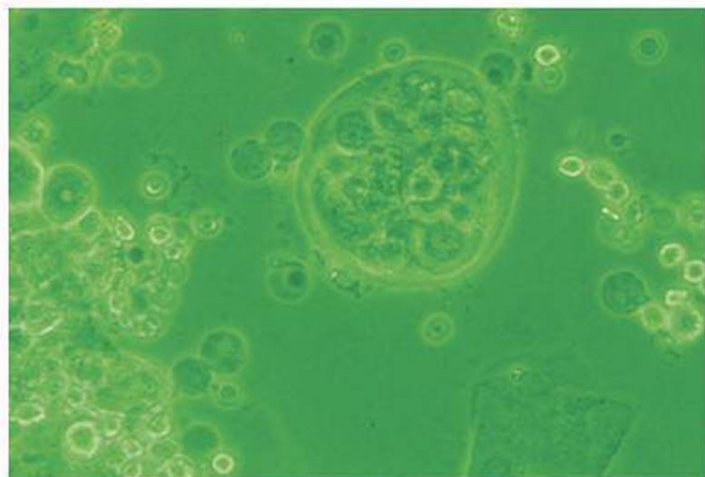


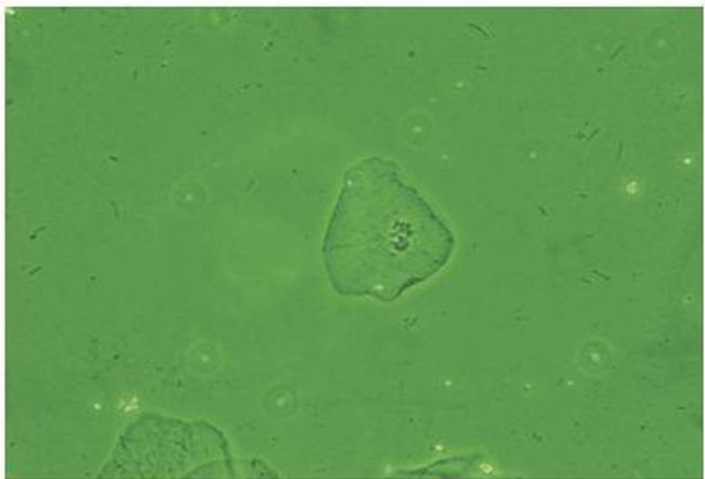
Figura 5.76C: Sobre imposición nuclear.



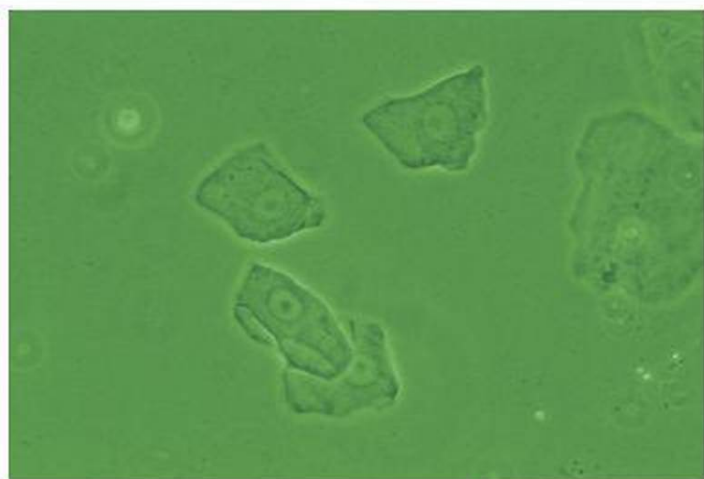
**Figura 5.76D:** Canibalismo celular: las células gigantes han fagocitado varias células más pequeñas.



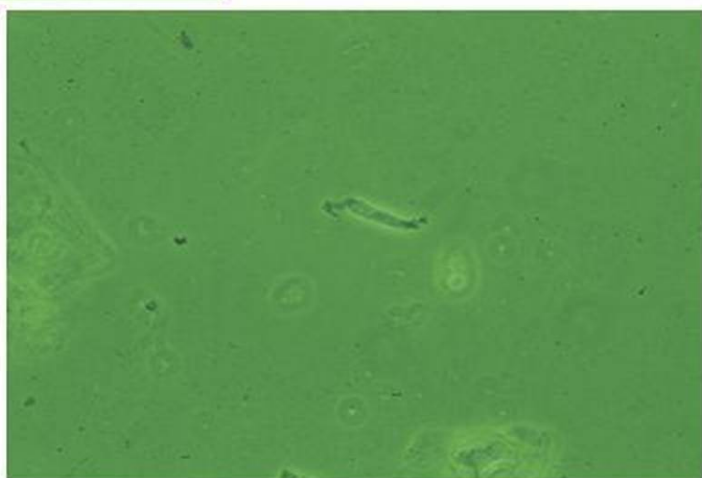
**Figura 5.77:** Leucoplasia: epitelio blanco elevado con superficie irregular observado antes de la aplicación de ácido acético.



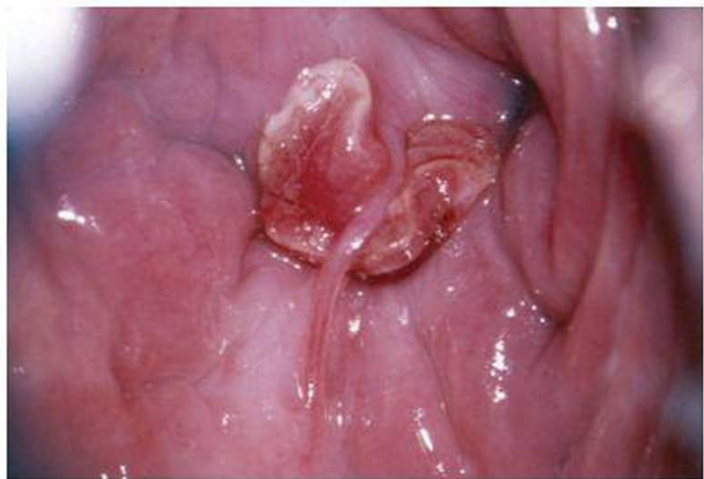
**Figura 5.77A:** Hiperqueratosis: kariorexis en una célula con citoplasma queratinizado.



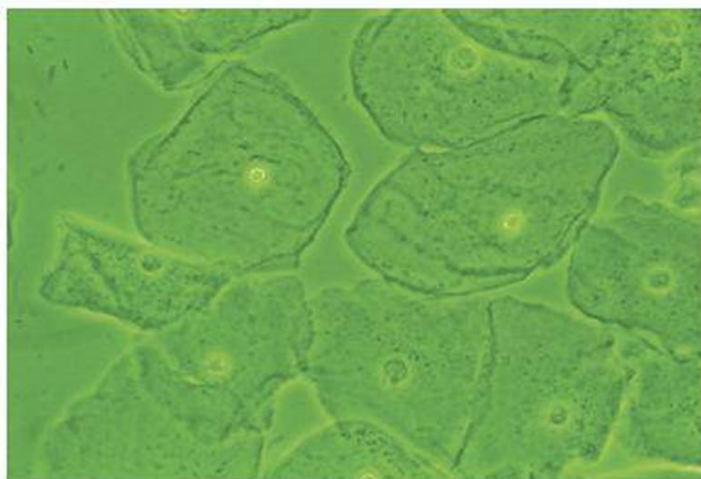
**Figura 5.77B:** Hiperqueratosis: células discretas o citoplasma queratinizado.



**Figura 5.77C:** Núcleo elongado de fibrocyto que ocupa todo lo ancho de la célula; la presencia de fibrositos indica cambios regenerativos.



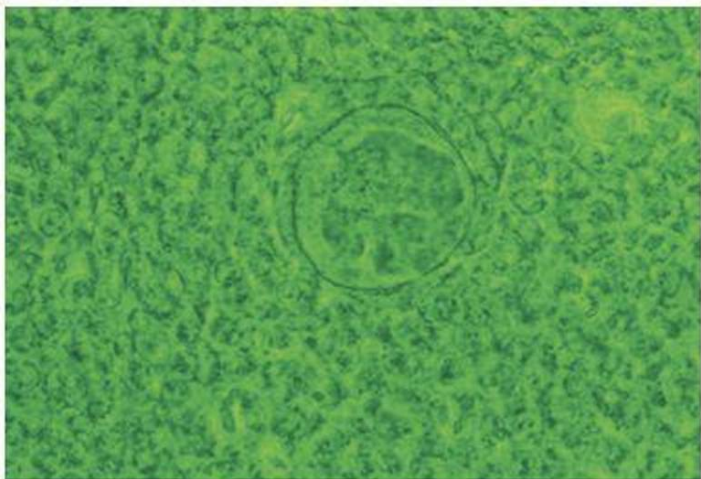
**Figura 5.78:** Granuloma polipoide de la vagina post-histerectomía.



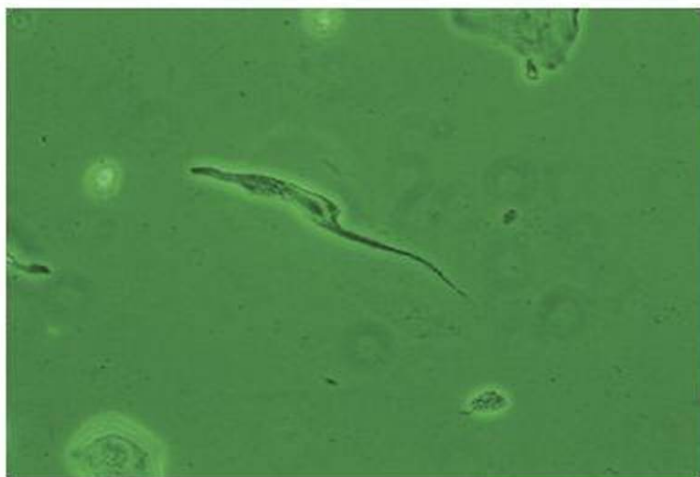
**Figura 5.78A:** Frotis estrogénico. Células intermedias y superficiales planas.



**Figura 5.79:** Lesión acetoblanca elevada: algunos bloques de mosaico irregular que contienen un capilar central. La lesión era epitelio VPH/NIC II.

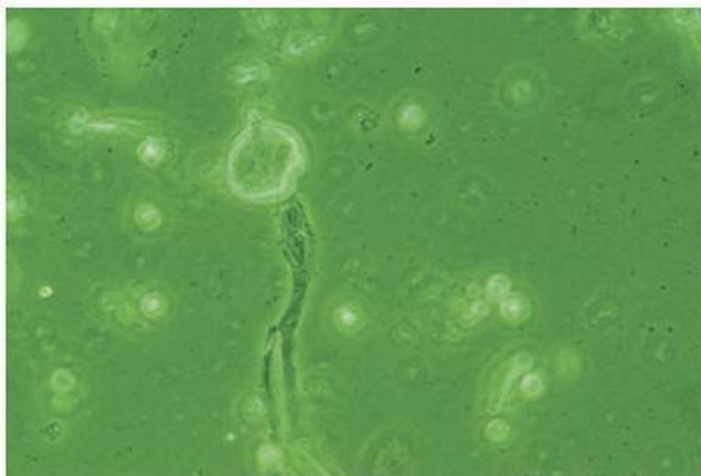


**Figura 5.79A:** Brote epitelial

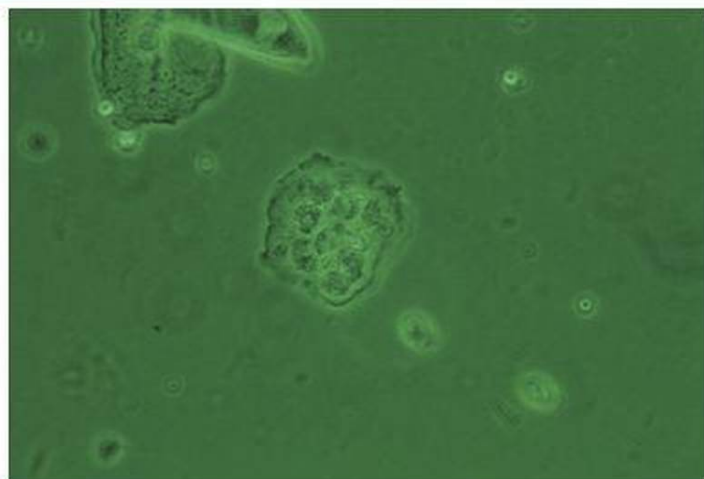


**Figura 5.79B:** Célula en forma de renacuajo metastásica inmadura que exhibe un núcleo elongado y oscuro, un borde filoso inicial entre el esoplasma y endoplasma típicos de las células metastásicas en maduración.

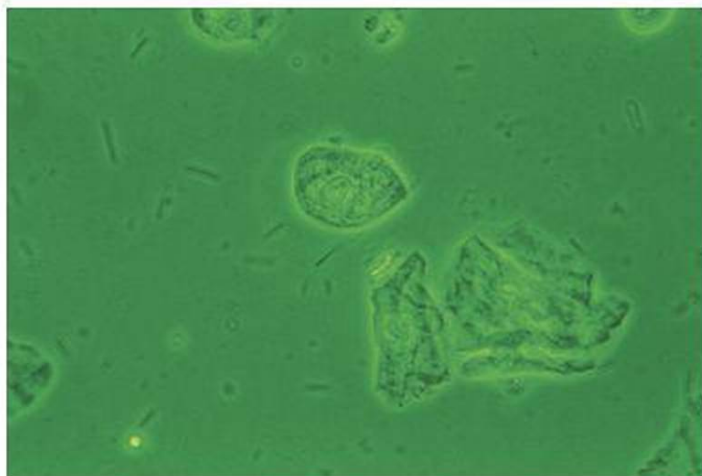
**Figura 5.79C:** Célula en forma de renacuajo discariótica binucleada.



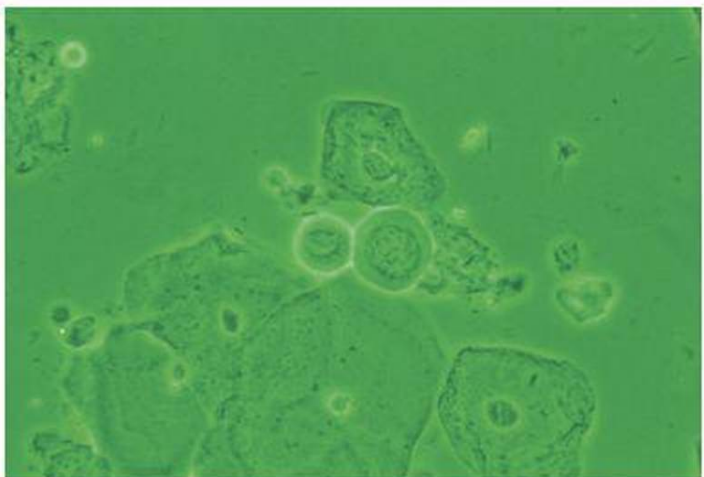
**Figura 5.80:** El tumor abulta el cérvix; punteado regular e irregular con distancia intercapilar aumentada. La biopsia en cono mostró una lesión de papiloma escamoso con cambios epiteliales consistentes con NIC III.



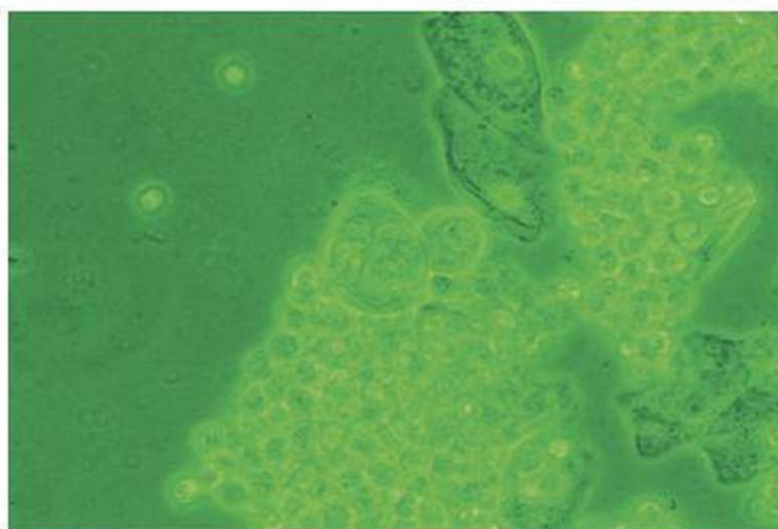
**Figura 5.80A:** Invasión leucocítica del citoplasma



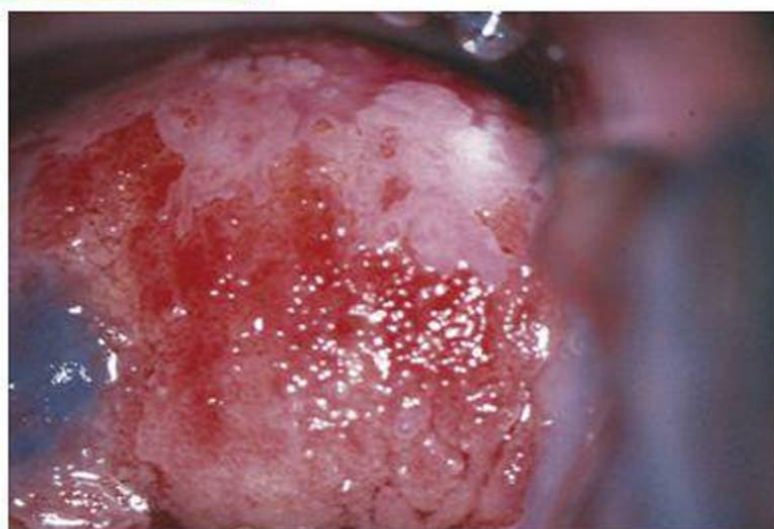
**Figura 5.80B:** Célula discariótica que contiene múltiples núcleos irregulares y que altera el núcleo.



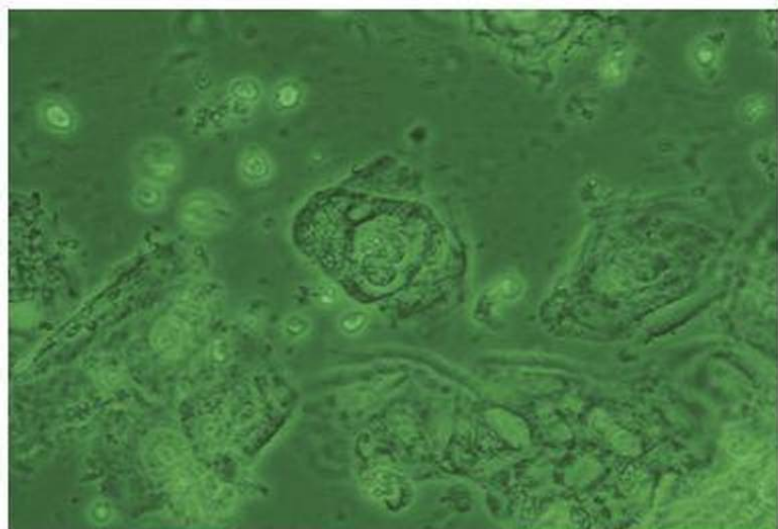
**Figura 5.80C:** Células metastásicas inmaduras discarióticas.



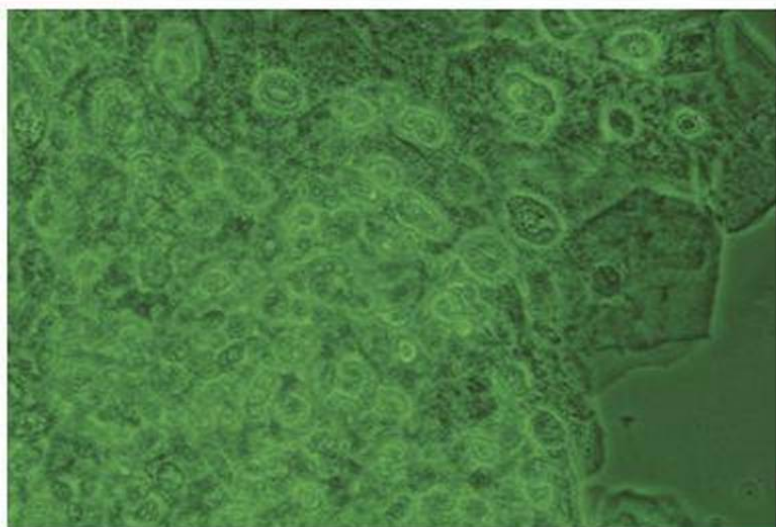
**Figura 5.80D:** Célula discariótica binucleada.



**Figura 5.81:** Epitelio columnar nativo asociado con epitelio metastásico temprano, lesiones micropapilares, epitelio metastásico inmaduro atípico y lesión acetoblanca intensa y gruesa. Biopsias excisionales.



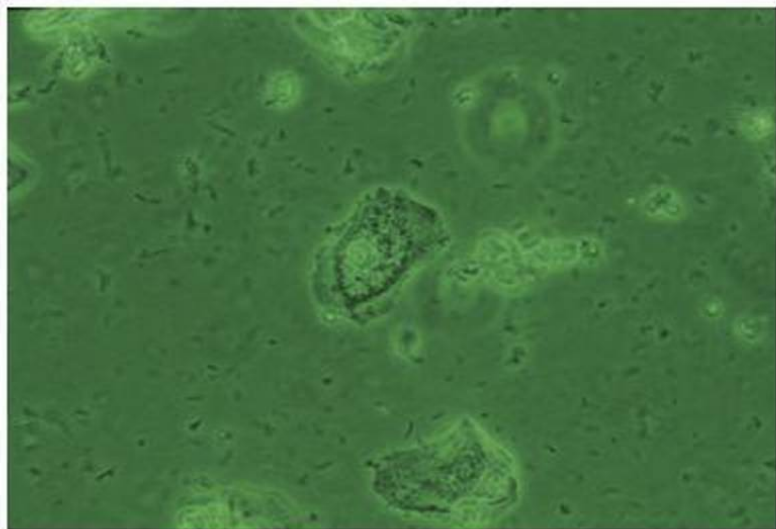
**Figura 5.81A:** Coilocito binucleado asociado con células escamosas.



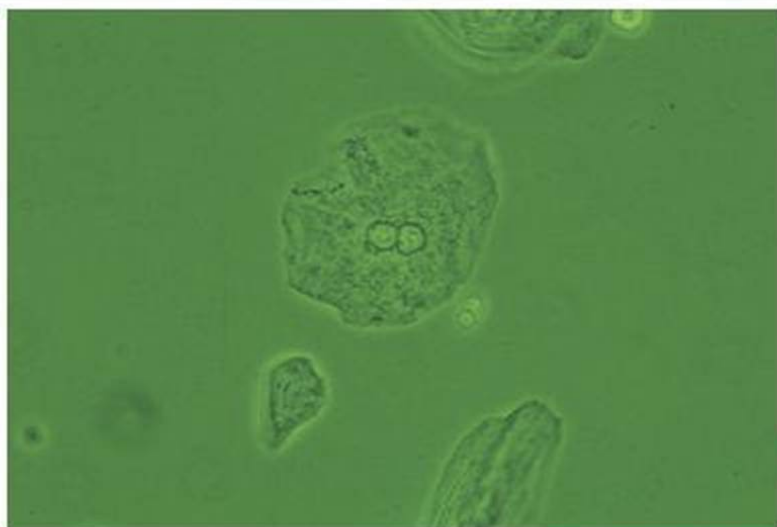
**Figura 5.81B:** Lámina de células discarióticas con asinucleosis, binucleación, núcleos alargados y divisiones nucleares.



**Figura 5.82:** Verruga viral vaginal.



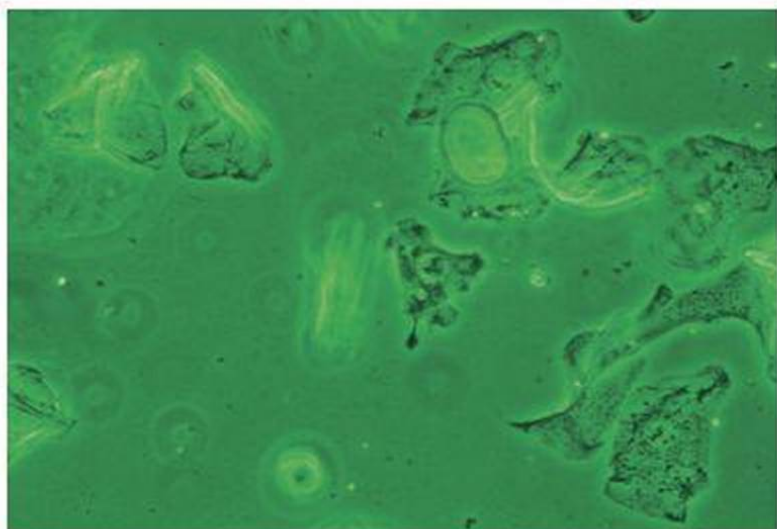
**Figura 5.82A:** Coilocito



**Figura 5.82B:** Célula metastásica prematura con dos núcleos inmaduros de dispersión granular y marginación de cromatina.



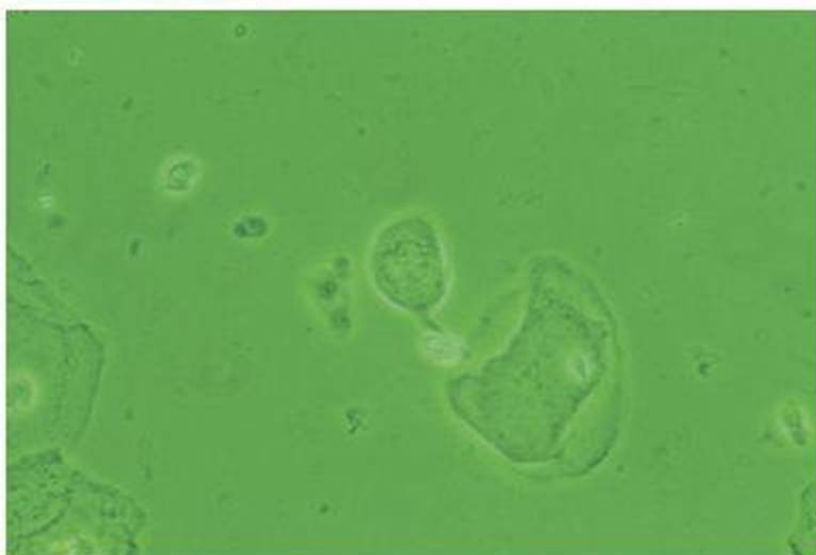
**Figura 5.83:** Invasión temprana de carcinoma ulcerado en el labio menor izquierdo.



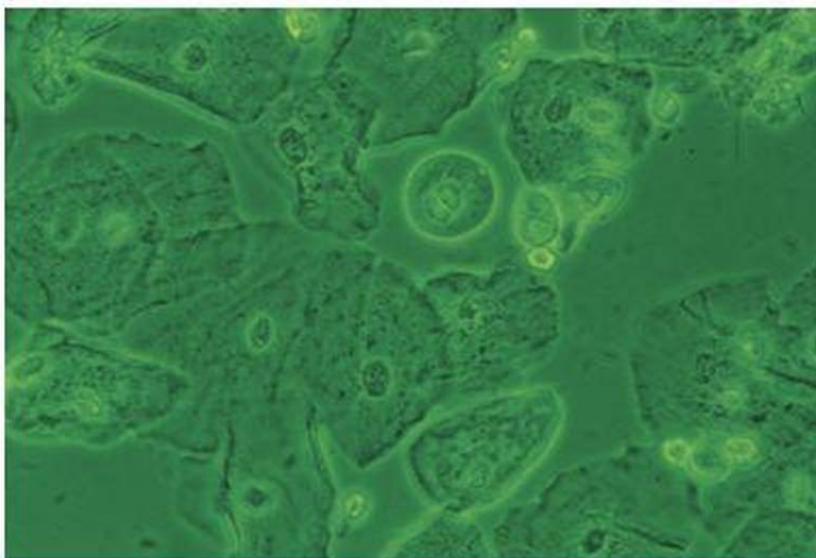
**Figura 5.83A:** Células córneas malignas.



**Figura 5.84:** Epitelio columnar original contrastado con un epitelio blanco con patrón mosaico.



**Figura 5.84A:** Células de renacuajo metastásica inmaduras discarióticas.

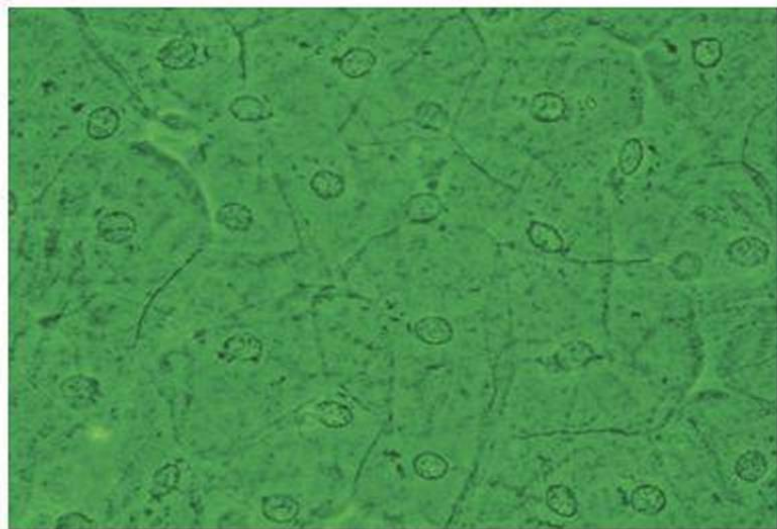


**Figura 5.84B:** Célula discariótica contiene un núcleo en formas de vidrio arenoso; célula para basal metastásica inmadura binucleada.

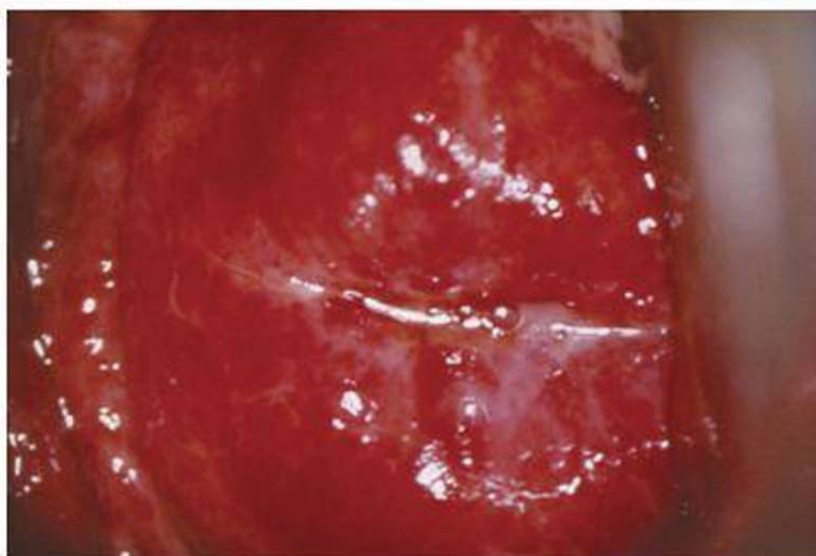


**Figura 5.85:** Cérnix cubierto voz epitelio metastásico inmaduro. La superficie lisa es interrumpida por varios folículos de Naboth de diferentes tamaños.

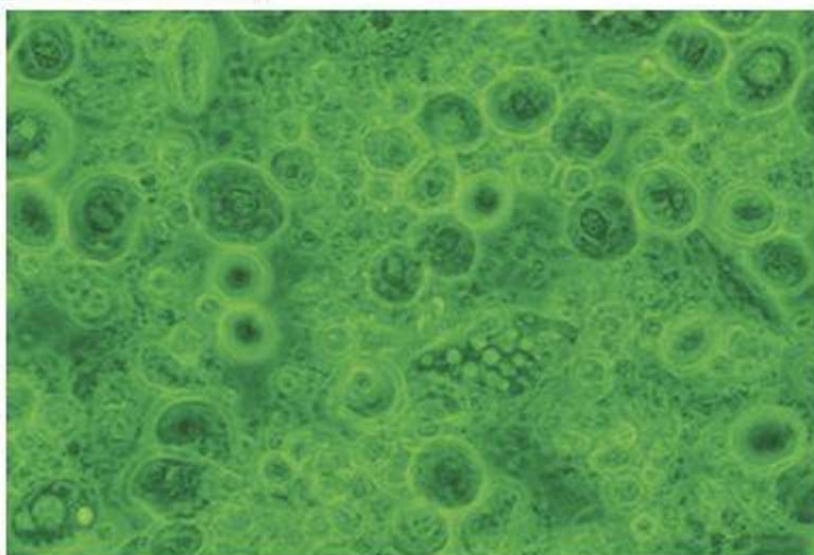
**Figura 5.85A:** Células renacuajos metastásicas inmaduras exhibe un borde inicial entre esoplasma y endoplasma.



**Figura 5.85B:** Lámina de células metastásicas prematuras que contiene núcleos inmaduros y pálidos.



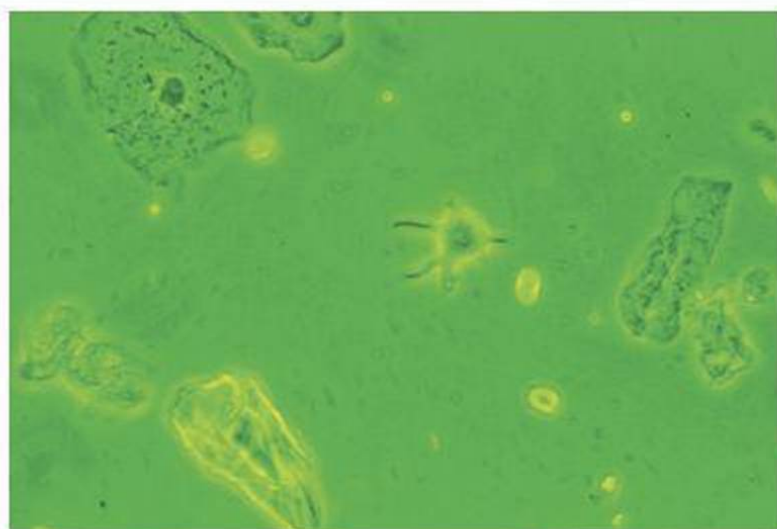
**Figura 5.86:** Hiperemia del cérvix en la post menopausia.



**Figura 5.86A:** Células parabasales asociadas a granulocitos intensivo de una célula con degeneración de la vacuola.



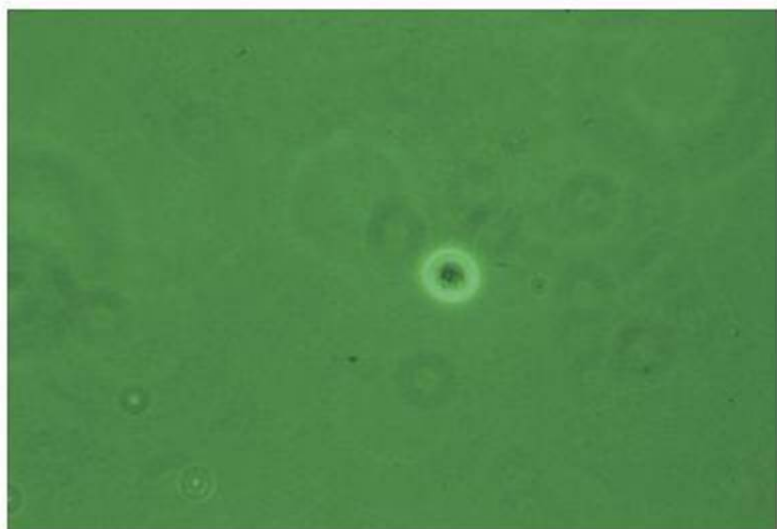
**Figura 5.87:** Cérvix de 22 semanas de embarazo. Eversión de la mucosa endocervical cubierta por metaplasia inmadura que causa apariencia de pólipo; biopsia de epitelio acetoblancos con patrón mosaico que no reveló anomalía celular.



**Figura 5.87A:** Célula de forma parabasal metastásica inmadura que mantiene un núcleo hiper cromático típico de células de reserva.



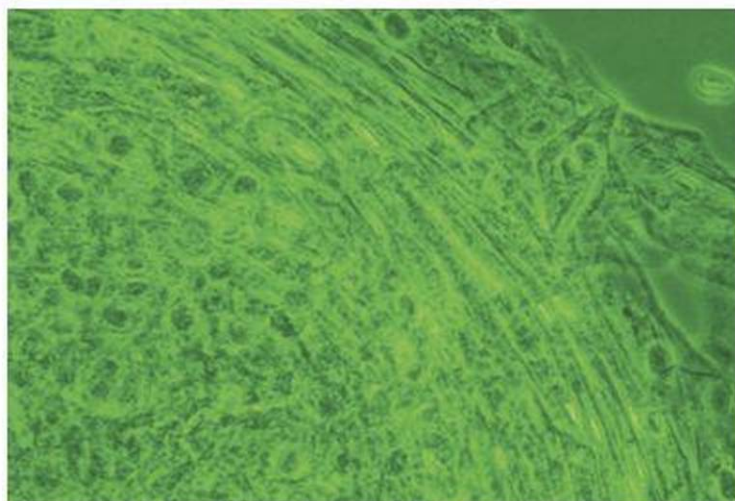
**Figura 5.87B:** Célula en forma de araña metastásica inmadura.



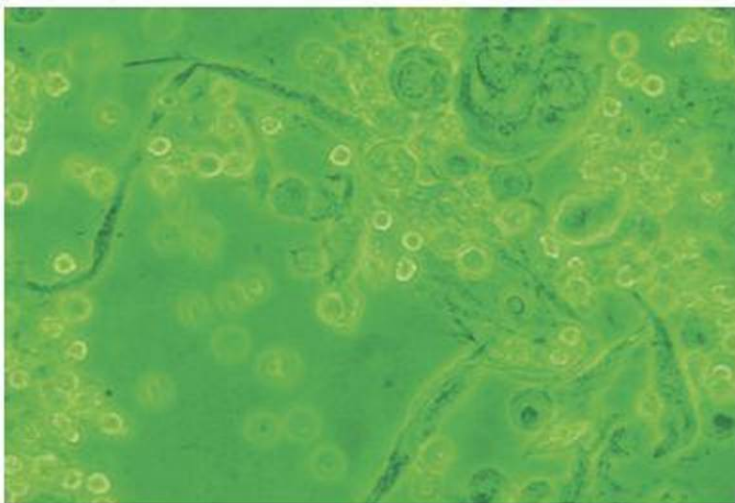
**Figura 5.87C:** Célula renacuajo metastásica inmadura rara.



**Figura 5.88:** Área de epitelio columnar original exhibe en asocio con la del epitelio metastásico inmaduro atípico, epitelio acetoblanco con patrón mosaico, lesiones microcapilares y epitelio acetoblanco intenso.



**Figura 5.88A:** IVPH: el núcleo oscuro se ve aglomerado (epitelio acantótico). En la parte superior derecha e izquierda de la foto, células fibras sobreimpuestas con núcleo elongado.



**Figura 5.88B:** Célula fibra maligna y canibalismo celular con núcleos gigantes.



Figura 5.89: Verrugas virales vestibulares e himen.

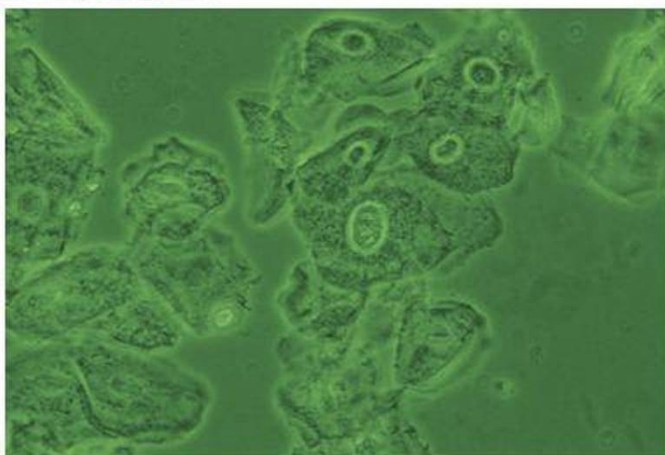


Figura 5.89A: Núcleo alargado y nucleares depuración del citoplasma núcleo duro.

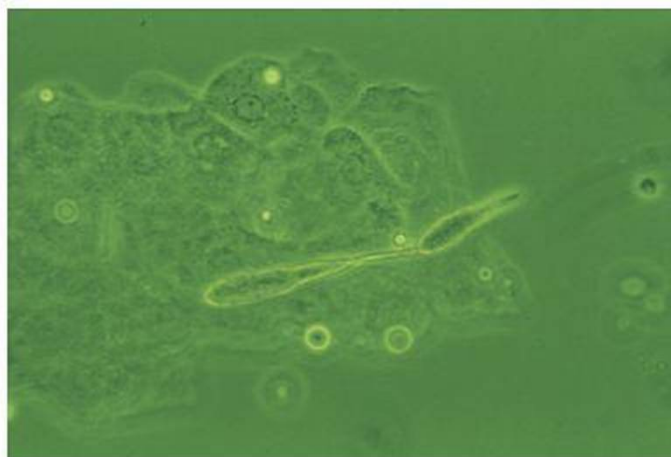


Figura 5.89B: Dicticonidia de alternaria en forma de pico.



Figura 5.90: Lesiones micro capilares VPH.

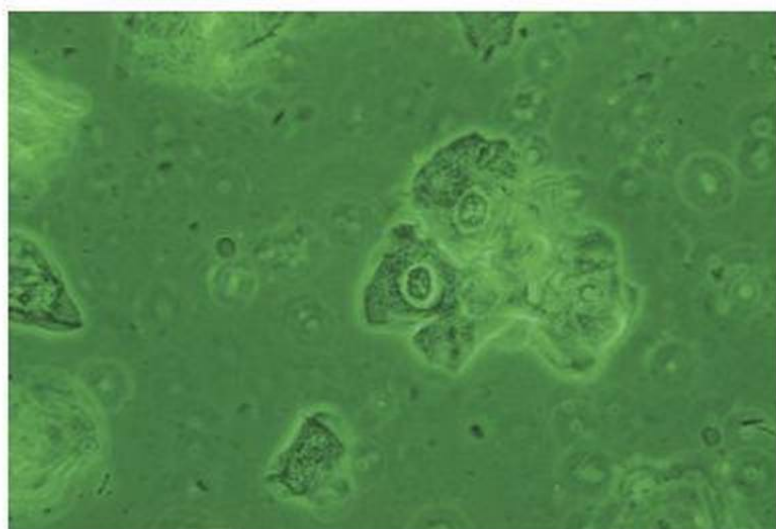


Figura 5.90A: Colocito

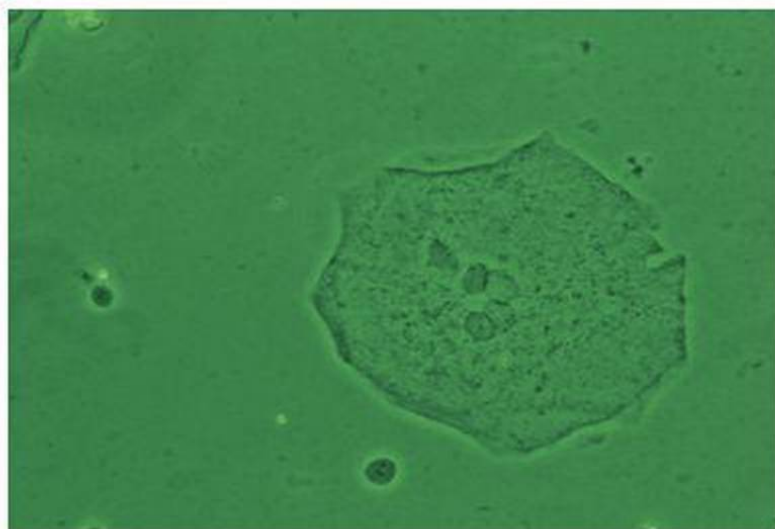
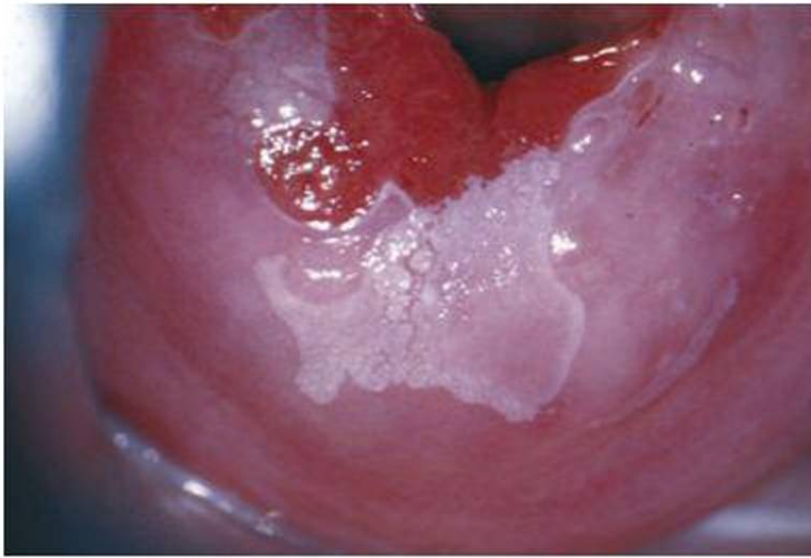
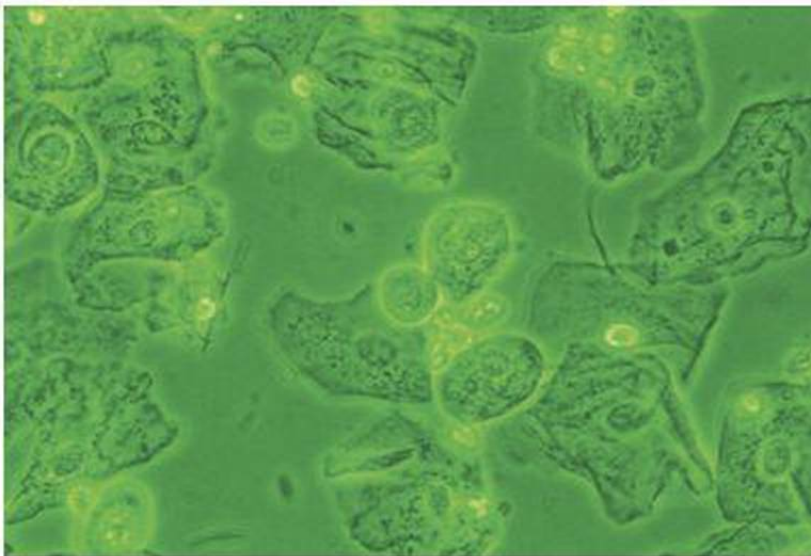
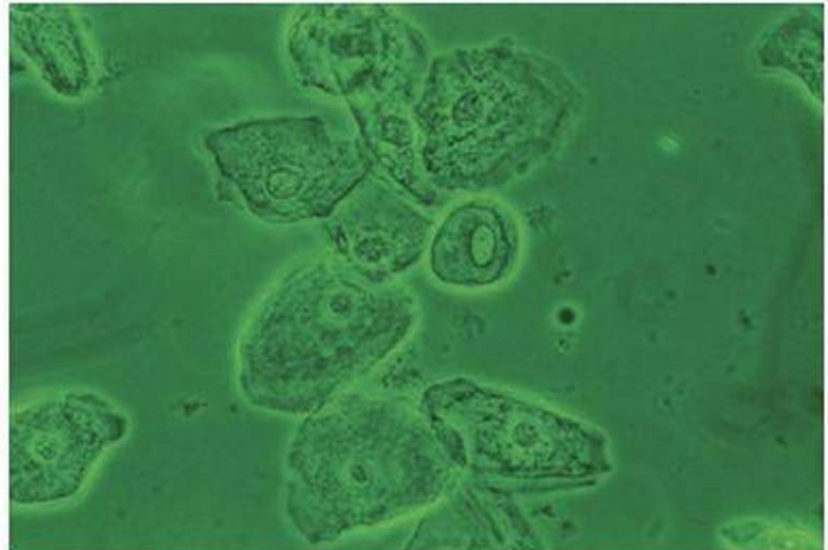


Figura 5.90B: Célula metastásica prematura grande que contiene 5 núcleos inmaduros con nucléolo evidente, un núcleo vacío binucleado.

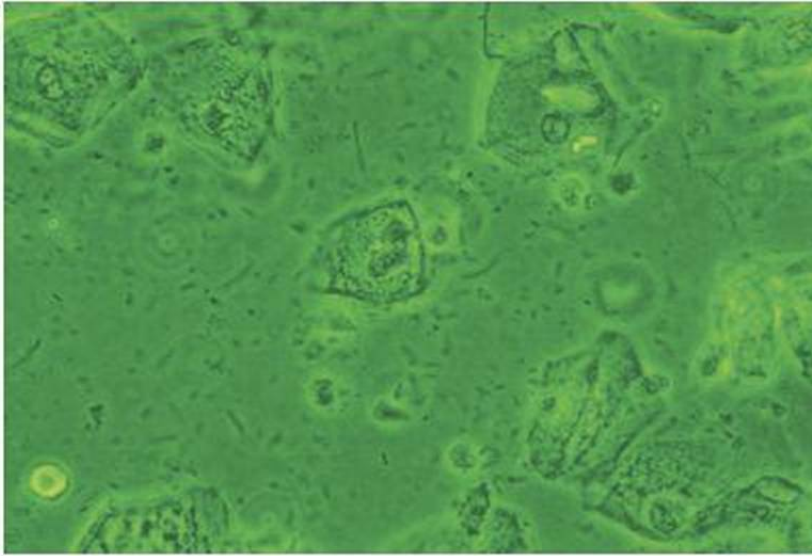


**Figura 5.91:** Epitelio columnar original en asociación con epitelio metastásico inmaduro. La lesión gruesa estaba compuesta de VPH/NIC II.

**Figura 5.91A:** Célula metastásica que muestra bordes residuales entre el anillo ectoplásmico y el área endoplásmica de célula metastásica maduras; el núcleo pálido para la dispersión granular y la marginación de cromatina, característico de células metastásicas que ayudan a diferenciar las células del colocito que contiene un núcleo maduro.



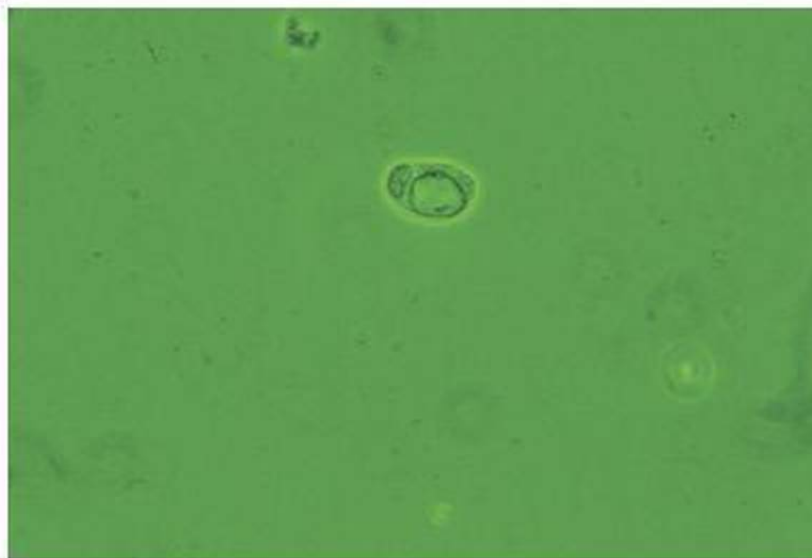
**Figura 5.91B:** Célula discariótica que contiene dos núcleos que altera la relación nuclear: citoplásmica.



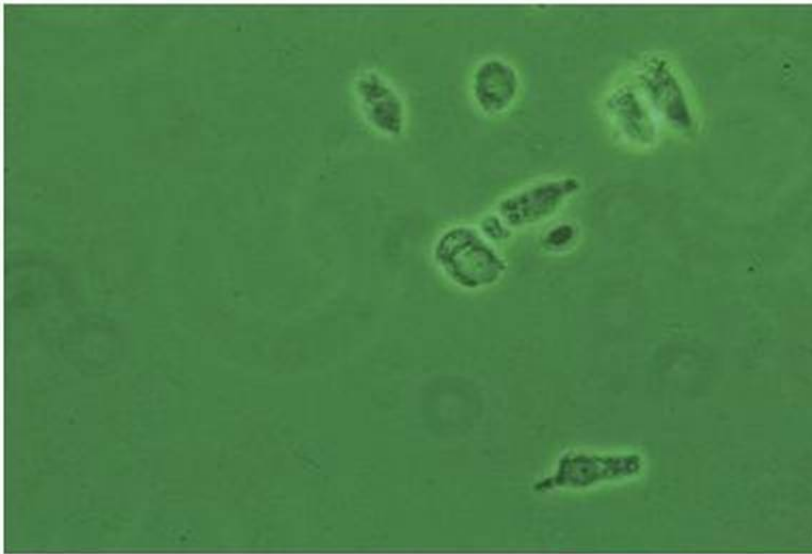
**Figura 5.91C:** Coilocito discariótico que contiene dos núcleos con una distribución anormal de cromatina.



**Figura 5.92:** Secreción opaca y amarillenta que sale del os externo, epitelio metastásico inmaduro.



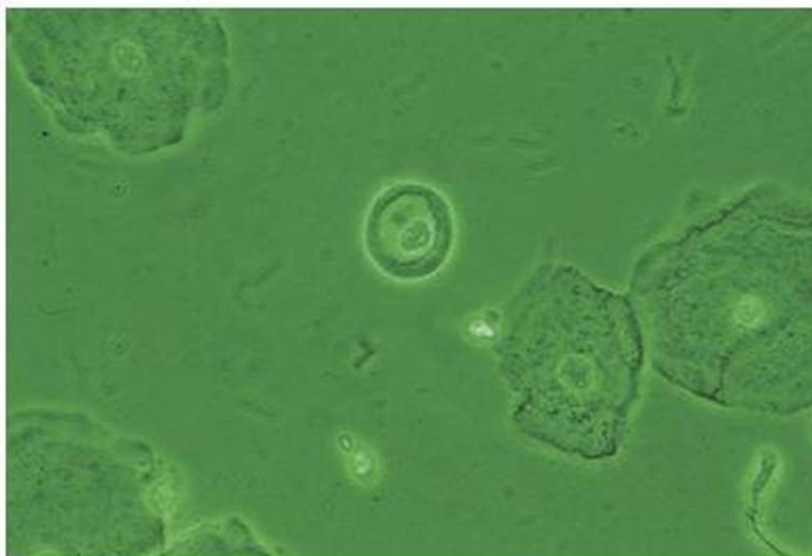
**Figura 5.92A:** Infección de *Clamydia trachomatis*: un cuerpo de inclusión que empuja el núcleo hacia un polo de la célula.



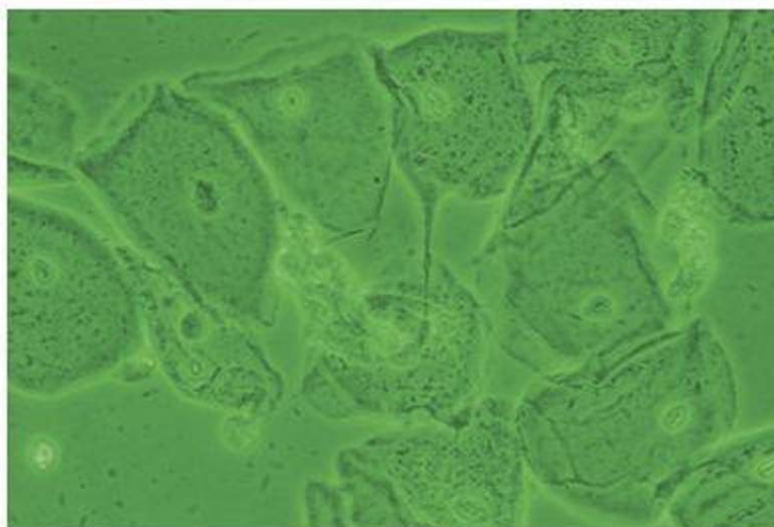
**Figura 5.92B:** Infección de *Clamydia trachomatis*. Célula infectada contiene un cuerpo de inclusión con inclusiones visibles y núcleo excéntrico y nucleado, un núcleo vacío; célula endocervical.



**Figura 5.93:** Área extensa de epitelio columnar rodeada por un anillo de epitelio metastásico inmaduro. La histología demostró un área de epitelio VPH.

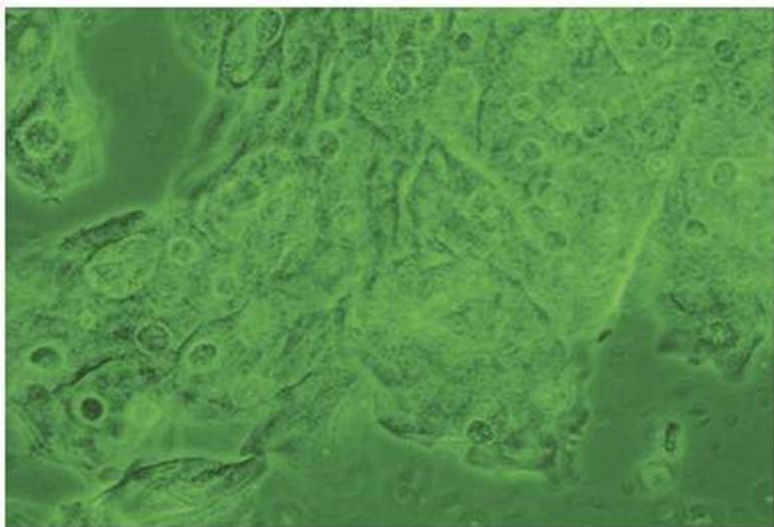


**Figura 5.93A:** Célula metastásica en maduración: el anillo ectoplásmico oscuro y viscoso permite la diferenciación de estas células del colocito.



**Figura 5.93B:** Célula metastásica prematura que contiene un núcleo maduro típico de una célula superficial pero que aún así mantiene la proyección citoplásmica sencilla que se deriva de la célula renacuajo metastásica inmadura.

**Figura 5.94:** Colpofotografía que señala la presencia contemporánea del epitelio columnar nativo, epitelio metastásico inmaduro, una isla de epitelio columnar, y área acetoblanca con patrón mosaico regular. La histología mostró epitelio VPH/NIC I- NIC II.



**Figura 5.94A:** Lámina de células que muestra un núcleo oscuro, binucleación y coilocito discariótico que contiene 2 núcleos grandes.

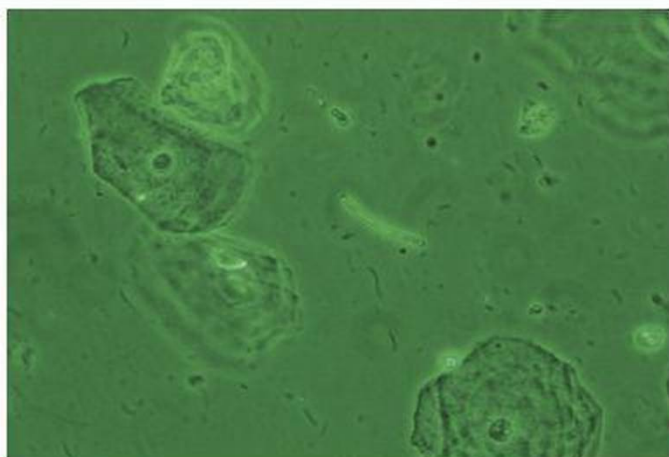


Figura 5.94B: Hifas fúngicas delgadas.



Figura 5.95: Epitelio columnar hipertrófico del labio anterior.

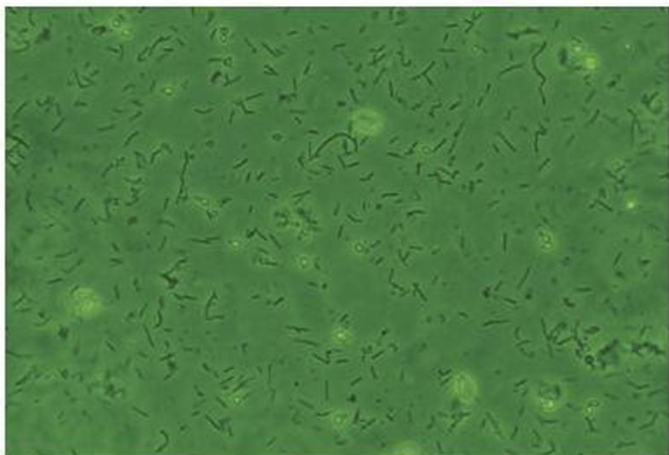
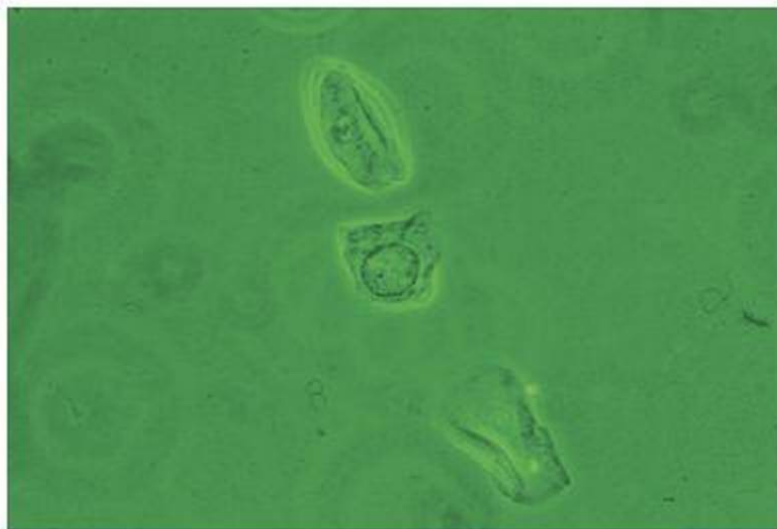
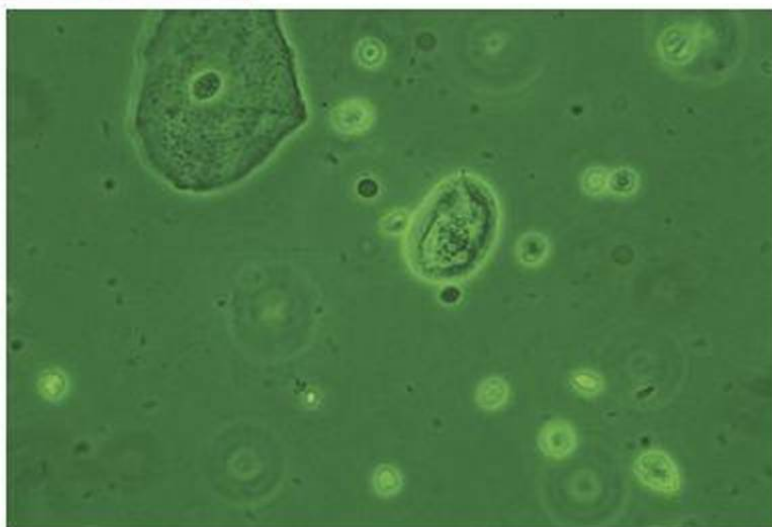


Figura 5.95A: Fondo de lactobacilos asociado con pequeñas células de levadura (*Torulopsis glabrata*).



**Figura 5.96:** Epitelio acetoblanco extenso con mosaico irregular del os externo. Las biopsias de excisión revelaron la presencia de epitelio VPH/NIC II.

**Figura 5.96A:** Célula metastásica en maduración que contiene un núcleo con distribución anormal de cromatina. Este campo muestra diferentes fases de degeneración eritrocítica. Las células rojas viables con apariencia típica de disco bicóncavo, esférico y apariencia rojo pálido y en una etapa tardía de cambios degenerativos.



**Figura 5.96B:** Célula discariótica, con relación nuclear: citoplásmica aumentada.



Figura 5.97: Verrugas virales vulvar.

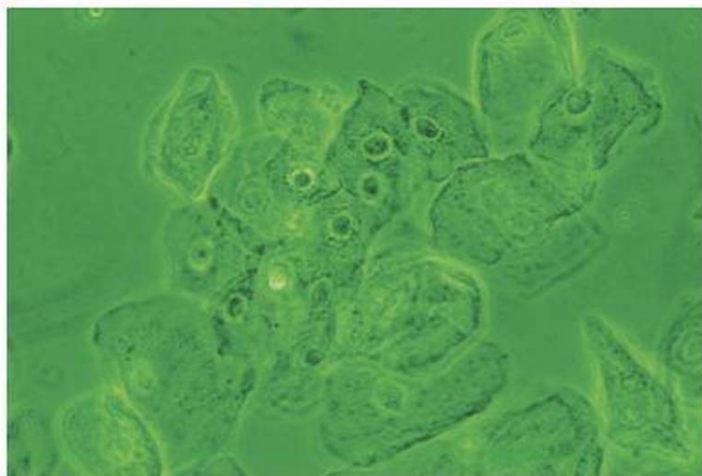


Figura 5.97A: Aglomeración de un núcleo de cromatina oscuro.

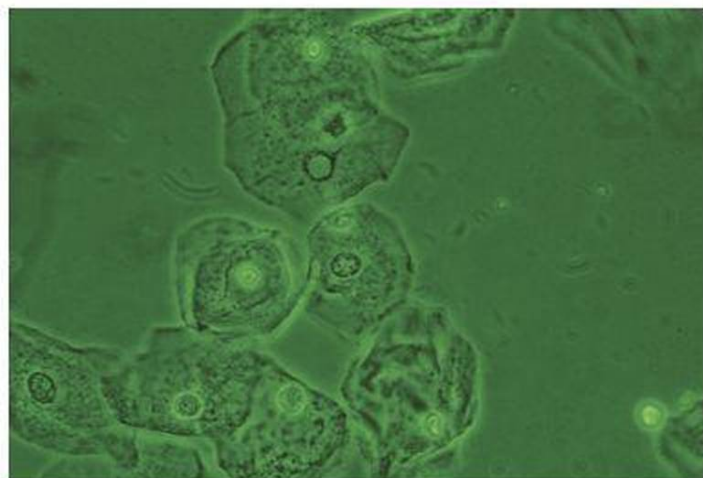
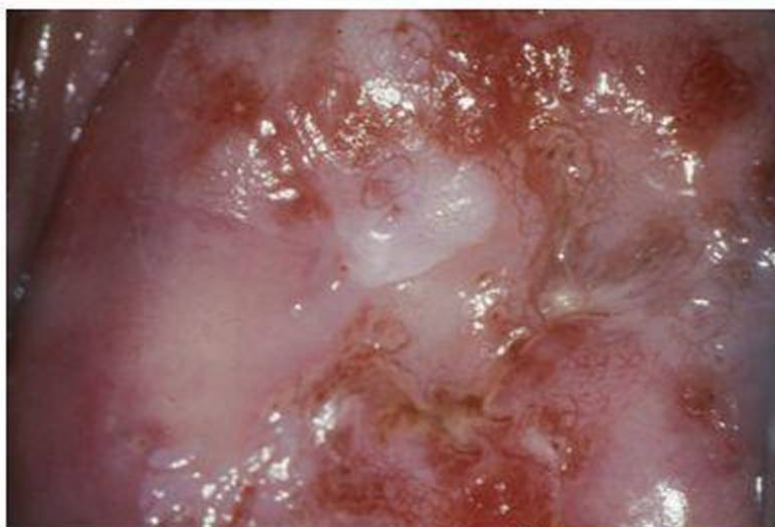
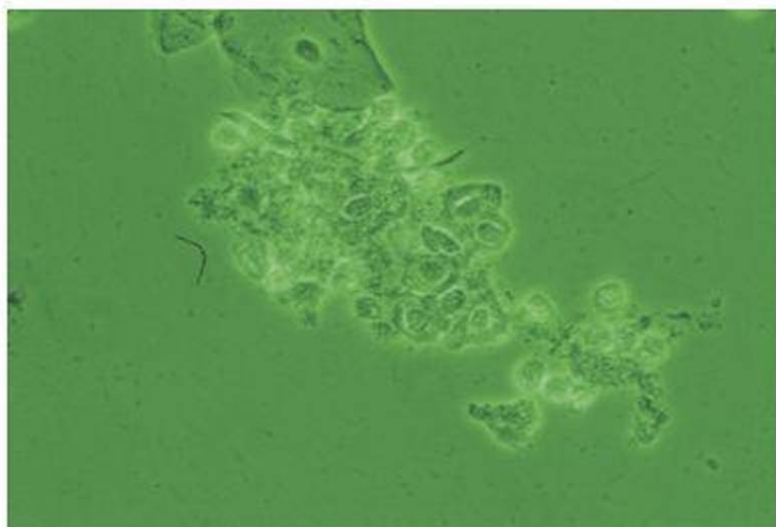


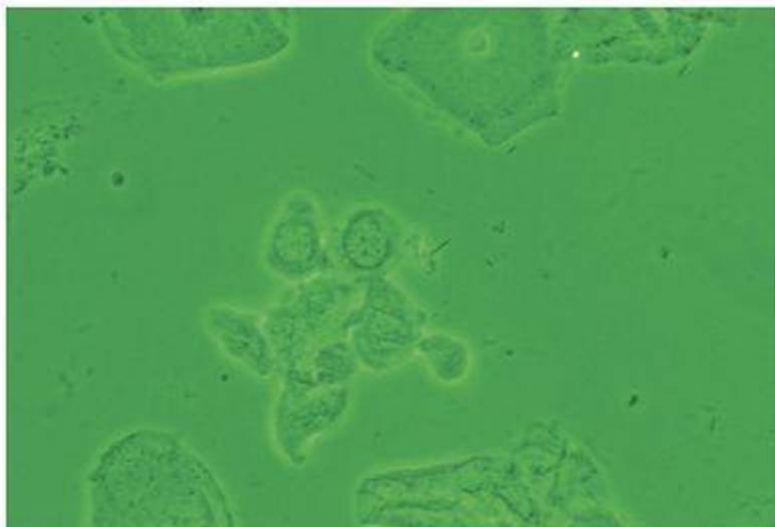
Figura 5.97B: Célula que contiene núcleo encogido y un túnel citoplásmico delimitado (citopatía fúngica).



**Figura 5.98:** Lesión con un color blanco brillante característica de una infección IVPH subclínica. Esta lesión aumentada y gruesa con patrón de punteado estaba compuesta de un epitelio VPH/NIC III; patrón mosaico y patrón de punteado.



**Figura 5.98A:** Relación nuclear: citoplásmica, incrementada por la presencia de dos núcleos oscuros.

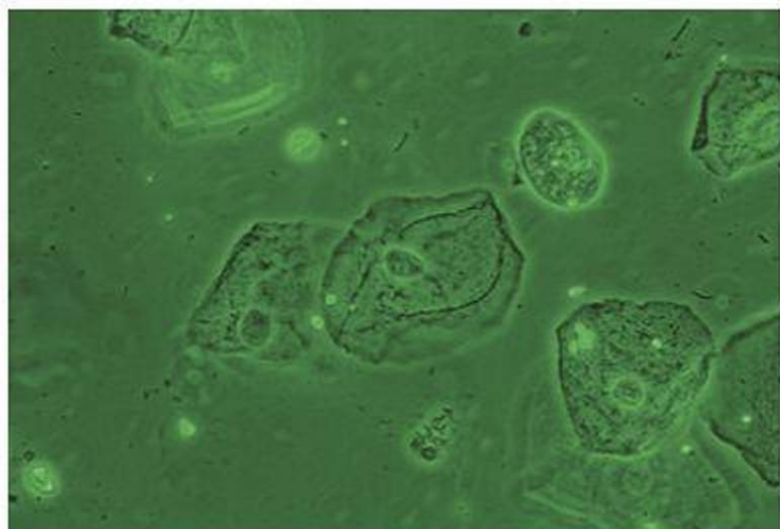
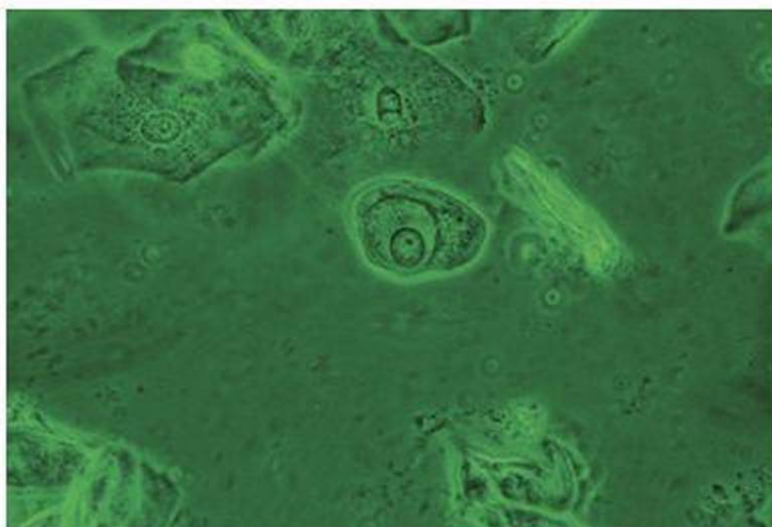


**Figura 5.98B:** Grupo de células discarióticas con una relación citoplásmica: nuclear aumentada.

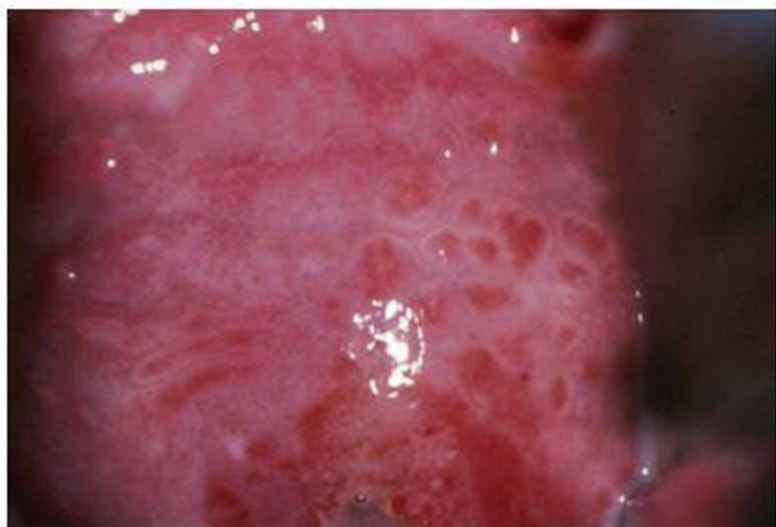


**Figura 5.99:** Mucosa endocervical hipertrófica que señala un epitelio columnar original intercalada con manchas de epitelio metaplásico.

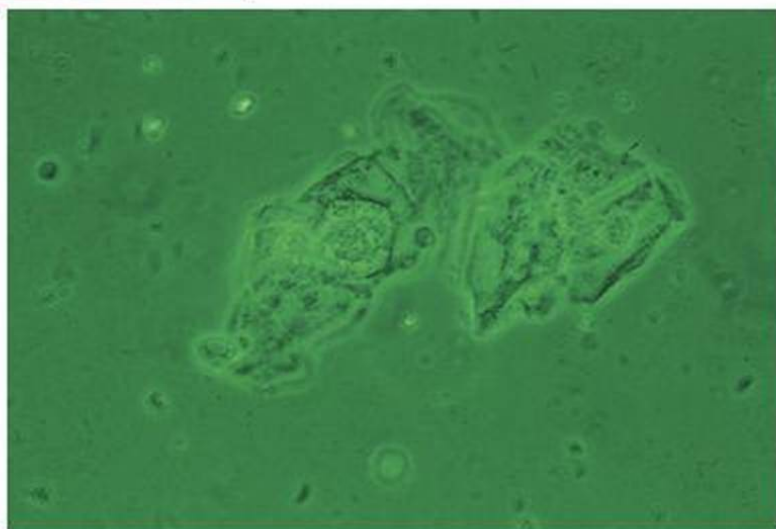
**Figura 5.99A:** Célula metastásica en maduración: el borde entre el ectoplasma viscoso y el área endocervical clara no debe ser confundida con un citoplasma de depuración de borde agudo en el colocito caracterizado por un núcleo maduro.



**Figura 5.99B:** Célula metastásica prematura que contiene un núcleo maduro pero que mantiene el borde entre el ectoplasma y el endoplasma de la célula metastásica inmadura.



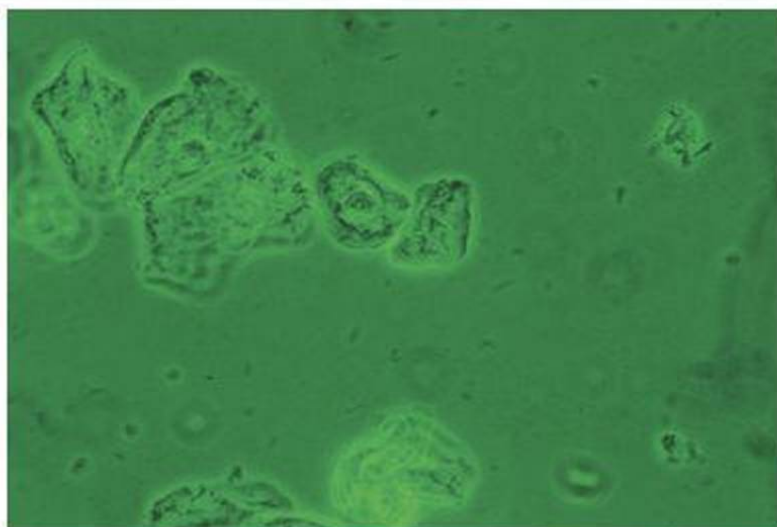
**Figura 5.100:** Lesiones microcapilares VPH ampliamente distribuidos en cérvix y fornix anterior.



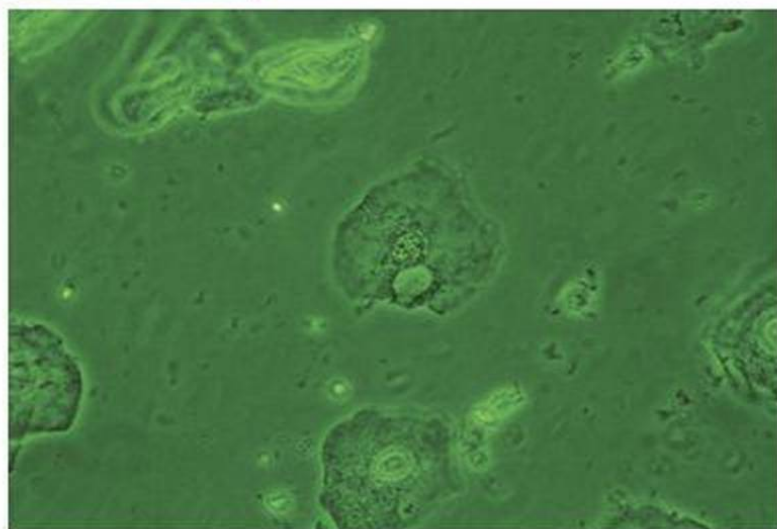
**Figura 5.100A:** Coilocito que contiene núcleo agrandado.



**Figura 5.101:** Verruga viral distribuido en la superficie interna del labio menor.



**Figura 5.101A:** Coilocito asociado con citoplasma queratinizado (hiperqueratosis).



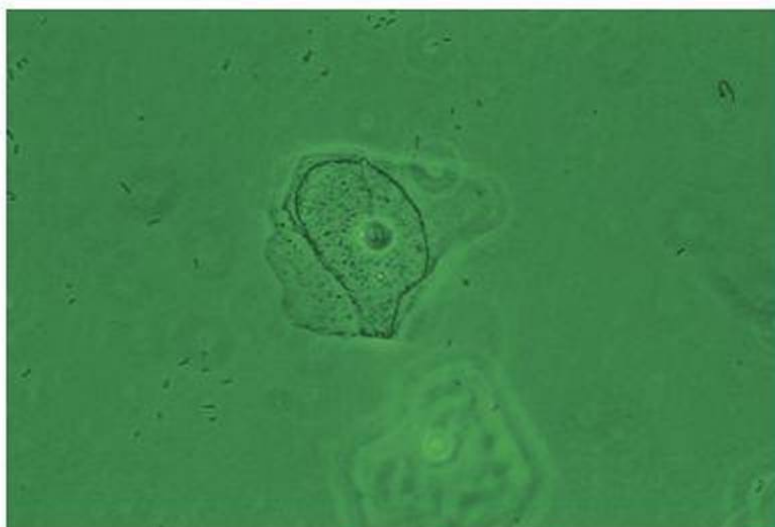
**Figura 5.101B:** Célula escamosa que exhibe una ranuras citoplásmica delimitada (citopatía fúngica).



**Figura 5.102:** Tinciones un área amplia intensamente blanco, con ácido acético y patrón vascular de mosaico comprometido. Varias biopsias excisionales demostraron un epitelio metastásico sin cambio discariótico celular.



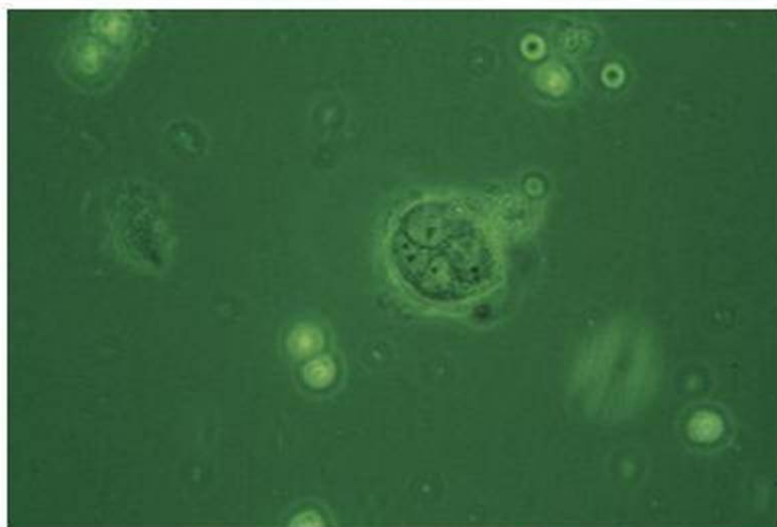
**Figura 5.102A:** Dos células parabasales inmaduras metastásicas conectadas por un puente citoplásmico (sincitio funcional).



**Figura 5.102B:** Célula prematura mantiene un borde filoso entre el ectoplasma y el endoplasma de las células en maduración que se deriva y exhibe apoptosis del núcleo.



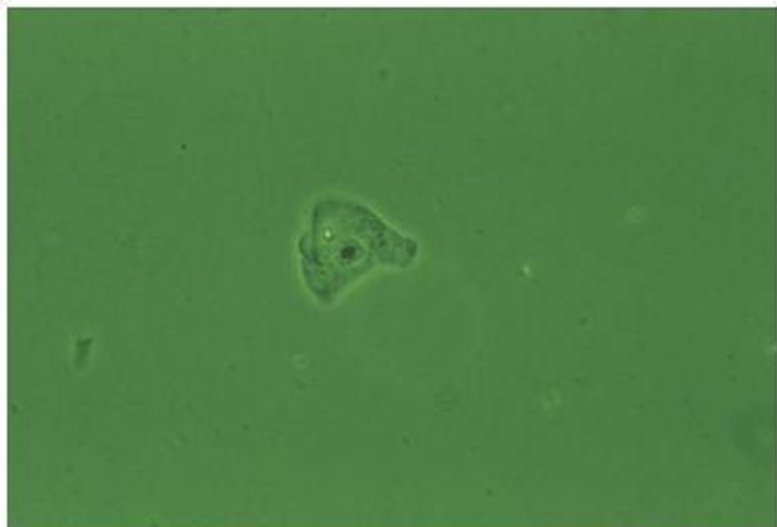
**Figura 5.103:** Infección herpética severa: vesículas intraepiteliales que involucran la vulva.



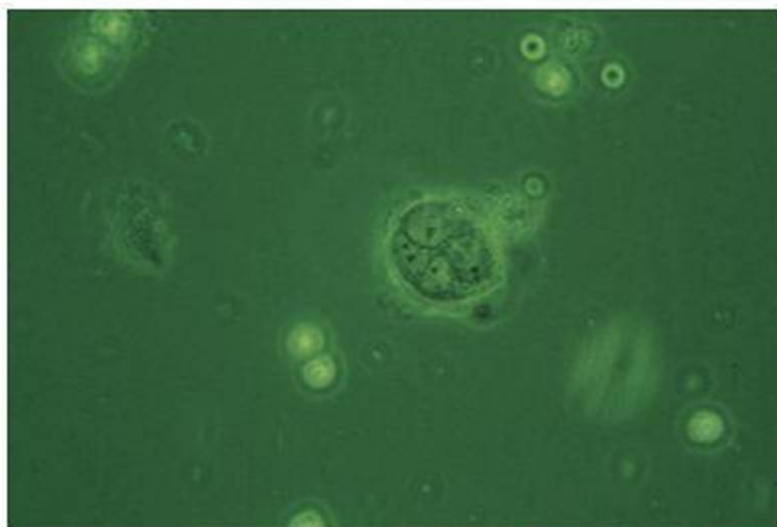
**Figura 5.103A:** Infección del virus Herpes simplex. El núcleo moldeado del policariocito contiene múltiples inclusiones intranucleares.



**Figura 5.104:** Papila vestibular hipertrófica no asociada con IVPH.



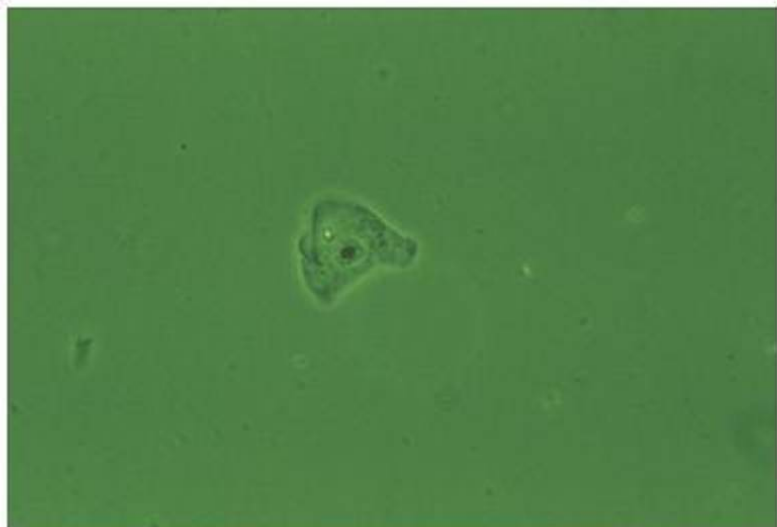
**Figura 5.104A:** Inclusión intranuclear larga y sencilla del citomegalovirus.



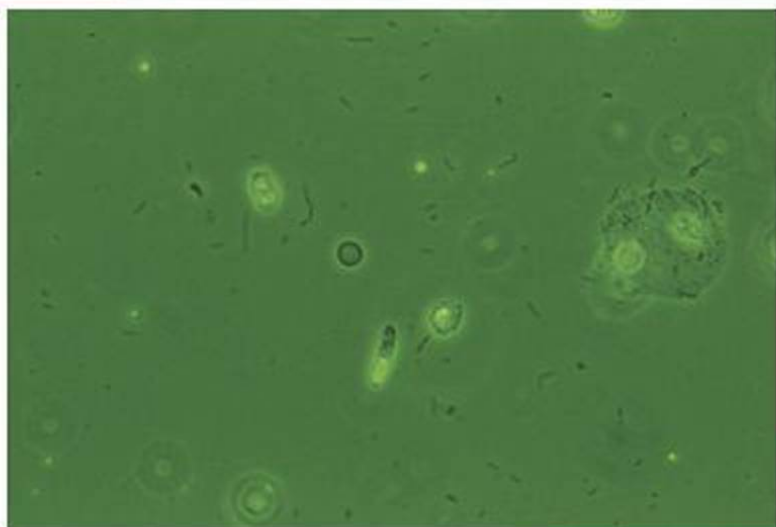
**Figura 5.103A:** Infección del virus Herpes simplex. El núcleo moldeado del policariocito contiene múltiples inclusiones intranucleares.



**Figura 5.104:** Papila vestibular hipertrófica no asociada con IVPH.



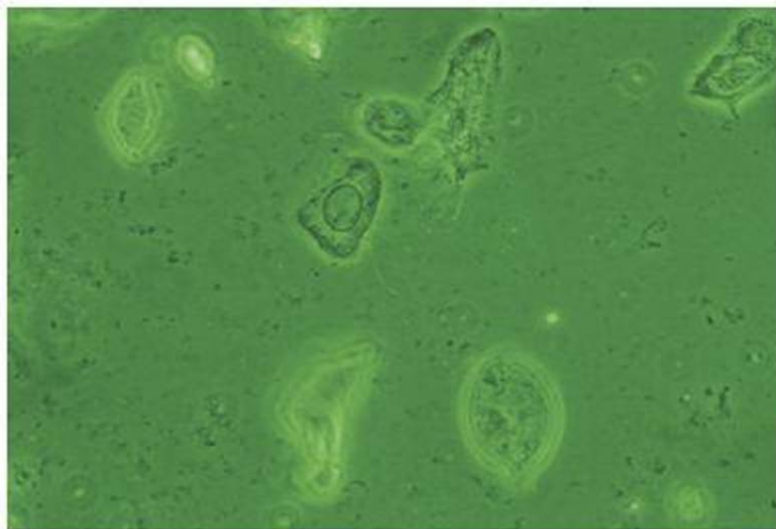
**Figura 5.104A:** Inclusión intranuclear larga y sencilla del citomegalovirus.



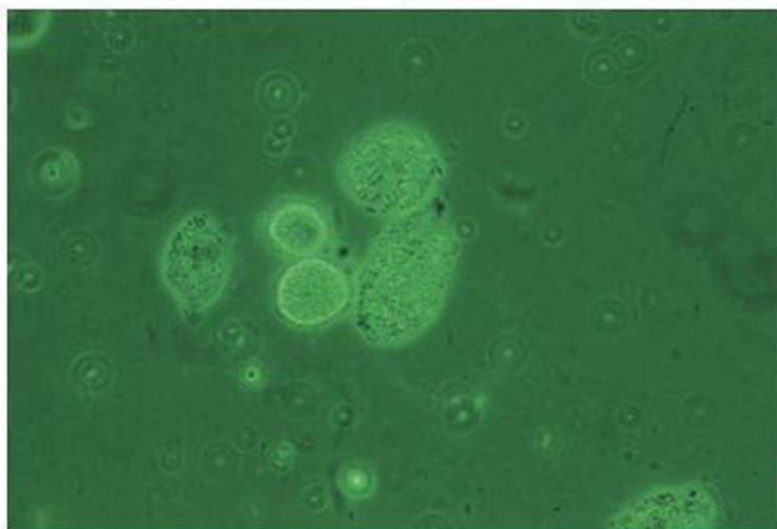
**Figura 5.104B:** Diferentes fases de exocitosis granulocítica: granulocito inactivo, un granulocito expulsa una vesícula de exocitosis.



**Figura 5.105:** Cérvix distrófico posmenopáusico con hemorragia subepitelial.



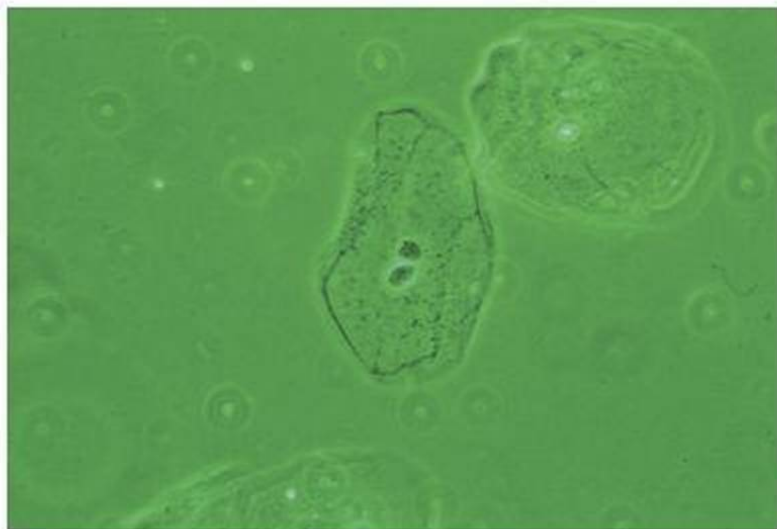
**Figura 5.105A:** Cariolisis en frotis atrófico post menopáusico. El núcleo muestra la dispersión granulada y marginación de cromatina; la presencia de un nucleolo pequeño diferencia los cambios distróficos por el virus Herpes simplex.



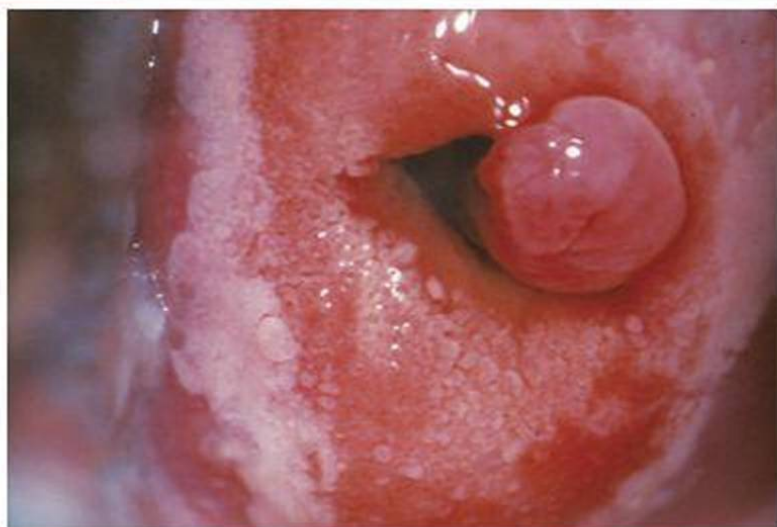
**Figura 5.105B:** Cambios distrofos en postmenopausa: degeneración vacuolar citoplásmica.



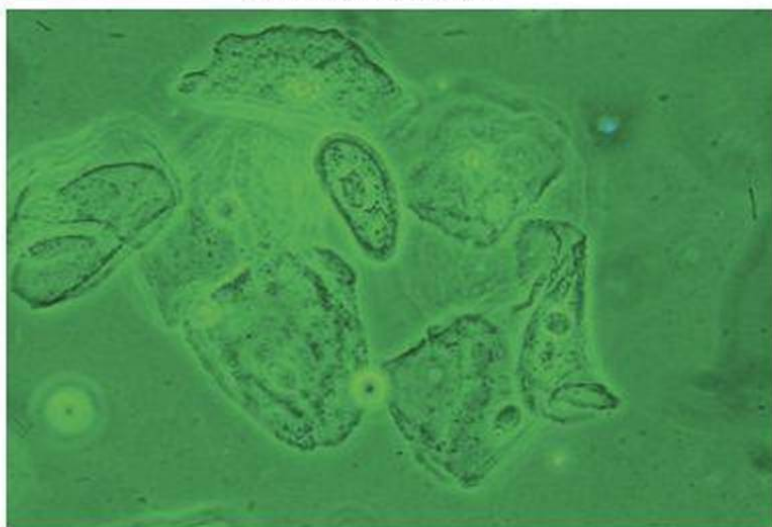
**Figura 5.106:** Lesión exofítica que involucra el canal endocervical, la biopsia de la lesión y la patología resultante demostró ser un condiloma exofítico VPH.



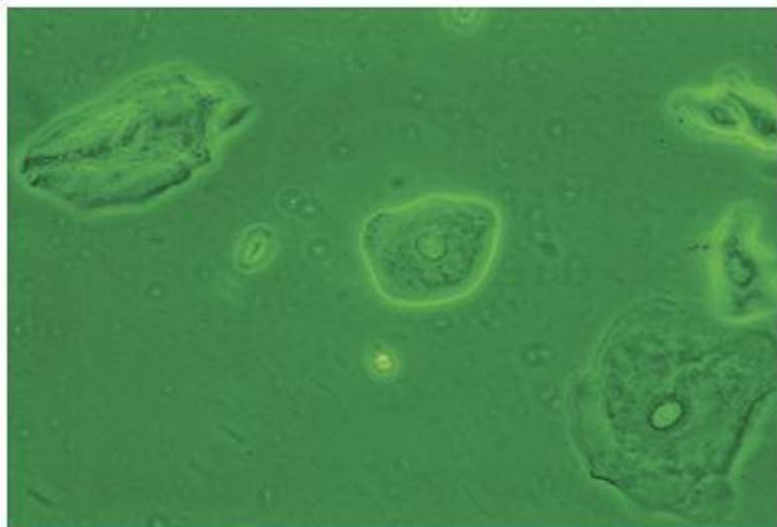
**Figura 5.106A:** Infección HPV: Célula discariótica binuclear con vacuola citoplásmica (citopatía fúngica).



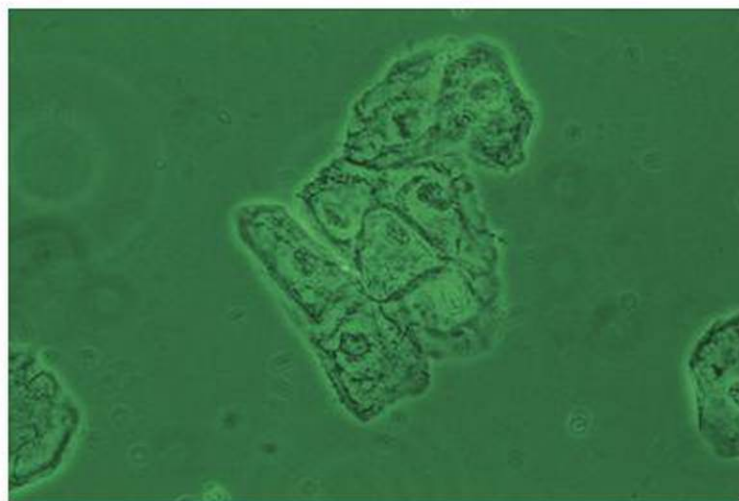
**Figura 5.107:** Pólipo endocervical cubierto por epitelio metastásico inmaduro que se protruye en el canal cervical. Existen vellosidades acetoblancas asociadas a un área intensa acetoblanca. Biopsia reveló la presencia de epitelio VPH / NIC II.



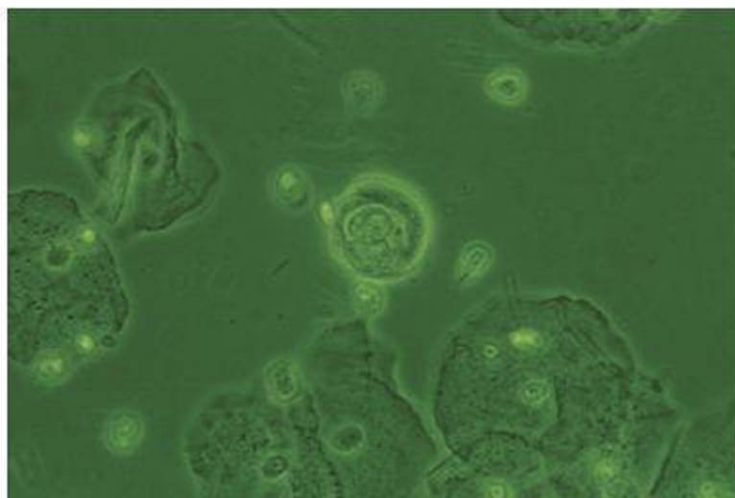
**Figura 5.107A:** Célula metastásica madura.



**Figura 5.107B:** Célula paracervical metastásica inmadura asociada a una célula metastásica prematura.



**Figura 5.107C:** Grupo de coilocitos: célula contiene 2 núcleos.



**Figura 5.107D:** Célula metastásica en maduración moderadamente discariótica binuclear.

## BIBLIOGRAFIA

1. Anderson M, Jordan J, Morse A, Sharp F: A text and Atlas of integrated colposcopy. Chapman and Hall, 1992.
2. Das SK, Nigam S, Batra A, Chandra M: An Atlas of Colposcopy, Cytology and Histopathology of Lower Female Genital Tract. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 1995.
3. De Palo G: Manuale di colposcopia e patologia del tratto genitale inferiore. Masson Ed., 1993.
4. Husain Oan, Butler EB: A Color Atlas of Gynecological Cytology. Wolfe Medical Publications Ltd, 1989.
5. Miniello G: Citogramma Vaginale—Vaginal Cytogram. CIC Edizioni Internazionali, 1994.
6. Miniello G: Syndrome Uretrale e Urocitogramma a fresco. CIC Edizioni Internazionali, 1996.
7. Miniello G. Colposcopia e microscopia a fresco—Colposcopy and Phase Contrast Microscopy. CIC Edizioni Internazionali, 1998.
8. Miniello G, Saraiya U: Color Atlas of Cytology and Colposcopy. CBS Publishers and Distributors, 1999.
9. Patwardhan VB, Tank DK, Dave D, Saraiya UB: Frontiers in Obstetrics and Gynecology. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 1995.
10. Singer A, Monaghan JM: Lower Genital Tract Precancer. Colposcopy, Pathology and Treatment. Blackwell Science, Inc, 2000.
11. Stoll P, Dallenbach-Hellweg G: Cytology in Gynecological Practice. An Atlas of Phase Contrast Microscopy—Gynäkologische Vitalzytologie in der Praxis. Atlas der Phasenkontrastmikroskopie. Springer-Verlag, 1993.



C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

6

**Topografía de Hallazgos  
Colposcópicos  
Anormales Incluyendo  
Correlación entre  
Colposcopia e Histología**

F Girardi

El propósito de la colposcopia es el correlacionar los hallazgos colposcopicos con la histología. Cada hallazgo colposcópico debe tener una contraparte histológica exacta (Figs. 6.1 y 6.2). Pero estas correlaciones no pueden obtenerse completamente y no se debe intentar durante la colposcopia de rutina. En la práctica diaria, la meta es distinguir entre los hallazgos normales y sospechosos.

Las correlaciones precisas entre los hallazgos colposcópicos e histológicos requieren biopsias dirigidas.<sup>1</sup> Analizando hallazgos colposcopicos complejos por biopsias innumerables no es ni factible ni justo para el paciente. Las correlaciones histológicas colposcópicas requieren buenas colpofotografías e histología meticulosa de especímenes de conización con secciones seriadas. Hemos llevado a cabo

tales estudios, muchas de las leyendas de las colpofotografías señalan detalles revelados comparando los hallazgos colposcopicos e histológicos en especímenes de conización. Para ilustrar el tipo de información que puede ser obtenida por este tipo de análisis, este capítulo muestra casos que contienen múltiples hallazgos anormales. Varias figuras en este capítulo también demostraran cambios fuera del área de transformación, que es fuera del campo glandular.

Los bordes dentro de las lesiones colposcópicas no son siempre fácilmente distinguibles, particularmente en fotografías. Sin embargo, los bordes pueden ser sorprendentemente distinguidos con escrutinio cuidadoso y a través de bosquejos de colpofotografías.

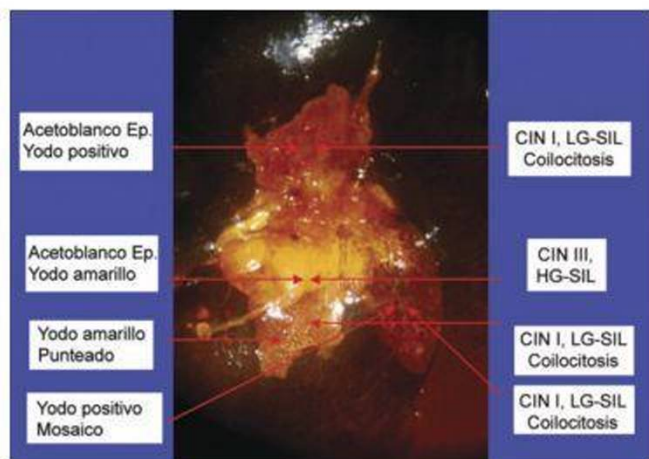
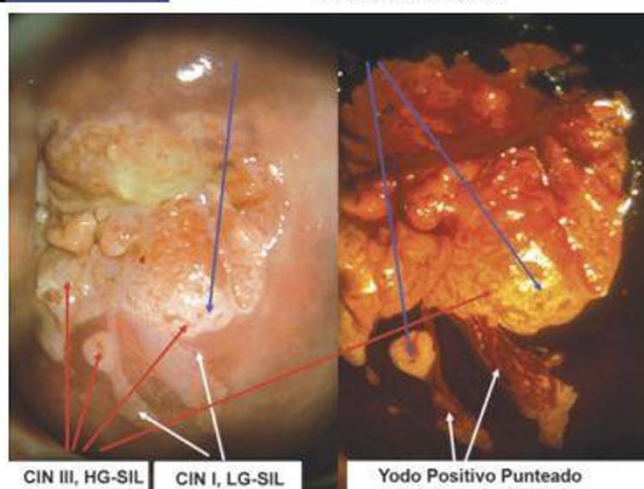


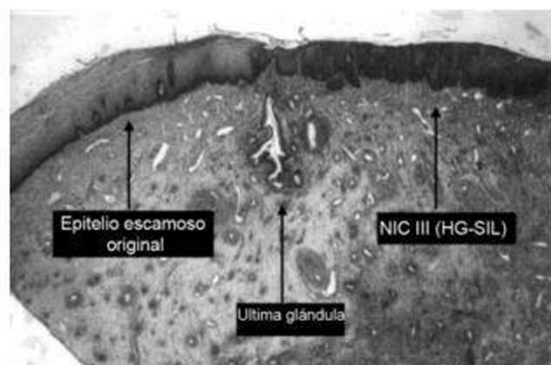
Figura 6.1: Correlación de la imagen colposcópica con hallazgos histológicos

Figura 6.2: Epitelio acetoblanco, yodo amarillo después de la prueba de Schiller

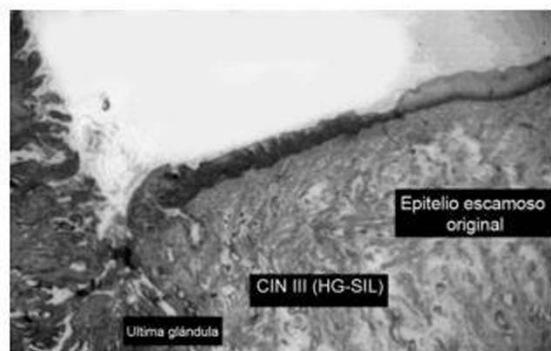


Primero, es obvio que el epitelio uniforme surge en campos circunscritos claros. Segundo, lesiones más diferenciadas se encuentran distalmente (hacia la vagina) a lesiones menos diferenciadas. Aunque el carcinoma *in situ* (NIC 3, HG-SIL) está arriba (más hacia el canal cervical) que el NIC 1 (LG-SIL) se encuentran en cualquier lado de la última glándula, y usualmente terminan aquí (Figs. 6.3 y 6.4). Aunque la colposcopia ilustra la importancia del concepto histológico de la última glándula.

El cáncer cervical se ha creído siempre que surge solamente en la zona de transformación. Evidencias histológicas convincentes señalan que el NIC (SIL) puede tener su origen fuera de la zona de transformación en el epitelio escamoso original, se ha visto con escepticismo por los colposcopistas que afirman que las lesiones colposcópicas



**Figura 6.3:** NIC III (HG-SIL) dentro del TZ. La última glándula indica la unión con el epitelio escamoso original



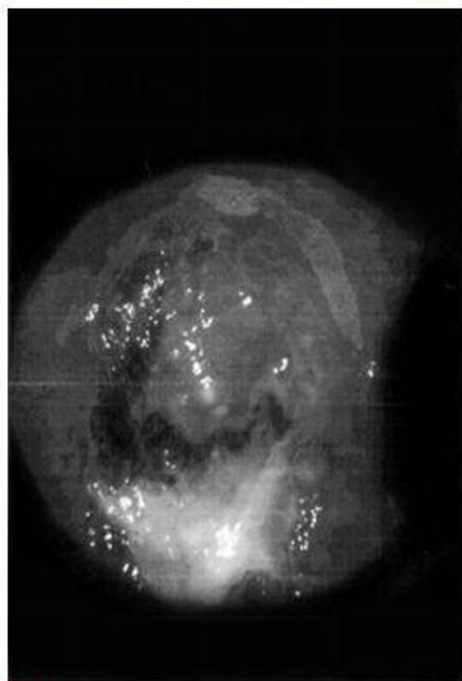
**Figura 6.4:** NIC III (HG-SIL) fuera del TZ. Borde agudo entre el NIC y el epitelio escamoso normal



**Figura 6.5:** Mosaico fino (NIC II) y puntilleo fino de yodo positivo (NIC I) fuera de TZ.

aparecen uniformes (Fig. 6.2). Pero sus puntos de vistas ignoran el hecho que las lesiones uniformes ocurren simultáneamente dentro y fuera del campo glandular. Aunque las combinaciones de diferentes hallazgos colposcópicas son bien conocidos, es poco apreciado que sus bordes afilados que pueden ser vistos colposcópicamente (Figs. 6.1, 6.5 y 6.6). Naturalmente estas lesiones pueden surgir completamente fuera de la zona de transformación, algunas exclusivamente del epitelio escamoso original (Figs. 6.5 y 6.6). Aunque estos hallazgos son descartados por aquellos que mantienen que estas glándulas debieron haber existido de antes. Una mucosa cervical ectópica puede ser usualmente reemplazada vía metaplasia por el epitelio escamoso. Pero las glándulas por debajo del epitelio escamoso nuevo permanece, tal es el caso del llamado "adenosis (vaginal) oculta"<sup>5</sup> por esta misma razón, el argumento que la última glándula no es realmente la última. Debido a que otros han desaparecido esto no es válido. De ser así la posición de la última glándula sería al azar. La relación topográfica de la última glándula con las anomalías epiteliales, ambos histológicamente y colposcópicamente es una prueba incontestable de la validez del concepto de la última glándula.<sup>2-5</sup>

La terminología colposcópica formulada por la federación internacional de patología cervical y colposcopia (IFCPC) en 1990 toma en cuenta que los hallazgos de

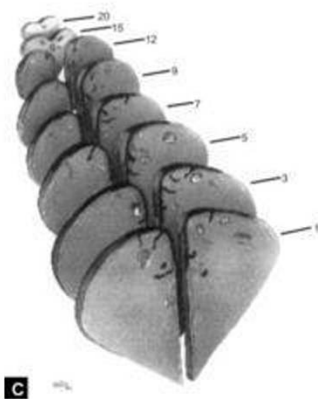
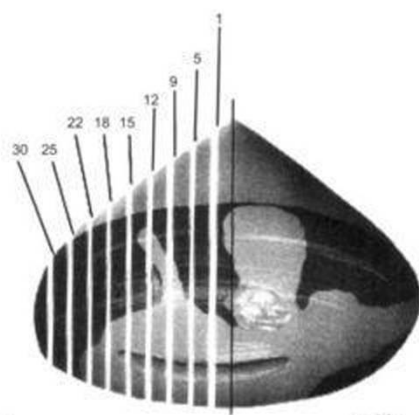
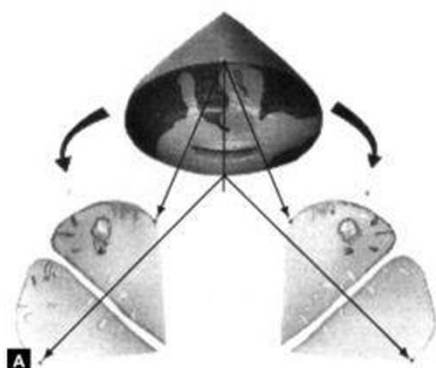


**Figura 6.6:** Mosaico áspero (NIC I) y punteado áspero (NIC II) fuera de ZT

colposcópicas anormales pueden estar localizados adentro o afuera de la zona de transformación, o en ambas.<sup>15</sup>

Los primeros hallazgos colposcópicos descritos por Hinselmann eran mosaicos, puntillero, y leucoplasia.<sup>10</sup> Después Glathaar<sup>9</sup> y Hinselmann reconocieron que las lesiones en la zona de transformación no llenaban las áreas de matriz clásicas de Hinselmann. Estas son lesiones ahora llamadas epitelio acetoblancos (Fig. 6.8) (aunque mosaico y puntuaciones se han desarrollado vía el epitelio atípico, también pueden ser marcadamente acetoblancos (Fig. 6.6).

Hemos estudiado la frecuencia con la cual las lesiones son visibles vía colposcopia y estaban imitados a la zona de transformación histológica correlacionando las colpofotografías con el mapeo histológico basado en las secciones de paso seriado de 118 especímenes de conización.<sup>13</sup> El campo de la glándula cervical fue reconstruido y las lesiones epiteliales fueron relacionadas a las marcas histológicas para reconstruir la topografía del epitelio cervical completo (Fig. 6.7 A - C). El epitelio acetoblancos (Fig. 6.8) que se desarrolla vía la metaplasia escamosa típica, era el responsable de casi la mitad de las lesiones. 31 lesiones epiteliales fueron localizadas exclusivamente en la zona de



**Figuras 6.7A - C:** Representación esquemática del proceso histológico de un espécimen de conización. El cono se divide en 2 mitades en el plano sagital (A) procesado como una sección de pasos seriados a intervalos de 400 µm (B, 1-30). El campo glandular se reconstruye conectando las posiciones de las últimas glándulas (C, 1-25). Las lesiones epiteliales y los bordes entre ellos son relacionados con los hallazgos colposcópicos

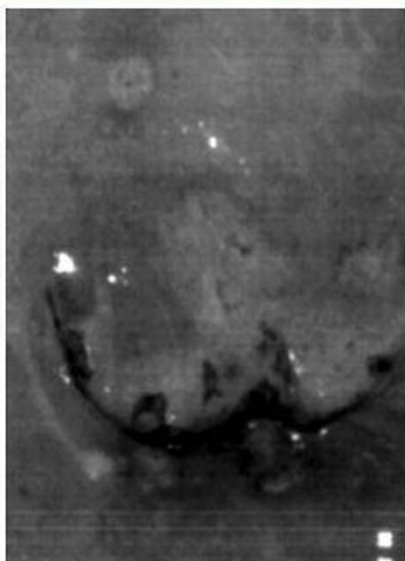


Figura 6.8: Histología del epitelio acetoblanco: NIC III (HG- SIL.).

transformación (Fig. 6.9), y 2 lesiones fueron localizadas exclusivamente fuera de la zona de transformación (Figs. 6.5 y 6.6). 85 especímenes demostraron hallazgos de colposcopia normal dentro y fuera de la zona de transformación. De las lesiones fuera de la zona de transformación, 21 especímenes contenían 2 y 10 contenían 3 lesiones diferentes simultáneamente. Los mosaicos y puntillaciones fuera de TZ correspondían en el 70% con epitelio acantótico, en 30% con NIC (HG-SIL 10% LG-SIL 20%) (Fig. 6.10). Los hallazgos colposcópicos dentro de la zona de transformación en estos 85 pacientes están resumidos en la figura 6.11. 47 especímenes contenían 2 y 11 especímenes contenían 3 diferentes lesiones. La tabla 6.1 demuestra todos los mosaicos y puntilleos localizados dentro de la zona de transformación y su correlación histológica (Fig. 6.12). La colposcopia demostró glándulas por debajo de 11 de 18 mosaicos y 2 de 7 puntilleos. La histología demostró glándulas cervicales por debajo de las lesiones epiteliales en todos los especímenes. Las figuras 6.13 y 6.14 demostraron las correlaciones histológicas de los hallazgos colposcópicos de áreas amarillas de yodo, leucoplaquia, y epitelio acetoblanco. El 84% de los especímenes, de mosaico, puntilleos, leucoplaquias y áreas amarillas colposcópicamente muda de yodo estaban fuera de la zona de transformación, en el área del epitelio escamoso original, en 16% estaban dentro de la zona de transformación.

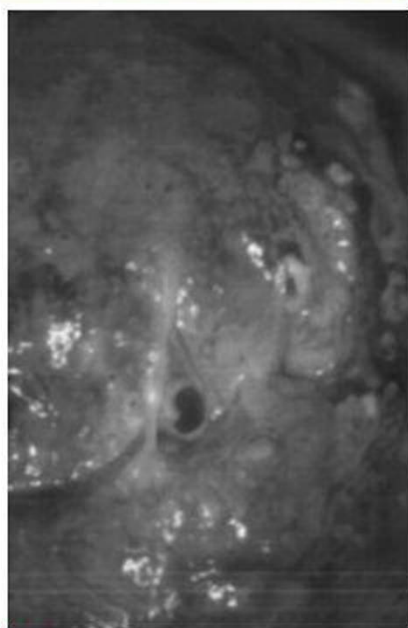


Figura 6.9: Mosaico, puntillero y epitelio acetoblanco dentro de la histología ZT CINIII (HG-SIL)

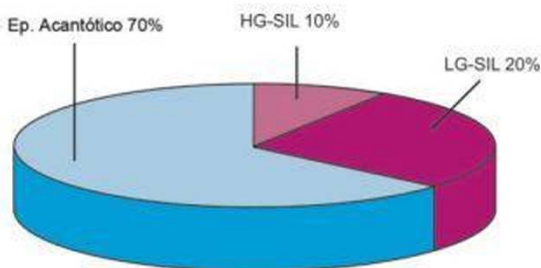


Figura 6.10: Correlación histológica de patrones de mosaico y puntillero fuera de TZ en 87 pacientes (98 sesiones totales)

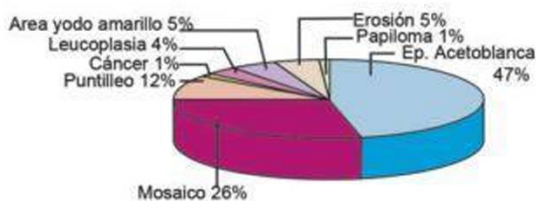
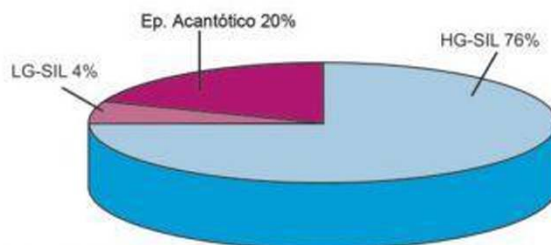


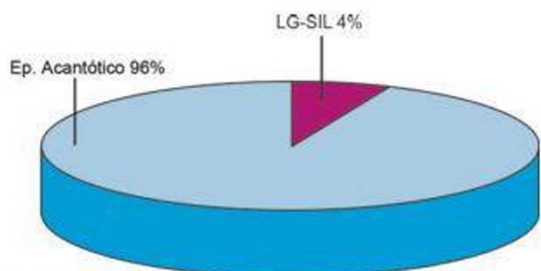
Figura 6.11: Distribución de hallazgos de colposcopia anormal en 118 especímenes

**Tabla 6.1: Mosaico y puntilleo dentro de la ZT en 116 pacientes con otras anomalías de hallazgos colposcópicos dentro o fuera de la TZ**

Colposcopia	No Pts.	Glándulas Colposcopia	Sin glándulas Colposcopia	Glándulas Histología
Mosaico	18	7	11	18
Puntilleo	7	2	5	7

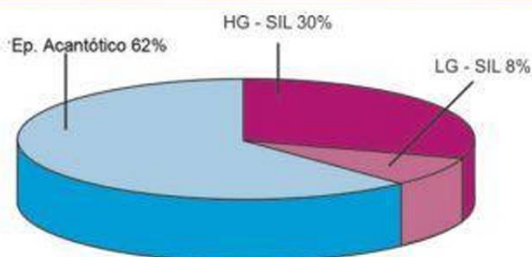


**Figura 6.12:** Correlación histológica de patrones mosaico y puntilleo dentro de ZT en 116 pacientes (25 lesiones en total)



**Figura 6.13:** Correlación histológica de área de yodo-amarillo en los 87 casos (17 lesiones)

Estos resultados sugieren que los hallazgos colposcópicos de puntilleo de mosaico y leucoplaquia son lesiones primarias del epitelio escamoso original y probablemente de origen viral. Solo el epitelio acetoblanco desarrolla principalmente vía metaplasia epitelial escamosa.<sup>16</sup> Esto es en contraste con las teorías de que todas las metaplasias se desarrollan vía metaplasia escamosa epitelial.<sup>7,13,14</sup> También, los resultados histológicos demuestran que las lesiones dentro de la zona de transformación usualmente son más severas que aquellas en el área del epitelio escamoso original, esto es incluso verdad para los mosaicos y puntilleos que surgen dentro de la zona de transformación, que no son viralmente inducidos, y sugiere que estas lesiones tuvieron su origen vía hiperplasia basal atípica.



**Figura 6.14:** Correlación histológica de leucoplasias en 87 casos (13 lesiones)

Estos dos tipos diferentes de mosaicos y puntilleos: aquellos dentro y aquellos fuera de la zona de transformación, se diferencian en su morfogénesis y en sus índices de malignidad. En los casos de este estudio todos aquellos que contenían NIC este índice estaba relativamente alto, no importaba la localización de las lesiones. Se hubiese considerado menor si los mosaicos y puntilleos hubiesen sido examinados. Si la colposcopia es realizada rutinariamente (o puesta solo en pacientes con citología normal), un número de pacientes en los cuales se observa epitelio acanfótico en mosaico, puntilleo y leucoplaquia meramente. Por ende el índice de malignidad general de estas lesiones es solo alrededor del 19%<sup>6</sup> pero si la colposcopia se utiliza solo para evaluar pacientes con citología cervical anormal, mosaicos y puntilleos son vistos con NIC y las excepciones de la supuesta regla – pacientes con hallazgos colposcópicos anormales pero con histología benigna – desconcertante.

Estos resultados deben sugerir una re-evaluación de los diagnósticos colposcópicos y de la morfogénesis de los cambios epiteliales atípicos del cérvix.

## REFERENCIAS

1. Bajardi F. Colposcopic findings and their histologic correlates. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1984;44:84.
2. Burghardt E. Gibt es ein Flächenwachstum des intraepithelialen Carcinomas an der Cervix? *Arch Gynäkol* 1973;215:1.
3. Burghardt E. Premalignant lesions of the cervix. *Clin Obstet Gynecol* 1976;3:257.
4. Burghardt E. The importance of the last cervical gland in the natural history of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol Surv* 1979; 34:862.
5. Burghardt E, Östör AG. Site of origin and growth pattern of cervical cancer: a histomorphological study. *Obstet Gynecol* 1983; 62:117.
6. Coppleson LW, Brown B. Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:953-7.

7. Coppleson M, Reid BL. Preclinical carcinoma of the cervix uteri: its origin, nature and management. Oxford: Pergamon, 1967.
8. Girardi F. The topography of abnormal colposcopy findings. *Cervix and Lower Female Genital Tract* 1993;11:45-52.
9. Glatthaar E. Studium über die Morphogenese des Plattenepithelkarzinoms der Portio vaginalis uteri. Basel: Karger, 1950.
10. Hinselmann H. Ausgewählte Gesichtspunkte zur Beurteilung des Zusammenhanges der "Matrixbezirke" und des Karzinoms der sichtbaren Abschnitte des weiblichen Genitaltraktes. *Z.Geburtsh* 1933;104:228-52.
11. Homesley HO, Jobson VW, Reish RL. Use of colposcopically directed, four-quadrant cervical biopsy by the colposcopy trainee. *J Reprod Med* 1984; 29:311.
12. Johnson LO, Oriscoll SG, Hertig AT, Cole PT, Nickerson RJ. Vaginal adenosis in stillborns and neonates exposed to diethylstilbestrol and steroidal estrogens and progestins. *Obstet Gynecol* 1979;53:671.
13. Kohan S, Noumoff J, Beckman EM, Morris M, Weine T E, Douglas GW. Colposcopic screening of women with atypical Papanicolaou smears. *J Reprod Med* 1985; 30:279-85.
14. Navratil E. Colposcopy. In: Gray LA (Ed). *Dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the cervix*. Springfield, IL: Thomas 1964:228.
15. Staff A, Wilbanks G. An international terminology of colposcopy. Report of the nomenclature committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 1991; 77:313-4.
16. Treite P. Die Frühdiagnose des Plattenepithel—Karzinoms am Collum uteri. Stuttgart: Enke, 1944.



C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

7

**Colposcopia de la Zona  
de Transformación  
Atípica**

Joseph Monsonego

## INTRODUCCIÓN

La zona de transformación atípica es aquella área del cérvix cuyos límites definen la neoplasia intraepitelial cervical. Un entendimiento comprensivo de la anatomía normal, la fisiología y la colposcopia, es necesario para interpretar los hallazgos anormales. Desafortunadamente, no hay una sola característica capaz de definir una anomalía histológica distintiva. Con la técnica de la salina, la neoplasia intraepitelial cervical puede ser reconocida: el epitelio anormal es oscuro, hay una línea fina de demarcación entre lo normal y anormal del epitelio y los capilares son visibles fácilmente, siguiendo un patrón de puntuación o mosaico, o mostrando la presencia de vasos atípicos. Con la técnica de ácido acético, el epitelio anormal aparece blanco. Hay una línea afilada de demarcación entre el epitelio normal y anormal, y los vasos, aunque es menos fácilmente visible que con la técnica de la salina, son más visibles que en el epitelio normal. Ocasionalmente, en menores grados de NIC no hay un patrón vascular para que se vea, siguiendo la aplicación de ácido acético el epitelio anormal simplemente aparece blanco.

## APARICIONES COLPOSCÓPICAS DE LESIONES SUBCLÍNICAS

### Bajo grado NIC (condiloma plano-NIC 1)

El reconocimiento Colposcópico de NIC de bajo grado es relativamente difícil. La variabilidad intraobservadora es alta, aunque con grandes niveles de habilidad. Esto contribuye a reducir la especificidad diagnóstica de la colposcopia. Las características colposcópicas de la infección VCH productiva son usualmente detectadas después de la prueba de yodo por un tinte glicogénico incompleto de la lesión. El condiloma plano tiene una blancura débil a moderada. Los vasos de puntuación y mosaico, son más finos y regulares. El contorno de la superficie tiene márgenes afilados que pueden ser geométricos. La tinción con yodo puede ayudar a diferenciar alto grado de NIC y condiloma. En un NIC de bajo grado, la ingesta de yodo es irregular o en forma de parche.

### Condiloma Especulado y Encefaloide

La superficie del condiloma especulado está cubierta en proyecciones en forma de dedo o espigas. La espiga es una elongación del estroma hacia la superficie y tiene un vaso central. El condiloma micropapilar benigno es usual-

mente uniforme en forma, pero contiene vasos sanguíneos irregulares. El condiloma encefaloide requiere un examen cuidadoso ya que el mismo patrón puede ser observado en un NIC de alto grado. La lesión muestra un epitelio blanco grueso con crestas y fisuras enrolladas o en forma giratoria, similares en aquellas que se ven en la superficie del cerebro.

### NIC de Alto Grado

Hay un número de características colposcópicas asociadas con el NIC de alto grado que pueden ser agrupadas de la siguiente manera.

1. *Cambios Acetoblancos*: todos los ejemplos de NIC, al menos que estén cubiertos por queratina, van a señalar algún grado de acetoblancos. Desafortunadamente, los cambios epiteliales otros que nos son NIC pueden también tornarse blancos con el ácido acético, es importante que estos cambios fisiológicos menores sean reconocidos. La identificación por colposcopia no siempre es posible y todas las áreas anormales deben ser biopsiadas.
2. *Patrones Vasculares*: los patrones asociados con el epitelio anormal son (1) puntuación: el patrón es reconocido fácilmente por vasos terminales, irregulares, dilatados y alargados de tipo orquilla arreglado en una configuración de puntillero prominente. Este área está bien definida por una línea afilada de demarcación entre epitelio normal y anormal. Los capilares de orquillas de condiciones inflamatorias no deben ser confundidos con puntillero. En estos casos el patrón es muy difuso, los capilares que están muy cerca y no hay una línea aguda de demarcación. Los vasos de puntuación están más separados y más visibles. (2) mosaico: los capilares están arreglados en forma paralela a la superficie en un patrón mosaico característico. Los vasos están envueltos en el campo vascular, que puede ser pequeño, grande, regular o irregular. Los vasos de mosaicos pueden ser finos y ligeramente curvos o gruesos e irregularmente curvos. (3) vasos atípicos: estos son vasos horizontales que son fácilmente observados por un colposcopista. Típicamente, son irregulares en tamaño, forma, curso y arreglo, la distancia intercapilar es significativamente mayor que el epitelio normal.
3. *Tono del Color*: siguiendo la aplicación de la solución salina, un epitelio anormal, aparece más oscuro que un epitelio normal, mientras que después de la aplicación con ácido acético un epitelio normal aparece muy

blanco. Hay una línea de demarcación aguda que es muy clara.

4. *Contorno de la Superficie*: las superficies de las lesiones pueden ser descritas como lisas o irregulares, micro o macro papilares y a veces con patrones exofíticos o nodulares.
5. *Línea de Demarcación*: el borde de demarcación entre el epitelio escamoso normal y anormal es usualmente agudo debido al cambio en el color que esta presente en un epitelio anormal. En contraste la línea de demarcación entre el epitelio anormal y las lesiones inflamatorias es muy difuso.
6. *Leucoplaquia*: antes de la aplicación de ácido acético, la leucoplaquia es blanca y no cambia después de la aplicación. Clínicamente se ve como una o más placas que han surgido y pueden unirse a medida que crecen. La leucoplaquia desarrollada en la zona de transformación esta usualmente asociada con NIC. De lo contrario puede ser visto en el epitelio normal por lo general fuera de la zona de transformación.

#### *Colposcopia de Condiloma Acuminado*

Es reconocida como una proliferación epitelial papilar usualmente con bucles vasculares irregulares, pueden ser pequeñas o grandes masas exofíticas, aparecen como crecimientos localizados rosados o grisáceos. Cuando son queratinizados aparecen blancuzcos. Se ponen blancos en forma tensa, señalando proyecciones en forma de dedo, con una orquilla central capilar. En el cérvix están generalmente localizados en la zona de transformación, en la vagina y genitales externos, en el tercio bajo, y en la piel que no tiene cabello (introito) respectivamente. Siguiendo la prueba de yodo, la tinción no homogénea glucogénica puede fácilmente distinguir estas lesiones de ectopia, pólipos cervicales, formas capilares de NIC, cáncer, o adenocarcinoma.

#### **EXTENSION VAGINAL DE NIC**

En la mayoría de los casos encontrados en mujeres en edad reproductiva, es posible visualizar la zona de transformación total en el cérvix. En un pequeño número de casos (cerca del 5%) pueden ser extensión vaginal de la zona de transformación en bóvedas vaginales. Ha habido un genuino camino metaplásico/displásico que se ha llevado a cabo en la zona de transformación extendida. Estas apariciones colposcópicas pueden ser similares a aquellos en el cérvix con un epitelio acetoblanco y una angio-arquitectura alte-

rada. Los límites están usualmente bien definidos después de la aplicación de yodo de lugol, mientras que el área no adquiere el teñido de yodo. Las lesiones intraepiteliales vaginales, son algo granular en apariencia o asperezas en la superficie en forma de condiloma especulada.

Las verrugas acuminadas en la vagina, son usualmente detectadas por el ojo humano. Ellas aparecen como lesiones suaves o sesiles con proyecciones en forma de dedo, son sesiles sencillos o varios. La condilomatosis vaginal florida y el condiloma plano de la vagina están asociados con lesiones VPH cervicales en más del 30% de los casos.

#### **TERMINOLOGIA**

Una clasificación universal acordada de estas características es formulada por Walker et al. En 2003 (referirse al capítulo de colposcopia básica).

#### **COLPOSCOPIA SATISFACTORIA O NO SATISFACTORIA**

Un examen colposcópico satisfactorio es definido como uno en el cual la unión escamo-columnar nuevo, y el epitelio anormal en toda su extensión (atípico) es visible. Un examen no satisfactorio es aquel en el cual la unión escamo-columnar nueva no es visible o donde la inflamación o la atrofia severa hace imposible la determinación de los límites superiores por el examinador. Los límites están bien definidos por la nueva unión escamo-columnar y significa que la extensión superior del epitelio anormal (atípico) dentro del canal vaginal. El epitelio anormal (atípico) que se extiende alto en el endocérvix presenta un problema para el clínico. Usualmente el límite superior puede ser bien definido utilizando métodos de examen sencillos. Una vez el límite superior se ha encontrado, el clínico puede estar satisfecho de que no hay áreas más allá precancerosas por arriba de la línea. Esto aplica solo a las lesiones escamosas, porque los cambios glandulares anormales también pueden existir mas arriba. El clínico debe estar alerta al hecho que tales cambios glandulares existen encontrando una citología anormal (glandular).

#### **CARACTERISTICAS COLPOSCOPICAS QUE SUGIEREN INVASION**

Las lesiones invasivas pueden ser clínicamente aparentes, que se presentan con ulceración e hipertrofia topográfica obvia. Sin embargo, no todas las lesiones pueden ser clínicamente aparentes cuando un paciente se ve por primera vez. Clásicamente, un número de características

colposcópicas son consideradas para que sean sugestivos de invasión. Estas características simplemente representan un punto del espectro del grado colposcópico de lesiones atípicas y no necesariamente ser evidente en determinado caso. Anterior a la aplicación de ácido acético, la invasión puede ser obvia desde una apariencia rara del cérvix, si la superficie está grotescamente distorsionada o ulcerada, o hay presencia de vasos anormales. Con la aplicación de ácido acético se acentúan las características que indican enfermedad microinvasiva.

### Vasos Anormales

Marcadamente atípico y vasos prominentes, se dice que son el sello y que pueden tener un número de apariencias: (1) vasos irregulares gruesos con una variedad de forma (e.g. en forma de sacacorchos), (2) puntillado grueso, (3) vasos atípicos- aquellos vistos con calibre irregular y usualmente ramas irregulares de una distancia intercapilar amplia. Estas características son usualmente muy prominentes si la lesión es hipertrófica. Cuando hay ulceración son menos obvios.

### Superficie Irregular

La presencia de una superficie no regular o una superficie elevada puede sugerir la posibilidad de invasión. El cáncer invasivo es caracterizado por un patrón de crecimiento irregular y exofítico.

### Lesión Grande, Compleja

Hay una correlación positiva entre el tamaño de la lesión y la severidad histológica. Mientras mas grande la lesión mas probable que sea de un grado mas elevado. Los patrones complejos representan una combinación de acetoblancos, mosaico y puntillado.

### Cambios Severos con Implicación del Canal

Cualquiera de estas características puede sugerir que una biopsia adecuada, tal como la excisión diatérmica en forma de lazo o una biopsia en cono, es indicada.

### Conclusión

La colposcopia es necesaria para el manejo óptimo de la mujer con una citología cervical anormal, o una sospecha de características clínicas pero que la evaluación colposcópica actual por se consiste solo en parte de la información

necesaria. Otra característica clínica importante es la historia, hallazgos ante el examen y ciertas investigaciones. Es importante detectar y evaluar lesiones invasivas tempranas y glandulares y detallar lo que se ve desde el colposcopio. No hay características colposcópicas diagnósticas de una lesión glandular. El colposcopio sirve para incrementar la sospecha de tal lesión. El diagnóstico es tipo histológico.

### TERMINOLOGIA DE COLPOSCOPIA NUEVA

La práctica colposcópica continua en evolución. Debido a que su necesidad se ha expandido, también ha sido el papel del entrenamiento, auditoría, y educación medica continúa. La clasificación reciente ZT que es un sistema de la federación internacional de patología cervical y colposcopia intenta clarificar y estandarizar la nomenclatura para que la terapia sea comparada realísticamente. La importancia de la clasificación ZT es el evaluar la credibilidad de los objetivos colposcópicos, para hacer una modalidad de tratamiento directo y permitir una clasificación realística

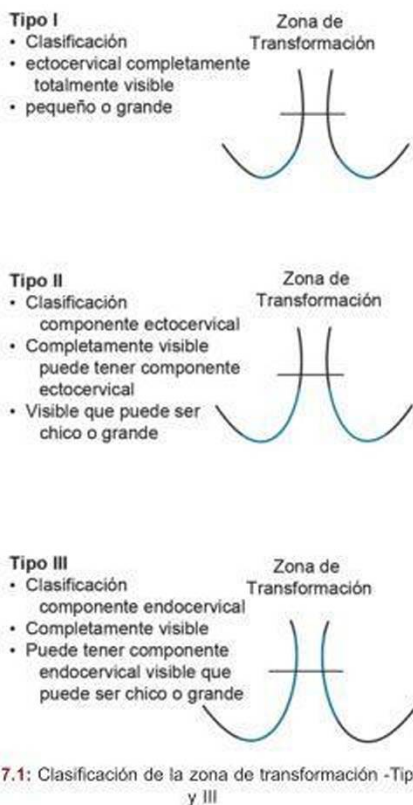


Figura 7.1: Clasificación de la zona de transformación -Tipos I, II y III

de los diferentes tratamientos a escoger. La nueva terminología internacional toma en cuenta el tamaño del componente ectocervical de la TZ, la posición de la TZ, y la visibilidad del límite superior de la TZ (Fig. 7.1).

### COLPOSCOPIA Y PRUEBA VPH

El papel del virus del papiloma humano (VPH) en una práctica clínica continua siendo controversial, y no se encuentra un lugar en UK (Reino Unido). Para la evaluación del frotis anormal nuclear y su límite y para la sobrevivencia post-tratamiento, el VPH es clínicamente útil y eficiente. Otros marcadores tumorales biológicos podrían volverse clínicamente útiles a la medida que sus perfiles emergen.

Recientemente hemos demostrado que la prueba VPH utilizando hibride, mejora la exactitud de la colposcopia en la detección de neoplasia intraepitelial cervical.<sup>6</sup>

Una serie de 389 mujeres referidas para colposcopia debido a un frotis PAP anormal tuvieron los hisopos cervicales analizados para tipos VPH oncogénicos (HR) utilizando hibricapture 2 (HC2), LEEP o cono de biopsia en cono (88%) o biopsia colposcópica (11%) fueron utilizados como el standard de oro.

De los frotis ASCUS 48% fueron positivos por HR-HPV, comparados al 76% de frotis LSIL. El VPH fue detectado en 66.7% y 90% de las pacientes con NIC 1 y NIC 2 (O>) respectivamente. La sensibilidad del PAP utilizando el umbral ASCUS para detectar los altos grados de NIC fue de 94.5% (95% CI: 91-97%) y aquel del colposcopia 98.5% (95% CI: 95-99%). La especificaciones respectivas fueron 30% (95% CI: 17-28%) y 35.6% (CI: 29-42%). Las pruebas HC2 tuvieron una sensibilidad comparable, 90% (95% CI: 85-93%), pero una especificidad mas alta 54.3% (95% CI: 47-61%). Las pruebas combinadas HC2 con PAP

incrementaron la especificidad; 66.7% y 41.3%, para cortes con ASCUS y LSIL, respectivamente. El umbral de anomalía menor junto con el HC2 incremento la especificidad para colposcopia sin cambios en la sensibilidad (Tabla 7.1). La carga viral alta (>100RLU/CO) fue asociada con una enfermedad significativa, como conclusión de este estudio establecimos que la prueba VPH-ADN mejora la exactitud de la colposcopia en la detección de NIC de alto grado en mujeres ASCUS o frotis LSIL.

En un nuevo estudio evaluamos el desempeño de la prueba VPH Roche AMPLICOR en la predicción de NIC en el escenario colposcópico<sup>7</sup> y para evaluar el rendimiento de un ensayo basado en PCR (Roche AMPLICOR prueba VPH ® o prueba Roche AMPLICOR® VPH) en la detección de patología cervical como parte del manejo de frotis de PAP anormal (MAPS) y en mujeres que participan en el monitoreo de cáncer cervical. Junto, 504 mujeres que comprometieron 270 pacientes fueron referidas a colposcopia debido a un frotis PAP anormal y 204 mujeres participaron en el monitoreo de cáncer cervical, fueron analizados por VPH oncogénico (HR) tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 utilizando Roche AMPLICOR ® VPH, en muestras cervicales recogidas en un medio liquido Preserv Cyt ®. La biopsia colposcópica y/o la biopsia en cono LEEP, fue utilizada como el standard de oro en el grupo triage, mientras que la citología de base liquida (LBC) fue la prueba de referencia en el grupo monitoreado.

La prevalencia de VPH fue significativamente mayor en el grupo MAPS (65.9%) que en el grupo monitoreado (31.2%) (P= 0.0001). Hubo poca concordancia entre el PAP de referencia y el LBC actual, siendo solamente moderado en las series monitoreadas, ICC (Kappa pesada) = 0.291 (95% CI:0.070-0.459) (B=0.007), y casi pobre en la serie

Tabla 7.1 El rendimiento de la citología, la colposcopia y la prueba de ADN del VPH en la identificación de biopsia confirmada de alto-grado de NIC

Metodo Diagnóstico	Sensibilidad		Especificidad		PPV		NPV	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Citología (ASCUS o peor)	94.5	(91-97)	21.9	(17-28)	56.5	(51-62)	78.8	(66-88)
Citología (ASCUS o peor)	84.6	(79-89)	49.2	(42-56)	64.2	(58-70)	74.8	(67-82)
Prueba VPH ADN	89.6	(85-93)	54.3	(47-61)	67.7	(62-73)	82.9	(75-89)
Mayores cambios colposcópicos <sup>1</sup>	84.0	(78-88)	82.2	(76-87)	84.0	(78-88)	82.2	(76-87)
Menores cambios colposcópicos <sup>2</sup>	87.5	(72-95)	43.2	(36-51)	25.0	(18-34)	94.1	(86-98)
Menores y mayores cambios colposcópicos	98.0	(95-99)	35.6	(29-42)	62.8	(57-68)	94.1	(86-98)

PPV: Valor Predictivo Positivo, VPN: valor predictivo negativo; <sup>1</sup> zona atípica de transformación con cambios importantes que sugiere NIC 2-3, o cáncer, zona de transformación con cambios menores; <sup>2</sup> Zona de transformación atípica con cambios menores sugiriendo NIC 1.

Tabla 7.2: Características de Interpretación de la prueba de Pap, coloscopia y prueba de AMPLICOR VPH en la detección de patología cervical

Prueba Diagnóstica	OR (95%)	Medida de Resultados			
		Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	PPV (%)	NPV (%)
<b>*CIN 1:</b>					
*PAP: LSIL	10.75 (5.60-20.66)	55.0 (46.5-63.6)	89.8 (84.7-94.9)	83.5 (75.6-91.4)	67.9 (61.2-74.8)
*PAP: ASC-H	12.04 (6.34-22.87)	59.7 (51.2-68.2)	89.0 (83.8-94.3)	83.7 (76.1-91.2)	70.1 (63.3-76.9)
*PAP: HSIL	32.69 (4.35-245.22)	19.4 (12.6-26.2)	99.3 (97.8-100.0)	96.2 (88.8-100.0)	56.7 (50.4-62.9)
#Patrón Colposcópico	8.76 (4.31-17.80)	90.8 (85.7-96.0)	46.9 (38.3-55.5)	61.2 (54.1-63.4)	84.7 (76.4-93.0)
AMPLICOR Prueba VPH	10.16 (5.31-19.41)	89.2 (83.9-94.6)	55.1 (46.8-63.4)	65.2 (58.2-72.2)	84.4 (76.9-91.9)
<b>*NIC 2-3:</b>					
*PAP: LSIL	7.10 (3.80-13.23)	66.1 (54.3-77.9)	78.4 (72.8-84.1)	48.2 (37.6-58.9)	88.4 (83.7-93.1)
*PAP: ASC-H	8.84 (4.63-16.87)	72.6 (61.5-83.7)	76.9 (71.2-82.7)	48.9 (38.7-59.1)	90.2 (85.8-94.6)
*PAP: HSIL	137.2 (18.02-1043.6)	40.3 (28.1-52.5)	99.5 (98.6-100.0)	96.1 (88.8-100.0)	84.5 (80.0-89.2)
#Patrón Colposcópico	15.65 (3.70-66.12)	96.5 (91.7-100.0)	36.3 (29.5-43.0)	30.9 (24.1-37.7)	97.2 (93.4-100.0)
AMPLICOR Prueba VPH	14.75 (4.47-48.57)	95.2 (89.9-100.0)	42.4 (35.7-49.2)	33.7 (26.8-40.7)	96.7 (93.0-100.0)

\*Consenso diagnóstico; #Anormal vs. normal

MAPS con ICC = 0.217 (95% CI: 0.04- 0.384) (B=0.023). El AMPLICOR® VPH positivo incremento linealmente con el grado de incremento de las lesiones cervicales. En la detección de alto grado NIC 2 – 3, la coloscopia fue la prueba mas sensitiva 96.5%, muy similar al amplicor (95.2%) (P= 0.731), mientras que LBC con HSIL el corte fue una prueba mas especifica (99.5%) y demostró el PPV mas alto (96.1%). La coloscopia de NPV (97.2%) y amplicor (96.7%) fueron similares (P= 0.839). Junto con la coloscopia anormal y la citología HSIL, la prueba VPH amplicor es un predictor poderoso e independiente de alto grado de NIC 2, y el adecuado para reemplazar la citología en el manejo de mujeres con prueba de PAP anormales (MAPS) (Tabla 7.2).

Concluimos que la prueba VPH Roche amplicor es comparable a otras pruebas VPH ( HCII, PCR) para detectar NIC en los lencenarios de coloscopia.

## REFERENCIAS

- Singer A, Monaghan J. Lower genital tract precancers colposcopy, pathology and treatment. In: Singer A, Monaghan J (Eds). Blackwell Scientific Publications. Oxford, 2000.
- Coupez F. Initiation à la coloscopie. In: Coupez F (Ed). Masson, Paris 1990.
- Cartier R. Coloscopie pratique. In Cartier R (Ed). S. Karger, Paris, 1977.
- Monsonogo J. Dysplasias du col utérin et papillomavirus humains. In: Monsonogo J (Ed). Maloine, Paris, 1998.
- Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, et al. Nomenclature of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):175-7.
- Monsonogo J. Human Papillomavirus testing improves the accuracy of colposcopy in detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006;15:1-8.
- Monsonogo J. Performance of the Roche AMPLICOR® Human Papillomavirus (HPV) test in prediction of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in women with abnormal PAP smear. *Gynecol Oncol* 2005;160-8.

**Significado Clínico de  
la Infección por Virus  
del Papiloma Humano  
(IVPH)**

Usha B Saraiya, Giovanni Miniello

## INTRODUCCION

La infección IVPH del tracto genital es relativamente nueva en la práctica clínica. No se conocía mucho acerca de esta enfermedad hasta los últimos 10 ó 20 años. De las verrugas genitales se conocía que se debían a una infección viral, pero usualmente eran benignas y raramente se convertían en malignas.

Aunque es bien conocido desde hace siglos que el cáncer cervical está de alguna manera relacionado con la relación sexual, ningún carcinoma definitivo estaba implicado.

Fue hasta en los años 70 que Zur Hausen<sup>1</sup> en Alemania implicó que el virus del papiloma humano era el organismo causante que llevaba al cáncer cervical.

Los desarrollos subsiguientes fueron rápidos. Alrededor de 100 diferentes tipos de VPH fueron descubiertos en los seres humanos. Por lo menos 30 de éstos afectaron la mucosa cervical y fueron divididos en un potencial alto y bajo. El cáncer cervical es el primer tumor sólido asociado con infección viral. Es un virus ADN, esférico con 72 capsómeros y un genoma viral de doble cadena y circular (Fig. 8.1).

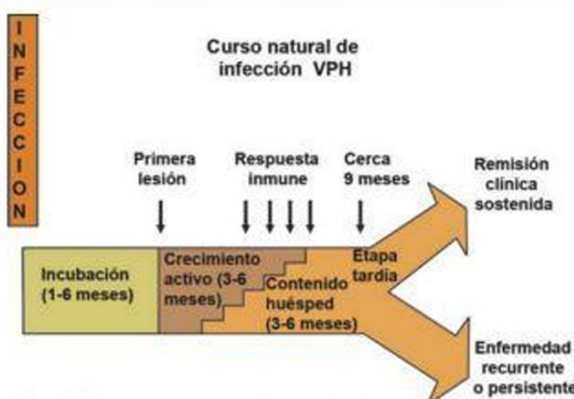
Las investigaciones de Zur Hausen<sup>2</sup> resultaron en un trabajo monumental que explicó la patogénesis molecular del cáncer cervical y su causa por un virus, que radicalmente cambió la forma de pensar. Sin embargo, es en los últimos 30 años que ha habido cambios sustanciales en el entendimiento de la enfermedad y cambios mayores en los conceptos de control.

## ETIOPATOLOGIA

El virus entra al tracto genital por contacto sexual y puede afectar cualquier parte del tracto genital femenino inferior. El periodo de incubación es usualmente de 1 a 6 meses.



**Figura 8.1:** Cáncer cervical es el primer tumor sólido asociado con infección viral. La figura señala una imagen magnificada del papiloma virus humano (VPH). El virus ADN esférico 72 capsómeros dobles y un genoma viral circular trenzado de 7.9 kilobases de longitud.



**Figura 8.2:** Curso natural de la infección IVPH.

Después de eso las primeras lesiones pueden aparecer y hay un crecimiento rápido y activo del virus. Al mismo tiempo las respuestas inmunes ocurren y el huésped trata de contener el virus. Después de casi 9 meses de esta actividad, se espera que ocurra uno de los dos resultados. Si la respuesta inmune es buena, hay una remisión clínica sostenida que ocurre en la mayoría, sin embargo si la respuesta inmune es pobre entonces hay una enfermedad recurrente y persistente. Aquí las lesiones van de un bajo grado SIL a un alto grado SIL y eventualmente a un cáncer cervical invasivo (Fig. 8.2).

## PRESENTACION CLÍNICA

Esta infección puede no causar ningún síntoma, sin embargo el diagnóstico es difícil. El diagnóstico VPH es posible por (Miniello y Saraiya<sup>3</sup>).

1. Clínico
2. Citología
3. Colposcopia
4. Histopatología
5. Biología molecular

### Diagnóstico Clínico

El diagnóstico clínico está basado en aparición de verrugas en los genitales externos, debido usualmente al potencial viral oncogénico bajo. Las lesiones de verruga en el cérvix y en la vagina superior usualmente indican infección con un virus oncogénico alto.

### Citología

Los frotis en los cuales se ven coilocitos, células multinucleadas y células con citoplasma orangofilo, llamados disqueratocitos (Fig. 8.3 a 8.8). El coilocito es una célula patognomónica de la infección IVPH. Fue Meisels<sup>4</sup> en

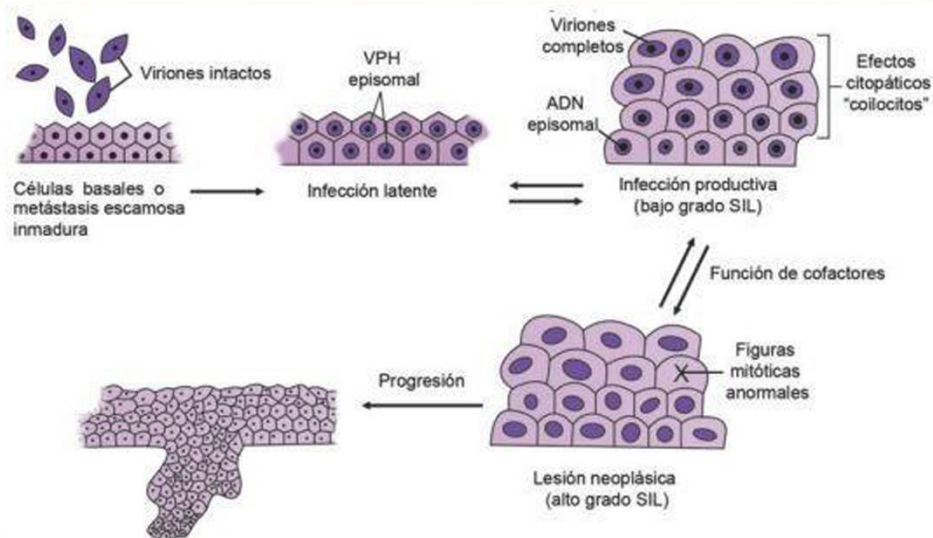


Figura 8.3: Transformación neoplásica de VPH inducido. Wright TC et al. *Blaustein's pathology of the female genital tract* 1994:229

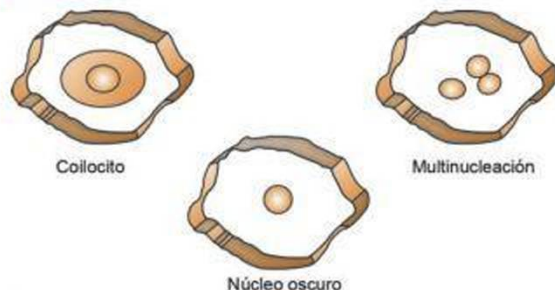


Figura 8.4: Características citológicas de VPH relacionado.

1983 quien describió en detalle la citología de la infección IVPH. Un citólogo dedicado y bien entrenado puede hacer el diagnóstico de IVPH en un frotis PAP.

Miniello<sup>5</sup> recomienda el uso del microscopio de fase contrastada en frotis vaginal húmedo para diagnosticar la infección IVPH.

### Colposcopia

Es la herramienta más importante para realizar un diagnóstico clínico. Las lesiones pueden ser xerofíticas, levantándose por arriba de la superficie del epitelio. Son lesiones floridas o micropapilares. También pueden ser planas y son detectadas en la aplicación de ácido acético. Pueden aparecer también como puntillado blancas (Fig. 8.9 a 8.12). La colposcopia permite el estudio de las paredes vaginales

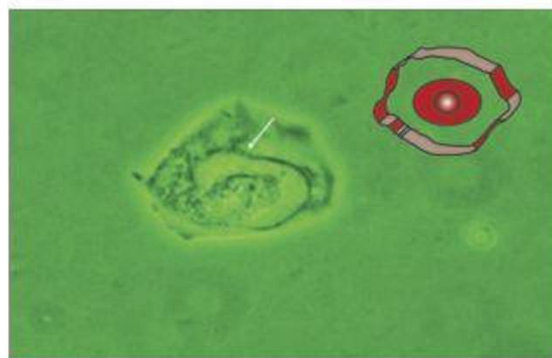


Figura 8.5: Coilocito.

completas. Las lesiones son muy frecuentes en el fornix vaginal posterior. Las áreas acetoblancas con engrosamiento del epitelio sugieren la presencia de infección IVPH.

### INVESTIGACIONES

#### Histología

Un cambio característico es coilocitosis, con o sin atipia. Diversos grados de displasia también pueden ser observados.

La membrana basal es importante ya que contiene la lesión por un gran periodo de tiempo. Es más que una barrera anatómica. También es una barrera inmunológica y es

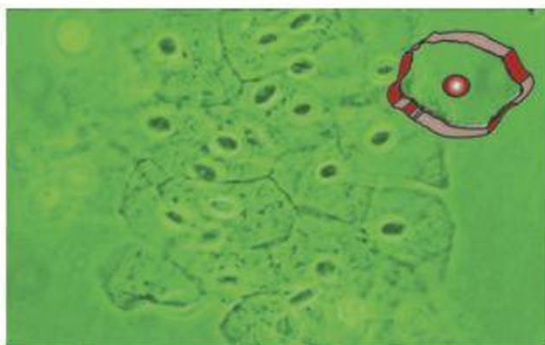


Figura 8.6: Núcleo oscuro.



Figura 8.9: Condiloma florido cervical.



Figura 8.7: Multinucleación.



Figura 8.10: Lesiones micropapilares.

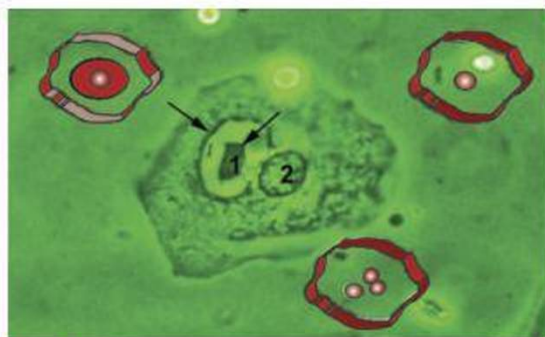


Figura 8.8: Características asociadas.



Figura 8.11: Concloma plano.

la zona de interacción del tumor huésped. El virus puede causar rupturas en la membrana basal, llevando a una invasión temprana. (Fig. 8.13 8.14).

### Biología Molecular

Estos métodos son caros pero muy confiables para detectar IVPH.

La prueba de VPH-ADN por Hibrid Capture 2 es una prueba sencilla, que también nos da un tipaje viral. Puede ser utilizado como monitoreo primario. Actualmente es cara pero hay muchas investigaciones que se están realizando para hacerla accesible y que se pueda utilizar en mujeres en países en desarrollo (Fig. 8.15).



Figura 8.12: Punteado blanco.

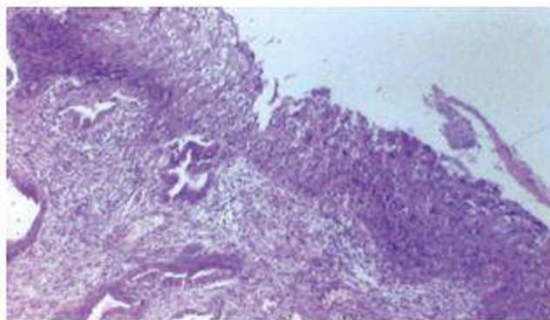


Figura 8.13: Cambios colocíticos rompen la membrana basal.

La detección de VPH-ADN también puede ser realizada por PCR. Los hisopos genitales y las biopsias cervicales pueden ser probados.

### RESPUESTA INMUNE A VPH

Es el factor más importante para aclarar la infección. La respuesta consiste de inmunidad adaptativa e innata. El conteo de las células de Langerhans y las  $CD_4$  están disminuidas y la señal de interferón está inhibida si la respuesta inmune es pobre (Stanley<sup>6</sup>).

La evidencia molecular y la célula biológica son convincentes que los oncógenos VPH  $E_6$  y  $E_7$  regulan el ciclo de la célula hacia abajo. El oncógeno  $E_6$  inactiva el gen supresor del tumor  $P^{53}$  y el  $E_7$  suprime el  $P^{RB}$  o el gen de la retinoblastosis.

La persistencia viral implica una defensa del huésped inefectivo.

Clinicamente VPH 16 – 18 puede ser aclarado en 8 a 16 meses mientras que el VPH 6 – 11 puede ser aclarado en 4 a 8 meses si la respuesta inmune es adecuada y el conteo  $CD_4$  es alto.

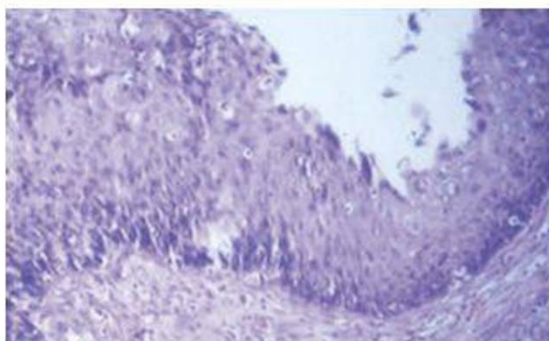


Figura 8.14: Membrana base: más que una barrera anatómica, la barrera inmunológica la zona de interacción del huésped-tumor.



Figura 8.15: Prueba VPH / ADN.

### MANEJO DE VPH

Hay muchas modalidades de tratamiento disponible. Esencialmente el manejo es de largo término. La última ayuda es el de prevenir el desarrollo del cáncer cervical, el manejo puede ser considerado como:

#### Asesoramiento en VPH

Esto es muy importante, a veces los pacientes están devastados al saber que poseen una enfermedad sexualmente transmitida, y que lo puede llevar al cáncer. Es importante disipar sus temores. Las relaciones maritales también son perturbadas grandemente (Savard<sup>7</sup>).

Es necesario dar mensajes muy positivos, algunos de estos son:

- La infección VPH tiene relevancia en el monitoreo de cáncer cervical, y los seguimientos regulares son necesarios.

- La infección IVPH es común, alrededor del 10% de todas las mujeres lo tienen en algún momento de sus vidas.
- El cáncer cervical es comparativamente raro, solo 10 a 20 mujeres en un millón lo tienen.
- La infección IVPH no es una enfermedad. La inmunidad corporal lo puede sobrellevar.
- Es usualmente transmitido sexualmente, aun no se han comprobado otros modos de contagio
- Tener IVPH no es un signo de infidelidad. Ambas personas necesitan consejo, seguimiento y posiblemente tratamiento.

### Manejo Apropriado de la Neoplasia Intraepitelial Cervical

IVPH puede estar asociado con varios grados de SIL. De ser así el tratamiento adecuado de SIL debe llevarse a cabo. En el SIL de bajo grado puede ser mantenido bajo observación y tratado conservadoramente. Alrededor del 70% hay regresión y se vuelve normal en un periodo de 6 meses a un año. Si la lesión persiste, progresa o recurre, necesitara un tratamiento mejor.

En el SIL de alto grado, el tratamiento es excisional. Un cono o una conización láser, son aconsejadas para biopsias múltiples del espécimen para excluir la invasión.

En países en desarrollo donde las facilidades están limitadas y el seguimiento es difícil, una histerectomía sencilla es aconsejada en mujeres que han completado su familia y tienen más de 40 años. Muchas mujeres solicitan su histerectomía y son anuentes a un seguimiento de largo término.

### Métodos Médicos

El uso de resina podofilina para el tratamiento de las verrugas genitales, es historia vieja. La aplicación de 10% de podofilina en tintura de bezoin, debe ser seguida por agua y jabón cada 6 a 8 horas después. La podofilina induce mitosis en el epitelio. Las verrugas se consumen y se caen, es muy aceptable por los pacientes. Sin embargo no es apropiada para una lesión múltiple y larga y está contraindicada en el embarazo.

El ácido tricloroacético, y la crema fluoracil 5% son otras drogas utilizadas para la aplicación local.

### Métodos Quirúrgicos

La escisión de arrugas vulvares y perianales es posible por el electrocauterio. Dependiendo del tamaño y del número de lesiones puede ser hecha bajo anestesia local o general. El tejido debe ser enviado para biopsia y es posible un tipaje viral. Para las lesiones cervicales y vaginales la mejor opción es láser con

CO<sub>2</sub> y crioterapia. El láser con CO<sub>2</sub> es una herramienta muy útil en el manejo de una enfermedad multicéntrica. Un área de superficie larga del tracto genital inferior puede ser tratada en un sitio. Las lesiones son evaporadas y hay una pérdida de sangre mínima y desechos celulares. Ocurre una buena curación sin cicatrización.

El tratamiento con láser CO<sub>2</sub> del cérvix es particularmente recomendable en jóvenes deseadas de tener hijos. No interfiere con el status de fertilidad subsecuente y los resultados obstétricos del cérvix (Saraiya<sup>8</sup>).

La crioterapia es utilizada efectivamente y es un tratamiento no costoso. Puede dar hasta una tasa de curación de 87% y puede ser utilizado de dos a tres sesiones (Ferenzy<sup>9</sup>).

### Seguimiento

Es necesario en una base de corto y largo término. En el bajo término se debe hacer un seguimiento de 3 a 6 mensualmente hasta que las lesiones hayan cicatrizado y desaparecido. Durante este tiempo varias pruebas pueden ser necesarias.

En el seguimiento anual regular de la revisión ginecológica y los frotis de PAP son recomendables por el resto de la vida.

El seguimiento es más intenso para aquellos con una infección 16/18 ya que es un virus oncogénico, IVPH es una enfermedad metacéntrica. Todo el tracto genital inferior está expuesto al virus y es susceptible al desarrollo de neoplasia. Por ello el seguimiento debe incluir una inspección cuidadosa de la vulva, periné, cérvix, vagina y endocervix (Saraiya<sup>10</sup>).

Con una buena inmunidad una mujer debe aclarar su infección IVPH en seis meses. Las lesiones se vuelven más pequeñas y entonces desaparecen. Durante este periodo de tiempo se le puede brindar suplemento de Vitamina C, A, E y ácido fólico. Esto mejora el estatus inmune y es efectivo también en la regeneración celular. Gloria, Bala, et al.<sup>11</sup> Estudiaron el tocoferol y el ácido ascórbico en plasma. Sus estudios indicaron que la Vitamina C y A pueden jugar un papel protector independiente. Ellos postularon que los antioxidantes juegan un rol protector en la displasia cervical. Un análisis nutricional es necesario en casos diagnosticados con infección VPH.

Las infecciones del tracto genital también necesitan ser tratadas. El uso de drogas antifúngicas, antiprotazoos y antibióticos, son efectivos así como el uso local de pesarios y ungüentos vaginales. Bolie y Smith<sup>12</sup> han dicho que la bacteria produce nitrosaminas que actúan en conjunto con el VPH para incrementar las tasas de neoplasia cervical. Las infecciones del tracto genital reducen la inmunidad celular para que el epitelio que está en una fase metaplásica y reparativa sea altamente susceptible a los carcinógenos.

El uso contraceptivo se ha discutido y la barrera contraceptiva es preferida, los contraceptivos orales y los dispositivos intrauterinos deben ser rechazados. Las hormonas esteroideas incrementan la expresión de E<sub>6</sub>, E<sub>7</sub>, VPH 16 oncógenos que llevan a la falla apoptótica y la carcinogénesis fue reportada por Moodley y Moodley.<sup>13</sup>

Los pacientes deben ser prevenidos contra el fumar y el uso de tabaco. Los fumadores están implicados en la carcinogénesis cervical. Fue Winkelstein<sup>14</sup> quien primero postuló que el fumar cigarrillo es un co-factor en el carcinoma de las células escamosas del cérvix. Luego en 1990 el publico un estudio monumental en el fumar y el cáncer cervical en estado actual.<sup>15</sup> Fue Mc Cann, Irwin et al<sup>16</sup> quienes midieron los niveles de nicotina y cotinina en la mucosa cervical de los fumadores pasivos y no fumadores. Ellos demostraron que la concentración incrementa con el consumo. Ylitalo, Sorensen y Josefsson<sup>17</sup> estudiaron los hábitos sexuales, el fumar, y el uso de contraceptivos orales con carcinoma *in situ* del cérvix, ellos reportaron que aunque el VPH es probablemente necesario pero no definitivo, no es una causa suficiente de cáncer cervical. Otros factores son necesarios. En su estudio hubo dos veces un riesgo superior en fumadores corrientes o actuales Vs los que nunca han fumado, esto fue confinado a mujeres mayores de 45 años. Hubo un riesgo mayor de 4 veces en las que utilizan contraceptivos orales actualmente y un incremento en la duración del uso de contraceptivos orales.

El numero de compañeros sexuales era significativo en el VPH 16/18 en mujeres negativas, pero no era significativo en VPH 16/18 en mujeres positivas.

Ya que hay una prevalencia alta en las enfermedades transmitidas sexualmente, la revisión con pruebas de VPH, VSH II y serología en clamidia, puede ser sugerida para ambas personas (IARC<sup>18</sup>).

La pareja masculina también se le debe pedir que se realice un chequeo. Las verrugas en el pene y la higiene peneana son factores significantes.

### LA PRUEBA DE VPH COMO UNA FORMA DE DETECCIÓN

En algunos países, la prueba de VPH-ADN se utiliza como una forma de monitoreo primario. Debe ser utilizada en mujeres por arriba de los 35 años, en mujeres más jóvenes la prevalencia IVPH es común pero generalmente limpian la infección. Solo aquellas mujeres que son VPH positivas son llamadas para citología.

También se sugiere que la prueba VPH puede ser utilizada como un adjunto en citología. Si ambas pruebas son negativas, al paciente se le puede asegurar y los intervalos de monitoreo pueden ser sustancialmente modificados, si uno es positivo y la otra prueba es negativa, entonces un seguimiento más cercano es necesario. Si ambas pruebas son positivas la paciente debe ser tratada adecuadamente.

14 estudios de monitoreo primario relevantes han sido llevados a cabo. Estos estudios indican 3 conclusiones principales.<sup>19</sup>

1. Sensibilidad de la prueba VPH (88 – 98) superior a aquel de la citología (51/86%)
2. Especificidad de prueba VPH (86 – 94%) es menor que aquella en la citología (92-99%)
3. La sensibilidad y los valores predictivos negativos de una prueba combinada es cerca del 100%.

Sin embargo el costo y la disponibilidad aun es una limitación a su uso para monitoreo. Aun se estarán desarrollando investigaciones que puedan permitir el monitoreo masivo.

### VACUNAS CONTRA IVPH

No hay ninguna terapia farmacológica para el virus de VPH, como el tratamiento del virus VPH. Sin embargo las vacunas profilácticas están siendo mercadeadas en más de 16 países.

El desarrollo de vacunas VPH es el mayor logro medico del siglo XXI.

Finalmente hay esperanza que el cáncer cervical pueda ser controlado globalmente. La vacuna profiláctica es administrada como una inyección intramuscular en tres dosis en 0, 1, 6 meses. Se puede dar tanto a niños como a niñas de 10 a 12 años. Es recomendable solo para las niñas hasta la edad de 26 años preferiblemente antes de empezar una actividad sexual. Los resultados publicados dan una experiencia de 4 a 6 años donde se encontró que era muy eficiente (Harper<sup>20</sup>). Sin embargo, ensayos de largo término aun no han sido realizados. Hay dos tipos de vacunas disponibles actualmente. La vacuna bivalente está contra el virus 16 – 18 pero también da una protección cruzada contra otros. Se llama Cervarix. La vacuna cuatrivalente actúa contra 6, 11, 16, 18 y da una protección contra las verrugas genitales, que son un problema irritante. Se llama Gardasil o Silgard y está siendo mercadeada en 16 países. Se han vuelto parte de el cuidado nacional del rutina y un programa para el monitoreo del cáncer, en muchos países incluyendo Polonia. El costo de la vacuna es aproximadamente de US \$ 400, el cual va a ser un mayor impedimento en los países en desarrollo (Monson<sup>21</sup>).

## PUNTO DE VISTA GLOBAL EN LA INFECCIÓN VPH

La incidencia global de cáncer cervical está aumentando.

La prevalencia VPH-ADN en mujeres normales ha sido estudiada en varias partes del mundo (Bosch<sup>22</sup>). Se ha encontrado que varía del 7.63% en Asia, el cual está entre los más bajos del 23.41% en África que es el más alto. La razón por la cual la incidencia del cáncer cervical es alta aunque la incidencia global de VPH es baja, es por la presencia de co-factores que disminuyen el estado inmunológico. Los co-factores significativos son: alta paridad, uso prolongado de píldoras contraceptivas, uso de tabaco e IVPH concurrente. Otros factores significativos son el estatus socioeconómico bajo, la pobre dieta, HSV<sub>1</sub> concurrente y la infección por clamidia tracomatis.

En conclusión, la asociación de cáncer cervical e IVPH es causal y necesaria (Bosch<sup>23</sup>). IVPH bajo las estrategias preventivas el monitoreo y la vacunación deben ser el objetivo en todos los casos. Las vacunas pueden ofrecer una solución para los países en desarrollo.

Los asuntos de salud pública con relación en la implementación de las nuevas estrategias son toda una meta. Ha habido objeciones étnicas para introducción de vacunas en niñas jóvenes. Un punto si está claro, y es que el monitoreo por frotis de PAP debe continuar y ser fortalecido, debe llegar a aquellas mujeres en sociedades que están sub-privilegiadas que lo necesitan más. Una integración de la vacuna VPH, la detección de IVPH y el frotis PAP en el monitoreo en masa es necesario. Para esto se deben tener fondos que han sido asignados. Pero más importante un entendimiento claro del proceso de la enfermedad, los factores que se involucran y las terapias disponibles deben ser de conocimiento para todos.

Finalmente los obstetras y ginecólogos y sus asociaciones profesionales deben tener un rol crítico en la introducción de estas estrategias y deben ser defensores efectivos para su uso.

## REFERENCIAS

- Zur Hausen H. "Condylomata acuminata and human genital cancer". *Cancer Res* 1976;36:794.
- Zur Hausen H. "Molecular pathogenesis of cancer of the Cervix and its causation by specific human papillomavirus types". In Zur Hausen (Ed). *Human Pathogenic Papillomaviruses* Heidelberg, Springer 1994;133-516.
- Miniello G, Saraiya U. "Colour Atlas of Cytology and Colposcopy". CBS Publisher, Darya Ganj, New Delhi, India 1998.
- Meisels A. "The Story of a cell". *Acta Cytol* 1983;27:584-96.
- Miniello G. "Colposcopy - Phase Contrast Microscopy". CIC Edizioni Internazionali 1998.
- Stanley MA, Scarpini C, Coleman N. "Cell Mediated Immunity and Lower Genital Tract Neoplasia". *RCOG Monogr* 2003;3: 123-34.
- Savard M. "Emerging Issues on HPV Infection". In Monsonego (Ed), Karger A G, Basel 2006;44-53.
- Saraiya U. "Lasers in Gynaecological Malignancies". *Biomedical* 1998;5(6):14.
- Ferenczy A. "Basic treatment options for Cervical Intra Epithelial neoplasia and warts". In *Emerging Issues on HPV Infection*. Karger A G Basel 2006;178-83.
- Saraiya U, Lulla M, Sortey K. "Multicentric HPV Disease and intraepithelial neoplasia". *J Obst Gynaec India* 1998;1:51.
- Gloria HO, Palan PR, Basu Jayasri, et al. "Viral Characteristics of Human Papilloma Virus infection and antioxidant levels as risk factors for cervical dysplasia". *Int J Cancer* 1998;78:594-9.
- Boyle DC, Smith JR, et al. *Int J Gynecol Cancer* 1995;9(3): 177.
- Moodley M, Moodley J, Chetty R, et al. "The Role of Steroid Contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive Cervical Cancer: A review". *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(2): 103-10.
- Winkelstein W. "Smoking and Cancer of the Uterine Cervix". *Am J Epidemiology* 1977;106:257-9.
- Winkelstein W. "Smoking and cervical cancer: Current status". *Am J Epidemiology* 1990;6:945.
- McCann MF, Irwin DE, Walton L A, et al. "Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers and nonsmokers". *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 1992;1: 125-9.
- Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson A, et al. "Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in-situ". *Int J Cancer* 1999;81:357-65.
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papilloma viruses, Lyon IARC 1995;64.
- Dalstein V, Bory JP, Graesslin O, et al. "Emerging issue on HPV infection". In Monsonego J (Ed). Basel, Karger 2006;103-19.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM. "Efficacy of a Bivalent L<sub>1</sub> Virus like Particle Vaccine". *Lancet* 2004;364:1757-5.
- Monsonego J (Ed). "Emerging issues on HPV Infection". Karger AG Basel Publisher 2006;184-205.
- Bosch T, Manos M, Munoz N, Sherman M, Jansen A. IBSCC Study Group "Prevalence of Human Papilloma Virus in Cervical Cancer". A World wide Perspective". *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
- Bosch FX, Lorinez A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. "The Causal Relation between Human Papilloma Virus and Cervical Cancer". *J Clin Pathol* 200;55:244-65.

C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

9

**Metaplasia Escamosa**

Joe Jordan

## INTRODUCCION

Una comprensión de la metaplasia escamosa es la clave para entender el desarrollo de la enfermedad pre-maligna en el cérvix. Lamentablemente es usual que sea mal entendida y sin embargo es un concepto muy simple de captar. La metaplasia escamosa ocurre en cada mujer y es aquel proceso en el que el epitelio columnar se cambia por uno escamoso; el área que ha sido transformada de esta manera de columnar a escamoso se llama zona de transformación (ZT). En el pasado se han utilizado otras palabras para describir el proceso, epidermización, hiperplasia de células de reserva, prosoplasia escamosa y prosoplasia escamo-columnar.

## METAPLASIA INMADURA Y MADURA

El colposcopista debe aprender a reconocer la metaplasia madura (cuando el proceso metaplásico ha sido completado) y metaplasia inmadura (cuando el proceso de metaplasia está ocurriendo).

## Metaplasia Inmadura

El reconocimiento colposcópico de la metaplasia fue descrito y documentado por primera vez por Copersol y Reid (1967) y dividido en 3 etapas (Fig. 9.1):

*Etapa I:* hay una pérdida de la translucencia de las vellosidades epiteliales columnares para que cada vellosidad individual asuma una apariencia de vidrio esmerilado.

*Etapa II:* la configuración en forma de uva desaparece y las vellosidades sucesivas son hundidas y sus espacios e intervención son llenados.

*Etapa III:* la apariencia de las vellosidades se pierden y una nueva superficie toma la apariencia de un tejido vascular translucente en forma de lengua perlada que crece por encima de las crestas (Fig. 9.1).

**Etapa I:** la etapa de la metaplasia empieza en la punta de las vellosidades y se ve bien clara en una magnificación alta en un microscopio electrónico (SEM) (Fig. 9.2 y 9.3). En la primera etapa de la metaplasia se ve fácilmente en

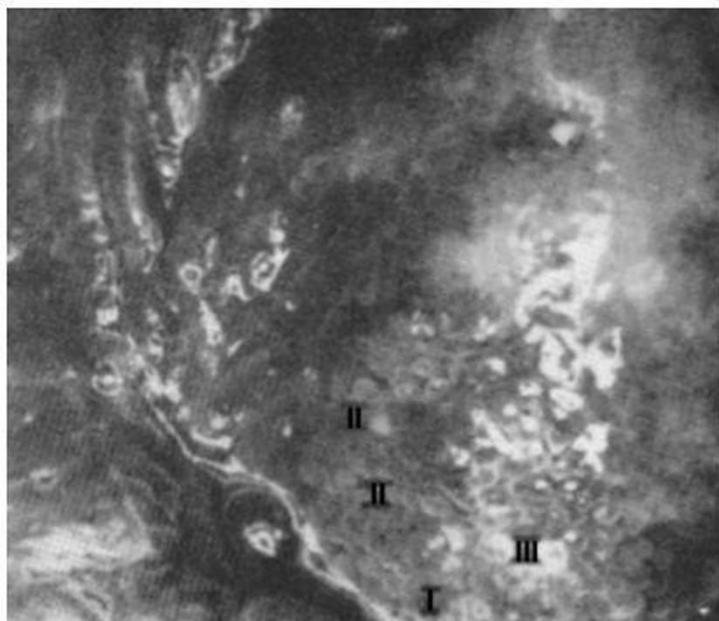
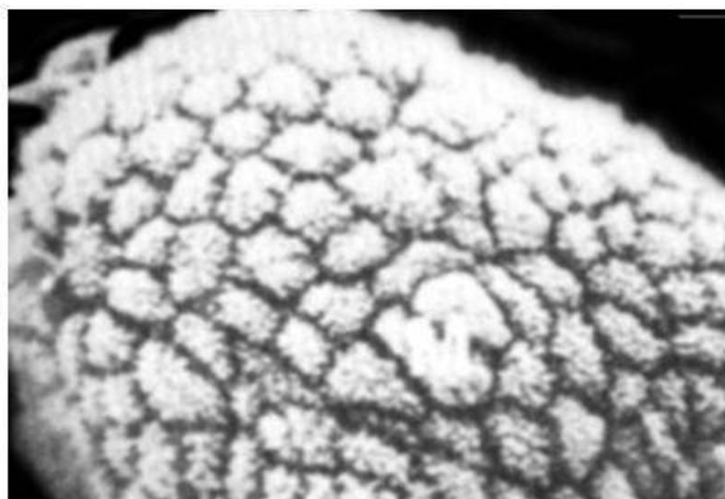


Figura 9.1: Tres etapas de metaplasia I, II, III.



**Figura 9.2:** Exploración al microscopio de electrón de vellosidad epitelial columnar (Reproducidas de "Integrated Colposcopy", Anderson, Jordan, Morse and Sharp (1996), 2nd edn. Chapman and Hall).

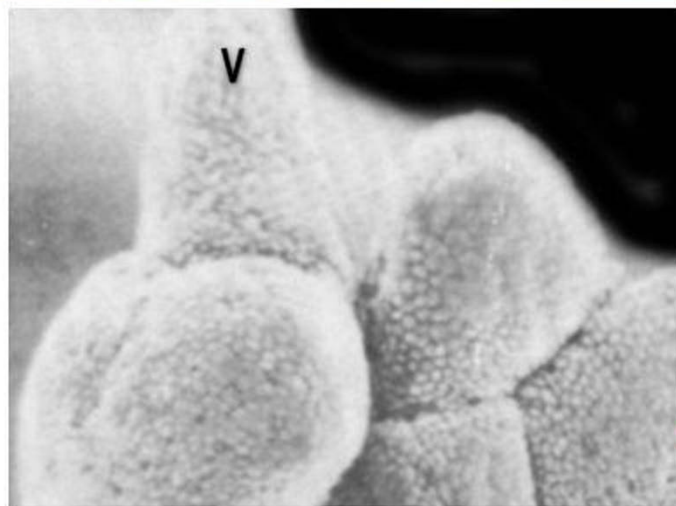


**Figura 9.3:** Etapa de metástasis I, SEM en la punta de la vellosidad que muestra células columnares (C) y células metastásicas (M.) (Reproducido por "Integrated Colposcopy", Anderson, Jordan, Morse and Sharp (1996), 2nd edn. Chapman and Hall).

dos áreas, primero en la unión escamocolumnar existente, y luego cerca de las cumbres de las crestas en el cual el epitelio columnar estirado. El proceso metaplásico es por ende irregular con áreas de diferentes tamaños sometidos a la metaplasia en el mismo momento del tiempo. Esto es una contradicción que la creencia del epitelio columnar es

reemplazado por un crecimiento interno del epitelio escamoso empezando en la periferia de una ectopia (área de epitelio columnar) y gradualmente haciendo su paso hacia la región del orificio cervical externo (Meyer, 1923).<sup>4</sup>

**Etapa II:** La apariencia en forma de uva de las vellosidades del epitelio columnar desaparece a medida que las ve-



**Figura 9.4:** Etapa II de metástasis, vellosidad individual (V.) que se fusionó (Reproducido por "Cérvix", Jordan and Singer (1976) WB Saunders).

llosidades sucesivas se funden y sus espacios intervenidos desaparecen (Fig. 9.4).

**Etapa III:** en esta etapa la configuración de la vellosidad se pierde y la superficie se vuelve lisa (Fig. 9.5 A y B). En la colposcopia de la etapa 3 la metaplasia parece roja (Fig. 9.5 A) pero siguiendo la aplicación de ácido acético se vuelve densamente blanca. Es muy importante reconocer esta etapa de la metaplasia, por que puede ser confundida con NIC. La metaplasia inmadura se ve usualmente extensiva en jóvenes adolescentes y además de tener una apariencia colposcópica puede ser confundida con NIC, la citología cervical de estas áreas, usualmente señalan células que pueden ser confundidas con células anormales.

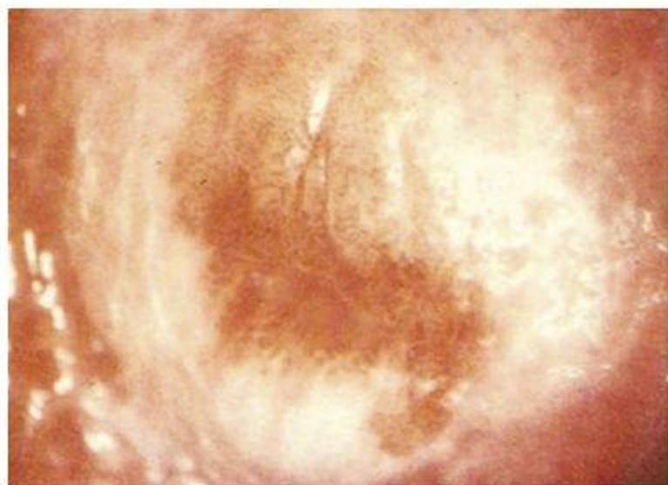
Las figuras 9.5 A y B enseñan el cérvix de una mujer de 17 años de edad que presentó una citología cervical anormal- además de tener una citología anormal, el cérvix estaba normal colposcópicamente. Es importante reconocer estos cambios que representan el proceso fisiológico benigno de la metaplasia escamosa. Similarmente las Fig. 9.6 A y B son áreas extensas de metaplasia inmadura en una joven de 18 años de edad que también presentó una citología cervical anormal. La colposcopia en primera instancia se veía grosamente anormal y sin embargo los cambios no eran más que los observados en una metaplasia inmadura. La foto esta a veces compuesta por el hecho de la metaplasia inmadura es no glicogenada y por ello no tiñe con yodo (por ello se ve una prueba de Shiller's positiva) como se observa en la Fig. 9.6 C.

### Metaplasia Madura (Transformación de la ZT)

Cuando la metaplasia se ha completado y el nuevo epitelio escamoso es maduro y completamente glicogenado, parte del cérvix que ha tenido metaplasia se refiere ahora como una zona de transformación i.e la zona de transformación es aquella parte del cérvix que ha sido transformado de un epitelio columnar a escamoso por el proceso de metaplasia escamosa. Se ve como una banda que varía en el ancho entre el epitelio columnar nativo y el epitelio escamoso original. Tal epitelio escamoso maduro se reconoce fácilmente por 3 características propiamente, la apertura de las glándulas (por debajo hay una cripta que contiene epitelio columnar), ramificación regular pero prominente usualmente capilares grandes (Fig. 9.7) y a veces por la presencia de folículos nabotianos (Fig. 9.8).

### IMPORTANCIA DE LA METAPLASIA

Una comprensión en el proceso de la metaplasia y reconocimiento de la metaplasia madura (zona de transformación) la metaplasia inmadura es vital para entender la colposcopia. La metaplasia puede imitar el NIC tanto que puede producir una citología cervical anormal y una colposcopia grotescamente anormal. La metaplasia se acepta cuando al examinar el cérvix de mujeres jóvenes y si la citología cervical se realiza en este grupo de edad entonces el escenario es producido por una mujer joven que tiene cambios en su prueba citológica cervical que puede ser confundido,



**Figura 9.5A:** Etapa III de metástasis, antes de la aplicación de ácido acético (Reproducido por "Integrated Colposcopy", Anderson, Jordan, Morse and Sharp (1996), 2nd edn. Chapman and Hall).



**Figura 9.5B:** Metástasis etapa III, después de la aplicación de ácido acético (Reproducido por "Integrated Colposcopy", Anderson, Jordan, Morse and Sharp (1996), 2nd edn. Chapman and Hall).

incluso por citólogos con mucha experiencia, combinado con áreas extensas de epitelio que es acetoblancas y que pueden confundir al colposcopista en pensar que estas áreas usualmente son extensas, de NIC están presentes. Esto puede llevar a una inexperiencia en creer que la mujer joven tiene áreas de NIC que necesitan ser tratadas y esto conlleva a un tratamiento que puede tornarse en retrospectiva innecesario. La relevancia de la metaplasia y el desarrollo de NIC es importante, la metaplasia por sí misma no resulta en malignidad o enfermedad pre-maligna, sin embargo la célula metaplásica inmadura parece ser suscepti-

ble a procesos que llevan al desarrollo de la premalignidad, el papel de VPH es importante en la cadena de eventos que llevan de un epitelio normal a uno anormal, pero otros factores como la histona en la esperma han sido descritos. Casi todas las mujeres sexualmente activas están expuestas a VPH y el esperma está muy claro que estos factores por sí mismos no son totalmente responsables para el desarrollo de la anomalía. El factor importante y una etapa que no puede ser asesorada, es la respuesta inmune de la mujer por sí misma y su habilidad para rechazar los cambios por factores externos. Es por esta razón que la enfermedad pre-maligna

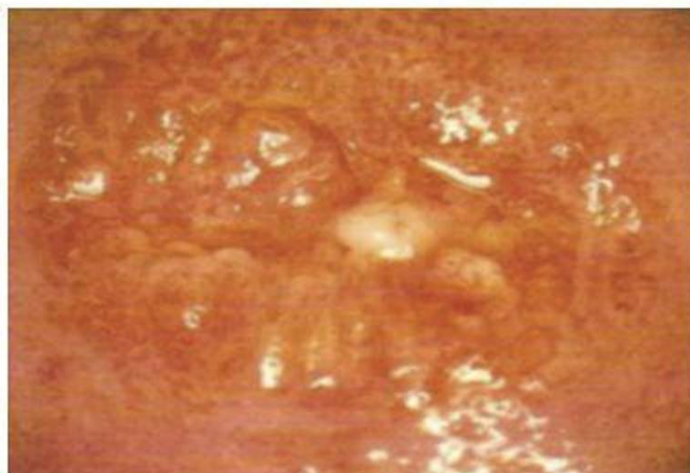


**Figura 9.6A:** Metástasis etapa III, antes de la aplicación de ácido acético (Reproducido por "Integrated colposcopy", Anderson, Jordan, Morse and Sharp (1996), 2nd edn. Chapman and Hall).

**Figura 9.6B:** Metástasis etapa III, después de la aplicación de ácido acético (Reproducido por "Integrated colposcopy", Anderson, Jordan, Morse and Sharp (1996), 2nd edn. Chapman and Hall).



**Figura 9.6C:** Metástasis etapa III, metástasis de escamosa inmadura no está teñida con yodo (Schiller positivo) (Reproducido por "Integrated colposcopy", Anderson, Jordan, Morse and Sharp (1996), 2nd edn. Chapman and Hall).



**Figura 9.7:** Zona de transformación con grandes ramificaciones Vasculares y apertura glandular (g) (Reproducido por "Integrated colposcopy", Anderson, Jordan, Morse and Sharp (1996), 2nd edn. Chapman and Hall).



**Figura 9.8:** Zona de transformación - folículo de Naboth. (Reproducido por "Integrated colposcopy", Anderson, Jordan, Morse and Sharp (1996), 2nd edn. Chapman and Hall).

cervical es más común en estas mujeres que están inmunocomprometidas ya sea naturalmente o como resultado de la medicación. En conclusión el colposcopista necesita entender el proceso de metaplasia y necesita ser capaz de reconocer las características distinguibles de una metapla-

sia madura (zona de transformación), necesita reconocer las etapas de metaplasia inmadura, y finalmente necesita estar alerta de la importancia de la metaplasia en el desarrollo de NIC.

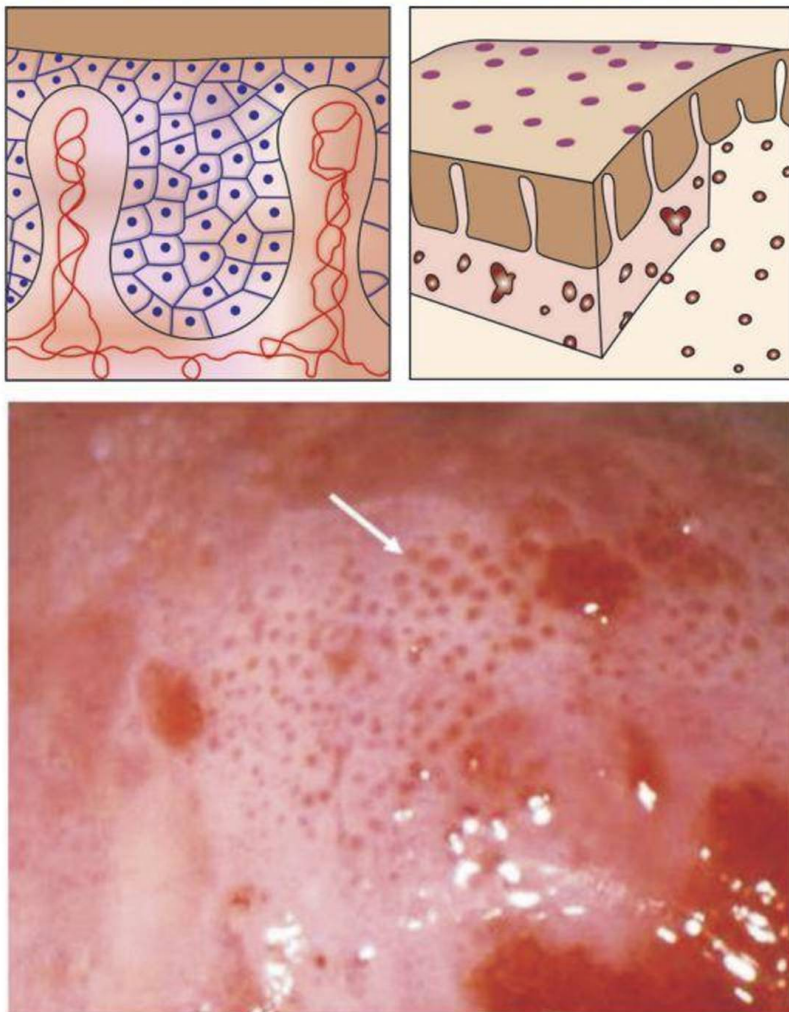


Figura 9.9: Punteado.

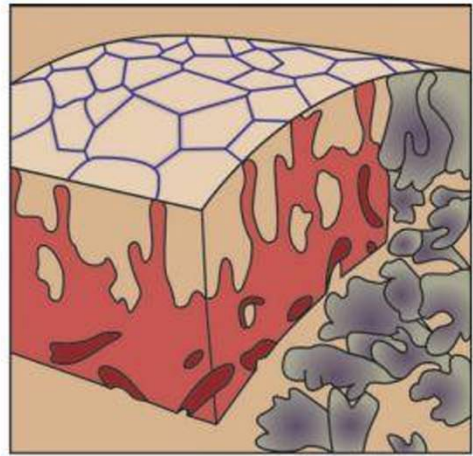
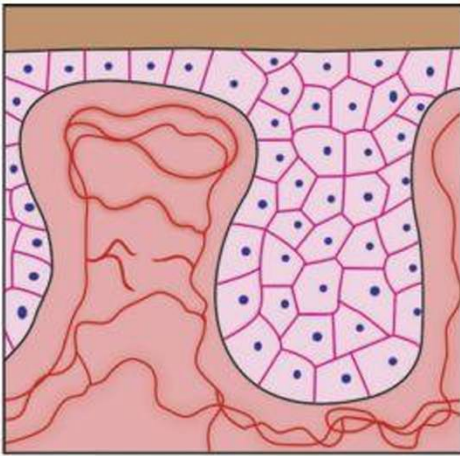


Figura 9.10: Epitelio mosaico.

## REFERENCIAS

1. Anderson M, Jordan JA, Morse A, Sharp F. Integrated Colposcopy, 2nd edn., Chapman and Hall 1996.
2. Coppleson M, Reid B. Preclinical carcinoma of the cervix uteri, Pergamon Press, London 1967.
3. Jordan JA, Singer A. The Cervix, Saunders, London 1976.
4. Meyer R. Uber Epidermoidalisierung, ZentralPblatt fur Gynaekologie, 1923;47:946.
5. Kumar V, Abbas AK, Fanston. "Cellular Adaptation, Cell Injury and Cell Death" Pathologic Basis of Disease, 7th edn. WB Saunders and Co., 2004;3-46.

## COMENTARIOS DE LOS EDITORES

Como el Doctor Jordan ha dicho, la inmunidad de la mujer es la que determinara si ella desarrolla cáncer o no, si la inmunidad es baja los carcinógenos toman posesión. Las células que sufren metaplasia inmadura tienen un estado inmune bajo. Mientras que estas células son expuestas al virus oncogénico la progresión de metaplasia típica a displasia, tiende a ser rápida.

Es necesario para el colposcopista que indique esta observación. Las pruebas VPH las mejoras en otros factores relacionados son importantes. Si la metaplasia atípica persiste se recomienda biopsia.

William Osler dijo "así como es nuestra patología, así es nuestra práctica".

Una comprensión clara del proceso de la metaplasia es importante. La metaplasia es una condición común en ginecología. La endometriosis puede ser explicada por me-

taplasia. La ocurrencia de tumores ováricos epiteliales se debe a la metaplasia. Es sin embargo no precancerosa. Se puede considerar fisiológica pero debe ser mantenida bajo observación. El asesoramiento juega un papel importante en el manejo.

Erich Burghardt dijo "80% de los cervix estudiados por colposcopia tuvieron evidencia de metaplasia". ¡Así es de común!

Coppleson y Reid en 1967 dijeron "El comportamiento de la metaplasia escamosa es la llave para comprender la carcinogenesis cervical".<sup>2</sup>

Mas tarde en el año 2000 Singer y Monaghan dijeron "durante el desarrollo de la metaplasia escamosa, en el epitelio columnar expuesto, la exposición a un agente mutagénico resulta la producción de un proceso metaplásico atípico".

De acuerdo a Das (1995) metaplasia madura es un cambio permanente, es la metaplasia inmadura que tiene un potencial neoplásico.

Estas dos figuras de Giovanni Miniello explican de forma muy bonita la formación de metaplasia atípica.

Metaplasia es definida como un cambio reactivo reversible llevado a cabo por una reprogramación de las células madres presentes en la región, para que el tipo de célula adulta presente ese sitio sea reemplazado por otro tipo de célula adulta de la misma capa germinal.

Hay un propósito de metaplasia. Esta proliferación junto con una nueva vía ayuda a que las células reproduzcan células más adaptables a la adversa, alteradas o ambiente estresante alrededor del tejido.

**Red Vascular  
Terminal del Cérvix  
y Angiogénesis de la  
Neoplasia Cervical**

### RED VASCULAR TERMINAL DEL CERVIX

Los cambios en la red vascular terminal del cervix representan uno de los factores diagnósticos más importantes en la colposcopia. Sin embargo el reconocimiento de los cambios vasculares es el tópico más difícil de aprender. Los vasos terminales se observan en el colposcopio en una magnificación 16x a 40x. Para aumentar el contraste de los vasos, un filtro verde debe ser utilizado. Esta técnica es importante para los principiantes en la colposcopia porque con el filtro verde los vasos son más visibles. Es muy importante para el colposcopista familiarizarse con los diferentes tipos de vasos terminales que están presentes en varios epitelios del cervix.

### Epitelio Escamoso Original

El epitelio escamoso original que cubre el ectocervix observado en el colposcopio es rosado sin cambios morfológicos (Fig. 10.1). Después de la aplicación del ácido acético no hay cambio en el color. Los vasos terminales por debajo del epitelio escamoso original no se ven claramente. Con el uso del filtro verde se pueden diferenciar dos tipos de vasos "capilares de red" y "capilares en forma de horquilla". Los capilares de red forman una red regular y densa de capilares muy finos que corren paralelo con la superficie. Estos vasos se ven mejor en pacientes postmenopáusicas, debido a la atrofia del epitelio, estos vasos subepiteliales son más visibles y a veces pueden ser confundidos con vasos horizontales.

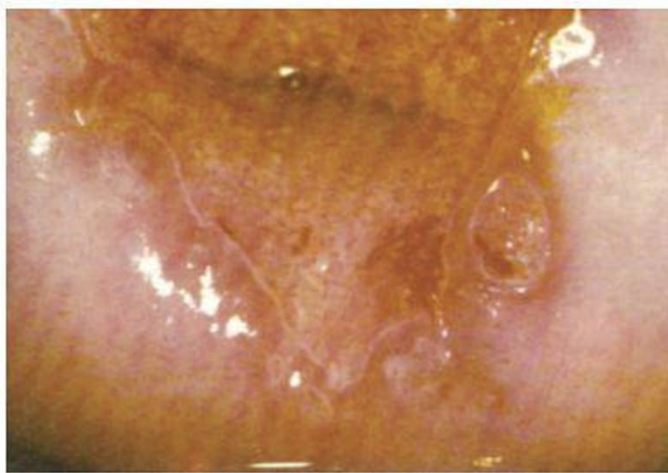
Hace muchos años se desarrolló un método histoquímico para la fosfatasa alcalina. Esta técnica permite estudiar los vasos aún en las pequeñas biopsias del cervix (Staff).<sup>1</sup>

Por debajo del epitelio escamoso original hay una red capilar plana en el borde entre el estroma y el epitelio. Estos vasos a veces son visibles en el colposcopio como capilares de "red" (Fig. 10.2).

Los capilares horquillas contienen una rama ascendente y otra descendente de un calibre muy fino que forman una curva lisa. Estos capilares de horquilla son visibles principalmente en cambios inflamatorios. Estos vasos son similares a los vasos en puntillero. Hay dos factores que se pueden distinguir en los vasos en la inflamación y en puntillero. En la inflamación los cambios vasculares están todos alrededor del cervix y se extienden hasta la vagina. En el puntillero las lesiones tienen bordes filosos. Después de la aplicación de ácido acético en la inflamación no se observa cambio del color del epitelio, en puntillero el epitelio acetoblanco se desarrolla.

### Epitelio Columnar

El epitelio columnar se distingue colposcópicamente debido a que después de la aplicación de ácido acético estructuras típicas en forma de uvas del epitelio columnar son reconocibles (Fig. 10.1). Las vellosidades aparecen blancas, pero este aspecto blanco desaparece pronto. La red vascular terminal en el epitelio columnar es completamente diferente del epitelio escamoso original. En cada

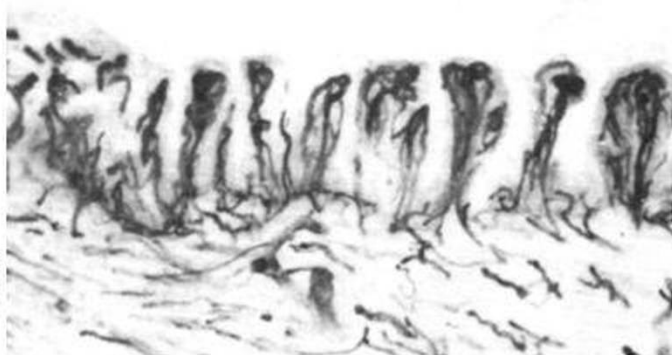


**Figura 10.1:** Colposcopia negativa, versión del epitelio columnar en el portio. Estructuras en forma de uva del epitelio columnar están visibles. Se puede visualizar la unión escamo-columnar. Epitelio escamoso original en la periferia de la eversión es rosado sin cambios morfológicos.



**Figura 10.2:** Preparación vascular histoquímica del área del epitelio escamoso original. Hay una red vascular plana en el borde entre el estroma y el epitelio.

**Figura 10.3:** Vasos en el epitelio columnar. En cada estructura en forma de uva del epitelio columnar hay un acúmulo de vasos que son separados del observador por una sola capa de células columnares.



estructura en forma de uva del epitelio columnar hay un paquete complicado de vasos que nos recuerdan de las vellosidades del intestino delgado (Fig.10-3). El área cubierta con el epitelio columnar se ve de acuerdo al observador intensamente rojo. Este color rojo no tiene nada que ver con la inflamación o la erosión, pero es causado por un simple factor que esta rica red vascular está cubierta por una sola capa de células columnares.

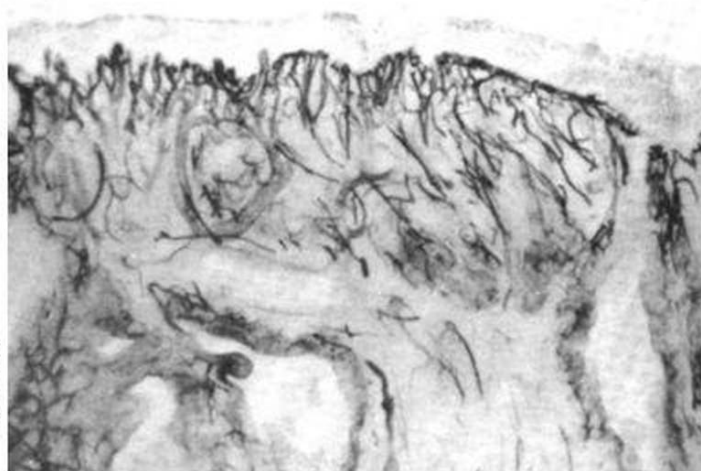
#### *Zona de Transformación*

El epitelio columnar está presente en el 70% de todos los recién nacidos y puede ser evertido al ectocérnix durante el

primer embarazo (Linhartova).<sup>2</sup> El epitelio columnar está expuesto al ambiente vaginal que antes de la pubertad, es alcalino, y no hay cambios en el epitelio columnar. En la pubertad, debido al estímulo de estrógeno, hay más glicógeno en las células epiteliales, el glicógeno es transformado por lactobacillus a ácido láctico, y el pH de la vagina cae. El bajo pH de la vagina es el estímulo principal para una neoplasia escamosa. Con el tiempo el epitelio columnar es reemplazado por el epitelio metaplásico. El área donde la neoplasia escamosa toma lugar se llama zona de transformación. Los componentes principales de la zona de transformación son lenguas del epitelio metaplásico, islas de epitelio columnar, aperturas de glándulas y quistes



**Figura 10.4:** Zona de transformación. Componentes de la zona de transformación, lenguas del epitelio escamoso, aperturas de glándulas y quistes de Naboth pequeños son visibles.



**Figura 10.5:** Preparación vascular del área del epitelio escamoso metastásico bien diferenciado. Los vasos terminales son similares a los vasos del epitelio original y forma una red capilar planas en el borde entre estroma y el epitelio.

de Naboth (Fig. 10.4). Una extensión de la neoplasia escamosa es diferente en la mujer individual y por lo tanto el panorama o la imagen de la zona de transformación varía de mujer a mujer y se asemeja mucho a una huella digital.

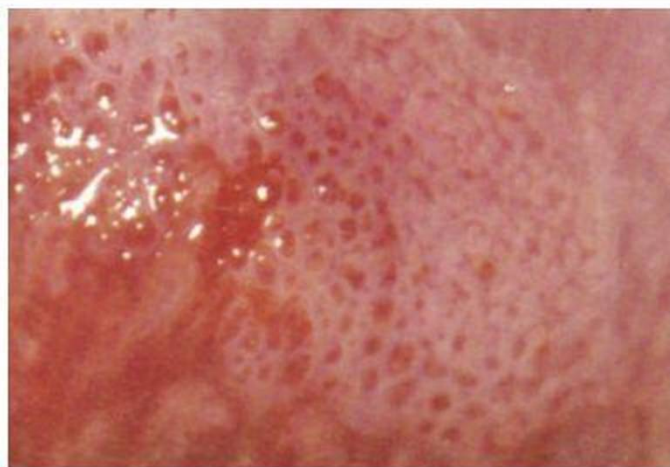
Los vasos de la zona de transformación muestran variaciones amplias en número y morfología. Hemos visto que a medida que los vasos corren paralelamente con la superficie y se ramifican en forma de árbol. Estos vasos pueden ser sorprendentemente grandes y son visibles principalmente por arriba del quiste de Naboth. En la preparación histoquímica podemos ver que en el epitelio escamoso di-

ferenciado los vasos terminales son similares a los vasos terminales en el epitelio original y forman una red capilar plana en el borde entre el estroma y el epitelio (Fig. 10.5).

#### Vasos en la Neoplasia Intraepitelial Cervical

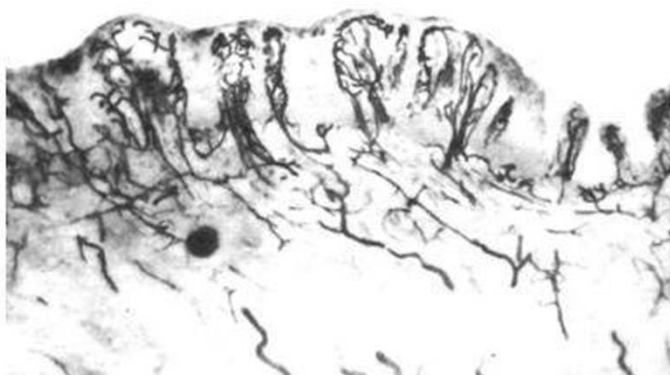
En la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) observamos colposcópicamente varios patrones:

1. Epitelio acetoblanco
2. Puntilleo
3. Mosaico



**Figura 10.6:** "Mosaico reverso". Campos oscuros de mosaico son rodeados por bordes blancos.

**Figura 10.7:** Preparación vascular del área de mosaico reverso. Los vasos de las estructuras en forma de uva del epitelio columnar están completamente rodeados por epitelio metastásico.



El primer patrón colposcópico atípico anormal que a veces se ve al principio de la neoplasia escamosa se llama "mosaico invertido". Las áreas oscuras del mosaico están rodeadas por bordes blancuzcos (Fig. 10.6). La preparación vascular histoquímica puede revelar vasos de estructura en forma de uva del epitelio columnar que están completamente rodeadas por epitelio metaplásico (Fig. 10.7). Cuando este epitelio prolifera el comprimirá estas estructuras vasculares verticalmente y se desarrollará puntillero o mosaico. Si el epitelio crece en bloques, se desarrollará mosaico, de lo contrario será puntillero. En el puntillero podemos ver vasos terminales tipo horquilla alargados, dilatados, y ligeramente en forma curvada e irregular (Fig. 10.8). Estos vasos son similares a los cambios vasculares en la inflamación en el epitelio escamoso original.

Sin embargo el puntillero se encuentra generalmente solo en áreas bien demarcadas (Fig. 10.9).

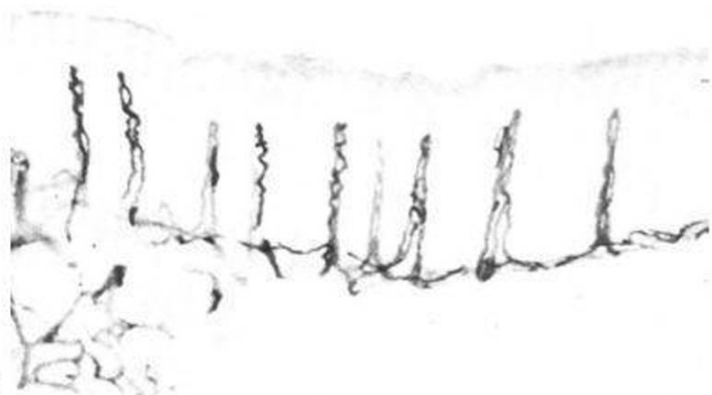
En mosaico los vasos rodean los bloques de epitelio patológico en unas estructuras tipo canasta (Fig. 10.11). En la observación colposcópica podemos ver áreas blancuzcas separadas por bordes rojizos. Estas áreas pueden ser pequeñas, grandes, circulares, poligonas, regulares e irregulares (Fig. 10.10).

Es importante señalar la predicción de los cambios histopatológicos en biopsia no dependen del factor de si la lesión es puntillero, mosaico o epitelio acetoblanco. Pero la predicción es basada en la evaluación de los siguientes factores (Kostadt y Staffl):<sup>3</sup>

- Patrón vascular.
- Distancia intervascular.
- Color antes y después de ácido acético.



**Figura 10.8:** Punteo. Puntos rojizos visibles en una área bien demarcada que corresponde a las puntas de los vasos que se ven en las figuras 10-9.



**Figura 10.9:** Vasos tipo gancho de cabellos en la papila del estroma en punteado.



**Figura 10.10:** Área de mosaico con distancia intracapilar significativamente incrementada. Algunos campos del mosaico son grandes y otros pequeños. Histológicamente NIC III.



**Figura 10.11:** Vasos en el área del mosaico. Los vasos rodean los bloques de epitelio patológico en estructuras en forma de canastas.

**Figura 10.12:** Vasos atípicos que corren paralelamente a la superficie de un carcinoma invasivo pequeño.

- Patrón de la superficie.
- Línea de demarcación en los diferentes tipos de epitelio.

### Vasos en el Carcinoma de la Célula Escamosa Invasiva

Los vasos en la lesión NIC representan la remodelación de los vasos originales del epitelio columnar. En el cáncer invasivo se observa nueva vascularización, nuevo desarrollo de los vasos que están justo por debajo de la superficie epitelial y que corren paralelo a la superficie. Estos vasos se llaman vasos atípicos. El reconocimiento es muy importante para el diagnóstico por que los vasos atípicos se pierden y entonces el carcinoma invasivo también se pierde.

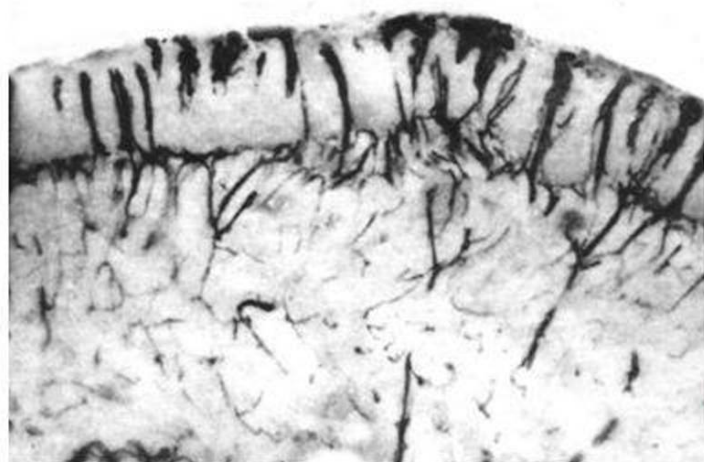
Los vasos atípicos (Fig. 10.12) se pueden dividir en vasos atípicos, en forma de horquilla, en forma de red. Los vasos atípicos en forma de horquilla están considerable-



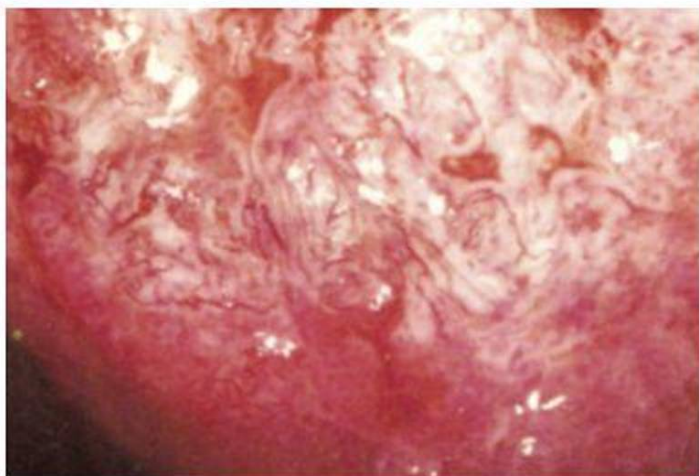
mente alargados con ramas ascendentes y descendentes de la curvatura y están normalmente apartados. En algunos casos la formación de la curvatura puede estar incompleta o extremadamente torcida, haciendo difícil el reconocimiento de forma de horquilla (Fig. 10.13).

Los vasos atípicos en forma de red, usualmente tienen una malla gruesa con campos vasculares irregulares. También tienen un patrón de ramificación irregular. Usualmente los vasos están dilatados, a veces son gruesos, y usualmente hay una gran distancia antes de ramificarse. Si estas ramas de vasos, tienen algún calibre como el calibre principal y no como la ramificación en forma de árbol de los vasos en la zona de transformación normal.

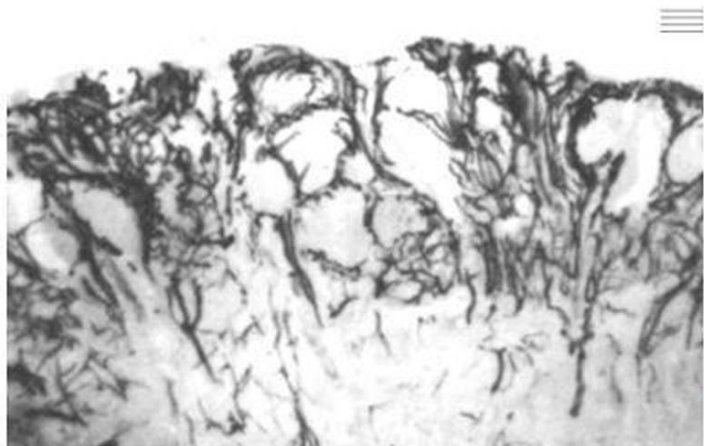
El carcinoma invasivo franco, la red vascular se vuelve completamente caótica (Fig. 10.14 y 10.15) y cualquier regularidad de la red vascular se pierde. Los cambios



**Figura 10.13:** Vaso horizontal que corre paralelamente con la superficie. Se originan de la parte superior del capilar en forma de horquilla.



**Figura 10.14:** Imagen vascular caótica en un carcinoma invasivo franco.



**Figura 10.15:** En un carcinoma invasivo franco cualquier regularidad de los vasos está perdida.

necróticos en un carcinoma invasivo franco producirán la desaparición de los vasos terminales. Sin embargo estos casos de patología se pueden reconocer a la vista.

El reconocimiento de vasos atípicos compatibles con carcinoma microinvasivo es la parte más difícil de la enseñanza colposcópica, es relativamente fácil enseñar como reconocer el epitelio acetoblancó, puntilleo o mosaico. Estos cambios son más imprecisos que un dibujo de vasos atípicos. El colposcopista que trabaja en una práctica verá muy pocos casos de carcinomas microinvasivos con vasos atípicos para desarrollar destrezas diagnósticas adecuadas. En nuestra institución hemos encontrado que la forma más fácil de enseñar a reconocer estos vasos atípicos es el uso de la cervicografía. De nuestra experiencia de referencia tenemos muchos casos de carcinoma microinvasivo con vasos atípicos. Estos casos se combinaron con cervigramas de hallazgos normales y los cervigramas de lesiones intraepiteliales.

#### **ANGIOGENESIS DE NEOPLASIA CERVICAL**

La red vascular terminal del cervix es esencialmente estudiado por la colposcopia. La naturaleza exacta de la enfermedad en el epitelio cervical es asesorada por la histología colposcópica del tejido vivo y de los hallazgos vasculares.

Fue en 1971 que Folkman<sup>4</sup> introdujo el concepto de angiogénesis de tumores. El dijo que los tumores no pueden crecer más allá de unos cuantos miles de células al menos que se desarrollen nuevos capilares. Para que esto ocurra los tumores deben mandar algún tipo de señal química. Esto lo llamó "angiogénesis" Folkman<sup>5</sup> sugirió que un tu-

mor hipotético con factores de angiogénesis que causaba la neovascularización. En 1971 Folkman<sup>6</sup> indico que este era un potencial terapéutico.

Por lo menos 10 años antes que Staff<sup>7</sup> haya introducido la técnica histoquímica para la visualización de capilares del cervix uterino. Esto es "un punto de referencia" y está por ende incluido en otro capítulo.

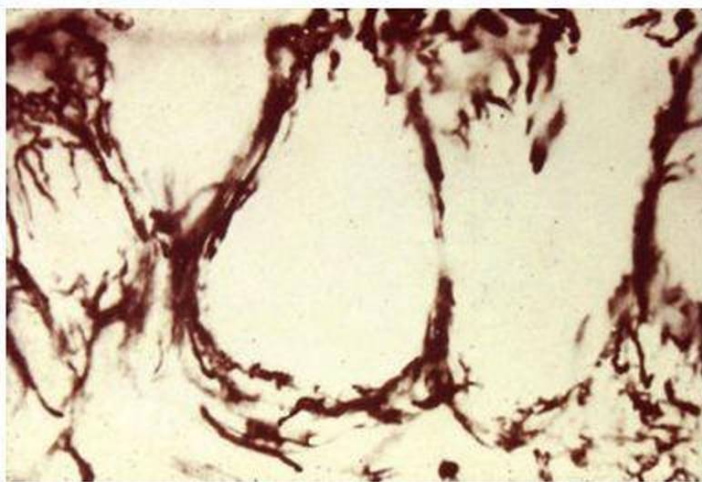
Forma la base del entendimiento de la angiogénesis. Staff demostró que en estos casos en que el mosaico es posible que se vean los nuevos vasos que crecen en la superficie con estructura en forma de canasta. Estos vasos corren paralelamente a la superficie, son inmaduros y contienen solamente endotelio. No se desarrolla muscularis. Aparecen "vasos atípicos" en la colposcopia y es una señal posible de invasión. Clínicamente estos pacientes vienen acompañados de quejas de sangrado postcoital, y en el examen el cervix sangra al ser tocado.

Los clínicos conocen desde hace tiempo que estos hallazgos están asociados con cáncer cervical invasivo.

Basado en estos hallazgos Staff<sup>8</sup> en 1975 dijo que era posible prevenir la angiogénesis, por ende es posible prevenir la invasión.

Folkman continuó sus experimentos en las ratas. El desarrollo de nuevos capilares los llamo "angiogénesis" o neovascularización. Sugirió que esto podía ser causado por un factor de angiogénesis de tumor hipotético.

Folkman y Cao<sup>9</sup> en 1983 aislaron los factores de angiogénesis de tumor y después en 1998 aislaron los factores de angiogénesis que bloquean angiostatina y endostatina. Esto abrió un nuevo capítulo en la terapia del cáncer. La angiostatina y la endostatina, tenían el potencial para



**Figura 10.16:** Distancia intercapilar está incrementada. Neovascularización ocurre en la superficie.



Figura 10.17: Capilares dilatados con curso horizontal irregular justo por debajo de la superficie epitelial.

usarse en seres humanos. La investigación estaba apoyada por el Nacional Cancer Institute y varias compañías farmacológicas.

Las proteínas que estimulan el factor de crecimiento endotelial incluyen el factor de crecimiento epidermal, angiogenina, estrógeno y el factor de crecimiento endotelial (VEGF). Esto también es útil en la terapia de condiciones vasculares en el cuerpo humano (Hogg).<sup>10</sup>

Los factores antiangiogénicos son: interferón, trombospondina, inhibidores tisulares de metaloproteínasa, interleucina 12, angiostatina y endostatina. De todas estas la angiostatina tiene licencia de uso en Estados Unidos. Fue aprobada para el uso en el cáncer de seno metastático en el 2006.

Zetter<sup>11</sup> dijo que hay un tiempo de retraso entre la administración del agente antiangiogénico a la progresión del tumor revertido. Estos agentes son administrados por meses o años, manteniendo al tumor inactivo. Esta nueva forma de terapia de cáncer se llama "terapia de inactividad". Esto es un cambio radical para la forma de agentes quimioterapéuticos que son utilizados en gente con cáncer. Un nuevo concepto de terapia de cáncer es que debe ser degradado de la enfermedad fatal a una de dolencia crónica que debe ser mantenido bajo control como la diabetes o enfermedad cardíaca isquémica. Es muy temprano decir si es posible en el futuro. Esta introducción de estas drogas antiangiogénicas en la práctica clínica puede ser posible.

## REFERENCIAS

1. Staff A. Use of the azocoupling method for identification of alkaline phosphatase in study of the capillary network of the cervix uteri. *Cesk Morf*, 1962;10:336(Cz).

2. Linhartova A. Congenital ectopy to the uterine cervix. *Int J Gynec and Obstet* 1970;8:653.
3. Kolstad P, Staff A. *Atlas of colposcopy*. Baltimore : University Park Press, 1982.
4. Folkman J. Anti-angiogenesis. *Ann Surgery* 1972;175:409.
5. Folkman J. Angiogenesis: Initiation and modulation. *Symp Fundam Cancer Res* 1983;36:201.
6. Folkman J. "Tumour Angiogenesis: Therapeutic Implications" *New Engl J Med* 1971;285:1182-6.
7. Staff A. Histochemical technique for visualization of capillaries of the uterine cervix. *Cesk Morf* 1962;10:336.
8. Staff A, Mattingly RF. Angiogenesis of cervical neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:845.
9. Cao Y, O'Reilly M, Marshall B, et al. Expression of angiostatin cDNA in a murine fibrosarcoma suppresses primary growth and produces long-term dormancy of metastases. *J Clin Invest* 1998;101:1055.
10. Hogg P. "Tumour Vasculature—a summary of recent findings and therapeutic implications" *Cancer Forum* 1998;22:189.
11. Zetter BR. "Angiogenesis and tum

## COMENTARIOS DE EDITORES

Judas Folman murió en enero del 2008 a la edad de 84 años. Desde 1994 su investigación era "manejo del cáncer en lugar de curar la enfermedad". Trabajó sin descanso para introducir los inhibidores de angiogénesis en la práctica clínica. Para citar sus palabras

"Supongamos que prolongamos el periodo de inactividad por 10 años, y entonces otros 10 años, entonces estamos compitiendo con la expansión de la vida normal"

El será recordado por su "Teoría de Inactividad"

Ref: [timearchive.com](http://timearchive.com)



Figura 10.17: Capilares dilatados con curso horizontal irregular justo por debajo de la superficie epitelial.

usarse en seres humanos. La investigación estaba apoyada por el Nacional Cancer Institute y varias compañías farmacológicas.

Las proteínas que estimulan el factor de crecimiento endotelial incluyen el factor de crecimiento epidermal, angiogenina, estrógeno y el factor de crecimiento endotelial (VEGF). Esto también es útil en la terapia de condiciones vasculares en el cuerpo humano (Hogg).<sup>10</sup>

Los factores antiangiogénicos son: interferón, trombospondina, inhibidores tisulares de metaloproteinasa, interleucina 12, angiostatina y endostatina. De todas estas la angiostatina tiene licencia de uso en Estados Unidos. Fue aprobada para el uso en el cáncer de seno metastático en el 2006.

Zetter<sup>11</sup> dijo que hay un tiempo de retraso entre la administración del agente antiangiogénico a la progresión del tumor revertido. Estos agentes son administrados por meses o años, manteniendo al tumor inactivo. Esta nueva forma de terapia de cáncer se llama "terapia de inactividad". Esto es un cambio radical para la forma de agentes quimioterapéuticos que son utilizados en gente con cáncer. Un nuevo concepto de terapia de cáncer es que debe ser degradado de la enfermedad fatal a una de dolencia crónica que debe ser mantenido bajo control como la diabetes o enfermedad cardíaca isquémica. Es muy temprano decir si es posible en el futuro. Esta introducción de estas drogas antiangiogénicas en la práctica clínica puede ser posible.

## REFERENCIAS

1. Staff A. Use of the azocoupling method for identification of alkaline phosphatase in study of the capillary network of the cervix uteri. *Cesk Morf*, 1962;10:336(Cz).

2. Linhartova A. Congenital ectopy to the uterine cervix. *Int J Gynec and Obstet* 1970;8:653.
3. Kolstad P, Staff A. Atlas of colposcopy. Baltimore : University Park Press, 1982.
4. Folkman J. Anti-angiogenesis. *Ann Surgery* 1972;175:409.
5. Folkman J. Angiogenesis: Initiation and modulation. *Symp Fundam Cancer Res* 1983;36:201.
6. Folkman J. "Tumour Angiogenesis: Therapeutic Implications" *New Engl J Med* 1971;285:1182-6.
7. Staff A. Histochemical technique for visualization of capillaries of the uterine cervix. *Cesk Morf* 1962;10:336.
8. Staff A, Mattingly RF. Angiogenesis of cervical neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:845.
9. Cao Y, O'Reilly M, Marshall B, et al. Expression of angiostatin cDNA in a murine fibrosarcoma suppresses primary growth and produces long-term dormancy of metastases. *J Clin Invest* 1998;101:1055.
10. Hogg P. "Tumour Vasculature—a summary of recent findings and therapeutic implications" *Cancer Forum* 1998;22:189.
11. Zetter BR. "Angiogenesis and tum

## COMENTARIOS DE EDITORES

Judas Folman murió en enero del 2008 a la edad de 84 años. Desde 1994 su investigación era "manejo del cáncer en lugar de curar la enfermedad". Trabajó sin descanso para introducir los inhibidores de angiogénesis en la práctica clínica. Para citar sus palabras

"Supongamos que prolongamos el periodo de inactividad por 10 años, y entonces otros 10 años, entonces estamos compitiendo con la expansión de la vida normal"

El será recordado por su "Teoría de Inactividad"

Ref: [timearchive.com](http://timearchive.com)

C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

11

Cervicografía

Adolf Staf

## INTRODUCCION

La cervicografía representa el método viable económicamente para el monitoreo del cáncer cervical en los países de bajos recursos. La cervicografía es una cámara portátil que puede ser llevada a campos y a viajes a la campaña para fotografiar todo el cérvix completo.

La cervicografía fue desarrollada por Staff<sup>1</sup> en 1981. La idea básica de la cervicografía es que el personal de cuidados de salud, el médico no entrenado en coloscopia, el médico familiar, enfermera, técnico, después de un entrenamiento corto, pueda tomar una imagen microscópica del cérvix y sean enviados para la evaluación por un experto. La idea es similar a la de la mamografía, ésta es tomada por un técnico y evaluada por un experto.

La cervicografía es un instrumento óptimo, una clase de cámara fotográfica en el cual las funciones están erradas no es posible cambiar el tiempo de exposición. La parada F y el foco se logran moviendo todo el instrumento hacia atrás y adelante, por consiguiente el instrumento es a prueba de inexpertos. La imagen cervicográfica, entonces proyectada en una gran pantalla y evaluada por un experto a una corta distancia. Observando la imagen proyectada a corta distancia la magnificación aparente es similar al coloscopia. Para el experto que está observando la imagen cervicográfica es similar o mejor que mirar a través del coloscopia. El evaluador observa las mismas características diagnósticas que un coloscopia y por consiguiente

la coloscopia y la cervicografía es exactamente lo mismo solo que con diferentes instrumentos.

Los hallazgos de la cervicografía se dividen en 3 grupos: Negativos (C1), atípico y positivo (C2, C3). La Tabla 11.1 ilustra una página de evaluación de la cervicografía.

## PROBLEMAS CON EL MONITOREO CITOLOGICO

Cuando la citología fue introducida hubo una opinión idealista, que si cada paciente se hubiese hecho un frotis PAP una vez al año sería posible eliminar completamente todos los casos de cáncer cervical. Esta meta sin embargo nunca se ha logrado, aun en una población que fue monitoreada prácticamente al 100% como fue British Columbia (Boyes)<sup>2</sup> a pesar del monitoreo por citología que aún permanecen unos cuantos casos de neoplasia cervical no detectada. La rata de falsos negativos de la citología es difícil de establecer porque si la citología es negativa y el cérvix clinicamente es no sospechoso, nada se hace. Desde el modelo matemático se calcula que la rata de falsos negativos en un frotis de PAP es entre 24 y 42% (Copelson y Brown).<sup>3</sup>

## MONITOREO COLPOSCOPICO

Para disminuir la tasa de falsos negativos de la citología se sugirió utilizar un monitoreo colposcópico. Nafratil<sup>4</sup>

Tabla 11.1: Hoja de evaluación de Cervicografía

### Negativo

- N1 - Unión escamocolumnar y zona de transformación claramente visibles.
- N2 - Unión escamocolumnar y zona de transformación no visibles claramente; los componentes de la zona de transformación están visibles.
- N3 - Unión escamocolumnar y zona de transformación no están visibles y el frotis endocervical smear es esencial.

### Atípico

- A1 - Papiloma/condiloma (IVPH) fuera de la zona de transformación
- A2 - Metaplasia escamosa inmadura atípica.
- A3 - Cambio trivial de significado dudoso.

### Positivo

Compatible con:

- P1 Lesión de menor grado (NIC 1, VPH)
- P2 Lesión de mayor grado (NIC 2, NIC 3) Puntillado
- P3 Cáncer Invasivo, descartar cáncer invasivo

Morfología de la lesión:

- Acetoblanca epitelio
- Punteado
- Mosaico
- Vasos Atípicos

### Técnicamente defectuo (Volver a hacer cervigramas)

Vista del cérvix oscurecido por:

- Muco, Sangre, Espéculo, Pared Vaginal
- Acido acético insuficiente, o cervigramas tomados muy tarde después de la segunda aplicación de ácido acético.
- Fuera de foco, sobreexposición/ subexposición



**Figura 11.1:** Cerviscopio: dimensión avanzada en la detección de cáncer cervical.

evaluó 838 pacientes con cáncer cervical preclínico ambos con citología y colposcopia. Cada método falló algunos casos, pero la combinación de ambos métodos aumentó la detección del cáncer casi al 100%. Esto ya era conocido en 1958, pero habían pocos lugares en el mundo donde el monitoreo con colposcopia fue utilizado. Hay 2 razones para esto: primero, el colposcopio es un instrumento caro, y no se puede tener un colposcopio en cada cuarto de examen. Segundo, no hay suficientes ginecólogos entrenados en colposcopia para que hagan el monitoreo colposcópico. El monitoreo de colposcopia no es práctico. Aún un experto en colposcopia puede monitorear en una hora de 3 a 4 pacientes. Toma tiempo preparar al paciente en la mesa, insertar el espéculo, limpiar el cérvix, usar ácido acético y de ahí el monitoreo colposcópico es muy caro. La imagen por cervicografía puede ser tomada por cualquier persona después de un corto entrenamiento. El experto en colposcopia puede evaluar 100 a 200 cervicogramas por hora. Si el frotis de citología se revisa simultáneamente, la exactitud diagnóstica puede llegar casi al 100%.

### FRECUENCIA DE MONITOREO

La exactitud del monitoreo citológico depende parcialmente en los intervalos entre los monitoreos. En muchos países con en Estados Unidos el monitoreo citológico se recomienda desde la edad de la primera relación, o de la edad de 18 (lo que sea primero) y debe ser realizada anualmente y de forma indefinida. El costo de este monitoreo es muy alto. Es por ello que en algunos países (Canadá y Gran Bretaña), se recomienda empezar el monitoreo a

una edad más tardía y tener intervalos de monitoreo de tres años. Con esta política, pocos cánceres pueden ser fallidos, pero el monitoreo es mucho más costo efectivo.

Los intervalos entre el monitoreo de cervicografía puede ser más largo. Es conocido que hay dos periodos en la vida de la mujer cuando la neoplasia escamosa puede ser iniciada y esto es (1) pubertad y adolescencia temprana (aproximadamente hasta la edad de 20 años), y (2) el primer embarazo (Coppelson y Reid).<sup>5</sup>

En la pubertad y adolescencia temprana, el epitelio columnar es establecido en el portio, está usualmente listo durante el desarrollo fetal, es por primera vez expuesto a un pH bajo de la vagina y la metaplasia escamosa se inicia. Colpelson y Reid demostraron que el epitelio metaplásico joven tiene propiedades fagocíticas y los fagocitos pueden estar presentes en la vagina. Si en el tiempo de inicio de la metaplasia no hay mutágenos en la vagina, entonces se inicia la metaplasia fisiológica; colposcopicamente se ve una zona de transformación normal. Cuando en el tiempo de metaplasia escamosa temprana, hay presencia de algún mutágeno (VPH) en la vagina, entonces una metaplasia atípica se inicia; colposcopicamente se ve un epitelio acetoblanco, puntilleo, o mosaico. Tal lesión colposcópica normal no revela ningún cambio histopatológico significativo y la citología también es negativa. La lesión puede persistir en el cérvix sin cambios por muchos años y después progresar a cambios NIC más significativos o incluso un cáncer invasivo. La respuesta del huésped inmuno biológico juega un papel importante en la progresión. Sabemos que en pacientes inmunosuprimidas (después de un trasplante, drogas inmunosupresivas, VIH) la frecuencia de cáncer es significativamente mayor que en el control. Aún una razón menos significativa para la respuesta del huésped inmunobiológico en su cambio, como el fumar, está relacionado con que tiene una frecuencia más alta de neoplasia (Slattery).<sup>6</sup>

En el primer embarazo, debido a que el estímulo de estrógeno es una hipertrofia del cérvix, y el epitelio columnar con su estroma está en eversión por el portio, es expuesto al ambiente vaginal. Si hay presencia de un mutágeno en este tiempo, la lesión colposcópica normal se puede desarrollar.

Cuando se tiene la oportunidad ya sea colposcopicamente o por cervicografía de poder examinar a las pacientes después de estos dos periodos activos de metaplasia escamosa (pubertad, adolescencia temprana, primer embarazo), entonces podemos dividir la población de las

pacientes en 2 grupos: (1) Pacientes que tienen hallazgos colposcópicos normales: estas pacientes están permanentemente en un riesgo bajo de que desarrollen neoplasia cervical. (2) Pacientes con lesiones colposcópicas anormales. Estas pacientes están en riesgo pero pueden ser tratadas por métodos sencillos (electrocauterio, criocirugía, procedimiento LLETZ).

El método para el monitoreo más económico en un país en desarrollo que se recomienda a pacientes que están siendo monitoreadas después de dos periodos activos de metaplasia escamosa y que están justo a tiempo con cervicografía. En las pacientes con zona de transformación normal, esto puede representar el fin del monitoreo. Las pacientes que tienen lesión colposcópica normal, deben ser tratadas con procedimiento Jets el cual removerá completamente la anomalía. Es posible evaluar el espécimen histológicamente aún si la paciente tiene cáncer invasivo pequeño o microinvasivo, esta patología será reconocida.

Creemos que la cervicografía representa el método más factible económicamente para el monitoreo del cáncer cervical, y el Jets el método económico para el tratamiento de condiciones pre-invasivas. Esto tendrá un impacto significativo en el cuidado de la salud de las mujeres y disminuirá en forma significativa la frecuencia del cáncer cervical.

## REFERENCIAS

1. Staff A. Cervicography: A new method for cervical cancer detection. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:815.
2. Boyes DA, Worth AJ, Anderson GH. Experience with cervical screening in British Columbia. *Gynecol Oncol* 1981;12:143.
3. Coppleson LW, Brown B. Estimation of the screening error rate from observed detection rate in repeated cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol* 1974;11:119:953.
4. Navratil E, Burghardt E, Bajardi F, et al. Simultaneous colposcopy and cytology used in the screening for carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1958;75:1292.
5. Coppleson M, Reid B. Preclinical carcinoma of the cervix uteri. London: Pergamon Press, 1967.
6. Slattery ML, et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *Journal of the American Medical Association* 1989;261:1593-8.

## COMENTARIOS DE EDITORES

En 2003 el Dr. Staff introdujo la cámara digital para uso en cervicografía. El mundo ha sido revolucionado por la fotografía digital. El nuevo instrumento mantiene el paso del desarrollo en la foto. Se llama cervicografía digital y es mercadada desde la República Checa. Los componentes de este instrumento son:

### CÁMARA DIGITAL CAMELIA OLIMPUS C700 (OC-730 OC-740).

2. Lente adaptador CLA4.
3. Lentes de conversión macro
4. Luz para focalización

Es más compacto, puede ser manejado fácilmente y utilizado en campos y áreas rurales.

C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

12

**Nuevas Tecnologías en  
la Detección del Cáncer  
del Cuello Uterino**

Christine Bergeron

## SUMARIO

El tamizaje por la citología cervical ha reducido la incidencia del cáncer cervical y las tasas de mortalidad. La terminología citológica, el rendimiento de la citología convencional, la citología basada en líquidos, la evaluación en el interés de la detección de VPH para el tamizaje del cuello uterino y las directrices en el manejo de un paciente con frotis cervical anormal son temas que necesitan discusiones. Los esfuerzos deben estar focalizados en mejorar la cobertura de la población, especialmente en aquellas poblaciones no privilegiadas y continuar asegurando la calidad, no importa la modalidad de tamizaje que esté en operación. El tamizaje VPH es el horizonte que necesita un análisis costo eficacia en cada país.

## INTRODUCCION

El carcinoma del cérvix es un cáncer de lento crecimiento, que está precedido por lesiones precancerosas llamadas neoplasia intraepitelial cervical (NIC). La lenta progresión de las lesiones precancerosas permite detectar la lesión en esta etapa. El primer paso es el análisis morfológico de las células. El frotis cervical permite detectar las anomalías citológicas bajo el microscopio. Las células son tomadas con una espátula o cepillo, colocadas en un portaobjetos de vidrio, fijadas y teñidas por el método de Papanicolaou. El tamizaje por el frotis cervical convencional ha reducido la incidencia y la mortalidad del cáncer cervical.<sup>1</sup> El intervalo entre los dos frotis es variable dependiendo de si el tamizaje es organizado u oportunista; en el último caso, un porcentaje de mujeres no tiene frotis cervical, particularmente aquellas que están en una situación precaria, como mujeres inmigrantes o post-menopáusicas sin tratamiento. En Estados Unidos las mujeres que desarrollan cáncer cervical no habían tenido tamizaje cervical o fue muy espaciado en el 60% de los casos.<sup>2</sup> En el 10% de los casos tenían un frotis pero no un seguimiento adecuado. Por lo menos el 30% de los casos tenían un frotis cervical regular. En este caso, el cáncer se debió a un falso negativo vinculado al muestreo o a la interpretación.<sup>2</sup>

## TERMINOLOGIA DE FROTIS CERVICAL

### Efectividad de la Muestra

La calidad del muestreo fue una de las propuestas más innovadoras realizadas en 1988. Se propusieron 3 categorías: satisfactoria, satisfactoria pero limitada, no satisfactoria.

La segunda categoría fue utilizada para los frotis que no contenían células endocervicales o metaplásicas, que son una prueba del muestreo de las zonas de transformación, o frotis parcialmente inflamatorios. Esta categoría fue eliminada ya que los clínicos tenían la obligación de rehacer los frotis. Ahora se sugiere que además de la evaluación de los frotis, se debe anotar la presencia o no de menos de 10 células endocervicales, evaluación de la inflamación que nubla más del 75% de los frotis, y que el clínico debe tomar la decisión si debe tomar o no un nuevo frotis. Si la inflamación y la opacidad del debris celular y sanguíneo es más del 75% del frotis, debe considerarse no satisfactorio. Entre 8000 a 12000 células escamosas deben estar presentes en un frotis convencional y 5000 células para un frotis líquido. Los frotis con poca celularidad, sin la identificación apropiada del paciente o aquellos que llegan rotos, deben ser considerados no satisfactorios.

### Interpretación/Resultados

#### *Negativo por Lesión Intraepitelial o Malignidad*

La Tabla 12.1 resume el sistema Bethesda 2001<sup>3</sup>. La categoría "ausencia de lesión escamosa intraepitelial o célula maligna sospechosa" reagrupa las categorías "alteraciones normales y benignas". Los microorganismos reemplazan al término infección. Las alteraciones debidas a inflamación, irradiación, o presencia de dispositivo intrauterino (DIU) son clasificadas en los frotis normales.

#### *Anomalías de la Célula Escamosa Epitelial*

Las células escamosas atípicas (ASC) después de numerosas discusiones, basadas en lo práctico de mantener o no una categoría inválida, se han decidido mantener esta categoría que está asociada con aproximadamente 10% de los neoplasmas intraepiteliales severos de biopsias. Por otro lado las subdivisiones de estas categorías han sido modificadas (Tabla 12.1). En términos generales la categoría no es "células atípicas de significado no determinado" (ASCUS) es reemplazado por el término "células escamosas atípicas". El término "células escamosas atípicas con significado no determinado" (ASC-US) será utilizado para anomalías que sugieren un bajo grado de lesión escamosa intraepitelial, que no ha sido confirmada, o para células atípicas no específicas (Fig. 12.1). No más del 3% de los frotis deben tener esta designación. Los hallazgos atípicos de significado no determinado asociado con inflamación, van en este grupo y deben ser incluidos entre los frotis

Tabla 12.1: El Sistema Bethesda 2001

**Modelo de Adecuación de Especimen**

- Satisfactorio para evaluación
- No satisfactorio para evaluación debido a (especificar motivo)

**Diagnóstico descriptivo**

## No-neoplásico

- Negativo por lesión intraepitelial o malignidad (incluir en ausencia de anomalías neoplásicas, con o sin entidades mencionadas abajo)

*Microorganismos*

- Trichomonas vaginalis
- Organismos fúngicos morfológicamente consistentes con Candida spp
- Cambio en la flora vaginal sugestivo de vaginosis bacteriana
- Bacteria morfológicamente consistentes con Actinomyces spp.
- Cambios Celulares asociados con el virus del Herpes simplex
- Cambios Reactivos Celulares asociados con
  - Inflamación (incluye reparación típica)
  - Radiación
  - Dispositivo Intrauterino (DIU)
- Células glandulares de apariencia benigna status-post histerectomía

*Otra*

- Células Endometriales (mujeres > 40)

*Anomalías de células epiteliales**Célula escamosa*

- Célula escamosa atípica
  - Significado indeterminado (ASC-US)
  - No excluido HSIL (ASC-H)
- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL): VPH/displasia leve/NIC 1.
- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL): displasia moderada y severa, CIS/NIC 2 y NIC 3
- Carcinoma de célula escamosa

*Célula Glandular*

- Atípica
  - Célula Endocervical
  - Célula Endometrial
  - Célula Glandular
- Célula glandular atípica/endocervical, favorece neoplasia
- Adenocarcinoma Endocervical in situ
- Adenocarcinoma (endocervical, endometrio, extrauterino, NOS).

normales. El término “células escamosas atípicas que no permiten exclusión de alto grado” (ASC-H) es propuesta para aquellos no confirmados, aunque los sospechosos de alto grado de lesión intraepitelial escamosa (HSIL) (Fig. 12.2).

Este término debe aplicar del 5 – 10 % de las alteraciones de células escamosas atípicas y esto usualmente asociada con un alto grado de NIC confirmado a través de la biopsia tomada por colposcopia.

*Lesión intraepitelial escamosa:* el sistema Bethesda 2001 tiene las mismas dos categorías propuestas en 1988 que era “lesión intraepitelial escamosa de bajo grado” (LSIL) (Fig. 12.3) y “lesión escamosa intraepitelial de alto grado” (HSIL) (Tabla 12.1). Ambas categorías están asociadas con el virus oncogénico o de alto riesgo, aunque tienen diferentes historias naturales. LSIL (1% de los frotis) tiene regresión espontánea especialmente en mujeres jóvenes y evoluciona lentamente a un HSIL. HSIL (0.5% de los frotis) están asociados con una infección viral persistente y con un alto grado de NIC detectado de biopsia y que puede progresar a una lesión invasiva.

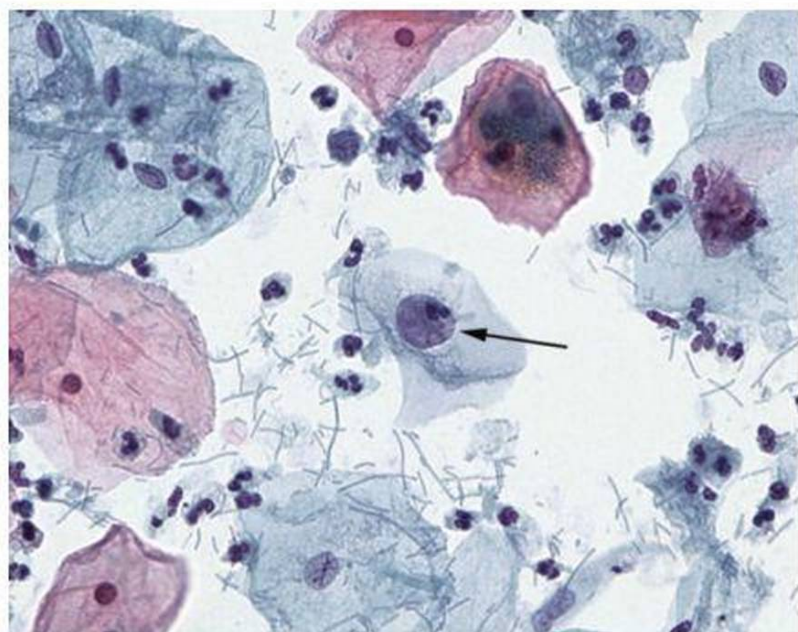
*Anomalías de las Células Glandulares Epiteliales*

*Células glandulares atípicas (AGC)* el término “endocervical, atípica, endometrial o células glandulares” reemplazan el término “células glandulares atípicas de significado no determinado” (AGUS) (Tabla. 12.1). La naturaleza de las células glandulares endocervicales o endometriales deben ser observadas, esto permitirá un enfoque diagnóstico más apropiado, una biopsia cervical, y el examen del endocervix para identificar la lesión endocervical, o la biopsia endometrial para identificar una lesión endometrial.

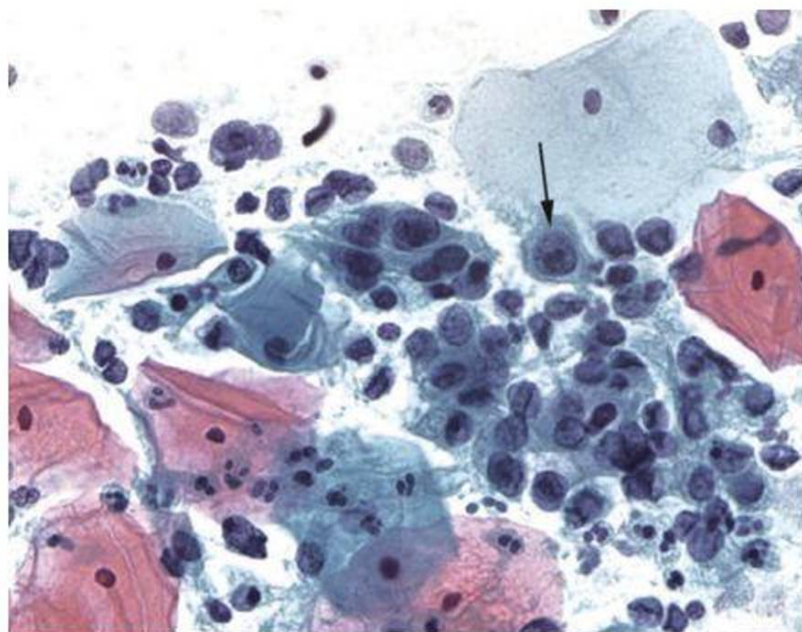
*Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)* “el adenocarcinoma in situ” es una nueva categoría, que corresponde a anomalías morfológicas específicas, algunos han estado utilizando este término por varios años. Estas anomalías, están basadas en los cambios morfológicos que permiten diferenciar el AIS de los adenocarcinomas invasivos de origen endocervical. Esta categoría permite un enfoque diagnóstico más agresivo tal como conización si los hallazgos diagnósticos iniciales son negativos.

*Adenocarcinoma* la categoría “células glandulares atípicas o endocervicales sugieren neoplasia” está mal definida en las bases morfológicas. Ella debe permitir una identificación clara de las lesiones glandulares intraepiteliales aunque requiera estudios prospectivos para confirmación. La categoría para adenocarcinomas invasivos permanece idéntica.

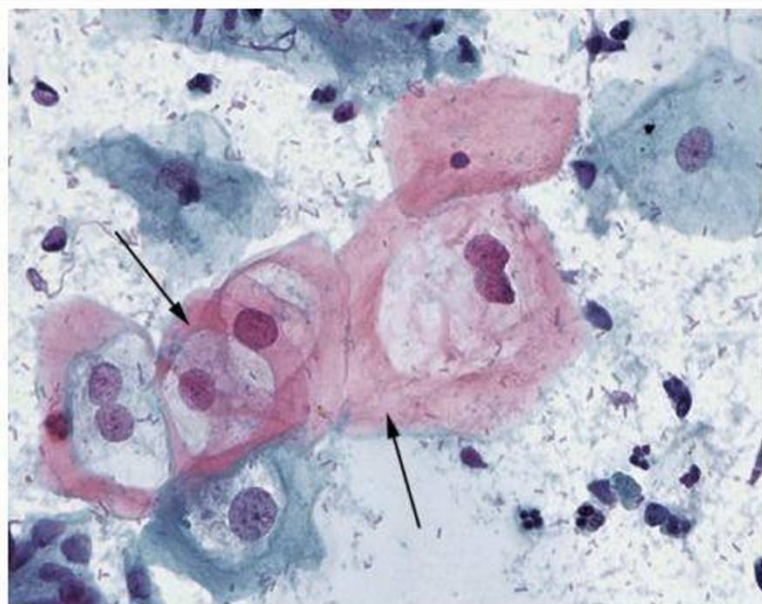
*Otras anomalías.* La citología cervical no es un buen ensayo diagnóstico para el cáncer endometrial. Morfológicamente las células endometriales benignas no fueron



**Figura 12.1:** Células escamosas atípicas importancia indeterminada (ASC-US) leve incremento del núcleo (→) a nivel de las células superficiales.



**Figura 12.2:** Células mosaicas atípicas que no excluyen HSIL (ASC-H) con aumento de la relación nuclear-citoplásmica (→) a nivel de las células basales.



**Figura 12.3:** Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL): hay coilocitos (→) a nivel de las células superficiales

mencionadas en 1988 en el sistema Bethesda, excepto cuando se referían a mujeres menopáusicas. La categoría “otra” ahora se propone a clasificar frotis sin ninguna anomalía morfológica pero que tiene células endometriales benignas aparentemente, en mujeres por arriba de los 40 años. La presencia de estas células indica un riesgo aumentado de cáncer endometrial, y por ello se recomienda una biopsia endometrial. Las células glandulares benignas encontradas después de la histerectomía deben ser anotadas como “ausencia de células malignas”

### **FROTIS CONVENCIONAL**

El frotis debe ser realizado remotamente de las actividades sexuales (48 horas), fuera de periodos menstruales, de terapia local y de infección, y de ser necesario después de un tratamiento estrogénico para las mujeres menopáusicas. Se debe evitar la ducha vaginal antes de hacer un frotis, también lubricantes. La muestra debe cubrir la zona de transformación, que está localizada casi inmediatamente alrededor del orificio cervical externo específicamente en la mujer pre menopáusica. Se recomienda la espátula Ayre con un cepillo endocervical asociado si la unión escamocolumnar está localizada en endocérvix. El cepillo del cérvix con la espátula Ayre modificada permite el muestreo del orificio cervical del endocérvix simultáneamente. La

muestra es montada en la placa con un patrón uniforme, esta fijación debe ser hecha inmediatamente.

### **Comportamiento del Frotis Convencional**

La sensibilidad varía del 32-37% si el umbral es LSIL y del 32-98% si el umbral es HSIL.<sup>1</sup> La especificidad varía entre 40-83% en el primer caso y entre el 57-32% en el último caso. Hay limitaciones en el método lógico para la interpretación de los datos, debido a la variabilidad de la muestra utilizada, la ausencia de una lectura sistemática independiente, y la presencia de una biopsia en un número limitado de casos después de un diagnóstico de LSIL.

### **CITOLOGÍA BASADA EN LÍQUIDOS**

La citología basada en líquidos (LBC) corresponde a una muestra donde las células son colocadas en suspensión en un líquido. Para el clínico, la muestra se hace de la misma manera que aquella de un frotis convencional, colocando un cepillo plástico, que puede tomar la unión escamocolumnar y el endocérvix o combinando el uso de la espátula y un cepillo endocervical. La muestra tomada es inmediatamente lavada en la botella que contiene un fijador que permite el transporte al laboratorio. Una parte del cepillo se puede dejar en la botella. El clínico no tiene que preocuparse de que algo se derrame, ya que es hecho

en el laboratorio. Actualmente, dos métodos técnicos, que usan autómatas, fueron validados por la FDA y son usadas frecuentemente. Uno es un procedimiento por filtración y colecciona las células empacadas al vacío en una membrana con células de transferencia en un vidrio (ThinPrep®, Cytic®). El otro es un procedimiento por centrifugación y sedimentación a través de un gradiente de densidad (Surepath®, Tripath Imaging®) Cytoscreen System® (SE-ROA®), Turbitec® (Labonord®) Cellslide® (Menarini®) y Papsin® (Shandon®), estas técnicas son de centrifugación y sedimentación manual, que no usan autómatas y no requieren la aprobación FDA. Ellos han sido establecidos en Europa desde 2003.<sup>4,5</sup>

El tendido en una capa delgada que resulta de estas técnicas elimina gran parte de las células inflamatorias, necrosis y de células sanguíneas rojas, que da como resultado “un limpio” tendido. El LBC hace posible el evitar la mayoría de los artefactos de superposición del Frotis convencional, pero la dispersión del material celular remueve también marcas de referencias usuales. Los citólogos están acostumbrados a leer frotis fijos en un líquido para la orina, la serosa o los ovarios. Impone un elemento de análisis por elemento y entrenamiento de por lo menos 6 meses para reajustar el criterio morfológico. Las células no son aplanadas en el soporte si no depositadas y los aspectos pictoriales están algo modificados. Los núcleos no son hiperromáticos pero tienen un aspecto vesicular. Los citoplasmas son importantes para diferenciar el origen celular.

### Calidad del Frotis

Las interpretaciones fueron evaluadas por varias agencias nacionales cuyas conclusiones son convergentes para el mejoramiento de la calidad del frotis. Los frotis no satisfactorios o limitados por la presencia de inflamación y células sanguíneas rojas son estadísticamente menos importantes que el LBC con el método convencional.<sup>6-10</sup> La ausencia de material celular debido a un muestreo de baja calidad permanece frecuente en el LBC como un frotis convencional. La presencia de células endocervicales fue evaluada de diferentes maneras. En los estudios donde el muestreo fue dividido en la propagación convencional y donde el material residual fue lavado en la botella (muestras divididas) las células endocervicales eran menor en LBC. En los estudios donde el muestreo fue lavado en el frasco y los resultados fueron comparados retrospectivamente con aquellos en donde el frotis fue hecho en una manera convencional, la ausencia de células endocervica-

les es la misma en ambos métodos. Escocia fue el primer país europeo en integrar el LBC en un programa de monitoreo organizado.<sup>6</sup> Esta decisión fue realizada basada en los resultados de 70.000 frotis en 3 diferentes centros. Un cálculo costo-eficiencia fue para el beneficio de LBC ya que la tasa de frotis inadecuados paso de 7% con el frotis convencional al 1% en el frotis de un medio líquido. La definición de un frotis inadecuado en Escocia e Inglaterra incluye frotis privados de células endocervicales. Esta definición explica el alto porcentaje de células inadecuadas. En el estudio piloto realizado en Inglaterra la tasa de frotis inadecuado definitivo de acuerdo al criterio del National Health System Cervical screening programs (NHSCSP) es del 9.1% con el frotis convencional de 1.6% con LBC.<sup>7</sup>

### Rendimiento Diagnóstico

En el marco de preparación de las nuevas directrices Europeas para la Garantía de la Calidad en el Tamizaje de Cáncer Cervical, un meta-análisis de pruebas características de citología LBC convencional (CP) también fue preparado.<sup>8</sup> Un bajo nivel y progresivamente un criterio de inclusión de alto nivel fue considerado en estudios separados con pruebas concomitantes y dos estudios cohortes. En el primer nivel, los estudios que documentaron las tasas de anomalías citológicas fueron aceptados; en el segundo nivel, los estudios con verificación colposcópica e histológica de positivos citológicos fueron consideradas, y finalmente en el tercer nivel, los estudios donde todas las mujeres fueron sometidas a una colposcopia e histología la sospecha colposcópica por lesiones fueron seleccionados. Para todos los niveles, la proporción de la prueba positiva (LBC/CP) han sido computadas, además para los niveles segundo y tercero, las proporciones de valores predictivos positivos, y para el tercer nivel solamente la sensibilidad relativa y especificidad. Los resultados fueron compilados de acuerdo al corte citológico ASC-US, LSIL y HSIL y el umbral del resultado histológico de las categorías NIC. Las proporciones de preparaciones no satisfactorias y la duración de la interpretación fueron analizadas. Una serie de pruebas y estudios de características de calidad fueron establecidos para el análisis multivariado. 103 informes fueron retraídos de 93 estudios que coincidían con el criterio de selección. Sin embargo solo 6 estudios pudieron ser incluidos en el tercer nivel del metanálisis.<sup>9, 11-15</sup> Los resultados combinados de estudios con pruebas concomitantes demostraron tasas de detección casi iguales para HSIL y valor predictivo positivo para NIC+ en CP y LBC. Sin embargo en dos estudios cohortes, la tasa de detección

para HSIL fue significativamente mayor estadísticamente y sustancialmente en LBC: proporción combinada de 1.58 (95% [CI]: 1.39- 1.79) incluyendo todos los sistemas; 1.63 (95%: 1.38- 1.93) y 1.46 (CI: 1.18-1.81) para los estudios con ThinPrep y AutoCyte/Surepath respectivamente. La sensibilidad y especificidad de LBC en ASC-US+ y LSIL+ para NIC 2+ combinado de estudios del tercer nivel nunca fue significativamente del CP. En dos estudios tipo cohorte, 34% (proporción: 0-66, CI: 0.42-1.02) 83% (proporción: 0.17, CI: 0.10-0.32) de frotis menos satisfactorios fueron encontrados en ThinPrep y AutoCyte/Surepath en los frotis de estos respectivamente. En general la interpretación de LBC requirió 30% menos tiempo para interpretación que el CP. Se concluyó que no hay evidencia disponible para garantizar una mayor eficacia en LBC para predecir histológicamente un NIC positivo confirmado, pero reconocieron que el LBC mejoraba la calidad y velocidad de interpretación, y ofrecía la capacidad de muestra molecular adicional. Por ello tanto CP y LBC para el tamizaje en Europa son recomendados. La preferencia debe ser determinada dependiendo de las consideraciones económicas locales.

Estas conclusiones son parcialmente de acuerdo con el meta-análisis publicado por Davey et al.<sup>10</sup> Sin embargo, varios defectos en el meta-análisis de los colegios de Australia fueron observados. Solo 56 estudios que concordaban con el criterio y selecciones fueron encontradas. La categorización de los estudios en tres grupos de calidad no permitió revelar diferencias significativas en las tasas de anomalías citológicas y el juicio de calidad observado en dos estudios cohortes. El resultado en citología e histología fue combinada. La subdivisión en grupos de calidad no fue reproducible. Sin embargo de acuerdo a Davey *et al* dicen que la calidad de la literatura en el LBC es pobre y que los estudios al azar bien diseñados son necesarios.

### Automatización

El frotis en LBC fue propuesto para mejorar la calidad celular diseñado para el teñido de seguimiento y para que la lectura bajo el microscopio sea más fácil, fue hecha para permitir una lectura bajo el microscopio más eficiente también por cámaras conectadas al software de la computadora. La lectura automatizada fue creada para incrementar la sensibilidad de citología, detectar células pequeñas y anormales del tipo escamoso o glandular, que son difíciles de diagnosticar en la lectura convencional; incremento en la especificidad seleccionando solo anomalías reproducibles. La automatización de la lectura es necesaria para incre-

mentar la productividad excluyendo los cortes normales, seleccionando imágenes anormales que el patólogo debe realizar. Algunos estudios prospectivos demostraron que la lectura automatizada puede ser la mejor lectura convencional.<sup>1</sup> La nueva generación de máquinas para la lectura automatizada está asociada con la citología en el LBC.

### Costo

La escogencia de cada país debe ser realizada en estudios costo eficiencia, que no son transportables de un país a otro. El LBC se utiliza mucho más en Estados Unidos donde el LBC cada dos años es considerado como un método eficiente.<sup>16</sup> El costo total del LBC es más o menos importante de acuerdo a lo consumible, el equipo en material y los salarios relacionados a una técnica manual o automatizada. El reembolso de LBC en Europa varía de un país a otro, pero la mayoría de los sistemas de salud reembolsan el LBC a los mismos precios que el frotis convencional. En Escocia el programa organizado acepta un costo adicional y decidió hacer el LBC por el método ThinPrep en todos los laboratorios. En Inglaterra, las recomendaciones de NICE no recomiendan un medio líquido para la conservación más que otro.<sup>7,17</sup> Algunos países autorizan que el costo total sea reembolsado por la compañía privada, como es en Alemania, Italia, España o Portugal. Este costo total ya no es autorizado en Suiza desde Abril de 2003.

### ASEGURANDO LA CALIDAD

El promedio ideal para controlar la calidad de los resultados citológicos debe ser leído totalmente de nuevo o gran parte de los frotis utilizan uno de los dos observadores o por la correlación de los resultados con una biopsia hecha bajo colposcopia. Esto permanece un modelo que no es aplicable en la rutina debido a que las mujeres que tienen un frotis normal, no tienen la mayor parte del tiempo, seguimientos histológicos. La mala lectura conllevó a recomendaciones asegurando la calidad, que son sencillas para la citología. La lectura del 10% de los frotis tomados al azar es parte de las recomendaciones del laboratorio clínico de enmiendas de reparación (CLIA).<sup>18</sup> La segunda lectura del total de los frotis y la segunda lectura al azar de una población en riesgo (pacientes con antecedentes de frotis anormales, HIV positivo, enfermedad sexual transmisible) son consideradas más efectivas para detectar lectura falsa negativa histológica. Los otros métodos generalmente recomendados para detectar los negativos en una forma retrospectiva son las relecturas de frotis negativos previos cuando las anomalías aparecen en un frotis en

una biopsia bajo colposcopia. Un patólogo lee los frotis anormales de nuevo sistemáticamente. Los falsos positivos son fáciles de detectar porque ellos involucran exploraciones complementarias y la correlación histológica es posible.

### MANEJO DE FROTIS ANORMALES

El cáncer precanceroso e invasivo está asociado con el Papiloma virus humano de alto riesgo (VPH) en 95% de los casos. VPH es un virus altamente infeccioso, la mayoría de las infecciones son latentes y tienen regresión espontánea sin intervención. La neoplasia es un evento muy raro y una complicación de la IVPH. Esta infección puede ser productiva. Es caracterizada por la presencia de coilocitosis y corresponde al LSIL de acuerdo a la terminología Bethesda. La infección con un tipo VPH de alto riesgo también está asociada con anomalías de las células basales, que definen HSIL. El diagnóstico y tratamiento de HSIL permite la disminución del carcinoma escamoso invasivo cervical.

Después de un diagnóstico ASC-US, la identificación de ADN VPH por Hybrid Capture II o PCR ha demostrado ser más sensitiva que la citología por diagnóstico de NIC II - III.<sup>19</sup> Permite realizar la colposcopia en la mitad de los pacientes y la prueba puede ser realizada en el material residual de LBC. Este enfoque ha sido preferido en Estados Unidos principalmente por las razones costo-eficacia.<sup>20,21</sup> En la mayoría de los otros países el clínico puede escoger entre la prueba VPH, el seguimiento por citología o la colposcopia directa. Después que ASC-H, NIC II, NIC III,

y un cáncer cervical estén presentes en casi 40% de los casos; una colposcopia directa es recomendada (Fig. 12.4).

La prueba no es recomendada después de un diagnóstico LSIL o HSIL debido a que la mayoría de estas lesiones están asociadas con alto riesgo de tipo VPH (Fig. 12.1).<sup>20</sup> Después de un diagnóstico LSIL, una colposcopia directa o un seguimiento por citología es recomendado. Después de un diagnóstico HSIL, la colposcopia directa es recomendada. La prueba VPH puede ser útil para el seguimiento de pacientes después de conización.

Después de un diagnóstico AGC, la colposcopia directa y /o un curetaje endocervical es recomendado (Fig. 12.6), una biopsia endometrial es recomendada para las mujeres de más de 40 años.

### TAMIZAJE VPH

Para el tamizaje primario, la prueba VPH coadyuvante con citología ha sido propuesta para mujeres mayores de 30 años para resaltar la sensibilidad del tamizaje y para incrementar el intervalo de la muestra del frotis. Una guía provisional ha sido publicada.<sup>22</sup> El punto clave es el grupo de mujeres con VPH positivo y citología negativa que corresponde al 5 - 10% de la población monitoreada. Algún nivel de ansiedad puede existir en casi todas las mujeres. También hay una preocupación que los clínicos realicen inmediatamente la colposcopia para descartar NIC II-III y esto sobrecargara el sistema médico. Finalmente es muy costoso. El grupo que trabaja en el IARC ha concluido que se requiere mucho y que hay que hacer mucho para te-

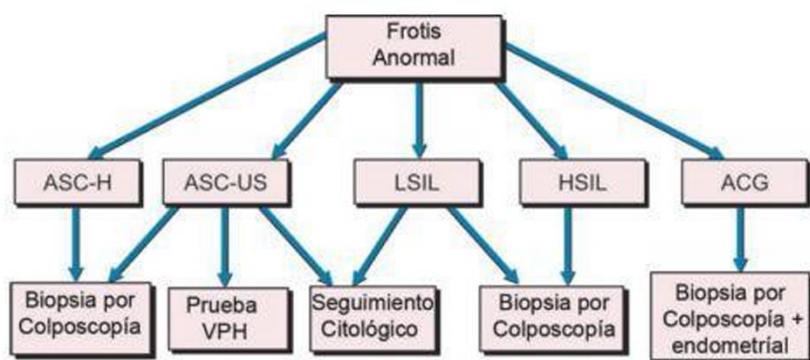


Figura 12.4: Algoritmo del manejo de frotis anormales.

ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado
ASC-H	Células escamosas atípicas no excluye HSIL
LSIL	Bajo grado de lesión células intraepiteliales
HSIL	Alto grado de lesión de células intraepiteliales
ACG	Células glandulares atípicas

ner una prueba simple y confiable para uso mundial. Las nuevas pruebas que deben ser desarrolladas de manera que permitan la evaluación del tipaje VPH, el ARN VPH y la carga viral. Por el momento, las agencias nacionales no han recomendado el uso de las pruebas VPH para el monitoreo y la mayoría de los programas de tamizajes enfatizan en extender el monitoreo cervical, con una mejor cobertura de la población de estudio, la consideración entre dos pruebas y el seguimiento de frotis PAP anormales.

El siguiente reto es la vacunación contra la infección VPH. Las vacunas contra VPH 16 y 18 están actualmente bajo desarrollo contra VPH 16 y 18, los primeros resultados después de 48 meses de seguimiento son alentadores. Sin embargo muchos puntos deben ser clarificados: la población blanca (universal vs. grupos de alto riesgo), la edad al inicio, si solo mujeres, u hombres y mujeres. Esto debe ser combinado con el tamizaje y bastante trabajo debe ser realizado para que sea aceptado y que haya educación. Sin embargo es la mayor esperanza para la erradicación del cáncer invasivo cervical en el futuro.

## REFERENCIAS

1. International Agency for Research on cancer World Health Organization. Cervix cancer screening. IARC Handbooks of cancer prevention, Vol 10. IARC Lyon 2005.
2. Sawaya GF, Grimes D. New technologies in cervical cytology screening: a word of caution. *Obstet Gynecol* 1999;94:307-10.
3. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O Connor D, Prey, et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
4. Bergeron C, Fagnani F. Performance of a new, liquid-based cervical screening technique in the clinical setting of a large french laboratory. *Acta Cytol* 2003;47:753-61.
5. Weynand B, Berlière M, Haumont E, Massart F, Pourvoyeur A, Bernard P, et al. A new, liquid-based cytology technique. *Acta Cytol* 2003;47:149-53.
6. Scottish Cervical Screening Programme: Steering group report on the feasibility of introducing liquid-based cytology, January 2002. <http://www.show.scot.nhs.uk>
7. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. October 2003. <http://www.nice.org.uk>
8. Arbyn M, Bergeron C, Bulten H, Klinkhamer P. Liquid based cytology: is it really better than conventional cytology, an attempt to answer through a comprehensive meta-analysis. International Federation for cervical pathology and colposcopy, Cancun June 8, 2005.
9. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003;326:733-6.
10. Davey E, Barratt A, Irwig L, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006;367:122-32.
11. Ferenczy A, Robitaille J, Franco EL, Arseneau J, Richart RM, Wright TC. Conventional cervical cytologic smears vs. Thin Prep smears. A paired comparison study on cervical cytology. *Acta Cytol* 1996;40:1136-42.
12. Bergeron C, Bishop J, Lemarie A, et al. Accuracy of thin-layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy. *Acta Cytol* 2001;45:519-24.
13. Confortini M, Bulgaresi P, Cariaggi MP, et al. Comparing conventional and liquid-based smears from a consecutive series of 297 subjects referred to colposcopy assessment. *Cytopathology* 2004;15:168-70.
14. Longatto Filho A, Pereira SM, Di Loreto C, et al. DCS liquid-based system is more effective than conventional smears to diagnosis of cervical lesions: study in high-risk population with biopsy-based confirmation. *Gynecol Oncol* 2005;97:497-500.
15. Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC, Jr. Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *Int J Cancer* 2006;118:957-62.
16. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American cancer society guidelines for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *Cancer J Clin* 2002;52:342-62.
17. Sherlaw-Johnson C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. *Br J Cancer* 2004;91:84-91.
18. Renshaw AA. Rescreening in cervical cytology for quality control. When bad data is worse than no data or what works, what doesn't, and why? *Clin Lab Med* 2003;23:695-708.
19. Arbyn M, Buntinx F, van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsh P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:280-93.
20. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ, for the 2001 ASCCP-sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities *JAMA* 2002;287:2120-9.
21. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA* 2002;287:2382-90.
22. Wright TC, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of HPV DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103:304-8.



C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

13

**Colposcopia en el  
Embarazo**

Vesna Kesic

## INTRODUCCION

El cáncer del cérvix es el cáncer pélvico más común que ocurre durante el periodo reproductivo. 43% de las mujeres diagnosticadas con cáncer cervical son más jóvenes de 45.<sup>1</sup> Se estima que del 1 al 3% de las pacientes con carcinoma cervical estarán embarazadas.<sup>2</sup> El cáncer cervical también es la malignidad más común asociada con el embarazo.<sup>3</sup> Ocurre 1 en aproximadamente 2,000-10,000 embarazos, dependiendo de la población de pacientes estudiadas. La edad promedio de mujeres diagnosticadas con cáncer cervical es de 31.6 años.<sup>4</sup> La incidencia de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es la misma en mujeres embarazadas y no embarazadas. El NIC ocurre en un promedio de 1.3 por cada 1000 embarazos.<sup>5,6</sup>

La incidencia en aumento del cáncer cervical pre invasivo e invasivo en una población más joven justifica el examen citológico colposcópico durante el embarazo.<sup>7</sup> Sin embargo, algunos ginecólogos aún creen que el embarazo causa cambios celulares anormales del cérvix uterino que no se origina de una neoplasia verdadera. Por esta razón, muchos obstetras no refieren a las mujeres embarazadas con hallazgos de citología anormales para la colposcopia y muestra de biopsia.

La colposcopia y una muestra dirigida en el embarazo son las herramientas más seguras y exactas para la evaluación de la mujer embarazada con una citología cervical anormal.<sup>8,9</sup> Es infundado la preocupación que estos exámenes puedan inducir un aborto.<sup>10</sup> La paciente debe ser reasegurada que la evaluación colposcópica del cérvix durante el embarazo no deteriorará ni dañará el feto. *El embarazo normal no es una contraindicación para un frotis cervical ni tampoco para un examen colposcópico.*

El embarazo presenta una oportunidad para el monitoreo del cáncer cervical y su educación. Ninguna mujer debe someterse al embarazo sin por lo menos un examen colposcópico. La tardanza en el diagnóstico de un carcinoma invasivo temprano puede resultar en la progresión de una lesión curable potencialmente, a tal punto que el desarrollo exitoso ya no es posible.

No es posible garantizar la colposcopia en cada mujer embarazada aún en países donde el servicio de colposcopia está bien organizado. Sin embargo grupos particulares de mujeres embarazadas requieren la colposcopia.

## INDICACIONES PARA LA COLPOSCOPIA EN EL EMBARAZO

Las indicaciones para la colposcopia en el embarazo son las mismas para una mujer no embarazada. Las mismas incluyen:

- Cérvix sospechoso clínicamente observado a través del examen de especulo
- Sangrado recurrente y no explicado en cierta etapa de la gestación
- Frotis cervical anormal en la mujer embarazada
- Presencia de cambios HPV en el frotis cervical

La colposcopia en el embarazo es difícil aún para un colposcopista con experiencia.<sup>11</sup> Aunque los cambios fisiológicos del embarazo no alteran significativamente la credibilidad de la colposcopia, algunas variantes anatómicas pueden enmascarar la enfermedad.<sup>12</sup> Por ello, el conocimiento en los cambios cervicales fisiológicos del embarazo es esencial.

## CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL CÉRVIX EN EL EMBARAZO

El embarazo y el parto tienen un efecto profundo en el epitelio cervical y los tejidos subepiteliales. El aumento hormonal y las influencias metabólicas en la región cervicovaginal causan intensas alteraciones, que pueden ser monitoreadas por el uso del colposcopio.<sup>13</sup>

En casi todas las mujeres embarazadas, las dimensiones del cérvix aumentan a través de la hipertrofia del estroma fibromuscular. El contorno de la superficie cervical, es usualmente remodelado. Bajo la influencia de hormonas del embarazo, un aumento en la vascularidad aparece, como resultado el color del cérvix tiende a ser azul oscuro típicamente (lividez del embarazo – signo de Chadwick). Esto se debe a la congestión de la pelvis menor y sus órganos especialmente aquellos que involucran el plexo venoso (Fig. 13.1). La retención de líquido marcada le da a l cérvix cierta consistencia succulenta y se vuelve más suave a medida que el embarazo progresa (signo de Goodell). La secreción glandular incrementa, resultando en una producción de moco abundante, el proceso de decidualización afecta los elementos del estroma<sup>14</sup> (Fig. 13.2).

Dos cambios principales en el cérvix de muchas mujeres embarazadas son:

- La eversión del canal endocervical (Fig. 13.3)
- La apertura del orificio cervical externo (Fig. 13.4).



**Figura 13.1:** Cérvix en mujer embarazada: dimensiones aumentadas, contorno de la superficie cervical remodelado, lividez de embarazo, decidualización de los elementos del estroma.



**Figura 13.2:** Producción abundante de moco debido al aumento de la secreción glandular y decidualización del estroma.

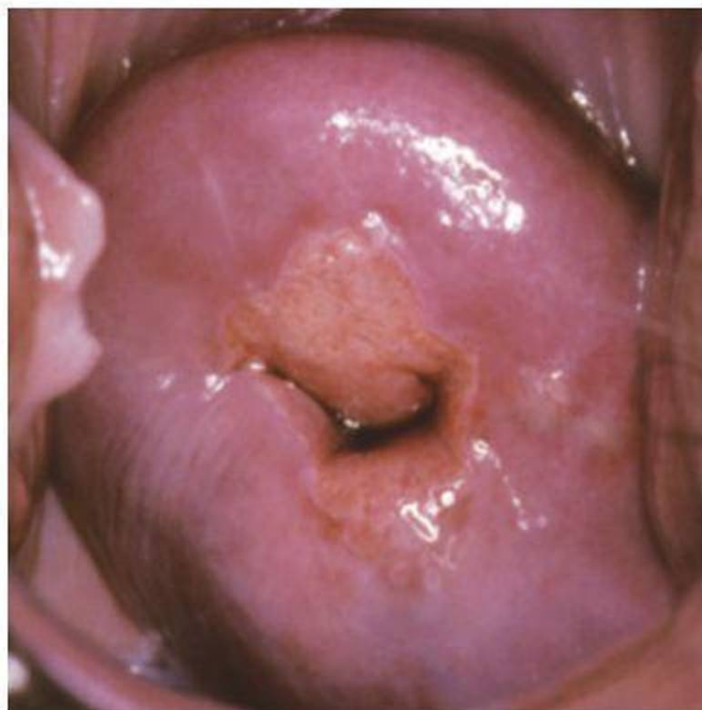


Figura 13.3: Eversión del canal endocervical en primigrávida.

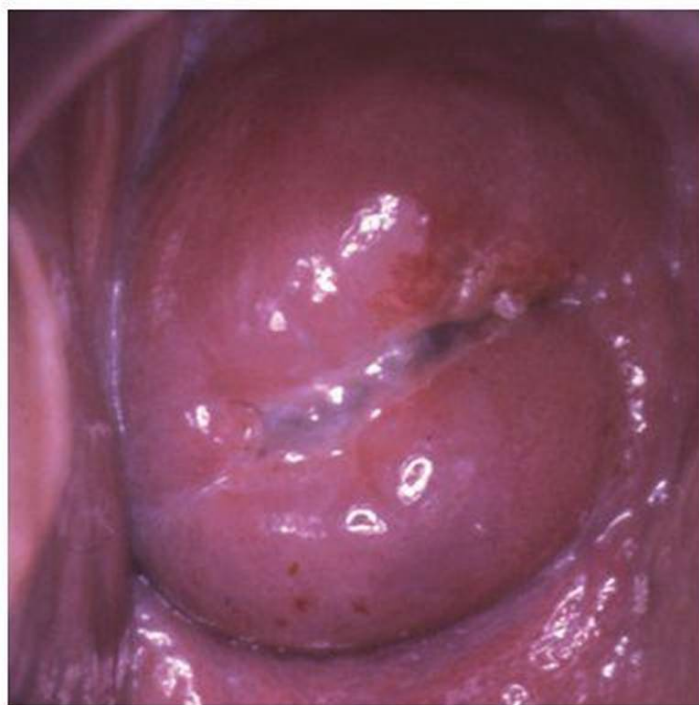


Figura 13.4: Os externo en mujer multigrávida.

La frecuencia y la extensión de estos cambios dependen principalmente durante el parto. La eversión es más común en la primigesta mientras que la apertura predomina en la mujer multigrávida.<sup>15</sup>

El efecto de estos cambios es la exposición del epitelio columnar previamente protegido al ambiente vaginal que es normalmente ácido. El epitelio evertido se vuelve el tema de la metaplasia escamosa, que es un proceso fisiológico (Fig. 13.5). Ocasionalmente este proceso presenta características atípicas.

La fase dinámica de la metaplasia parece estar restringida principalmente al primer embarazo. En la parte inicial del primer trimestre, las grandes áreas de epitelio columnar, con poca evidencia de metaplasia escamosa aparecen en el exocérnix (Fig. 13.6). La metaplasia escamosa se inicia durante el final del primer trimestre, coincidiendo con la eversión. Rápidamente la fusión de vellosidades ocurre, produciendo islas de metaplasia escamosa inmadura (Fig. 13.7). Este proceso se vuelve más intenso en el segundo trimestre y la maduración ocurre en el tercer trimestre. En el puerperio esta área persiste o retorna parcialmente o completamente al canal.<sup>16</sup>

En el segundo y subsecuentes embarazos similares, los cambios están más limitados. Estos embarazos exhiben una fase de metaplasia mínima si acaso. Con la apertura del orificio cervical externo, que es una característica sobresaliente en la multigrávida y el chorro del fluido vaginal acético en el canal, los cambios metaplásicos se desarrollan en los surcos o hendiduras del canal<sup>17</sup> (Fig. 13.8).

Los tejidos subepiteliales están compuestos predominantemente de un tejido elástico que compromete el colágeno y elastina con una pequeña cantidad de músculo liso. En el embarazo estos tejidos sufren alteraciones intensas. El cambio decidual es una alteración específica en el tejido uterino afectada por la acción de los progestágenos. Aunque normalmente se considera una respuesta hormonal del estroma endometrial, también puede ser que afecte el estroma superficial del cérvix. El cambio es usualmente focal afectando solo una pequeña área del cérvix. Puede ser situado en el endocérnix o ectocérnix (Fig. 13.9).

### TÉCNICA DE COLPOSCOPIA EN EL EMBARAZO

La colposcopia debe ser realizada antes de las 20 semanas.<sup>10</sup> A medida que el embarazo progresa el acceso al cérvix puede ser más difícil, especialmente al final del embarazo (Fig. 13.10). Las paredes vaginales laterales au-

mentadas tienden a colapsarse en el campo de vista. Los problemas aparecen si el feto se presenta profundamente en la pelvis o si el cérvix está significativamente mal ubicado posteriormente hacia el sacro. Si la paciente ha estado sangrando la localización con ultrasonido de la placenta ante la colposcopia es esencial.

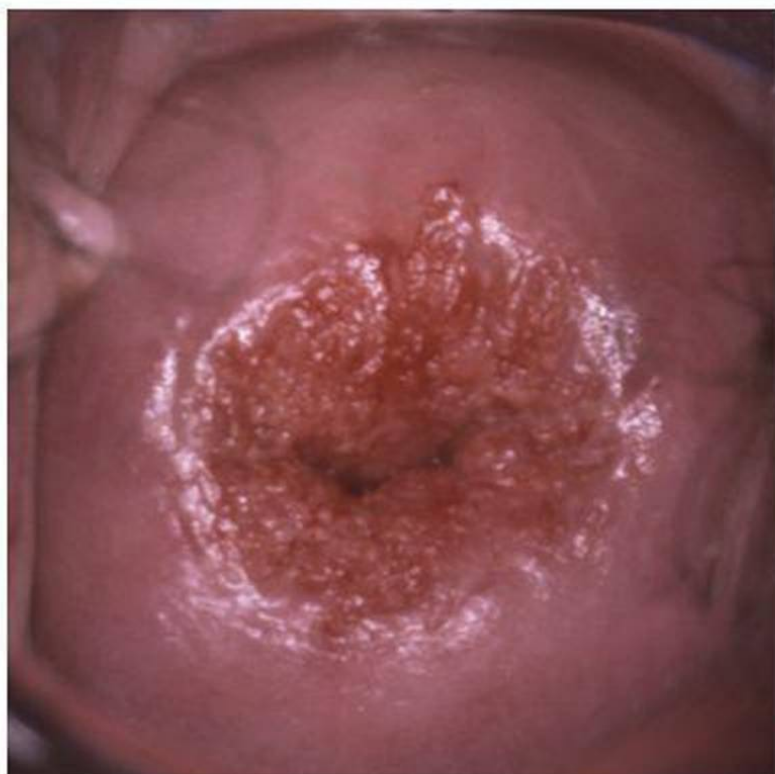
La técnica de la colposcopia es básicamente la misma que para una mujer no embarazada. La preparación del cérvix debe ser muy cuidadosa para prevenir un daño, debido a que el cérvix en el embarazo está particularmente frágil y la mucosa es hemorrágica. La secreción de moco excesivo puede requerir un poco más de atención para la interpretación. Antes de un examen directo, la superficie del cérvix debe ser limpiada con salina fisiológica, un fluido puede disolver los mocos viscosos y adhesivos. Una vez la muestra citológica se ha tomado, el examen colposcópico procede en el mismo orden que en la ginecología: examen directo, prueba de ácido acético, prueba de Shiller.<sup>18</sup>

El examen pre-acético es importante para detectar cualquier irregularidad en la superficie. Después que el ácido acético ha sido aplicado, la unión escamocolumnar debe ser inspeccionada cuidadosamente. La eversión y los efectos de apertura facilitan la visualización de la nueva unión escamocolumnar.<sup>16</sup>

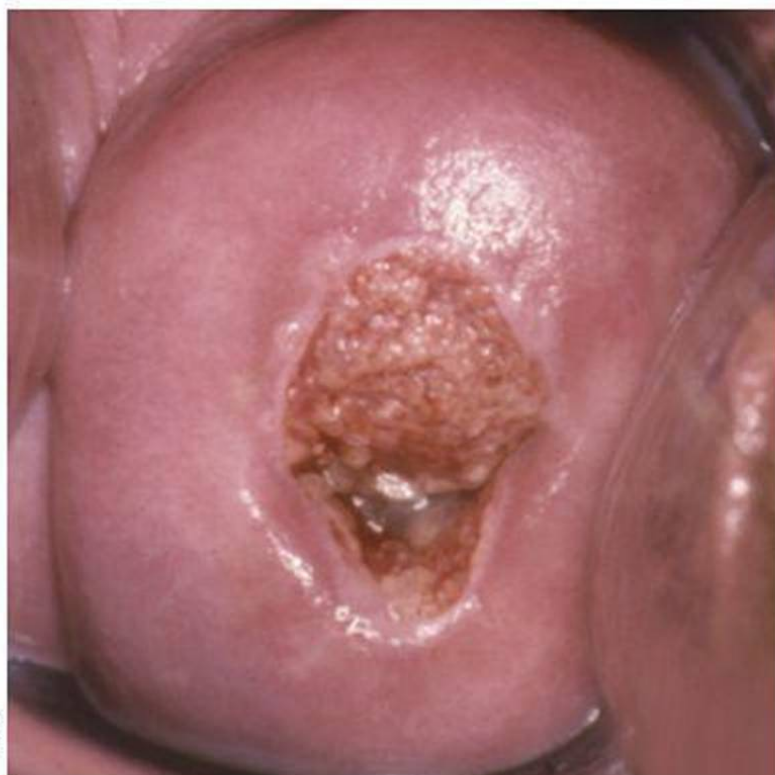
El examen colposcópico de la paciente grávida es más fácil después de la semana 16 a 18 de gestación, debido a la eversión sustancial del epitelio columnar endocervical que hace la zona de transformación más accesible para un examen colposcópico satisfactorio.

### Colposcopia en el Embarazo – Hallazgos Normales

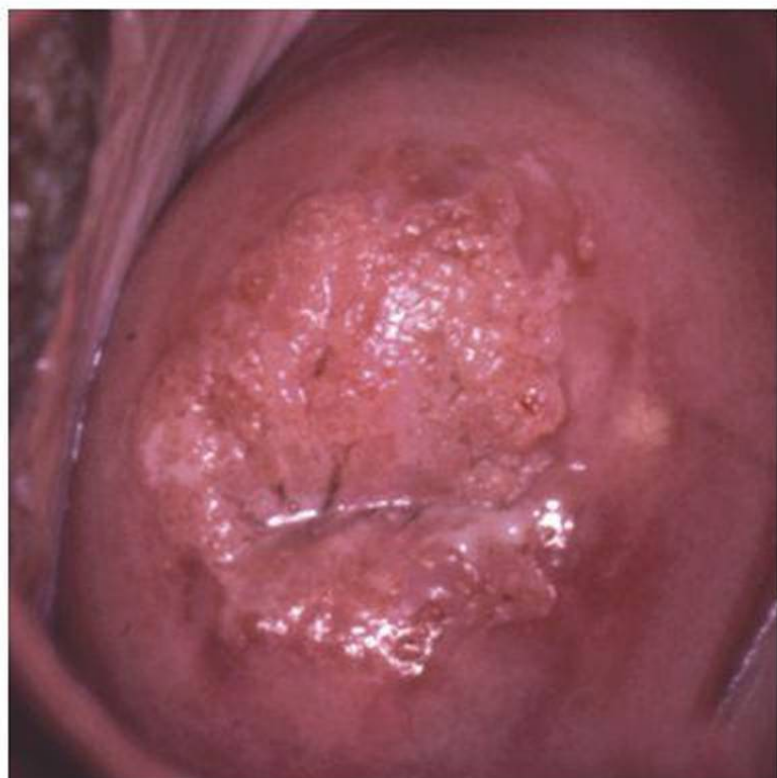
Las vellosidades expuestas son grandes e hipertroficadas, siendo parcialmente responsables de la aparición vascular del cérvix (Fig.13.11). El epitelio cilíndrico evertido expuesto al ambiente vaginal ácido, entra en un proceso dinámico de metaplasia escamosa. La metaplasia escamosa activa en el embarazo, especialmente la inmadura, presenta una dificultad en el reconocimiento colposcópico. Inicialmente el epitelio escamoso nuevo es aproximadamente de 6 a 7 células de grueso y las capas de este epitelio metaplásico inmaduro están densamente empacadas. Este arreglo puede producir una acetoblanqueces (Fig. 13.12). La reacción acetoblanca del epitelio metaplásico inmaduro es exagerada por la lividez del cérvix. Además de una blancura general los patrones vasculares que asemejan un puntilleo en mosaico pueden ocurrir, pero estos están



**Figura 13.5:** El epitelio evertido es el objeto de metástasis escamosa, el cual es un proceso fisiológico.



**Figura 13.6:** Inicios del primer trimestre: grandes áreas del epitelio glandular están visibles con poca evidencia de metástasis escamosa.



**Figura 13.7:** Fusión de las vellosidades producen islas de metástasis escamosa inmadura en el epitelio glandular existente.



**Figura 13.8:** Con la apertura del orificio externo y el fluir del ácido acético en el canal, se desarrollan cambios metastásicos en los surcos o hendiduras dentro del canal.



**Figura 13.9:** Decidualización del estroma es el principal hallazgo del cervix embarazado.



**Figura 13.10:** El acceso al cervix puede ser difícil especialmente tarde en el embarazo.



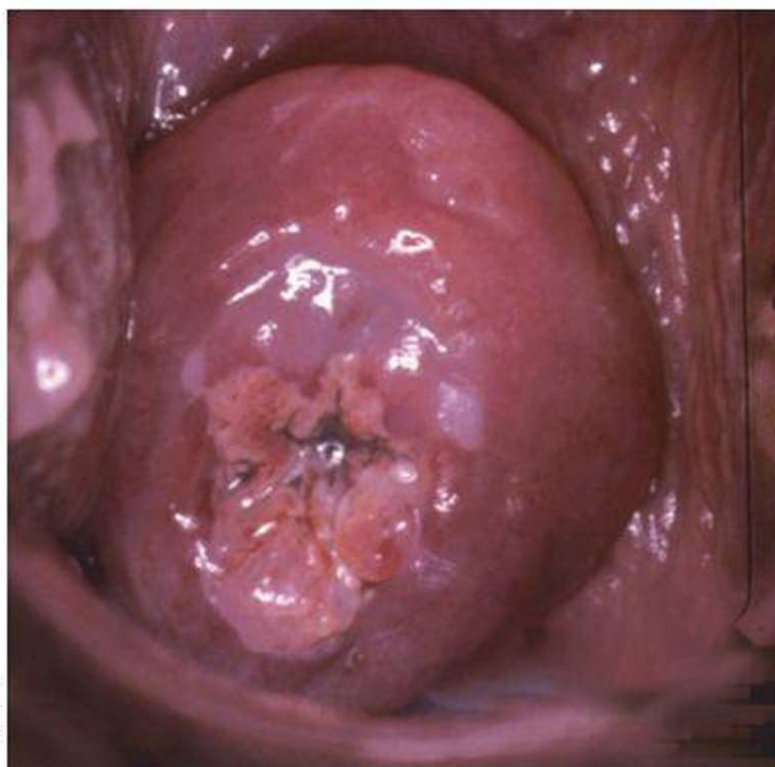
**Figura 13.11:** Vellosidades expuestas son largas e hipertróficas siendo responsables en parte de la aprición vascular del cérvix en el embarazo.



**Figura 13.12:** Metástasis escamosa en el embarazo puede presentar una blanqueces que es exagerada por una lividez del cérvix.



**Figura 13.13:** Patrones vasculares asemejando puntillo o mosaico durante el rápido proceso de la metástasis escamosa en el embarazo.



**Figura 13.14:** Deciduosis cervical con áreas edematosas de elevaciones epiteliales visibles en el ectocérvix. Presenta un cambio en los tejidos subepiteliales afectados por la acción de la progesterona.

moldeados en los contornos epiteliales columnares existentes (Fig. 13.13). La metaplasia inmadura de expansión rápida y amplia puede difícilmente distinguirse de un cáncer o pre-cáncer cervical.

La reacción decidual o decidualización es el hallazgo histológico más específico del cérvix embarazado. Es de gran interés debido a que crea imágenes colposcópicas que son totalmente desconocidas en la ginecología.

La decidualización cervical presenta áreas de elevación epitelial edematosa que son visibles en el ectocérvix (Fig. 13.14). Cambios raros pueden estar presentes en esta condición y su aparición puede ser muy sospechosa de malignidad. Los cambios deciduales del cérvix pueden aparecer como amarillos, elevados y lesiones friables. Las proyecciones de la superficie polipoide y un patrón vascular atípico contribuyen a las características morfológicas alteradas (Fig. 13.15).

La decidualización puede estar presente como unas llantas de rosquillas hacia las aperturas granulares, las cuales en caso de cambio extremo pueden ser "cráteres lunares" (Fig. 13.16). Estos cambios son causados por hipertrofia e hiperplasia del tejido glandular cervical. Ocasionalmente la reacción decidual puede ser muy extensa y puede incluso tener apariencia pseudopolipoide referido como "pólipo decidual" (Fig. 13.17). Esta estructura afecta un área cerca del orificio cervical, es amarillenta y no está cubierta de epitelio. Puede ser levemente hemorrágica, demostrando vasos atípicos. La interpretación colposcópica de esta lesión es difícil.<sup>18, 19</sup>

Cambios epiteliales similares ocurren en los embarazos tardíos pero hasta cierto punto. Aperturas del canal endocervical predomina sobre la eversion del epitelio columnar y la metaplasia escamosa tiende a ocurrir predominantemente después en el embarazo.

### Colposcopia en el Embarazo – Hallazgos Anormales

La interpretación de hallazgos colposcópicos puede ser un reto durante el embarazo. Algunos cambios benignos (tales como la eversion del epitelio columnar con una apariencia en forma de uva gruesa) puede causar un patrón colposcópico que enmascare lesiones severas.

Si se observa una anomalía, el reporte colposcópico en el embarazo debe incluir dos observaciones importantes.

- Determinación de la extensión del epitelio anormal
- Una estimación de la severidad de la lesión

En general las apariencias asociadas con las lesiones inflamatorias, cambios VPH, la enfermedad invasiva y NIC son esencialmente similares a aquellas que ocurren en las mujeres no embarazadas.

Los cambios fisiológicos sufridos en el cérvix durante el embarazo ayudan a la detección de las lesiones atípicas. El efecto del ácido acético es más pronunciado durante el embarazo. El epitelio anormal es blanco o tiene un patrón mosaico y de puntillado, que aparenta ser muy prominente contra un fondo azul oscuro del cérvix extremadamente vascular y congestionado (Fig. 13.18). La lividez y succulencia del cérvix embarazado puede dar cambios benignos de aspecto sospechoso y alarmante.<sup>14</sup>

La vascularidad aumentada del cérvix grávido tiende a acentuar los patrones de mosaico, puntillado y vasos atípicos, los cuales pueden causar que se *vean peor* de lo esperado para la lesión en mención (Fig. 13.19). Afortunadamente debido a la eversion fisiológica y a la apertura del orificio cervical externo, la nueva unión escamocolumnar es raramente visible, dando como resultado un examen colposcópico satisfactorio.<sup>16</sup>

La ayuda del examen colposcópico durante el embarazo puede excluir la invasión. Si el colposcopista estima que la lesión es intraepitelial la biopsia se puede omitir debido al hallazgo de lesión pre invasiva (si la lesión es excluida) no influye a la decisión en la terapia durante el embarazo. En la existencia de una lesión cervical obvia, la biopsia está indicada, ya sea que la citología sea positiva o no y es efectuada cuando se sospecha que la lesión es de un grado mayor que la intraepitelial.

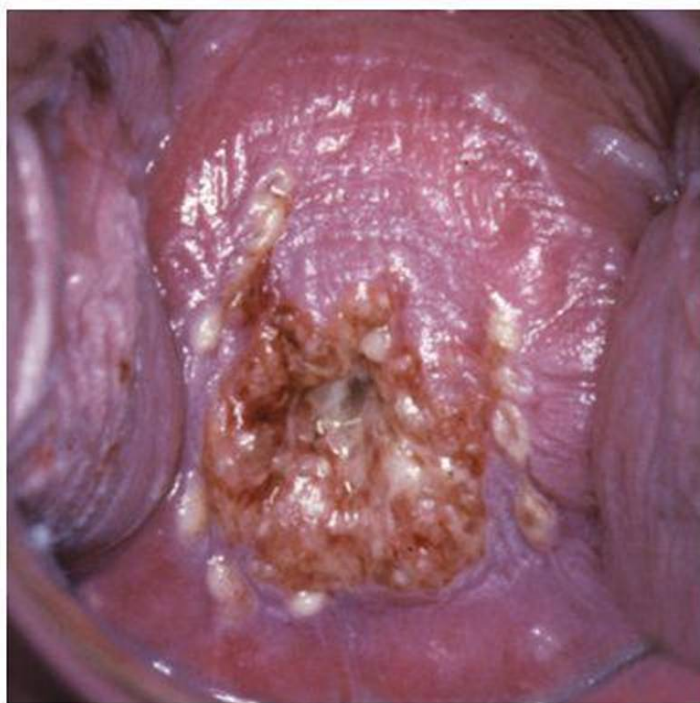
### Colposcopia Después del Parto

Finalmente los efectos de la labor y el parto vaginal en el cérvix y el epitelio cervical deben ser considerados. El paso del feto a través de un cérvix dilatado completamente o incompletamente produce daños sustanciales y fácilmente reconocidos al epitelio y tejido subepitelial (Fig. 13.20). Estos incluyen:

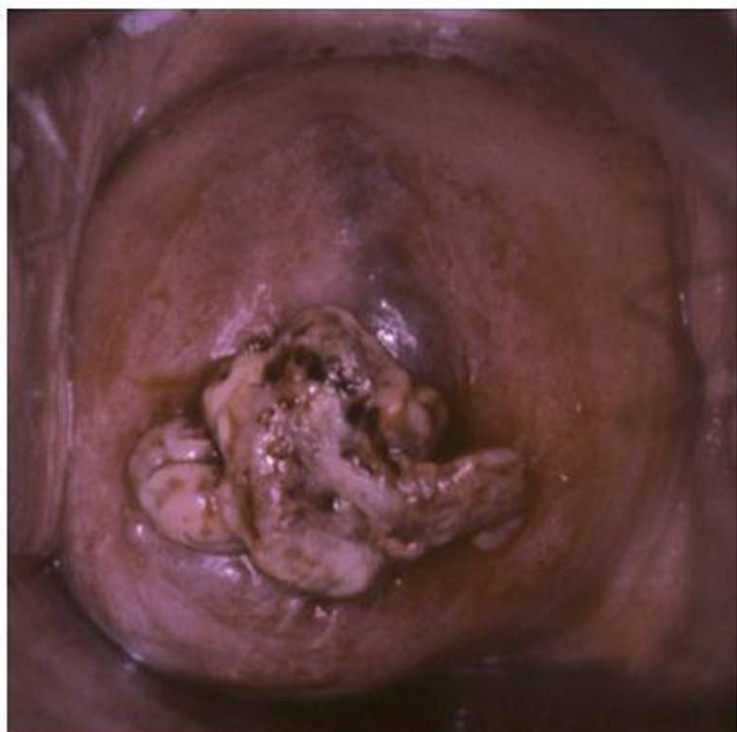
- Erosión verdadera o ulceración con pérdida de la superficie del epitelio que es reconocido por la ausencia del epitelio cervical originalmente suprayacente
- La laceración definida por la separación lineal o desgarre entre el epitelio con la extensión del daño tisular en el estroma subyacente.
- Equimosis presentes como áreas de hemorragia subepitelial de decoloración que va de petequias pequeñas a un área de contusión gruesa.



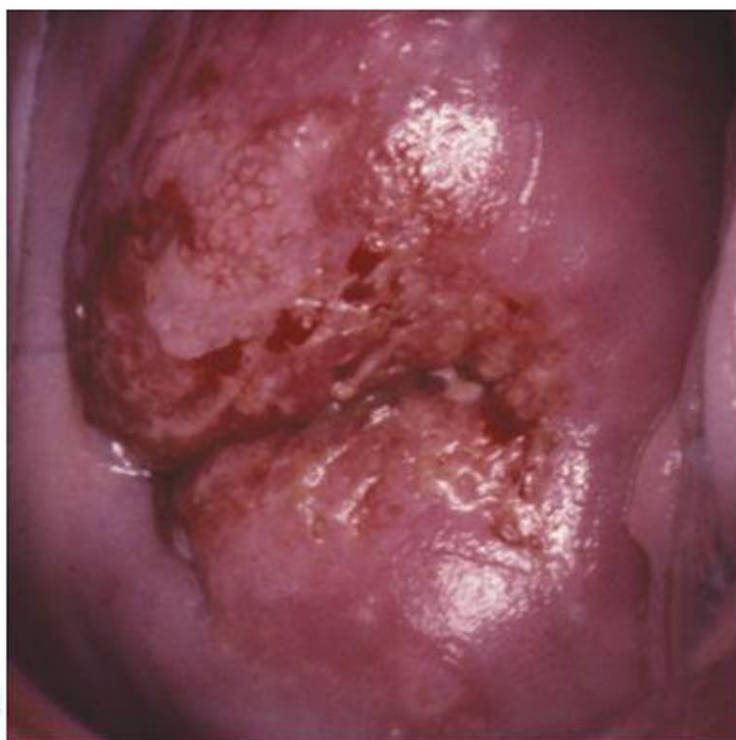
**Figura 13.15:** Deciduosidad como proyección de superficie polipoidal que altera las características morfológicas del cérvix.



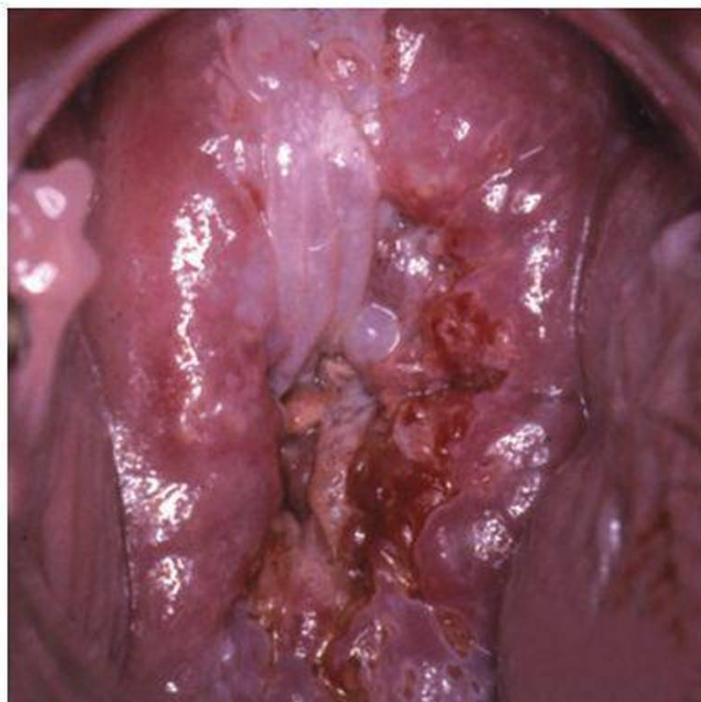
**Figura 13.16:** Decidualización puede estar visible como una rosquilla en las aperturas glandulares.



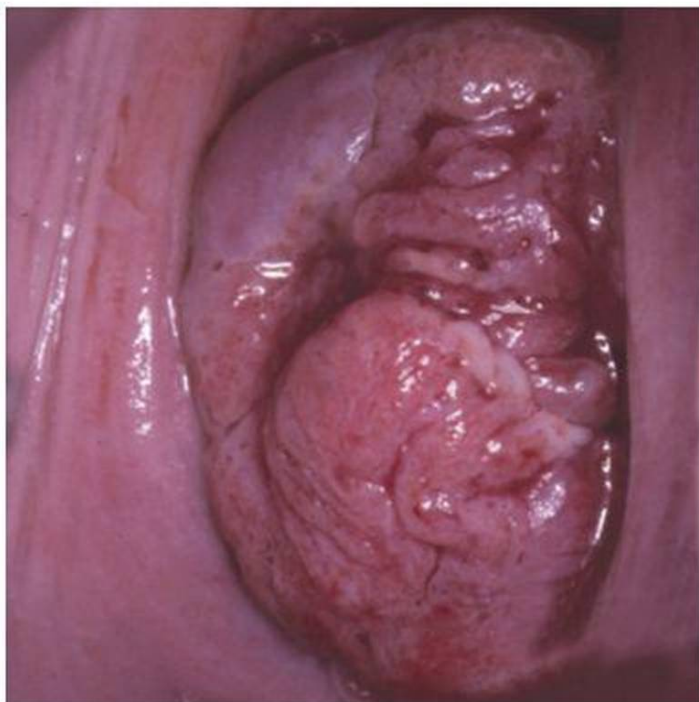
**Figura 13.17:** Reacción decidual puede ser extensiva con la aparición de pseudopolipoide (pólipo decidual).



**Figura 13.18:** Epitelio anormal prominente contra el cérvix vascular y lleno de sangre.



**Figura 13.19:** Hallazgos anormales del cérvix embarazado que se ve peor a lo esperado debido a vascularidad del cérvix NIC I en el embarazo.



**Figura 13.20:** Efectos de la labor y parto vaginal: laceraciones, erosiones, equimosis y cambios necróticos superficiales que se observan como áreas blanquesinas.

- Cambios necróticos colposcópicamente identificados como amarillos, áreas sin características usualmente asociados con los bordes de laceraciones más profundas.<sup>15</sup>

La curación de estas lesiones es muy rápida con la aparición de un epitelio metaplásico escamoso inmaduro en los próximos 5 a 7 días.<sup>15</sup> Este proceso activo de cicatrización continua durante el puerperio y es generalmente completado aproximadamente 6 semanas después del parto. En este periodo la aparición del cérvix no asemeja un estado de pre-parto.<sup>16</sup> Sin embargo es mejor diferir una evaluación colposcópica más profunda en las mujeres con citología anormal durante el embarazo por aproximadamente 3 meses post-parto para prevenir apariciones confusas citológicas y colposcópicas.

## REFERENCIAS

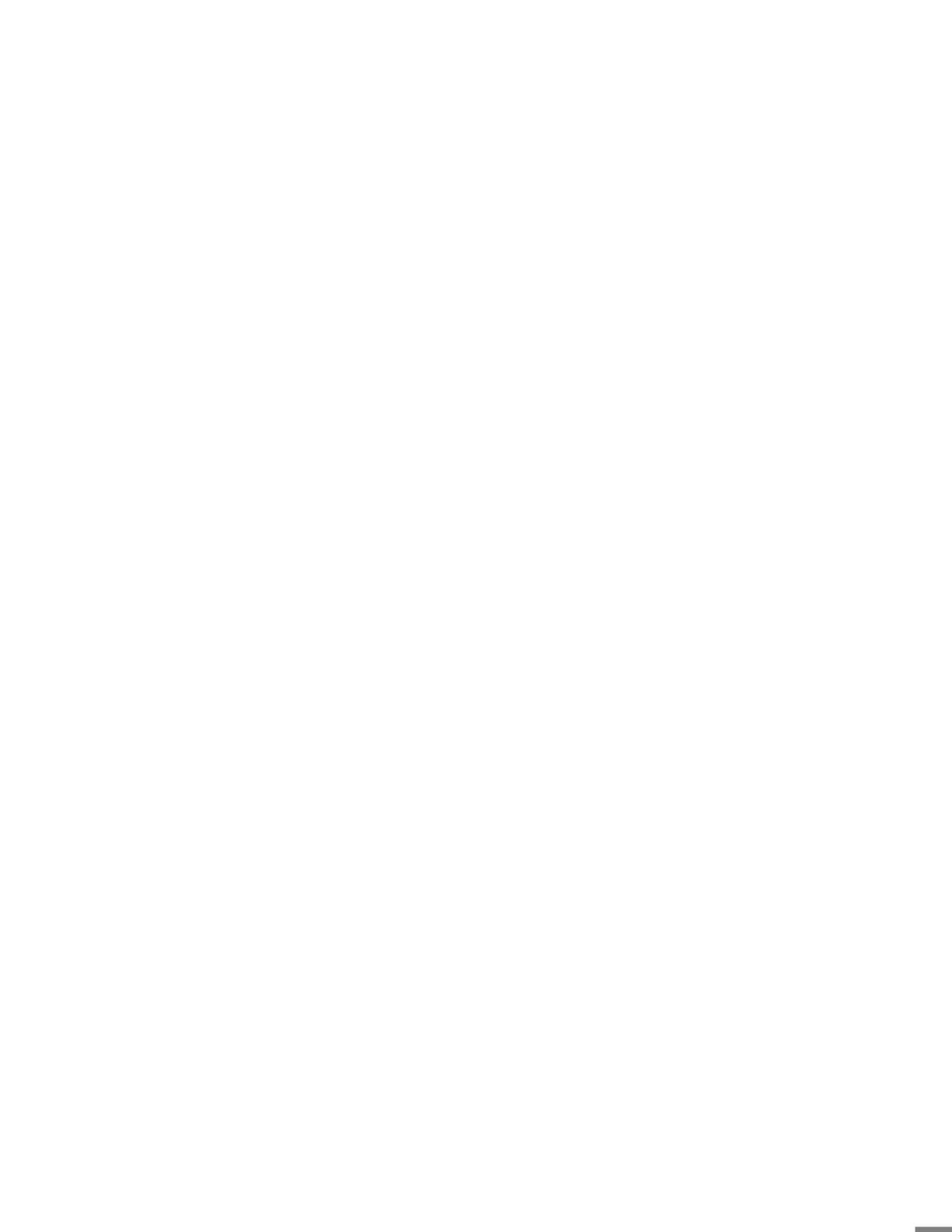
1. Seli E, Tangir J. Fertility preservation options for female patients with malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17:299-308.
2. Jones WB, Shingleton HM, Russel A, Fremgen AM, Clive RE, Winchester DP, et al. Cervical carcinoma and pregnancy. A National Patterns of Care Study of the American College of Surgeons. *Cancer* 1996;77:1479-88.
3. Sorosky JJ, Squatrito R, Ndubisi BU, Anderson B, Podcazski ES, Mayr N, et al. Stage I squamous cell carcinoma in pregnancy: Planned delay in therapy awaiting fetal maturity. *Gynecol Oncol* 1995;59:207-10.
4. Nevin J, Soeters R, Dehaeck K, et al. Cervical carcinoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:228.
5. Bohman JV. Manual on oncogynecology. Medicine, Leningrad, 1989.
6. Kashimura M, Matsuura Y, Shinohara M, Baba S, Obara K, Fujiwara H, et al. Comparative study of cytology and punch biopsy in cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. A preliminary report. *Acta Cytol* 1991;35:100-4.
7. Hacker NF, Berek JS, Lagasse DL, et al. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982;59: 735-46.
8. Economos K, Veridiano NP, Delke I, Collado ML, Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993;81:915-8.
9. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J. Benefits and risks of directed biopsy in pregnancy. *J Lower Genital Tract Diseases* 1997;1: 214-20.
10. Soutter WP. A practical guide to colposcopy. Oxford University Press, Oxford, 1993.
11. Campion MJ, Sedlacek TV. Colposcopy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993;20:153-63.
12. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 1995;62:31-6.
13. Jordan JA, Singer A. The cervix. WB Saunders Company Ltd., London, Philadelphia, Toronto, 1976.
14. Burghardt E. Colposcopy-cervical pathology: Textbook and Atlas (2nd edn). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991.
15. Singer A, Monaghan J. Lower Genital Tract Precancer. Blackwell Science, 1994.
16. Anderson M, Jordan J, Morse A, Sharp F. A Text and an Atlas of Integrated Colposcopy. Chapman and Hall Medical, London 1992.
17. Coppleson M, Pixley E, Reid, B. Colposcopy. A Scientific and Practical Approach to the Cervix, Vagina and Vulva in Health and Disease (3rd edn). Charles Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1986.
18. Dexeus S Jr, Carrera JM, Coupez F. Colposcopy. Major Problems in Obstetrics and Gynecology. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1973.
19. Bauer H. Color Atlas of Colposcopy (3rd edn). Igaku-Shoin, New York, Tokyo, 1990.

## COMENTARIOS DE EDITORES

La experiencia del Dr. Kesic indica claramente que cada oportunidad debe aprovecharse para conducir una prueba de monitoreo como parte de los chequeos prenatales y post-natales. Esto es particularmente cierto en países que no tienen programas de monitoreo organizado. Sin embargo, la mayoría de las mujeres asisten a alguna facilidad de salud para algún chequeo prenatal o para consejo contraceptivo. Si el frotis VIA o PAP es conducido en estas mujeres en el rango de 25 a 40 años, uno tendría un número significativo de mujeres protegidas contra el cáncer cervical.

Hay una gran oportunidad de crear alertas y educar a las mujeres con respecto a los síntomas del cáncer cervical y la necesidad de reportarlos temprano.

Las mujeres que usan contraceptivos orales o que estén utilizando el DIU forman un grupo vulnerable que necesitan una prueba de frotis de PAP periódico. La colposcopia es saludable y es una herramienta útil para evaluar cualquier anomalía detectada por citología.



**Manejo Actual de  
Raspados Cervicales  
Anormales en Mujeres  
Embarazadas**

## INTRODUCCION

Durante la última década la incidencia de cáncer cervical pre-invasivo en mujeres jóvenes ha aumentado gradualmente. El pico de incidencia de esta enfermedad se encuentra en mujeres en la tercera década, el cual también es el tiempo de máxima capacidad de tener hijos. Concomitantemente ha habido un incremento en la frecuencia de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) en el embarazo.<sup>1</sup> Las mujeres embarazadas y no embarazadas tienen un riesgo similar para NIC y cáncer cervical.

No es diferencia significativa la incidencia de NIC entre mujeres embarazadas y no embarazadas (0.82 vs 0.46%).<sup>2</sup> El NIC ocurre en un promedio de 1.3 por cada 1000 embarazos (0.6-3.23/1000).<sup>3,4</sup> Generalmente la mayoría de las mujeres embarazadas con NIC tienen NIC 1 u otra evidencia de IVPH. NIC 3 es menos común ocurriendo solo 0.1-1.8% de las mujeres embarazadas.<sup>5</sup>

La incidencia de cáncer cervical invasivo en el embarazo es entre 1.6 – 10-6% por cada 10000 embarazos.<sup>6</sup> El análisis de la edad epidemiológica demuestra que la enfermedad ha sido detectada durante el embarazo o durante el periodo de postparto en 1.7 – 3.1% de todas las pacientes con cáncer cervical invasivo.<sup>7</sup> Cuando las pacientes en edad reproductiva son analizadas, la combinación de un cáncer cervical invasivo y el embarazo ha sido documentado en 10% de los casos.<sup>8</sup>

## FROTIS CERVICAL ANORMAL EN EL EMBARAZO

La incidencia de hallazgos citológicos anormales durante el embarazo es de 0.72-1.67%.<sup>9,10</sup> Esto significa que por cada 10 a 15 mujeres embarazadas de cada 1000 el frotis cervical será anormal. Aproximadamente 86% de las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) identificado durante el embarazo sin clasificados como SIL de bajo grado, mientras que el 14% son SIL de alto grado.

Estos hechos sugieren que el monitoreo citológico de rutina debe ser realizado en todas las mujeres embarazadas. Sin embargo esto no puede ser realizado sin la educación apropiada de los obstetras. En las poblaciones donde la educación es realizada, la tasa anual de monitoreos citológicos realizados en mujeres embarazadas incremento de 25 – 86%.<sup>11</sup>

Un frotis positivo en una mujer embarazada siempre será un problema de un manejo subsecuente. Hace 3 décadas muchos ginecólogos recomendarían una biopsia en cono en el manejo de la mujer con un frotis positivo en el

embarazo. Aunque la biopsia en cono es un método excelente de evaluación histológica de un hallazgo citológico anormal, la realización de este procedimiento durante el embarazo puede causar problemas significativos. Cuando es realizado en el embarazo, la conización puede producir hemorragia, aborto, o labor prematura.<sup>12</sup> Ya que las condiciones no son ideales para este procedimiento en el embarazo, el cono será menos satisfactorio y menos efectivo que un método de tratamiento definitivo, que si es realizado varias semanas después del parto. Es difícil entender el enfoque para diagnosticar por conización durante el embarazo solamente a base de un frotis cervical previamente adoptado en varias clínicas.<sup>13</sup>

La colposcopia fue creada como un enfoque más conservador. Es basado en una evaluación colposcópica seriada en conjunto con citología exfoliativa, la colposcopia durante el embarazo, con las pacientes que tienen biopsia de rutina han demostrado una buena correlación entre la impresión colposcópica y los hallazgos colposcópicos que lo acompañan.<sup>14</sup>

Siguiendo los hallazgos de un frotis anormal, la colposcopia debe ser llevada a cabo en la oportunidad más cercana, la técnica de colposcopia es básicamente la misma que para una mujer no grávida, e incluye un examen directo, la prueba de ácido acético y la prueba de Schiller.

El examen pre-acético es importante para detectar cualquier irregularidad de superficie. Después que se aplica el ácido acético, la unión escamocolumnar debe ser inspeccionada cuidadosamente. La eversion y los efectos de apertura facilitan la visualización de la unión escamocolumnar nueva<sup>2</sup> (Fig. 14.1). Si hay una anomalía presente el epitelio anormal en la zona de transformación debe ser visto antes de que cualquier opinión colposcópica satisfactoria sea dada (Fig. 14.2). Esto significa que la extensión superior de la lesión debe ser examinada. Si no es posible la presencia de una lesión temprana no debe ser excluida.<sup>16</sup> Una apreciación de la severidad de la lesión también debe ser realizada. Es importante recordar que cualquier anomalía del cérvix es exagerada por la vascularidad aumentada durante el embarazo<sup>17</sup> (Fig. 14.3).

*El objetivo del examen colposcópico durante el embarazo debe ser excluir la invasión.*

## PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS DURANTE EL EMBARAZO

La biopsia de rutina no debe ser realizada en todas las pacientes, pero confiar solamente en la apariencia colposcópica la lesión debe tener suficientes características que

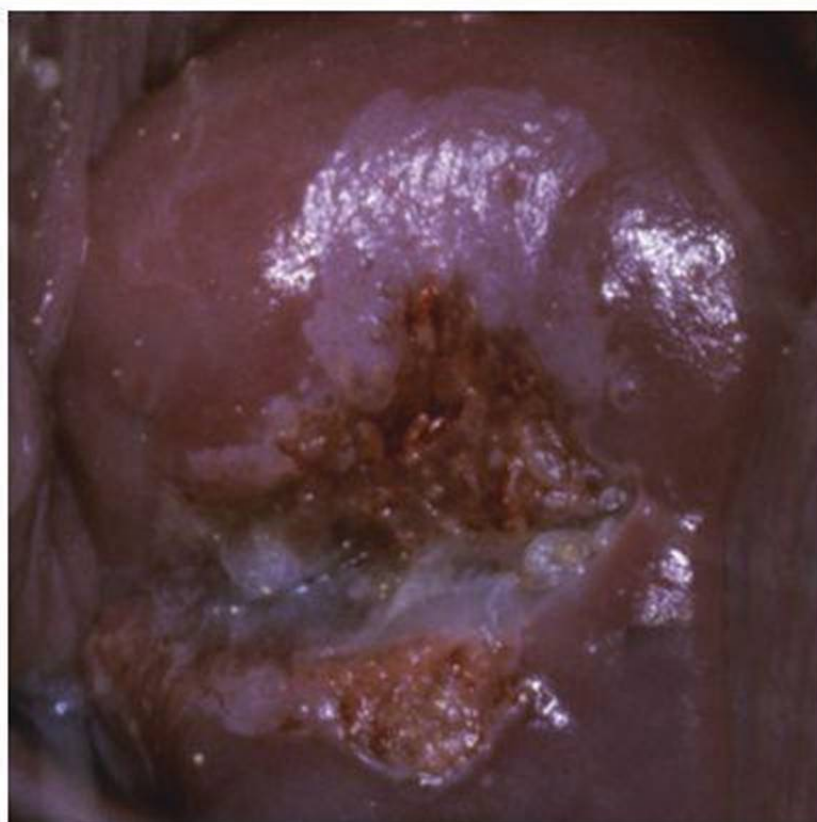


Figura 14.1: Eversión del efecto que facilita la visualización de la unión escamo-columnar nueva.

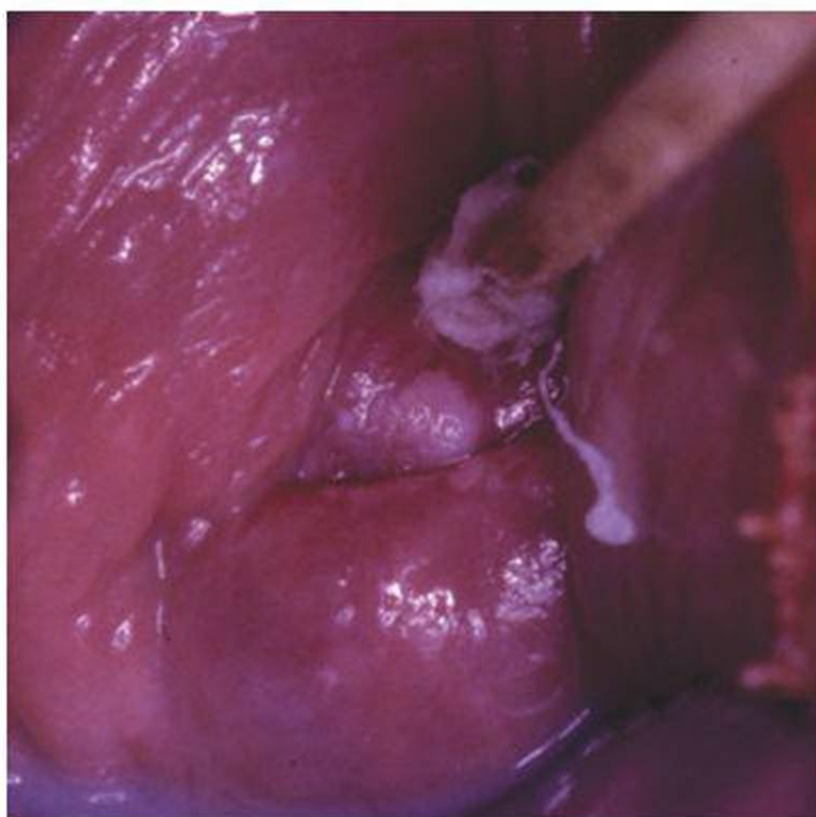


Figura 14.2: Extensión superior de la lesión que debe ser examinada: localizada endocervical mente NIC 3.



**Figura 14.3:** Cualquier anomalía del cérvix exagerado por la vascularidad aumentada durante el embarazo.

permitan su identificación como tal y el colposcopista debe ser lo suficientemente experimentado como para reconocerlo.<sup>14</sup> Si el colposcopista estima que la lesión es intraepitelial, la biopsia debe ser omitida debido al hallazgo de una enfermedad pre-invasiva que no influye en la decisión de la terapia durante el embarazo. Algunos centros recomiendan la biopsia para las lesiones con un alto grado de apariencia colposcópica o de por lo menos un área que aparenta estar anormal.<sup>18</sup> Cuando se le da seguimiento a mujeres con lesiones cervicales durante el embarazo, un incremento rápido en el tamaño de la lesión puede demostrar la presencia de una lesión de alto grado o raramente un cáncer. En la existencia de una lesión cervical obvia la biopsia está indicada, ya sea que la citología sea positiva o no y es obligatorio realizarla cuando se sospecha que la anomalía es de un grado más alto que la intraepitelial (Fig. 14.4).

La biopsia está limitada a una lesión altamente significativa mientras que la invasión no puede ser excluida. Aunque algunas investigaciones han demostrado que el riesgo de hemorragia por colposcopia de biopsia dirigida en el embarazo es extremadamente baja,<sup>18,19</sup> un edema marcado y una vascularidad del cérvix durante el embara-

zo puede contribuir a un sangrado después de una biopsia (Fig. 14.5). Sin embargo, la biopsia cervical durante el embarazo no debe ser diferida si la misma permitirá hacer una decisión de triage apropiada. La muestra histológica debe ser recomendada para mujeres mayores embarazadas ya que están en un riesgo mayor de un cáncer oculto.

El curetaje endocervical (ECC) se debe evitar durante el embarazo debido al riesgo potencial de ruptura prematura de membranas, labor pre término y sangrado no controlado.

La exactitud de la colposcopia y de el seguimiento citológico en predecir un diagnóstico histológico final en el embarazo está entre el 87 - 98%.<sup>20</sup> Debe ser tan alto como el 99.5% con la tasa de complicación en 0.6%.<sup>6</sup> Esto es por lo que la conización raramente debe ser realizada por razones diagnósticas durante el embarazo. Sin embargo debe ser en cada mujer embarazada cuyo frotis cervical muestra una sospecha de micro invasión o invasión, o si el cáncer micro invasivo fue diagnosticado por biopsia en un intento de excluir el cáncer invasivo (Fig. 14.6).

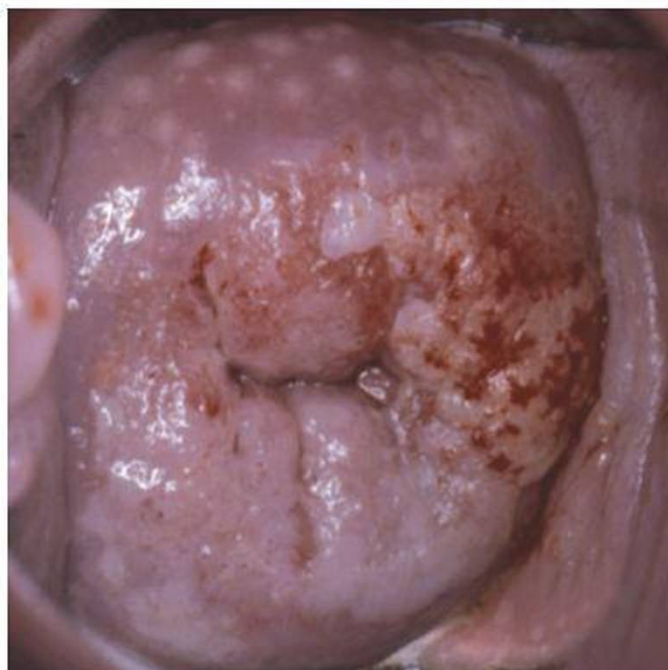
Durante el embarazo, el diagnóstico de una biopsia en cono cervical está restringido a un grupo pequeño selectivo de indicadores que incluyen:



**Figura 14.4:** Lesión H-SIL severa donde existe preocupación sobre una posible ruptura de la membrana basal; micro invasión o invasión que no puede ser excluidas.



**Figura 14.5:** Las biopsias pueden causar un sangrado significativo debido a un edema marcado y una vascularidad incrementada del cérvix embarazado: se requirió suturas.



**Figura 14.6:** Biopsia requerida debido un cáncer invasivo excluido.

- Invasión mínima del estroma en una biopsia colposcópica dirigida
- Una citología persistente de un carcinoma invasivo sin confirmación colposcópica y/o histológica de la enfermedad.

Solamente hay indicaciones absolutas para la conización durante el embarazo.

Si se realiza la conización, el segundo trimestre es el periodo óptimo para realizarla. El procedimiento es más sencillo durante el primer trimestre pero es evitado durante este periodo debido al riesgo de un aborto. La conización en un embarazo más avanzado lleva al riesgo de un sangrado más abundante.

La conización durante el embarazo está asociado con un 12% de tasa de complicación hemorrágica, una tasa de mortalidad perinatal del 5%, de una labor pre término, y corioamnionitis materna, y aumento en la tasa de labor pre término de 30%.<sup>21</sup>

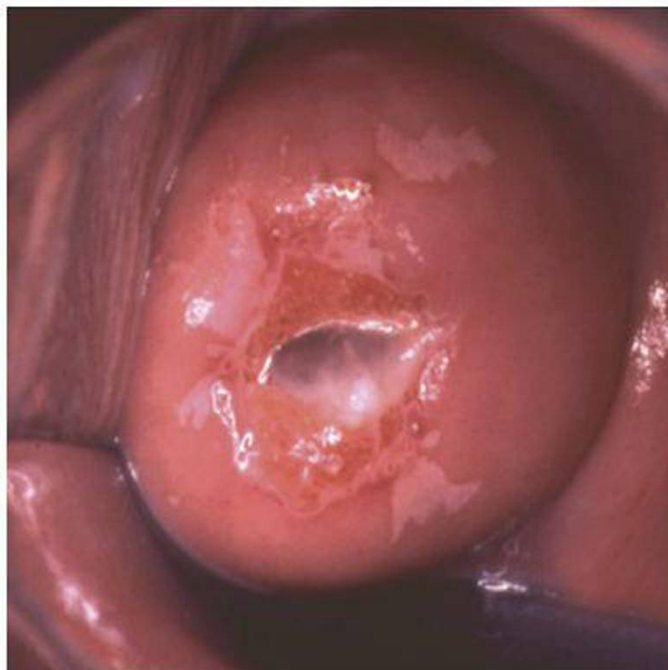
La conización no es realizada por razones terapéuticas durante el embarazo. Los especímenes histológicos son usualmente pequeños con el propósito de minimizar complicaciones de pacientes y del feto. Una enfermedad resi-

dual postconización está presente en más de la mitad de los pacientes (52 – 63%).<sup>6, 15, 21, 22</sup>

La historia natural de NIC en el embarazo explica por que ningún tratamiento de estas lesiones en el embarazo es necesario. La tasa de progresión a un cáncer cervical invasivo es mayor que la gestación.

#### **MANEJO DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES DURANTE EL EMBARAZO**

Una vez establecido que la lesión cae en la categoría de infección por el virus papiloma subclínico (SPI), NIC I o NIC II, una biopsia de confirmación durante el embarazo normalmente será omitida (Fig. 14.7). La colposcopia y la citología deben ser repetidas cada dos meses durante el curso del embarazo o una vez en cada trimestre que falta. De acuerdo a algunos autores si la colposcopia durante el embarazo no muestra lesión o NIC I o potencialmente solo una pequeña NIC II entonces la probabilidad de una progresión al cáncer sobre el periodo de la gestación es bajo y se debe repetir la colposcopia en el periodo postparto la cual sería más apropiada que una colposcopia y una citología seriada antes del parto.<sup>18</sup> Si la impresión colposcópica



**Figura 14.7:** Si colposcópicamente la lesión cae en la categoría de IVPH subclínico o NIC 1, se debe confirmar mediante biopsia y la cual será omitida durante el embarazo.

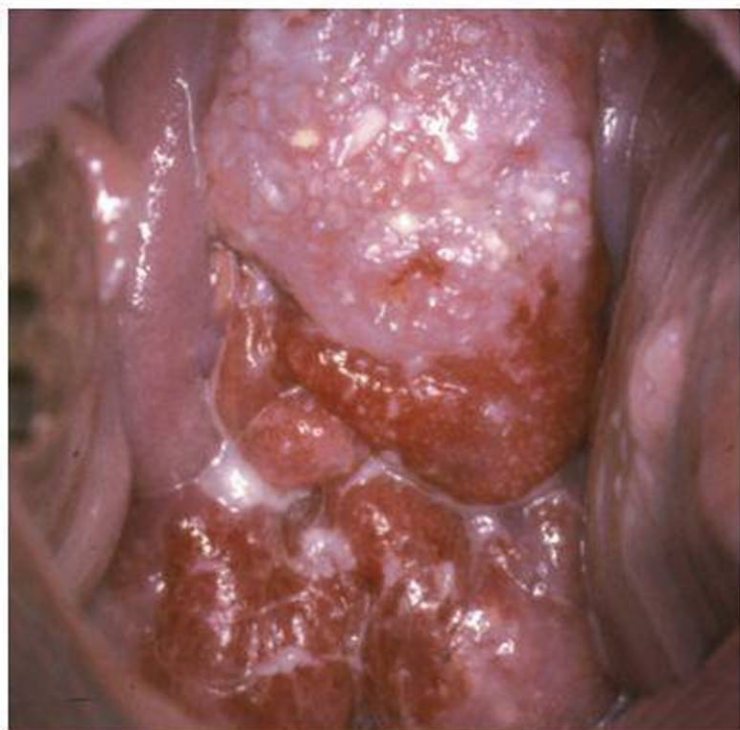
o la citología sugieren una progresión en cualquier etapa durante el manejo conservador en el embarazo se debe realizar una biopsia. La tasa de regresión de LSIL es 75.7%.<sup>23</sup>

Lesiones de mayor grado implican NIC II y NIC III. El riesgo de progresión a una enfermedad microinvasiva en estas lesiones aunque pequeñas pueden ser mayores, debe ser frecuente el reexaminar a través de colposcopia y citología aproximadamente cada 6 semanas (Fig. 14.8). Lesiones muy grandes de menor grado ameritarían la misma atención ya que sería muy difícil excluir un cambio progresivo que ocurre en un área muy grande. La clave para observar estos signos de microinvasión son: un patrón vascular anormal, vasos marcadamente dilatados, vasos que corren horizontalmente en el epitelio, vasos en forma de coma o sacacorchos, configuraciones y cualquier incremento significativo en la distancia intercapilar. De existir una preocupación para un rompimiento posible de la membrana basal, entonces una biopsia no debe ser retrasada (Fig. 14.9).

Cambios cervicales preinvasivos en el embarazo no requieren tratamiento, deben ser monitoreadas hasta el parto y tratadas de 6 a 8 semanas después del parto (Hatch KD,

1989). Estas lesiones no deben influenciar el manejo obstétrico normal y ellas mismas no son una indicación para una cesárea. El parto debe ser vaginal, si no hay ninguna razón obstétrica para la cesárea.<sup>24</sup> La involución cervical progresa lentamente hasta el parto y las laceraciones cervicales sellan con una red de epitelización. La cicatrización es usualmente completa después de 6 semanas del parto. La colposcopia prematura con una biopsia tiene el riesgo de sangrado y un mal diagnóstico.

La apropiada reevaluación colposcópica debe llevarse a cabo en el periodo postparto, aproximadamente 3 meses después del parto. La caracterización formal de la lesión debe ser obtenida por una biopsia apropiada. Nunca es apropiado tratar el cérvix sin esta reevaluación ya que al transcurrir varios meses algunas lesiones de bajo grado pueden ya haberse alterado por regresión o por progresión. Muchos autores describen este efecto de curación o cicatrización del parto vaginal a un NIC.<sup>25</sup> Esto se explica como una consecuencia de trauma durante el parto, que destruye el epitelio neoplásico debido a la pérdida de su conexión con el estroma subyacente.



**Figura 14.8:** Lesiones de mayor grado, deberá examinarse bajo colposcopia y citología durante el embarazo, cada seis a ocho semanas.



**Figura 14.9:** De haber progresión y preocupación sobre posible ruptura de la membrana de base, entonces se debe realizar una biopsia.



**Figura 14.10A-C:** La mayoría de las lesiones muestran una tendencia al posparto regresivo: (A) NIC 3 durante el embarazo (B.) misma lesión cuatro semanas después del parto (C) hallazgos 12 semanas después del parto.

El NIC durante el embarazo permanece pobremente documentado. En general el NIC no progresa a una enfermedad de mayor grado o cáncer, durante este breve periodo de tiempo comparado con los niveles severos de NIC en mujeres no embarazadas. En las mujeres no embarazadas, la regresión espontánea del NIC ocurre en aproximadamente en 62% de las afectadas con NIC I y de 19-33% en aquellas con NIC II y NIC III.<sup>26</sup>

En general el NIC regresa o permanece estable a través del embarazo.<sup>27,28</sup> Solamente una minoría aparentan progresar en el examen de postparto. La progresión demostrada histológicamente de un menor a un mayor grado de displasia es reportada que es entre 3-7%.<sup>29</sup>

Las tasas de regresión reportadas de NIC durante el embarazo son contradictorias. Aproximadamente 64% de todos los grados de NIC tuvieron la tendencia a regresar postparto, incluso lesiones de grado alto fueron confirmados que regresan después del parto.<sup>30</sup> La tasa de regresión reportada de LSIL es 75.7%<sup>23</sup> y 61.6% para HSIL.<sup>31</sup> Después del parto las tasas de regresión del 68% (del 35.9 al 74.1%) y 70% (del 33 al 53.8%) han sido reportados para NIC y NIC III respectivamente.<sup>27,32,33</sup>

De acuerdo a otros autores aproximadamente 80% de NIC III persistiría en el examen postparto. La regresión parcial puede ocurrir en aproximadamente del 5 al 30% y la regresión de la enfermedad en su totalidad en 2 al 30% de los pacientes (Fig. 14.10 A-C).<sup>34</sup>

No importan las tasas de regresión el NIC es poco probable que progrese a un cáncer invasivo franco durante el embarazo. Por lo tanto un seguimiento citológico y colposcópico regular con o sin biopsia permiten al colposcopista darle seguimiento a esta progresión.

Un estudio antiguo reporto una progresión rápida al cáncer cervical en menos de un año en un 4% de NIC.<sup>35</sup> Los resultados de estudios mas recientes son diferentes. Mientras que algunos señalan la progresión a NIC III hacia el cáncer microinvasivo en un 2.5%,<sup>36</sup> la mayoría de los otros estudios confirman una no progresión a un cáncer microinvasivo o invasivo.<sup>31, 32, 37,38</sup>

#### MANEJO DEL CÁNCER CERVICAL MICROINVASIVO

La incidencia del carcinoma microinvasivo en el embarazo es 0.15/1000 embarazos.<sup>4</sup>

En un estudio polaco el riesgo de NIC III que progresara a un carcinoma microinvasivo o invasivo durante el embarazo ha sido reportado tan alto como un 8.3%.<sup>39</sup> otros estudios, sin embargo no apoyan este hallazgo y generalmente se dice que la tasa de progresión de NIC hacia la invasión durante el embarazo es tan bajo como 0.4%.<sup>40</sup>

Si la presencia de un cáncer microinvasivo es confirmado por conización el tratamiento debe ser retrasado y llevado a cabo después del parto, de acuerdo al protocolo para cáncer microinvasivo. Obviamente una vigilancia estrecha es obligatoria. La cesárea no tiene que ser realizada especialmente si la lesión ha sido completamente removida por una biopsia de cono.<sup>15</sup>

#### MANEJO DEL CÁNCER CERVICAL INVASIVO

Si la biopsia señala un cáncer invasivo ninguna conización ni otras biopsias son necesarias. La paciente debe ser examinada y se debe realizar el estadio de la enfermedad. El

tratamiento es realizado por cirugía y/o radioterapia ya que la paciente no está embarazada. El estado de la enfermedad la edad gestacional y el deseo de la paciente de mantener el embarazo determinan el modo y el tiempo de tratamiento. El embarazo no altera significativamente la progresión o pronóstico del cáncer cervical.<sup>41</sup>

En los dos primeros trimestres, la regla general es que el cáncer debe ser tratado y el embarazo sacrificado. Surgen dificultades cuando el embarazo es temprano en el tercer trimestre, cuando hay una verdadera posibilidad de sobrevivencia del feto.<sup>42</sup>

Para el feto la mayor preocupación debe ser si está significativamente maduro para sobrevivir fuera del útero. Entre otros factores dependerá de la edad gestacional y la calidad de servicios pediátricos disponibles. Es razonable esperar una oportunidad de supervivencia para el feto de 24 o 26 semanas si el parto es inevitable.<sup>2</sup>

El tratamiento del cáncer cervical invasivo en el embarazo debe proceder sin tener en cuenta el feto, al menos que la lesión esté diagnosticada en una etapa cerca de la viabilidad fetal, cuando un atraso de unas semanas para mejorar el bienestar fetal no hará una diferencia significativa en el prospecto de la supervivencia materna.

## REFERENCIAS

- Jones WB, Shingleton HM, Russel A, Fremgen AM, Clive RE, Winchester DP, et al. Cervical Carcinoma and Pregnancy. A National Pattern of Care Study of the American College of Surgeons. *Cancer* 1996;77:1479-88.
- Morimura Y, Fujimori K, Soeda S, Hashimoto T, Takano Y, et al. Cervical cytology during pregnancy-comparison with non-pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology. *Fukushima J Med Sci* 2002;48:27-37.
- Shepherd J. Cancer complicating pregnancy. In: Shepherd J, Monaghan J (Eds): *Clinical Gynecological Oncology*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1990.
- Demeter A, Sziler I, Csapo Z, Szantho A, Papp Z. Outcome of pregnancies after cold-knife conization of the uterine cervix during pregnancy. *Eur J Gynecol Oncol* 2002;23:207-10.
- Hanningan EV. Cervical cancer in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990;3:837-45.
- Hacker NF, Berek JS, Lagasse DL, et al. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982;59:735-46.
- Bohman JV. *Manual on oncogynecology*. Medicine, Leningrad, 1989.
- Creasman WT, Rutledge FN, Fletcher GH. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1970;36:495-501.
- Ueki M, Ueda M, Kumagai K, Okamoto Y, Noda S, Matsuoka M. Cervical cytology and conservative management of cervical neoplasia during pregnancy. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14:63-9.
- Cronje HS, van Rensburg E, Niemand I, Cooreman BF, Bever E, Divall P. Screening for cervical neoplasia during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2000;6:19-23.
- Kashimura M, Matsuura Y, Shinohara M, Baba S, Obara K, Fujiwara H, et al. Comparative study of cytology and punch biopsy in cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. A preliminary report. *Acta Cytol* 1991;35:100-4.
- Yoonessi M, Wieckowska W, Marinello D, Antkowiak J. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1982;20:111-8.
- Coppleson M, Pixley E, Reid B. *Colposcopy. A Scientific and Practical Approach to the Cervix Vagina and Vulva in Health and Disease* (3rd edn). Charles Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1986.
- Benedet JL, Selke PA, Nickerson KG. Colposcopic evaluation of abnormal Papanicolaou smear in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:932-7.
- Anderson M, Jordan J, Morse A, Sharp F. *A Text and an Atlas of Integrated Colposcopy*. Chapman and Hall Medical, London, 1992.
- Singer A, Monaghan J. *Lower Genital Tract Precancer*. Blackwell Science, 1994.
- Soutter WP. *A Practical Guide to Colposcopy*. Oxford University Press, Oxford, 1993.
- Massad SL, Wright TC, Cox TJ, Twiggs LB, Wilkinson E. Managing Abnormal Cytology Results in Pregnancy. *J Lower Genital Tract Disease* 2005;9:146-8.
- Baldauff JJ, Dreyfus M, Ritter J. Benefits and risk of directed biopsy in pregnancy. *J Lower Genital Tract Diseases* 1997;1:214-20.
- Baldauff JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 1995;62:31-6.

21. Hannigan EV, Whitehouse HH, Atkinson WD, et al. Cone biopsy during pregnancy. *Obst Gynecol* 1982;60:450-5.
22. Ueki M, Green GH. Cervical carcinoma in situ after incomplete conization. *Asia-Oceania J Obstet Gynecol* 1988;14:147-53.
23. Murta EF, de Andrade FC, Adada SJ, de Souza H. Low-grade cervical squamous intraepithelial lesion during pregnancy: Conservative antepartum management. *Eur J Gynaecol Oncology* 2004;25:600-2.
24. Barber HRK. Malignant disease in the pregnant woman. In: Coppleson M (Ed): *Gynecologic Oncology: Fundamental Principles and Clinical Practice*, Churchill Livingstone: Edinburgh, London, Melbourne and New York 1992;1071-86.
25. Hellberg D, Alexon O, Gad A, Nilsson S. Conservative management of the abnormal smear during pregnancy. A long-term follow up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:159-99.
26. Everson JA, Stika CS, Lurain JR. Postpartum Evolution of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions with Respect to the Route of Delivery. *J Lower Genital Tract Diseases* 2002;6:212-7.
27. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999;93:359-62.
28. Ferris DG, Cox JT, O'Connor DM, Wright VC, Foerster J. Colposcopy in pregnancy in *Modern Colposcopy Textbook and Atlas*, (2nd edn). ASCCP, Kendall/Hunt Publishing Company, 2004;350-92.
29. Weismiller DG. Triage of the Abnormal Papanicolaou Smear and Colposcopy in Pregnancy. In: Apgar B, Brotzman G, Spitzer M (Eds): *Colposcopy Principles and Practice. An Integrated Textbook and Atlas*. WB Saunders Company, 2002;391-408.
30. Yamazaki T, Inaba F, Takeda N, Huruni M, Kamemori T, et al. A study of abnormal cervical cytology in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273:274-7.
31. Vlahos G, Rodolakis A, Diakomanolis E, Stefanidis K, Haidopoulos D, et al. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:78-81.
32. Siddiqui G, Kurzel RB, Lamplé EC, Kang HS, Blankstein J. Cervical dysplasia in pregnancy: Progression versus regression post-partum. *Int J Fertil Womens Med* 2001;46:278-80.
33. Paraskevaidis F, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:67-9.
34. Coppola A, Sorosky J, Casper R, Anderson B, Buller RE. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1997;67:162-5.
35. Peterson O. Spontaneous course of cervical precancerous conditions. *Am J Obstet Gynecol* 1956;72:1063-71.
36. Ackerman S, Gehrsitz C, Meihorn G, Beckmann MW. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(9):1134-7.
37. Palle C, Bangsbo S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:306-10.
38. Siddiq TS, Twigg JP, Hammond RH. Assessing the accuracy of colposcopy at predicting the outcome of abnormal cytology in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;124:93-7.
39. Basta A, Szczudrawa A, Pitynski K, Kolawa W. The value of colposcopy and computerised colposcopy in diagnosis and therapeutic management of CIN and early invasive cervical cancer in pregnant women. *Ginekol Pol* 2002;73:307-13.
40. Andhoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1116.
41. Shivvers SA, Miller DS. Preinvasive breast and cervical cancer prior to or during pregnancy. *Clin Perinatol* 1997;24:369.
42. Nevin J, Soeters K, De Haecck K, Bloch B, Van Wykl L. Advanced cervical cancer associated with pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:51.

## COMENTARIOS DE LOS EDITORES

El autor ha revisado extensamente la literatura disponible en este tema. Muchos otros estudios deben ser realizados en el desarrollo mundial. Tal vez la falta de información y parcialmente debido al hecho que el monitoreo prenatal no es practicado de rutina. Por eso hicimos que los obstetras reciban el mensaje de incluir en el cuidado obstétrico de rutina tal y como fue realizado en Japón. El manejo de las lesiones precancerosas y cancerosas tempranas siempre será un reto cuando se atiende una mujer embarazada. Las guías nos ayudarán en la toma de decisión. Esperamos que este capítulo sirva para ese propósito.



C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

15

**Monitoreo de Cáncer  
Cervical en Mujeres  
con Bajos Recursos**

Madhuri Patel, Usha B Saraiya

## INTRODUCCION

Mundialmente el cáncer del cérvix uterino es el segundo cáncer más común en las mujeres, dando por resultado un 15% de todas las malignidades. Las tasas de incidencia y mortalidad varían entre los países, las tasas más altas son registradas en los países en desarrollo.

La incidencia de cáncer cervical es mucho más alta en mujeres en países en desarrollo cuyos recursos están limitados por programas de cuidado de la salud y monitoreos que no son implementados. Se estima que esta incidencia estará en un aumento para el año 2020.

Se ha reportado en Globocan 2002<sup>1</sup> que la incidencia total de cáncer cervical en todo el mundo en el 2002 fue de 4,93,000 casos y que se espera que suba hasta 7,02,500 casos para el año 2020.

La incidencia en India varía del 20 al 35% por 1,00,000 mujeres en las edades de 35 a 64 años. Esto está registrado en los registros de cáncer que son mantenidos por ICMR. En los países desarrollados la incidencia es tan baja como 1-8 por cada 1,000,000 mujeres.

El cáncer cervical golpea más fuertemente a las regiones pobres. La enfermedad mata aproximadamente 2,74,000 mujeres cada año afectando a los más pobres y a los más vulnerables. En muchas familias y comunidades el papel de las mujeres es de proveer y ser cuidadoras y estas familias son destrozadas por la enfermedad.

“El cáncer cervical tiene un mayor impacto en mujeres, particularmente en mujeres en países en desarrollo”, lo que fue dicho por Jacqueline Sherris de PATH, una organización internacional no gubernamental establecida en Seattle y una de las 5 patrocinadoras ACCP trabajando en métodos de nueva prevención. “Una razón importante para la incidencia alta en países en desarrollo es la falta de programas de monitoreos efectivos para detectar las condiciones precancerosas y tratarlas antes de que progresen a un cáncer”.

Las tasas de incidencia reportadas son 69 por cada 100,000 en Tanzania, 40 por cada 100,000 en Papua de Nueva Guinea. El número de casos más alto está reportado en Asia debido a su gran población.

La tragedia es peor debido a la falta de facilidades para la detección temprana, hay casos detectados tardíamente cuando ya son incurables. Esto resulta en una alta mortalidad y sufrimiento humano.

El monitoreo para el cáncer cervical es la única solución. Necesita estar implementada en las medidas de salud pública.

El monitoreo es un nuevo concepto introducido en el siglo XX. Está definido como una identificación presunta de una enfermedad no reconocida por la aplicación de procedimientos diagnósticos que son confiables, seguros y rápidamente aplicables.

## TIPOS DE METODOS DE TAMIZAJE

Hay diferentes tipos de tamizaje.

- i. El tamizaje masivo: significa que una población completa debe ser monitoreada. Es difícil y costoso el implementarlo.
- ii. Tamizaje selectivo: uno puede establecer el criterio para seleccionar la población de alto riesgo y monitorear solo aquellos. Para el cáncer cervical la edad de 35 a 64 años es considerada la más adecuada. También se deben sumar las mujeres multiparas.
- iii. Tamizaje multifásico: esto significa monitoreo para más de una condición. Uno puede combinar el monitoreo de la mama y del tracto genital. Inclusive las condiciones médicas como la anemia y la diabetes deben ser agregadas.
- iv. Tamizaje oportunista: éste es fácil de implementar. Cualquier mujer que atienda a una facilidad médica para cualquier cosa como la planificación familiar, parto, aborto, debe ser monitoreada para cáncer. Esto es costo efectivo.

El uso libre del frotis PAP y la colposcopia en los países desarrollados ha causado un cambio de la enfermedad preinvasiva de la enfermedad invasiva reduciendo la mortalidad. Por ello estas pruebas son difíciles de implementar en aquellos lugares de bajos recursos ya que ni médicos ni laboratorios son los adecuados.

Se deben encontrar otras soluciones. Algunas de ellas son:

1. Inspección visual del cérvix, VIA VILI
2. Uso de magnoscopia en vez de colposcopia
3. Enfoque de una sola visita
4. Tratamiento con criocirugía por VIA + ve mujeres
5. Educación y consejería
6. Una cobertura aumentada en el enfoque de los campos
7. Pruebas de bajo costo de VPH
8. Vacunas de VPH

Para India, la infección visual con ácido acético es una herramienta muy comprometedor. Un examen con el espéculo se realiza con una buena luz y el exocérvix es visualizado, de ser posible. El cérvix es teñido con ácido acético al 3% y estudiado por la aparición de “parches



**Figura 15.1:** Acido acético aplicado. Lesión acetoblanca intensa. Lesión que se extiende hasta el canal endocervical.

blancos”, esto ocurre porque el epitelio anormal es grueso, las proteínas celulares se coagulan y no permiten que la refracción de la luz pase a través del mismo. Estos casos con áreas acetoblanas son recogidas para una mejor evaluación (Fig. 15.1).

El cérvix también puede ser teñido con yodo de Lugol. Es una solución acuosa y no causa irritación, las células normales contienen glicógeno y por lo tanto se tiñen de un color chocolate oscuro como el yodo, las células anormales se dividen rápidamente y son deficientes en glicógeno. Ello se ve con parches desteñidos y de nuevo son recogidas para una evaluación más profunda (Fig. 15.2).

Tanto el VIA y el VILI son nuevos enfoques disponibles para las áreas donde la enfermedad avanzada es común y donde los ginecólogos entrenados no están disponibles. Programas exitosos han utilizado enfermeras, auxiliares y trabajadores de la salud para conducir estas pruebas. Los casos son clasificados como VIA negativo/VIA positivo. También como cáncer definitivo sospechoso y benigno.

Los estudios IARC<sup>2</sup> en la India indican una sensibilidad en 64-98% y una especificidad de 73-91% para la VIA comparable aquella a la citología convencional. Esto es posible cuando el personal paramédico está muy bien entrenado y con buena experiencia.<sup>3</sup>



**Figura 15.2:** Lesión Schiller positivo.



**Figura 15.3:** Alternativa para la colposcopia -magnoscopia: lentes magnificadas portátiles con una fuente de luz incorporada; costos: \$100, Rs. 5000 Pruebas de ácido acético; pruebas de yodo Schiller de biopsias guiadas.

Cerca del 10-15% de las mujeres son VIA<sup>+</sup>. Ellas deben ser referidas para un procedimiento de tamizaje adecuado y una evaluación por un doctor en un hospital del distrito. El siguiente paso será el estudio del cérvix con un colposcopio para identificar el área anormal. Un colposcopista bien entrenado puede identificar casos que son inflamatorios o de bajo grado de lesiones intraepiteliales escamosas (LGSIL) un alto grado de lesiones intraepiteliales escamosas y cánceres francos. La biopsia dirigida debe tomarse y ser enviada para una histopatología. Las lesiones inflamatorias y LGSIL requieren un manejo conservador y seguimiento. Las lesiones de alto grado y el cáncer requieren un tratamiento especializado.

Los colposcopios son caros y requieren de un buen entrenamiento. Sin embargo, ellos están siendo manufacturados en India y existen muchas facilidades para tomar entrenamiento. Es posible tener facilidades de colposcopia en la mayoría de los institutos médicos alrededor del país.

En la ausencia de un colposcopio, un instrumento llamado magnoscopia se ha visto que es muy útil. Fue construido con una fuente de luz y una magnificación fija de 5X. Ella puede estar disponible en todos los centros de salud del distrito (Fig. 15.3).

Muchas mujeres de áreas rurales hallan difícil visitar una o más veces para esta prueba, por ello en una visita se

ofrece la crioterapia a todas aquellas que son VIA positivo. Este experimento ha sido útil en Tailandia y en Ghana.<sup>4</sup> Se llama el proyecto SAFE. SAFE significa security (seguridad), acceptability (aceptabilidad), feasibility (posibilidad) y program effort (esfuerzo del programa). En Ghana 9 enfermeras bien entrenadas hicieron el tamizaje a 19,000 mujeres mientras que hacían sus rutinas clínicas regulares. La respuesta de estas pacientes sometidas a VIA por enfermeras fue muy buena. 85% dijeron que no tenían ningún tipo de molestia, 99% dijeron que estaban bien informadas acerca de los exámenes. 99% dijeron que se lo recomendarían a otras.

Para la participación de un gran número de mujeres la participación pública y la consejería son importantes para incrementar la cobertura especial "campos". Un grupo pequeño de trabajadores paramédicos van a un poblado en un carro (van) y examinan las mujeres elegibles en esa área. Esta estrategia ha sido muy útil y exitosa. Los campos están organizados por personas locales y los médicos locales están involucrados. Usualmente es el equipo del hospital del distrito que visita. Las video lecturas, posters y distribución de panfletos educativos son organizados antes de ir al campo. En un gran campo se realiza el VIA y los casos seleccionados para frotis de PAP. Igualmente los frotis se llevan de regreso al hospital del distrito y los informes se

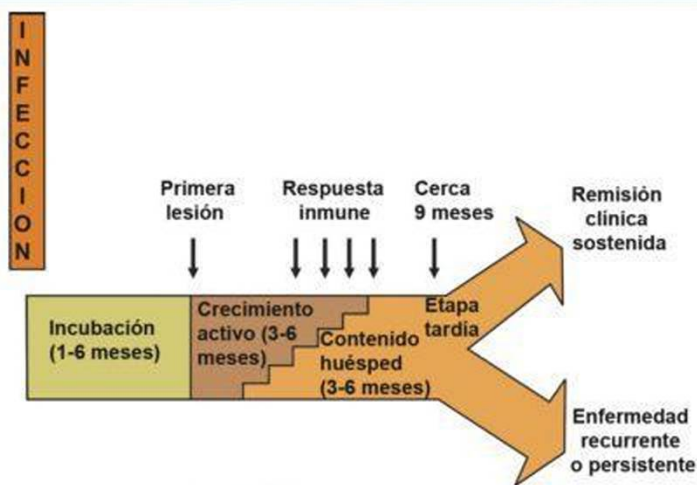


Figura 15.4: Curso natural de la IVPH.

llevan para atrás. La meta es aclarar y no asustar. Por ello es que se le llama un campo de salud y no un campo de detección de cáncer.

Hoy en día se cree que la IVPH es causal y un evento necesario en la causa del cáncer cervical.

Aunque se ha sabido desde hace siglos que el cáncer cervical estaba relacionado con la relación sexual, no hay ningún carcinógeno definitivo implicado.

Fue en 1970 que Zur Hausen<sup>5</sup> en Alemania implicó que el virus del papiloma humano era el organismo causante, lo cual llevó al desarrollo del cáncer cervical.

Desarrollos posteriores fueron rápidos. Cerca de 100 diferentes tipos de VPH fueron descubiertos específicos para los humanos.<sup>6</sup> Por lo menos 30 de estos afectaron la mucosa genital y fueron divididos en un potencial oncogénico alto y bajo. El cáncer cervical es el tumor sólido asociado con la infección del virus. Es un virus ADN, esférico con 72 capsómeros y un genoma viral circular doblemente entrelazado.

El virus entra al tracto genital por un contacto sexual y puede afectar cualquier parte del tracto genital femenino inferior.<sup>7</sup> El periodo de incubación es usualmente de 1 a 6 meses. Después de eso las primeras lesiones pueden aparecer y hay un crecimiento rápido y activo del virus, al mismo tiempo las respuestas inmunes ocurren y el huésped

trata de contener el virus. Después de 9 meses de esta actividad uno de los dos desarrollos es esperado. Si la respuesta inmune es buena hay una remisión clínica sostenida, la cual ocurre en la mayoría de los casos. Sin embargo si la respuesta inmune es pobre, entonces hay una enfermedad persistente y recurrente. Aquí las lesiones pasan de SIL de bajo grado a un SIL de alto grado y eventualmente a un cáncer cervical invasivo (Fig. 15.4).

### VACUNAS CONTRA EL VPH

No hay ninguna terapia de droga disponible contra el virus HPV ni para la IVPH. Sin embargo, las vacunas profilácticas se están mercadeando en casi 16 países.<sup>8</sup>

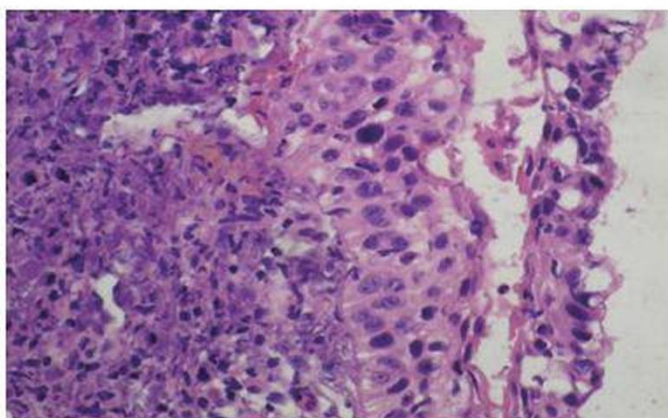
El desarrollo de vacunas VPH es un logro médico mayor del siglo XXI finalmente hay alguna esperanza para el cáncer cervical que se pueda controlar globalmente.

La infección por el virus del papiloma humano no ha recibido la importancia adecuada en nuestra práctica clínica. Necesitamos que nuestros médicos estén alertas sobre la condición de IVPH, su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. La colposcopia, citología e histología necesitan ser incluidas en la práctica clínica (Figs. 15.5 y 15.6). La detección de VPH por la biología molecular ha sido utilizada extensamente y necesitamos introducirla en India y otros países asiáticos. Se puede utilizar como primer monitoreo



Figura 15.5: Condiloma plano visto en colposcopia.

Figura 15.6: SIL, alto grado en citología.



en conjunto con el monitoreo del frotis del PAP. Las pruebas de VPH son una forma cara de monitoreo. Sin embargo el bajo costo de las pruebas VPH han sido desarrolladas. El costo puede bajar tanto como a US\$ 1 ó 5 al tiempo que se reducen 1 a 2 horas para que las mujeres tengan el informe el mismo día.

Sin embargo la causa principal en el desarrollo de lesiones de alto grado es dependiente de co-factores que incluyen multiparidad, tabaco, infecciones del tracto genital y estatus socioeconómico bajo, estos factores prevalecen en el mundo en desarrollo y se debe poner atención como importancia primaria si queremos que el cáncer cervical sea una enfermedad prevenible.

### TAMIZAJE PARA EL CÁNCER CERVICAL – PERSPECTIVA GLOBAL

Uno de los mejores programas descritos es de Canadá.<sup>10</sup> Este programa se inició en 1949 y se ha expandido gradualmente a una población ya para 1960.

Tabla 15.1

Año	Incidencia por 1,00,000 mujeres	Mortalidad por 1,00,000 casos
1950	28.4	21.2
1974	8.6	11
2003	7.2	2.5
2005	6.7	2

Este programa ha demostrado una caída dramática en la incidencia y mortalidad del cáncer cervical invasivo (Tabla. 15.1). Desde entonces los números se han estabilizado.

Más aún el estadio de la enfermedad ha demostrado una tendencia marcada a la disminución. Mientras que inicialmente solo 41% tenía la enfermedad en etapa 1, a finales de un periodo de 20 años la mayoría tenía una enfermedad en etapa 1.

Finalmente ha habido un cambio de una enfermedad invasiva a una enfermedad preclínica a una enfermedad microinvasiva.

La tasa de mortalidad cayó marcadamente a 2.0 en 2005. En el 2004 el carcinoma de células escamosas fue reportado en 6 de cada 100,000 mujeres. En el 2005 LGSIL fue reportado como 32.1/100,000 y HGSIL a 7.6/100,000. Ellos dicen que la adaptación a la colposcopia está en aumento. Esta información está siendo regularmente analizada.

En Reino Unido los programas de tamizaje de cáncer cervical son continuamente actualizados y revisados.<sup>11</sup> Las guías NHS<sup>12</sup> recomiendan un monitoreo de cada 3 años para los frotis PAP en mujeres entre la edad de 25 y 50 años. Las pacientes son registradas con los médicos generales. El éxito se debe a un sistema de llamado/rellamado. La incidencia en 1995 era 10.4/ 1,000,000 de mujeres. Mientras que había 2,726 casos de cáncer invasivo, había tanto como 24,105 casos NIC III tratados en el 2003. La mortalidad sin embargo ha disminuido significativamente. Se ha reportado que el NHS gasta 150 millones de libras por año en el programa. £ 37.50 por mujer es el costo incurrido. Reino Unido en el 2004 reportó una tasa de 8.9 casos de cáncer cervical en 100,000 de mujeres. Estas políticas son revisadas cada cierto tiempo. La citología en base líquido ha sido introducida.

En Estados Unidos es un programa oportunista. La intervención de la educación de todos los médicos ha fortalecido el tamizaje. Las tasas de falsos negativos en la citología convencional han sido grandes debido a que hay un cambio de citología de base líquida la cual es mucho más cara.

Países pequeños en Europa han demostrado que programas pueden ser exitosos, en Holanda, aproximadamente 2% de los tumores malignos diagnosticados en mujeres son cáncer del cérvix uterino correspondiendo a 700 nuevos casos de carcinoma invasivo por año.<sup>13</sup> Colocando esto en perspectiva el cáncer cervical no está en los 10 primeros de los más frecuentes cánceres en Holanda: el cáncer de mama se encuentra anualmente en 11,800 mujeres, el cáncer de colon en 4,750 mujeres y el cáncer pulmonar en 2,900 mujeres. Un médico general ve el cáncer cervical una vez cada 15 años. Cada año alrededor de 250 mujeres mueren de cáncer cervical, que es aproximadamente 1.5% de todas las muertes de mujeres causadas por cáncer. Esto se debe al programa de monitoreo consistente y efectivo. Esto es facilitado por el hecho de que es un país pequeño con una pequeña población y una buena infraestructura de salud.

Sin embargo, toma tiempo, dinero, y motivación consistente en la parte de los gobiernos y departamentos de salud pública. La motivación y la educación de mujeres juega un papel importante en el éxito de los programas de monitoreo.

Finalmente el monitoreo es una parte del cuidado del cáncer total. El monitoreo se ha respaldado con el diagnóstico, tratamiento, alivio del dolor y rehabilitación. Sin embargo con un monitoreo bueno y consistente, la carga de los servicios de cáncer disminuye. Ellos son capaces de brindar un buen cuidado a la paciente y disminuir los costos totales. Ningún país se puede dar el lujo de rechazar el monitoreo.

Esperemos que los países en desarrollo sean capaces de introducir esta facilidad de cuidado de la salud. Se espera que los médicos absorban los métodos de monitoreo en su cuidado al paciente en el día a día.

Un programa de prevención efectivo del cáncer, asegurara lo siguiente:

1. Debe llegarle a un número significativo de mujeres – aproximadamente 80%
2. Debe unir el monitoreo y el tratamiento. No tiene sentido detectar una anomalía si el tratamiento adecuado no se administra, todo tamizaje de mujeres debe recibir el tratamiento apropiado
3. Debe garantizar un monitoreo efectivo
4. El monitoreo periódico y la evaluación del programa y su impacto en la incidencia y mortalidad debido a la enfermedad debe ser estudiada.

Se enfrentan las dificultades usuales. Limitaciones financieras, son el principal obstáculo. La carencia de un personal calificado y la falta de conciencia en la falta de salud.

Sin embargo, como Jawaharal Nehru dijo en 1949: “No podemos permitir que el mañana se nos salga de las manos, debido a los problemas del hoy”.

En el siglo XXI se debe hacer énfasis en:

- a. Educación pública y conciencia acerca del cáncer
- b. Monitoreo y detección temprana
- c. Prueba VPH y vacunas que deben ser introducidas
- d. Introducir nuevas estrategias y conceptos.<sup>9</sup>

La responsabilidad cae con los ginecólogos y con los médicos generales. Si ellos lo apoyan totalmente podemos decir “adiós al cáncer cervical invasivo” así como hemos sido capaces de decirle adiós al polio y a la viruela.

## REFERENCIAS

1. Fearlay J, Parkin D, Pisani D. GLOBOCAN: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC: Lyon, France 1998.
2. International Agency of Research on Cancer (IARC). Handbooks of Cancer Prevention. Cervix cancer Screening. IARC: France 2005;10.
3. Sankaranarayanan R, et al. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005b; 89(suppl 2):S4-S12.
4. Gaffikin L, et al. Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical-cancer prevention in rural Thailand; a demonstration project. *Lancet* 2003;361(9360):814-20.
5. Zur Hausen H. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. In: Zur Hausen (Ed): *Human Pathogenic Papilloma Viruses*. Heidelberg, Springer 1994;133-516.
6. Munoz N, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
7. Miniello G, Saraiya U. *Colour Atlas of Cytology and Colposcopy*. CBS Publ Daryaganj, New Delhi, India 1998.
8. Harper DM, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364(99447):1757-65.
9. ACCP. Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs: a manual for managers. ACCP: Seattle, WA 2004.
10. B.C. Cancer Registry available at <http://www.bccancer.bc.ca> - retrieved April 2007.
11. Quinn M, et al. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England. *BMJ* 1999;318(7188):904-8.
12. NHS Cervical Screening Programme <http://www.cancerscreening.nhs.uk> accessed December 2000.
13. Statistics Netherlands (CBS) available at <http://statline.cbs.nl/statweb>, 2007.

**Alcanzando a la Mujer  
Rural con Servicios de  
Monitoreo de Cáncer  
Cervical**

## INTRODUCCION

Los programas existentes de prevención de cáncer cervical están basados en la citología. Los programas de monitoreo basados en citología bien organizado e implementados han sido asociados con reducciones medibles en la incidencia de cáncer cervical y mortalidad en los países de occidente. El programa basado en la citología puede ser implementado solo si la infraestructura y los requisitos de aseguramiento de la calidad de los laboratorios se cumplen. Por ello estrategias alternativas, como la inspección visual del cérvix realizado por los paramédicos- después del lavado del cérvix con ácido acético del 3 al 5% y yodo de Lugol (VIA y VILI) – son evaluados en muchos países de pocos recursos. Por ahora la necesidad es evaluar la posibilidad de implementar métodos de monitoreo visual como la única estrategia en un ambiente rural. Los beneficios de estos enfoques pueden sobrepasar sus limitaciones inherentes de implementación y de las lesiones precancerosas.

Nuestro equipo condujo dos estudios epidemiológicos grandes que evaluaron la VIA cuando era realizada por trabajadores de la salud de paramédicos entrenados. El periodo del estudio fue en julio de 1997 a agosto de 2004. Las experiencias obtenidas en la capacidad de investigador principal, están compiladas en este capítulo. Pueden servir como una guía en la plantación e implementación de programas de tamizaje.

## CONSIGUIENDO APOYO FINANCIERO

El primer estudio fue auspiciado por el grupo trabajador de la salud reproductiva internacional (IRWG) de la red de epidemiología clínica internacional (INCLIN) – Filadelfia. Este estudio estaba basado en un hospital de la comunidad de un programa de tamizaje (Tabla 16.19). Con la ayuda de la experiencia obtenida de este primer estudio y la interacción con expertos extranjeros trabajando en este campo, nuestro equipo estuvo listo para “proyecto de demostración” i.e para demostrar la estrategia del tamizaje visual en las áreas rurales. Otra propuesta fue sometida a la organización no gubernamental (NGO) – Shri Gandadharrao Chitnavis Medical Memorial Trust. Propusimos monitorear a las mujeres rurales por parteras, auxiliares de enfermería entrenadas (ANMs) ubicadas en los centros de salud primarios (PHC). El estudio de protocolo fue aprobado por el Chitnavis Foundation for Medical Research, Institutional Review Board of Clinical Epidemiology Unit, Government Medical College, Nagpur, y Lata Medical Research Foundation, Nagpur.

La tarea emprendida era clara, los requisitos financieros para monitorear el parto y los servicios de tratamiento a tal grupo de mujeres a larga distancia. Fueron mucho más allá del presupuesto de su pensión. También superaba el apoyo logístico adicional ofrecido por la maquinaria gubernamental. Por ello comprometimos a los interesados

**Tabla 16.1: Características clínicas y demográficas de los sujetos estudiados**

	Hospital		Comunidad Urbana		Comunidad Rural	
	N	%	N	%	N	%
Edad						
< 31 años	55	11.1	263	19.5	984	41.0
31-45 años	378	76.2	869	64.5	1030	43.2
> 45 años	63	12.7	215	16.0	378	15.8
Colposcópicamente positiva	183	36.9	230	17.1	132	5.5*
Edad al primer matrimonio < 20 años	441	88.9	1134	84.2	1654	69.0
Duración del matrimonio > 15 años	395	79.4	1010	75.0	1138	47.5
Paridad igual a ó más de 3	365	73.6	872	64.7	1367	57.1
Prácticas Contraceptivas						
Uso de Condón	38	7.7	63	4.7		
Aparatos Intrauterinos					95	4.0

\* El porcentaje que aquí vemos es de un total 2392 de sujetos. Sin embargo la colposcopia fue realizada solo en 399 sujetos.

como el club rotario de Nagpur e Ishanya para el instrumento de crioterapia, medicinas, filantropistas y donadores personales del NOGs médico. Patrocinadores locales como Kanhan- Western Coalfiles Limited para los recursos, como el espacio hospitalario y a veces suministros clínicos fue requerido y por ende ofrecidos por ellos.

## PLANEANDO Y PREPARÁNDOSE PARA EL PROGRAMA DE TAMIZAJE

### Compromiso Burocrático y Establecimiento de los Miembros del Equipo de Investigación

Movilizar de la impresión en papel a la implementación fue un reto. El *Motivar* a los administradores de salud distrital para que participen en la planificación y ejecución fue el primer paso para iniciar este programa de tamizaje. Después de material y recursos humanos. La acreditación burocrática antes de comisionar el proyecto, incluía las formalidades con relación al permiso para el uso de premisas PHC, operación de teatro, personal médico y paramédico. Una vez las autoridades de salud del distrito y el Recaudador se convencieron que este equipo de investigación del colegio médico beneficiaría las mujeres del área seleccionada, le dio el permiso para la acreditación ética.

Un importante componente del programa fue la selección de un equipo médico multidisciplinario para reclutar personal asalariado para el equipo administrativo. El equipo estaba compuesto de Ginecólogos, Colposcopistas, Citopatólogos, Epidemiólogos, Citotécnicos, oficiales Médicos de PHC, administradores del proyecto y trabajadores sociales. Se realizaron varias reuniones para *orientar el equipo* en los aspectos técnicos y metodología y su papel individual en la implementación del proyecto. Estos a su vez condujeron reuniones regulares con pequeños grupos para tomar decisiones sobre políticas a corto plazo, ejemplo, cómo llegar al grupo etario blanco, métodos de cobertura de población, papel de los proveedores de salud (quién supervisaría los procedimientos clínicos) y si el programa sería vertical o integrado a otros servicios de salud. Las estadísticas de población de las mujeres blanco en el grupo de edad blanco a ser tamizado que residen en el área fue calculado por el Oficial de Salud del Distrito (DHO).

### Identificando el PHC y su Personal

Visitas personales y encuestas de varios PHC, en los sitios de reuniones y discusiones con los oficiales de salud del distrito (DHO) ayudaron en la decisión del área propuesta

que sería recomendable para este estudio. El DHO era práctico y tenía suficiente previsión y decidió otorgarle al PHC que era fácilmente accesible (en la carretera principal) y que también viajaba en el área escogida del estudio para que fuera factible. Esto permitirá garantizar la cobertura de la población y la sostenibilidad del programa. Se decidió que las mujeres blancas serían invitadas de 16 villas perteneciendo a 8 subcentros que estaban bajo el PHC Kanhan, 45 Km. de Nagpur. Los miembros del esquivo entonces condujeron un análisis de situación en el PHC. Ellos evaluaron el ambiente físico, la infraestructura básica del PHC, las facilidades y el suministro de agua y electricidad, facilidades para la esterilización y equipos esenciales en la sala de operaciones. Facilidades existentes en los subcentros, que podían ser modificadas fueron medidas por el programa de tamizaje.

El personal PHC particularmente los 10 ANMs, el cual fue entrenado para conducir la inspección visual, fue consultado por su deseo de participar en este programa de tamizaje. Entre las autoridades locales, la más importante era la disponibilidad de un oficial médico entusiasta, dinámico y ambicioso a cargo del PHC. El beneficio de retener al coordinador, en el PHC no estaba sobre enfatizada. Durante los próximos dos años nos dimos cuenta que la selección de un PHC apropiado con un oficial médico con mandato y autoridad apropiada – realmente hacia la diferencia significativa en que el programa corriera suavemente.

La oficina principal de este proyecto estaba en Nagpur. Era un punto nodal para reuniones, generando información y educación, para mantener los record, información, la entrada de la data, y vinculación garantizada y suministros del material. Los servicios de laboratorio fueron ofrecidos con esta misma premisa. La entrada de la data era un proceso continuo en el punto nodal. Un software especial fue diseñado para la entrada del formulario VIA, los hallazgos citológicos y los colposcopicos.

### Distribución de los Suministros y Equipos

Los 8 subcentros fueron equipados con, proformas, formularios de consentimiento, guantes, bolas de algodón, espéculosusco, espátulas, solución salina normal, hisopos, contenedores de ácido acético, cajas para almacenar las placas, placas de vidrio, fuente de luz de alto poder, ambos en forma de antorcha y una fijada en la pared. La cadena logística de suministros fue mantenida por dos años.

Una facilidad mayor que fue ofrecida fue para prevenir los frotis de Pap en una fijación húmeda, los frotis de PAP

de aire seco (ADS) fueron utilizados. Posteriormente en el laboratorio estos fueron rehidratados y teñidos con la tinción de PAP. Los ADSs salvaron costos de alcohol, manejo y transporte, y el entrenamiento extra requerido para una fijación húmeda. Técnicamente los frotis fueron no satisfactorios en solo 6% de los casos.

### IMPLEMENTANDO EL PROGRAMA

Las tres actividades críticas para el programa que tenían que ser ligadas eran:

- i. Información y educación de la comunidad (I & E)
- ii. Lanzamiento e implementación de los servicios clínicos/monitoreo
- iii. Implementación de los servicios diagnósticos y tratamiento

La responsabilidad del trabajo de unir estas actividades era del investigador principal, los miembros del equipo dedicaron mucho tiempo, habilidades y esfuerzo para las siguientes actividades:

#### Actividades de Información y Educación (I & E)

Las agendas de curriculum y cursos que fueron utilizados en el primer estudio fueron definidas y re-desarrolladas por los entrenadores. La ACCP (Alliance for Cervical Prevention) nos ofreció con su material para la educación ANM. Se imprimió un *manual en el lenguaje Marathi* para la referencia de ANMS. Los Anganwadis también fueron educados separadamente como motivar e invitar a las mujeres para que participen en el programa de tamizaje a través de parodias por doctores y ANMs y por nuestros trabajadores sociales entrenados. Las proformas clínicas, formularios de consentimiento, tarjetas de colposcopia, fueron explicadas ampliamente. Las mujeres de las comunidades fueron educadas con encuestas de puerta a puerta y durante los campos de monitoreo.

La información conllevó a actividades que incluyeran anuncios por líderes políticos locales particularmente “surpanch” femeninas en sus reuniones de negocios, distribución de información a través de talleres médicos y clínicas privadas, apoyo de clientes satisfechos, e incluía ANMs masculinos para que promovieran a su pareja para el monitoreo, el medio basado de I & E incluyó principalmente contratar un auto con bocinas para anuncios continuos relativos a la fecha y lugar del próximo campo. Este vehículo podría llegar a lugares profundos de vías.

#### Educación Técnica de ANMs y Control de Calidad

Así como los directivos de DHO, los locales de MOs fueron involucrados en motivar y planear el entrenamiento en los 10 ANMs que trabajaban bajo este PHC. Implementar el *programa en el sitio de entrenamiento para la ANMs era un gran reto!* Ellos encontraron que estas actividades eran una carga adicional para ya sus blancos existentes en los programas de salud nacional con la unidad de la poliomielitis de pulso y los campos de tubectomía. Segundo, como ellos pertenecían a diferentes grupos de edad, ellos tenían diferentes niveles de automotivación y un manejo interno para hacer algo que no daría ninguna ganancia monetaria adicional. Más importante sus dudas relativas a la ganancia financiera de los investigadores asechaba una y otra vez y ellos tenían que estar convencidos que estaban haciendo todo esto – igual que ellos – en forma honoraria – para la evaluación de una estrategia de bajo costo que beneficiaría a las mujeres rurales inmediatamente y a largo término. La presión administrativa tuvo bajo impacto en su actitud. Las relaciones personales y las discusiones de convencimiento por sí solas podían motivarlos finalmente.

Clases teóricas y prácticas fueron fijadas en días y horas más convenientes para ellos y después que ellos habían cumplido con sus obligaciones y encuestas. En ocasiones, las clases fueron tarde en la noche ya que a esta hora los miembros del equipo de investigación regresaban de Kanhan. La orientación práctica fue realizada en Nagpur en un colegio médico. Debido a la resistencia no prevista y a vallas, el entrenamiento que actualmente estaba programado para un mes fue retrasado el lanzamiento del proyecto.

#### Medidas de Control de Calidad

*Entrenando a los trabajadores del cuidado de la salud:* después de un mes de entrenamiento del ANMs, su competencia fue evaluada por los ginecólogos que condujeron un examen teórico y práctico. Los ANMs iniciaron su trabajo independientemente solo cuando los ginecólogos estaban seguros que podían diferenciar entre signos clínicos de cervicitis, precáncer o cáncer y un cérvix normal por VIA: para garantizar que un nivel satisfactorio existiera entre ellos, una muestra al azar de 80 sujetos de estudio fue utilizado en donde los trabajadores de la salud realizaron la inspección visual. El Kappa de Cohen no ponderado (error standard) su valor para los resultados VIA fueron de 0.85 (0.19) indicando un acuerdo excelente entre los trabajadores de salud.

*Reportando los frotis Pap:* Todos los frotis Pap fueron positivos (ASCUS, LSIL, HSIL, y cáncer invasivo) y cada décimo frotis negativo fue re-monitoreado por un tercer experto citopatólogo.

#### Reporte de Colposcopia

Cada séptima mujer monitoreada fue invitada para una colposcopia estando pendiente del resultado de los exámenes de monitoreo, i.e. frotis Pap y VIA.

Los miembros del equipo condujeron reuniones regulares para discutir la correlación de los hallazgos de frotis con los hallazgos colposcopicos y de biopsia.

#### Lanzamiento e Implementación de Servicios Clínicos/Tamizaje

Era esencial el lanzamiento de los servicios de tamizaje con un evento inaugural para generar un entusiasmo por su implementación entre los proveedores y los miembros de la comunidad. Se decidió escoger el día internacional de la mujer para el lanzamiento del proyecto. El compromiso burocrático y político hacia este proyecto fue llevado en forma muy fuerte al público durante los discursos dados por las autoridades de salud y los políticos locales. La prensa y los medios de comunicación tuvieron cobertura. El programa inaugural fue seguido inmediatamente por el primer campo de monitoreo.

Posteriormente una serie de campos fue organizada por los trabajadores sociales en las aldeas y también en áreas remotas. El decidir la localización geográfica y los sitios para el tamizaje fue una prerrogativa donde el ANM estaba a cargo. Fue decidido el conducir un mayor tamizaje y actividades diagnosticas en el PHC (**servicios clínicos estáticos**). En aldeas pequeñas y en el interior profundo, **escoger una localización con privacidad y facilidades era difícil**. Los centros comunitarios pequeños o el salón de una escuela, o aún el cuarto de una residencia de un aldeano generoso, o un "sarpunch" debían ser utilizados para el examen de mujeres. La ventaja de tales servicios clínicos de esta extensión era mayor que la cobertura de la población. Era más conveniente para los clientes ya que perdían menos tiempo y dinero comparado con el viaje al **servicio clínico estático**. Pero la limitación para nuestro equipo (proveedores) era una planeación intensiva, costo y dinero, condiciones de campo y dificultades logísticas.

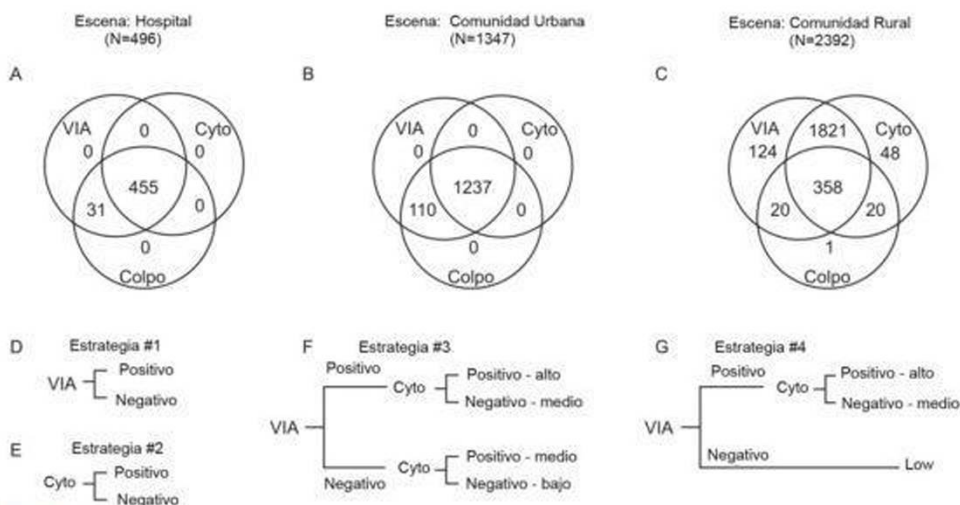
El número de mujeres que venían al tamizaje fue siempre gratificante. A veces el equipo tenía que aceptar, con una pizca de sal, la pérdida de tiempo y dinero, tales incidentes

fueron una experiencia de aprendizaje para los trabajadores sociales. Las razones para su no conformidad tuvieron que ser investigada y hubo que implementar una motivación y una alerta más rigurosa. La **distribución de medicina gratis fue siempre gratificante**. El ver las dificultades de las mujeres que participaban, fue una de las formas en que fuimos instruidos para que el DHO integrara nuestro programa de monitoreo en su semana "STD". Este era el tiempo cuando la maquinaria gubernamental era movilizaba con toda su capacidad para encontrar tanto población masculina como femenina con síntomas y signos de STD y tratarlos. Aprovechamos esta oportunidad y realizamos las pruebas de tamizaje en todas las mujeres elegibles que tenían ventaja de los servicios integrados. Esta **estrategia de programa** integrado evitó el estigma que un **programa vertical** "para servicio de cáncer cervical" comúnmente genera. La limitación era el incremento en la carga de trabajo para nuestro personal, debido a su papel y responsabilidades que no estaban claramente definidas en tal programa integrado. Consecuentemente más trabajadores sociales y jóvenes de aldeas tenían que ser empleados con salarios diarios.

#### Implementando los Servicios Diagnósticos y Tratamiento

La colposcopia y crioterapia fueron arregladas cada sábado alterno. Todas las pacientes que tenían pruebas positivas por una de las dos pruebas de tamizaje, VIA o citología se les entregaban una tarjeta pequeña con una cita para la colposcopia. La prueba de VIA fue positiva en 370 y negativa en 1951 mujeres (el total de mujeres rurales 2321). El frotis de Pap estuvo dentro de los límites normales en 428 (18.5%), cambios celulares benignos de inflamación fue observado en 1650 (71%). Las anomalías epiteliales fueron reportadas en 97 (4.18%) de los casos incluyendo dos casos de un cáncer invasivo temprano y un caso de franco crecimiento.

La tasa de regreso de mujeres para colposcopia fue pobre a pesar de los recordatorios. Un total de **389 mujeres se reportaron para la colposcopia** y fueron aquellas que estuvieron alrededor del PHC y no tenían que viajar mucho. La colposcopia estuvo dentro de los límites normales en 202, la zona de transformación anormal fue reportada en 37, sospecha para precáncer en 136 y no satisfactorio en 14 casos. La apatía total hacia la propia salud, los miedos desconocidos, los tabúes, los compromisos familiares y el hecho que ninguno de los síntomas era molestia las alejó



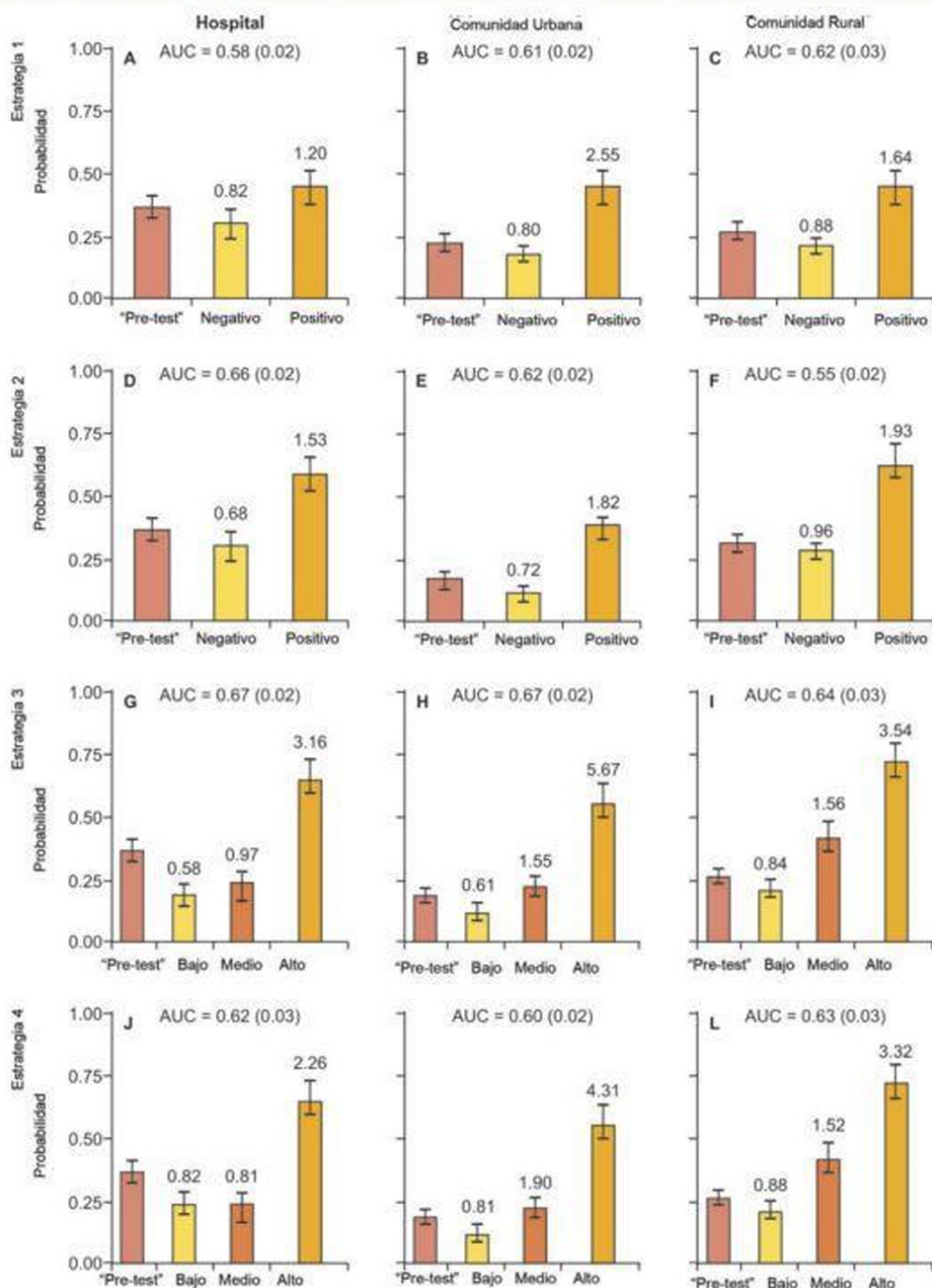
**Figura 16.1A-G:** Diseño de estudio. Panel A-C - muestra los diagramas de VENN que señala la distribución de los sujetos en estudio en el cual los resultados de la prueba estaban disponibles en cada aparición del estudio. Los números que se observan son el número de los sujetos de estudio en el cual la combinación específica de pruebas fue realizada. Los paneles D-G señalan cuatro candidatas de las estrategias de monitorización que fueron evaluadas en el presente estudio: VIA solo (D), CYTO sólo (E), combinación paralela de VIA y CYTO (F) y combinación de VIA y CYTO (G).

de los alrededores del teatro de operación. Por ello las biopsias fueron hechas solo en 32 casos. El diagnóstico de la biopsia fue cervicitis crónica en 17 casos, positiva en 14 y no satisfactorio en 1 caso. La crioterapia se hizo cuando estuvo indicada. Las pacientes con un crecimiento franco o un carcinoma invasivo franco fueron referidas al instituto de cáncer regional en Nagpur para un manejo posterior. El proyecto fue detenido con una nota para continuar seguimiento en las pacientes reportadas como LSIL/HSIL/ y ASCUS o hallazgos colposcopicos positivos.

## ANÁLISIS DE LA INFORMACION

*Un análisis epidemiológico de la data de ambos estudios fue publicado como "Estudio Comparativo de Cuatro Estrategias Candidatas para Detectar Cáncer del Cuello Uterino en Diferentes Establecimientos de Cuidado de la Salud" (J. Obstetric Ginecol. Res. Vol. 33, No 4: 480-489, Agosto 2007).* El número total de sujetos fue 4235 en su grupo de edad reproductiva. El periodo de estudio fue Julio de 1997 a Agosto de 2004. La colposcopia fue la prueba referencia. Durante este periodo los sujetos fueron reclutados de 3 escenarios: Hospital, comunidad urbana, comunidad rural (Fig. 16.1 A C) y fueron comparados en la ejecución de tamizaje de 4 candidatas de estrategias

de tamizaje (Fig. 16.1 D a G) basadas en 2 técnicas que habían sido propuestas para tamizaje de la población de cáncer cervical - la inspección visual del cérvix con ácido acético (VIA) y el examen citológico del cérvix (CYTO) utilizando los frotis de Papanicolaou (referidos aquí después como frotis PAP o prueba PAP). En la estrategia 1 (Fig. 16.1 D), se utilizaron los resultados dicotomizados (positivo o negativo) de VIA solo mientras que en la estrategia 2 (Fig. 16.1 E), se utilizaron los resultado binarios del CYTO solamente. En la estrategia 3 (Fig. 16.1 F), se combinaron los resultados de VIA y CYTO en una forma paralela y se crearon 3 categorías de riesgo (baja, media y alta) que representaron una continuación de la enfermedad (Tabla 16.2). En la estrategia 4 se combinó el VIA y los resultados de CYTO en una forma seriada de tal forma que el uso del CYTO es restringida para aquellos que son VIA positivos mientras que todos los sujetos VIA negativos no fueron monitoreados más allá. Esta estrategia solo lidió con 3 categorías de riesgo diagnóstico como se ve en la Fig. 16.1 G. La ejecución del monitoreo fue asesorada utilizando la sensibilidad y especificidad, probabilidades post-prueba y las proporciones (LR), probabilidades de diagnósticos (dOR), criterio de información akaike (AIC), área bajo la curva de operación del receptor (AUC) y LR (Tabla- 16.3).



**Figuras 16.2:** Monitoreo de ejecución del candidato en la estrategia de cada aparición de estudio. Los paneles están arreglados de tal manera que cada estrategia forma una fila y cada aparición de estudio forma una columna. Dentro de cada panel se ven barras que representa la probabilidad de una COLPO + para la prueba indicada. Las barras de error muestran 95% de intervalos de confianza. "Pre-test" significa la prevalencia general del resultado COLPO + en la ausencia de cualquier resultado de prueba. Los números en la parte superior de cada barra indican LR para cada resultado de prueba correspondiente. AUC, área debajo de un receptor operante de la curva característica de operación. Números en paréntesis adyacentes a AUC estimados que son errores estándar.

**Tabla 16.2: Número de sujetos estudiados con los resultados de las pruebas indicadas para todas las estrategias de cribado en el estudio de diferentes ajustes. La última columna describe la proporción de los sujetos con el resultado de la prueba específica que se sometieron a la colposcopia en la Comunidad Rural**

Estrategia	Hospital		Comunidad Urbana		Comunidad Rural		Fracción
	COLPO+	COLPO-	COLPO+	COLPO-	COLPO+	COLPO-	
1 Positivo	104	130	68	88	85	101	0.50
1 Negativo	79	183	162	1029	47	145	0.10
Total	183	313	230	1117	132	246	0.16
2 Positivo	100	75	96	215	20	11	0.31
2 Negativo	74	216	114	812	111	236	0.16
Total	174	291	210	1027	131	247	0.17
3 Alto	60	28	34	24	13	3	0.53
3 Medio	81	143	89	249	73	99	0.45
3 Bajo	33	120	87	754	39	131	0.10
Total	174	291	210	1027	125	233	0.15
4 Alto	60	28	34	24	13	3	0.53
4 Medio	41	96	27	58	67	91	0.50
4 Bajo	79	183	162	1029	47	145	0.10
Total	174	291	210	1027	125	233	0.15

**Tabla 16.3: El rendimiento diagnóstico de las estrategias de cribado en diferentes contextos sanitarios**

Estrategia	dOR	95% CI	AIC	LR2, P
Hospital				
#1 Positivo vs Negativo	1.85	1.28 – 2.68	1.31	10.86, 0.001
#2 Positivo vs Negativo	3.89	2.61 – 5.80	1.24	46.44, < 0.001
#3 Medio vs Bajo	2.06	1.28 – 3.30	1.23	49.89, < 0.001
Alto vs Bajo	7.79	4.31 – 14.1		
#4 Medio vs Bajo	0.99	0.63 – 1.55	1.27	30.25, < 0.001
Alto vs Bajo	4.96	2.95 – 8.35		
Urbano				
#1 Positivo vs Negativo	4.91	3.43 – 7.02	0.87	70.41, < 0.001
#2 Positivo vs Negativo	3.18	2.61 – 5.80	0.87	51.58, < 0.001
#3 Medio vs Bajo	3.10	2.23 – 4.30	0.84	98.71, < 0.001
Alto vs Bajo	12.3	6.96 – 21.7		
#4 Medio vs Bajo	2.96	1.82 – 4.81	0.85	72.05, < 0.001
Alto vs Bajo	9.00	5.20 – 15.6		
Rural				
#1 Positivo vs Negativo	2.60	1.68 – 4.02	1.26	18.91, < 0.001
#2 Positivo vs Negativo	3.86	1.79 – 8.35	1.27	12.53, < 0.001
#3 Medio vs Bajo	2.48	1.55 – 3.96	1.23	28.63, < 0.001
Alto vs Bajo	14.6	3.95 – 53.7		
#4 Medio vs Bajo	2.27	1.44 – 3.58	1.24	26.18, < 0.001
Alto vs Bajo	13.4	3.65 – 48.9		

\* dOR, relación impar diagnóstica; CI, intervalo confidencial; AIC, información Akaike criterio de libertad; LR, relación de probabilidad

**Tabla 16.2: Número de sujetos estudiados con los resultados de las pruebas indicadas para todas las estrategias de cribado en el estudio de diferentes ajustes. La última columna describe la proporción de los sujetos con el resultado de la prueba específica que se sometieron a la colposcopia en la Comunidad Rural**

Estrategia	Hospital		Comunidad Urbana		Comunidad Rural		Fracción
	COLPO+	COLPO-	COLPO+	COLPO-	COLPO+	COLPO-	
1 Positivo	104	130	68	88	85	101	0.50
Negativo	79	183	162	1029	47	145	0.10
Total	183	313	230	1117	132	246	0.16
2 Positivo	100	75	96	215	20	11	0.31
Negativo	74	216	114	812	111	236	0.16
Total	174	291	210	1027	131	247	0.17
3 Alto	60	28	34	24	13	3	0.53
Medio	81	143	89	249	73	99	0.45
Bajo	33	120	87	754	39	131	0.10
Total	174	291	210	1027	125	233	0.15
4 Alto	60	28	34	24	13	3	0.53
Medio	41	96	27	58	67	91	0.50
Bajo	79	183	162	1029	47	145	0.10
Total	174	291	210	1027	125	233	0.15

**Tabla 16.3: El rendimiento diagnóstico de las estrategias de cribado en diferentes contextos sanitarios**

Estrategia	dOR	95% CI	AIC	LR2, P
Hospital				
#1 Positivo vs Negativo	1.85	1.28 – 2.68	1.31	10.86, 0.001
#2 Positivo vs Negativo	3.89	2.61 – 5.80	1.24	46.44, < 0.001
#3 Medio vs Bajo	2.06	1.28 – 3.30	1.23	49.89, < 0.001
Alto vs Bajo	7.79	4.31 – 14.1		
#4 Medio vs Bajo	0.99	0.63 – 1.55	1.27	30.25, < 0.001
Alto vs Bajo	4.96	2.95 – 8.35		
Urbano				
#1 Positivo vs Negativo	4.91	3.43 – 7.02	0.87	70.41, < 0.001
#2 Positivo vs Negativo	3.18	2.61 – 5.80	0.87	51.58, < 0.001
#3 Medio vs Bajo	3.10	2.23 – 4.30	0.84	98.71, < 0.001
Alto vs Bajo	12.3	6.96 – 21.7		
#4 Medio vs Bajo	2.96	1.82 – 4.81	0.85	72.05, < 0.001
Alto vs Bajo	9.00	5.20 – 15.6		
Rural				
#1 Positivo vs Negativo	2.60	1.68 – 4.02	1.26	18.91, < 0.001
#2 Positivo vs Negativo	3.86	1.79 – 8.35	1.27	12.53, < 0.001
#3 Medio vs Bajo	2.48	1.55 – 3.96	1.23	28.63, < 0.001
Alto vs Bajo	14.6	3.95 – 53.7		
#4 Medio vs Bajo	2.27	1.44 – 3.58	1.24	26.18, < 0.001
Alto vs Bajo	13.4	3.65 – 48.9		

\* dOR, relación impar diagnóstica; CI, intervalo confidencial; AIC, información Akaike criterio de libertad; LR, relación de probabilidad

Los resultados demostraron que tanto VIA y CYTO cuando son utilizados solos, tienen una baja sensibilidad pero una alta especificidad, especialmente en el escenario de baja prevalencia. La combinación de los resultados de VIA y CYTO mejoraron la exactitud diagnóstica pero la estrategia utilizando una combinación paralela de VIA Y CYTO fue la más exacta. En general todas las estrategias de monitoreo utilizando VIA Y CYTO demostraron una ejecución de monitoreo modesta. **Se concluyó que, en la prevalencia baja y los escenarios de bajos recursos, se debe tener precaución en el ejercicio en el uso generalizado de VIA para el monitoreo del cáncer cervical. Una evaluación más allá de formas costo efectivas de combinar VIA y CYTO se requieren en estas circunstancias.**

## RESUMEN

El alcanzar los servicios relacionados con el tamizaje para el cáncer cervical a una población rural vulnerable requiere una logística tremenda y recursos humanos para tener un impacto medible en la prevalencia del pre-cáncer y la incidencia de cánceres invasivos.

A pesar de los compromisos políticos y burocráticos para conducir tales programas de tamizaje, y aunque la ayuda financiera sea adecuada, los problemas relacionados con el requisito de recursos humanos deben ser seriamente considerados. En la India donde hay prioridades de salud competitivas, el desvío de los recursos financieros y del

personal de la atención de salud es un reto irrespectivo para la modalidad de monitoreo adoptada en el futuro (frotis Pap/ métodos de monitoreo visual/ pruebas VPH). El reclutamiento y el retener a los expertos requiere de una detección, diagnóstico y manejo de precáncer, entrenamiento de ANMs, su entrenamiento continuo y un control de calidad y sobre todo su compromiso para que las actividades de monitoreo asignadas sean su principal meta. La privatización del programa de monitoreo del cáncer cervical debe ser considerada seriamente.

## RECONOCIMIENTO

El autor hace un reconocimiento a la contribución del equipo. Rekha U. Sapkal<sup>3</sup>, Chhaya S. Sarodey<sup>3</sup>, Maitreyee M. Munshi<sup>1</sup>, Yamini D. Alsi<sup>4</sup>, Mrudul A. Chande<sup>5</sup>, Sneha R. Hingway<sup>1</sup>, Seema Dandige<sup>3</sup>, Utpala S. Kane<sup>6</sup>, Ragini Kshirsagar<sup>7</sup>, Madhvi Tangsale<sup>8</sup>, Sanjay Zodpey<sup>9</sup>, Archana B. Patel<sup>2,10</sup>, Manju Mamtani<sup>2</sup> y Hemant Kulkarni<sup>2</sup>

### Departamentos de

<sup>1</sup>Pathología, <sup>2</sup>Obstetricia y Ginecología y <sup>3</sup>Medicina Preventiva y Social, Government Medical College, <sup>3</sup>Lata Medical Research Foundation, <sup>4</sup>Nagrik Sahakari Rugnalaya and Research Center, <sup>5</sup>Laxmi Colposcopy Center, <sup>6</sup>Orange City Hospital and Research Center, <sup>7</sup>Anchal Memorial Hospital, Nagpur, India, <sup>8</sup>Dande Hospital, and <sup>10</sup>Indira Gandhi Government Medical College, Nagpur, India



C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

17

Reporte de los  
Frotis – Evolución de  
la Clasificación

Prakash V Patil, Sweta Shah, Usha B Saraiya

## INTRODUCCION

Todos los laboratorios tienen su propio método de reportar los frotis. Hay de tres a cuatro clasificaciones que se utiliza mundialmente. Sin embargo, la necesidad de uniformidad aún no se ha logrado.

La cibernética y la semántica de la citología fue una controversia muy discutida en los años 50 cuando el citodiagnóstico se empezó con las escrituras o los escritos de George Papanicolaou. Aún está sin resolverse. La cibernética es la ciencia de la comunicación, un método de entenderse cada uno. La semántica en las ciencias del significado de las palabras.

Los siguientes patrones para reportar son los siguientes:

1. *Clasificación de Papanicolaou*: esta es historia vieja y está bien comprendida por los clínicos y patólogos. Hasta cierto punto no está en uso excepto en Francia donde una clasificación modificada del Papanicolaou aún se utiliza.
2. *Clasificación WHO*. Tiene una buena correlación con histología. Los clínicos no están muy familiarizados con la misma.
3. *Clasificación NIC de Richard*: Se ha adaptado bien con los clínicos. Utiliza términos como VIN, PIN, VAIN, etc. Sin embargo tiene muchos inconvenientes.
4. *Clasificación descriptiva estilo Bethesda (2001)*: El frotis es generalmente descrito. No hay patrón histológico preestablecido. El clínico es advertido i.e. Repetir urgentemente, mantener bajo observación, biopsia, etcétera.

La academia internacional de citología, WHO y el Instituto nacional del cáncer han tratado de establecer un consenso. Aparte de esto el experto que requiere un diagnóstico exacto tampoco está disponible. Las condiciones de laboratorio de varias partes del mundo difieren. Por ello este debate sobre cuál es la mejor clasificación seguirá.

Finalmente, es una decisión entre los citopatólogos y los clínicos de cual clasificación debe ser utilizada. Debe haber un entendimiento claro acerca de las implicaciones del reporte. El tratamiento para el paciente está basado en el mismo. Hay un problema genuino de un tratamiento que debe llevarse a cabo con un sobre tratamiento basado en el informe. También hay complicaciones médico legales basadas en el entendimiento del informe. La cooperación del paciente también se requiere y por ello es que se requiere una buena consejería. Si se quiere prevenir mundialmente el cáncer cervical, todas las personas relacionadas deben poner atención al informe de la citología o de un frotis Pap.

## CLASIFICACIÓN DE PAPANICOLAOU

*Yamini Alsi*

El doctor Papanicolaou fue la primera persona en reconocer los cambios en el frotis vaginal y cervical para identificar los cambios anormales en las células y sus núcleos para el diagnóstico de cáncer cervical. Su publicación en 1941 y 1943 fue la vía para identificar el cáncer cervical en etapas tempranas en la población bajo tamizaje. Para reportar el frotis su clasificación fue la primera en ponerse en práctica.

El Dr. G. Papanicolaou sugirió clasificar el patrón el frotis. Es más fácil expresarlo en numéricos.

La clasificación Pap es la siguiente

- Clase I: Negativo
- Clase II: Negativo
- Clase III: Dudosa
- Clase IV: Positivo
- Clase V: Positivo

A continuación amplificaremos esta clasificación:

*Clase I:* Negativo.

Este grupo compromete un frotis en el cual no hay células anormales presentes.

*Clase II:* Negativo-algunas células atípicas.

Este grupo compromete los frotis con anomalías menores (ya sea de citoplasma o núcleos) tales como las que ocurren en una inflamación. Las células son definitivamente benignas.

*Clase III:* Dudosa.

Este grupo compromete frotis que no pueden ser clasificados como positivos o negativos.

*Clase IV:* Positivo.

Este grupo compromete los frotis con células sencillas con características malignas, pero que su número es pequeño.

*Clase V:* Positiva.

Éste grupo compromete los frotis con numerosas, y definitivamente - células atípicas, que se han exfoliado de un carcinoma.

La clase I y II compromete claramente los frotis no malignos, mientras las clases IV y V comprometen frotis indicativos de malignidad.

Sin embargo un frotis no puede ser definitivamente considerado positivo o negativo, entonces es mejor clasificarlo en clase III.

La clasificación de Papanicolaou fue utilizada por muchos años. Con el desarrollo de la citología algunas limitaciones en la clasificación se volvieron obvias.

CORNELL UNIVERSITY  
MEDICAL COLLEGE  
1300 YORK AVENUE  
New York City  
DEPARTMENT OF ANATOMY

October 18, 1948

Dr.  
Room  
The New York Hospital

Report on

Vaginal and cervical smears of 10/8/48:  
Negative for neoplastic cells.  
Menopausal type. Bacterial flora  
of bacilli. Leucocytes on the  
profuse side. One small polypoid  
endocervical cell cluster in the  
cervical smear indicating the  
presence of some papillary growth  
in the endocervical mucosa.

Class I.

*George N. Papanicolaou*  
George N. Papanicolaou, M.D.

GNP/eca

CORNELL UNIVERSITY  
MEDICAL COLLEGE  
1300 YORK AVENUE  
New York City  
DEPARTMENT OF ANATOMY

May 29, 1950

Dr.  
New York Hospital

Report on

Vaginal smears of 3/28/50. Negative  
for neoplastic cells. Menopausal atrophic  
cytology. Numerous leucocytes and histio-  
cytes suggestive of a cervical infection.  
Bacterial flora mixed.  
Some cells show slight atypia, but  
not sufficient to arouse suspicion of  
malignancy. Class II.

*George N. Papanicolaou*  
George N. Papanicolaou, M.D.  
GNP:jr

Figure 17.1: Reportes de frotis Papanicolaou clase I y II que informa hallazgos benignos (de Carmichael's Life George Papanicolaou).

La clasificación de Papanicolaou carece de terminologías equivalentes para las lesiones diagnosticadas histológicamente así como que no menciona nada acerca de la condición neoplásica. Aunque la clasificación de Papanicolaou está no actualizada, aún puede ser utilizada por el citotecnólogo como el primer nivel durante el programa de monitoreo de cáncer cervical para reducir la carga de los citopatólogos. Es muy fácil para los técnicos de seguir. Todas las clases tres III, IV, y V de los frotis pueden ser referidas para el patólogo para una evaluación mejor. En algunas partes del mundo esta clasificación aún está en uso.

El Doctor Papanicolaou sí hizo claro que el frotis de Pap era sólo para monitoreo. Ningún diagnóstico definitivo fue ofrecido. Un mejor manejo fue dejado para el clínico. Hemos adjuntado estos informes en originales (Figura 17.1).

## CLASIFICACIÓN WHO

*Sweta Shah*

El objetivo de un sistema de informes "estado del arte" de transferir los resultados del laboratorio al clínico en una forma significativa y no ambigua.

La Academia Internacional de Citología durante el Segundo Congreso Internacional en Paris, Mayo de 1965,

recomendó que debido a los problemas que involucra la ayuda de WHO debiera buscarse una nomenclatura estandarizada para la citología que pudiera ser utilizada internacionalmente.

Se llevó a cabo una convención por WHO en Ginebra en octubre de 1968. La nomenclatura tentativa fue discutida y modificada.

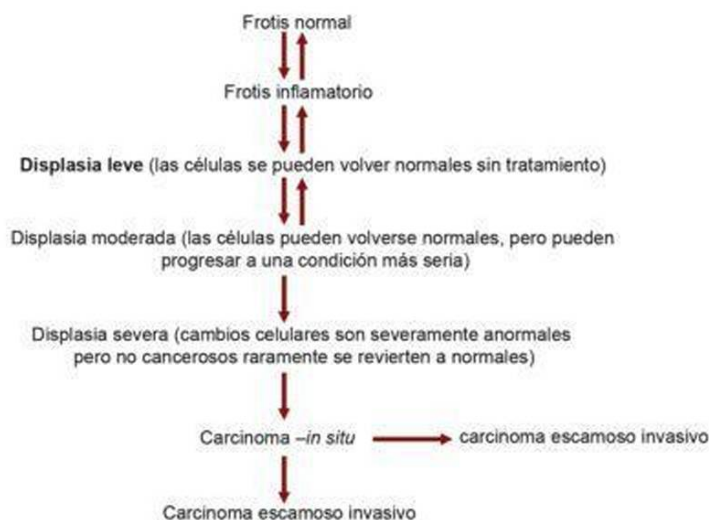
En una segunda reunión en Ginebra en noviembre de 1969 las definiciones fueron modificadas como resultado de la experiencia de los centros que colaboraron.

Sin embargo se decidió que en la etapa temprana utilizar los términos "diagnósticos" en vez de la clasificación numérica del Pap. Así en 1970 en Viena el Comité de Terminología de la Academia Internacional de Citología aprobó la clasificación WHO para la citología del Tracto Genital Femenino.

El término Displasia fue introducido por el Dr. G. Papanicolaou en 1949 para describir lesiones "menores que cáncer".

La clasificación WHO utiliza los términos displasia para identificar cambios celulares y grados de reflexión de anomalía que son clasificadas de la siguiente forma:

## Clasificación WHO del frotis Pap



El comité estableció que la comunicación efectiva entre el patólogo y el clínico en un nivel local es mucho más significativa que la existencia de una terminología no unificada. La clasificación aún se está utilizando en la mayor parte del mundo.

### CLASIFICACIÓN NIC

*Radica Joshi*

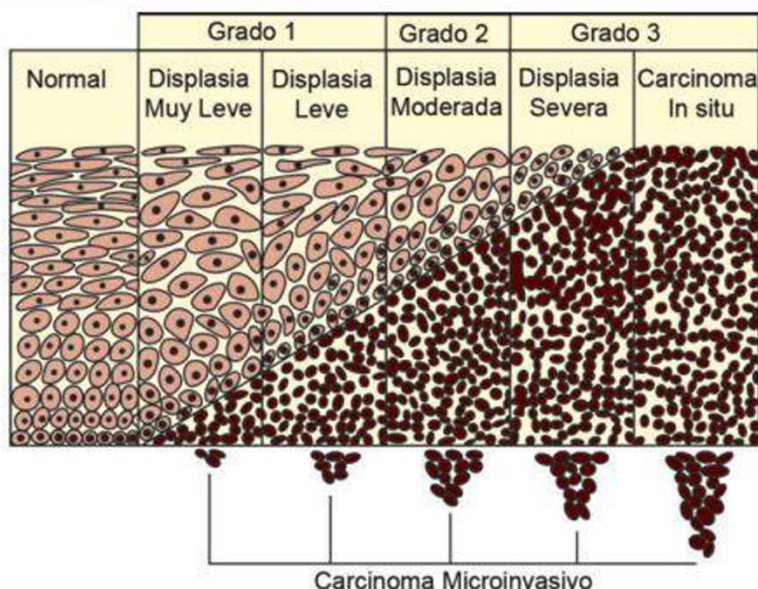
Los cambios intraepiteliales son considerados que tienen un potencial maligno. El término neoplasia intraepitelial cervical (NIC) fue introducido por Ralph Richart en New York en 1967 y adoptado por muchos otros como una terminología descriptiva única (Fig. 17.2). La principal ventaja de la clasificación NIC sobre las otras displasias previas /clasificación de carcinoma *in situ* es que reconoce la enfermedad como un espectro continuo de un proceso de enfermedad. La terminología explica mejor la historia natural del proceso de la enfermedad en un cáncer cervical. Reconoce la unidad del proceso de la enfermedad y se mantiene al día con los métodos de manejo moderno. El diagrama de la terminología NIC fue adoptado para explicar las que anomalías cervicales son un espectro de una única enfermedad. El NIC está dividido en 3 grados NIC I, NIC II, NIC III, sin embargo había una falta de con-

sistencia diagnóstica entre los patólogos al momento de determinar el grado en las lesiones de NIC temprana, pero el diagnóstico de NIC III era correcto y confiable.

El la displasia severa y el carcinoma *in situ* fueron unidos como NIC III debido a que rara vez ellos coexisten. También son tratados de la misma forma.

Las líneas que dividen entre los grados menores de NIC y no NIC de lesiones atípicas no son confiables. NIC junto con una infección viral o verrugas también causa preocupación. En esta clasificación el nombre de la neoplasia intraepitelial cervical sugería una malignidad potencial. NIC I es el cambio menor reversible y 60% de estas lesiones regresan y 30% persisten sin progresión. El nombrar estas células como neoplasia o nuevo crecimiento no fue aceptado por muchos clínicos y crearon confusiones en el tratamiento y a veces procedimientos quirúrgicos radicales no necesarios.

Esta clasificación deja por fuera los cambios inflamatorios los cuales deben ser descritos separadamente. También tiene patrones histopatológicos y por consiguiente una correlación citológica e histológica es posible. No se distingue entre células escamosas y columnares del epitelio cervical. Tanto clínicos como pacientes se alarman con la palabra neoplasia cuando los cambios celulares deben ser explicados como temporales, reactivos y reversibles.



**Figure 17.2:** Representaciones temáticas de lesiones pre malignas. Este diagrama compara las lesiones pre malignas de displasia/ CIS y NIC (Blaustein A.: Pathology of the female Genital Tract, 2nd ed, p. 158. New York, Springer,-Verlag, 1982).

El concepto de la fase intraepitelial de la neoplasia ocurre en varios epitelios. Este concepto era relativamente nuevo y llevó al diagnóstico de lesiones intraepiteliales de otros sitios anatómicos.

NIV – neoplasia intraepitelial vulvar

NIVA – neoplasia intraepitelial vaginal

NIP – neoplasia intraepitelial penil

Inclusive en la mama—neoplasia intraepitelial ductal

Sin embargo esta clasificación es popular mundialmente. Es del agrado de clínicos y patólogos. Está aquí para quedarse por buen tiempo, y la familiaridad es esencial para cualquiera que esté involucrado en el monitoreo del cáncer.

### **EL SISTEMA BETHESDA (TBS)**

*Prakash V Patil*

Se ha observado que la terminología utilizada para reportar los frotis Pap no son estáticas ni fijas. A medida que el conocimiento de la citología cervical incrementa, nuevas tecnologías son requeridas. Las terminologías utilizadas por patólogos y laboratorios deben claramente converger en una interpretación diagnóstica de hallazgos morfológicos. Por eso es básico la comunicación efectiva entre un patólogo y un clínico.

“El sistema Bethesda” (TBS) de la clasificación tuvo sus avances en el año 1980. La ayuda principal del TBS fue uniformar los informes de los frotis de Pap, para que fueran bien comprendidas por el clínico, y así dar una recomendación para la evaluación futura del paciente si es necesaria.

Trabajando en esta dirección, el TBS ofreció una división bipartista de células precancerosas con bajo y alto grado de las lesiones intraepiteliales escamosas (LSIL y HSIL). Hablando claramente el LSIL incluye la displasia leve mientras que el HSIL incluye la displasia moderada y severa. El término “**lesión Intraepitelial**” fue preferido a “**Displasia**” o “**NIC**” ya que la mayoría de las lesiones no eran neoplásicas. Más aún el TBS describe la morfología de las células en cada categoría claramente.

Después de amplias discusiones, el TBS revisado en el 2001 definió el sistema de informe del frotis de Pap, la revisión sugería que la categoría de “**Cambios Celulares Benignos**” y “**Dentro de Límites Normales**” debería ser incluido en una categoría negativa y reportada como “**Negativo para Lesión Intraepitelial o Malignidad**” (NILM). Esto simplifica el asunto más aun, ya que a veces los cambios celulares observados pueden estar dentro de

Tabla 17.1: Clasificación de Anomalías de Células Escamosas

Clasificación WHO	Grado C/N	Sistema Bethesda (1)	Clasificación Pap
Normal	Normal	Normal	Clase I
Atipia reactiva o neoplásica	Atipia	ASCUS*	Clase II
VPH	VPH	Grado bajo SIL**	Clase II
Atipia con VPH	Atipia "atipia condilomatosa" y "atipia colocítica"	Grado bajo SIL	Clase II
Displasia leve	NIC I	Grado Bajo SIL	Clase III
Displasia moderada	NIC II	Grado alto SIL	Clase III
Displasia severa	NIC III	Grado alto SIL	Clase III
Carcinoma-in situ	CIS	Grado alto SIL	Clase IV
Cáncer Invasivo	Cáncer Invasivo	Cáncer Invasivo	Clase V

\*ASCUS: Células atípicas escamosas o glandulares de importancia indeterminada que debe ser estudiado más, de ser posible, en cuanto a si se ve favorecido un proceso reactivo o neoplásico.

\*\* SIL: Lesiones intraepiteliales escamosas

los límites normales. Así que ahora tanto los organismos como los cambios celulares reactivos están bajo NILM.

Se cree que cualquier comentario escrito u oral, debe ser responsabilidad del patólogo. El contacto con el paciente por un laboratorio debe ser evitado por que interfiere con la relación médico paciente. También el reclamante tiene poco o ningún valor en liberar el laboratorio de sus compromisos que están relacionados con la interpretación del frotis del Pap. Las notas educacionales deben ser opcionales, cuidadosamente escritas y concisas, deben tener evidencia y ser claras. El sistema Bethesda es más sencillo y de mayor utilidad y aceptado por muchos países.

En el sistema Bethesda, el informe de citología es considerado como "una Consulta Médica", el patólogo es igualmente responsable, aunque médico legalmente el tratamiento del paciente está basado en el informe. Se clarifica que la citología es una herramienta de monitoreo y que la biopsia y la colposcopia son mandatorias antes de llevar a cabo el tratamiento. Un buen entendimiento entre el patólogo y el clínico es requerido. El TBS le da un reconocimiento a la importancia de la infección por VPH. Sin embargo es un proceso extenso para seguir y reportar el TBS. Es posible para los citotécnicos bien entrenados y para los citopatólogos experimentados que trabajan en

laboratorios bien equipados. Las condiciones no son ideales en la mayor parte del mundo. El monitoreo de cáncer cervical se requiere en países en desarrollo donde el apoyo técnico y de laboratorio puede ser elemental.

Recientemente unos artículos han aparecido con literatura relacionada que está dando como resultado un nuevo término "LSIL no puede excluir HSIL" (LSIL-H). Estos son los casos donde un LSIL inequívoco en ocurrencia con un ASC-H. Lo que es de esperarse es una nueva propuesta para incluir el LSIL-H en la clasificación de TBS.

## COMENTARIOS DE EDITORES

Mientras que el debate continúa sobre que clasificación utilizar, recomendamos la Tabla. 17.1 para análisis comparativos descritos por Kurman y Salomon. El reporte que se ha recibido del citopatólogo debe ser evaluado desde esta tabla y el significado correcto administrado. Es el clínico el que debe interpretarles todo esto al paciente y sus familiares. Una vez más, nuestro lema permanece "iluminados pero no asustados" es importante garantizar al paciente que las lesiones precancerosas tienen una posibilidad de 100% de cura. El tratamiento adecuado y el seguimiento son sin embargo necesarios.

**BIBLIOGRAFIA**

---

**PAP**

1. Gray W (Ed). Diagnostic Cytology (1st edn). Churchill Livingstone, New York 1995.
2. Carmichael E. Life of George Papanicolaou. Charles C. Thomas, Springfield Illinois 1973.

**WHO**

3. Processing of International Consensus Conference on the Fight Against Cervical Cancer, 2000.
4. WHO, Cytology of the Female Genital Tract, G. Rytton and W. M. Christopherson 1973 in collaboration with R. Lunt Scientist WHO, Geneva, Switzerland.

**CIN**

5. Hain's and Taylor; Obstetrics - Gynaecological Pathology, 5th edition, Vol. 1 By Harold Fox and Michael Wells. Publisher -Churchill Livingstone

**TBS**

6. Koss LG, Melamed MR. Squamous Carcinoma of the Uterine Cervix and its precursors. In Koss' Diagnostic Cytology and its histopathologic bases (5th edn). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins; 2006;282-394.
7. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal "Cytologic Diagnosis", Springer-Verlag, New York, 1994.
8. Layfield LJ, Elsheikh TM, Filie A, Nayar R, Shidham V. Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines for Educational notes, disclaimers, similar comments on cervical cytology specimens. Diagnostic Cytopathology. 2003; 28:282-5.



**Zona de Penumbra en  
la Citología Cervical  
de Alto Grado (ASC-H,  
LSIL-H) y las  
Tendencias Futuras**

## INTRODUCCION

Este capítulo resalta el reto de la citomorfología que se sobrepone a una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL). El espectro puede ser interpretado como "células escamosas atípicas, no se puede excluir HSIL." (ASC-H)<sup>1-6</sup> y como una categoría relacionada de "lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) junto con algunas características de ASC-H" (LSIL-H).<sup>7-20</sup> Esta es descripción corta con un segmento de las tendencias en el futuro de esta área y la citología cervical en general. Para mayores detalles los lectores son alentados a que revisen las referencias citadas ampliamente.

**ASC-H** (celular escamosas atípica, no se puede excluir HSIL):<sup>1-6</sup> ASC-H fue conocida e introducida como una categoría distintiva en el sistema Bethesda en el 2001 en el reporte de la citología cervical.<sup>21-23</sup> Esta terminología se aplica a una sospechosa o sugestiva lesión de alto grado pero no lo suficiente para ser interpretada definitivamente como HSIL (Tabla 18.1). Sin embargo, la presencia de directrices citomorfológicas claramente exacerban estos retos. Recientemente se reportó un estudio que caracterizaba varios patrones morfológicos asociados con la interpretación ASC-H a patrones de resultados de biopsia (Tabla 18.1, Fig. 18.1 a 18.6).<sup>2</sup> Esto facilitaría la interpretación definitiva de algunos casos en esta categoría con o sin estudio auxiliares tales como el estatus VPH e inmuno reactividad p16.<sup>24, 25</sup>

**LSIL-H** (LSIL, no puede excluir HSIL):<sup>7-20</sup> Un LSIL inequívoco en asociación con algunas células consistente con ASC-H no es poco común (Fig. 18.7 y 18.8). Sin embargo el reporte de esta categoría no ha sido explicado en Bethesda 2001. Unos cuantos estudios han evaluado este fenómeno.<sup>7-20</sup> Estos estudios recomiendan LSIL-H como la categorías separadas (Fig. 18.9) con el correspondiente algoritmo tipo ASCCP<sup>26-27</sup> para facilitar el manejo apropiado y reproducible de estos casos en estas zonas de penumbra (Fig. 18.10).<sup>7</sup>

## FUTURAS TENDENCIAS Y CONTROVERSIAS RELACIONADAS EN LA CITOLOGÍA CERVICAL

### ASC-H y LSIL-H

Para entender mejor el espectro citomorfológico en estas categorías con un entendimiento progresivo de los eventos moleculares que mejoraría la interpretación futura y definitiva las áreas involucradas incluyen:

- Inmunocitoquímica (preparaciones de citología o especímenes de citología cervical en bloques de células) para p16,<sup>25,28-32</sup> varias ciclinas y sus combinaciones,<sup>33</sup> y topoisomerasa 2 alfa y mini cromosomas de la proteína 2 de mantenimiento;<sup>24,35</sup>
- Pruebas de sensibilidad *in situ* del virus papiloma humano (VPH incluyendo PCR *in situ*;<sup>26-38</sup>
- Proteómica con una espectrometría de masa y técnicas relacionadas tales como matrices de absorción de láser asistida / tiempo de ionización de vuelo (MALDI/TOF).<sup>39,40</sup> etc.

Alguna de estas pruebas pueden ser introducidas como herramienta auxiliar viable clínicamente y un componente de objetividad para la interpretación definitiva en estas zonas oscuras súper impuestas con la citomorfología HSIL. Éstas y futuras mejoras en el cuidado del paciente evitara las complicaciones posibles del paciente y la incomodidad asociada con las biopsias preventivas en algunos casos definitivamente interpretadas como negativas.

### Papel de la Vacuna VPH





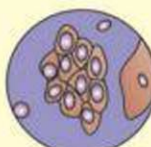
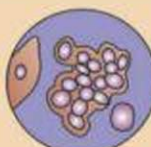

El papel exacto y el impacto de la vacuna VPH estará en evolución en algunas áreas de la citología cervical incluyendo la zona oscura del rango HSIL.<sup>41, 42</sup> Sin embargo, el monitoreo de la citología cervical debe ser similar al que existe hoy.<sup>43-45</sup>

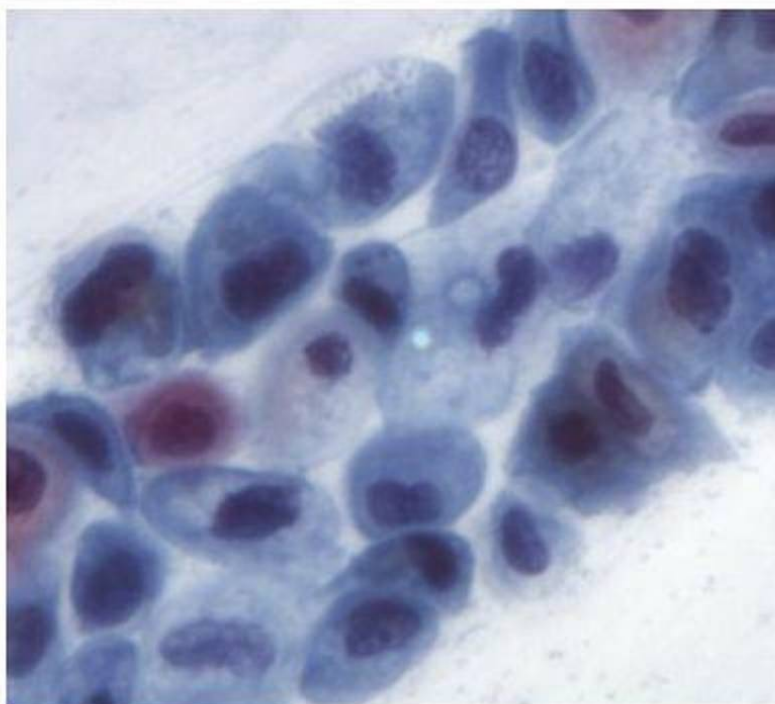
### Citología basada en líquido (LBC) vs. Citología convencional (CC)<sup>46-51</sup>

Aunque el LBC es popular en Estados Unidos y otros países para la citología cervical, es costosa y derrota al propósito de un programa monitoreo del cáncer cervical especialmente en poblaciones y comunidades vulnerables a esta enfermedad en el mundo desarrollado y subdesarrollado.<sup>46</sup> Aunque es cara, el LBC es una alternativa en ausencia de la infraestructura apropiada para hacer frotis convencional bien hecho. Otras razones por el cual el LBC ha proliferado incluyen las fuerzas comerciales que llevan directamente a los pacientes y los médicos<sup>50</sup> junto con algunos beneficios en lidiar con un espécimen relativamente menor definido en portaobjetos para los citotecnólogos-patólogos.

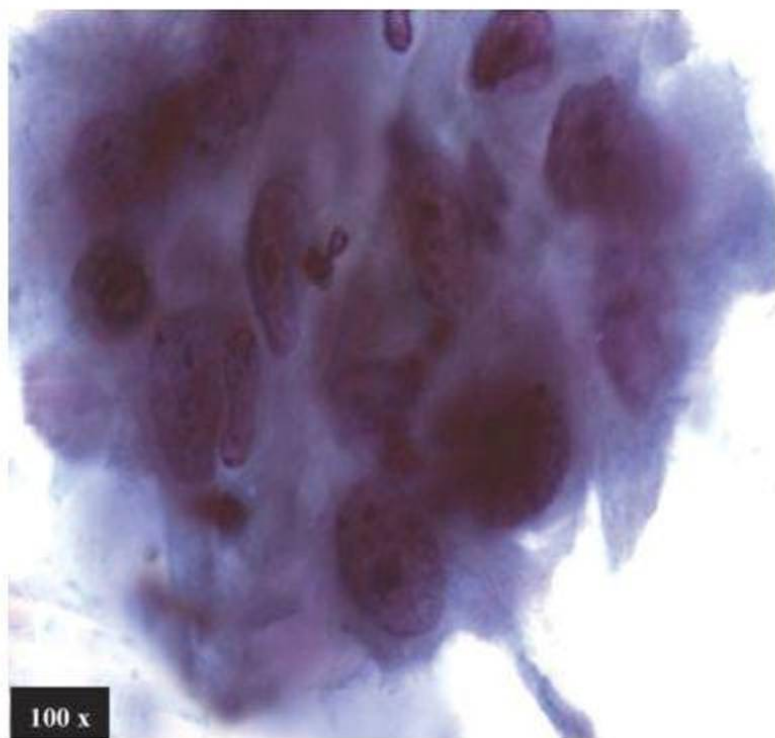
Esto se ha debido principalmente por los beneficios percibidos basados en los estudios aislados<sup>47</sup> que reporta una sensibilidad aumentada en la citología cervical en comparación con la citología convencional. Sin embargo, revisiones de estudios bien realizados que incluyen un artículo que analiza 56 estudios primarios comparando la citología

Tabla 18.1: Patrones Citomorfológicos del Espectro ASC-H\*

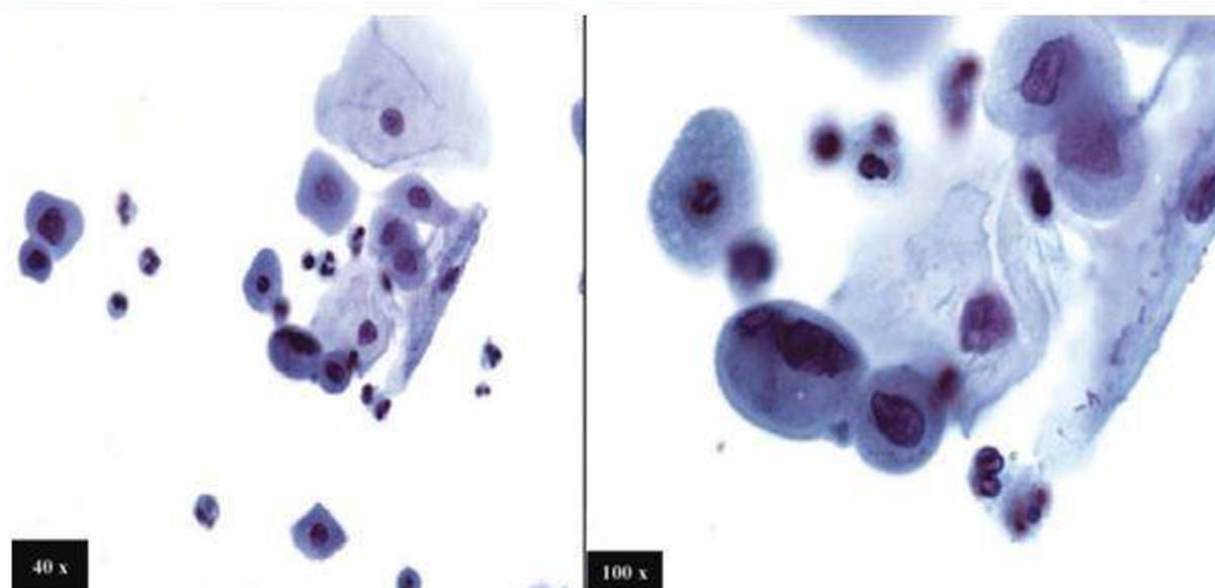
Patrón de biopsia	Espectro ASC-H	Representación esquemática
Reactivo	1. En forma de MGH (Ver Fig. 18-1)	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Núcleo oscuro</li> <li>- Cromatina borrosa</li> <li>- Nucleolo</li> <li>- Normoblastos en forma de apoptosis</li> <li>- Confinado al área del núcleo</li> </ul>
	2. En forma de reparación (Ver Fig. 18-2)	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plumeros cohesivos</li> <li>- Polaridad retenida (patrón en forma de pez)</li> <li>- Nucleolo prominente</li> <li>- Relación N/C baja</li> </ul>
	3A. Atrofia de células individuales (Ver Fig. 18-3A)	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Células individuales dispersas</li> <li>- Citoplasma azul abundante</li> <li>- Cromatina abierta</li> <li>- Con o sin nucleolo</li> </ul>
	3B. Atrofia HCG de grupo de células parabasales (Ver Fig. 18-3 B)	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- HCG de células parabasales</li> <li>- Núcleo oscuro pequeño</li> <li>- Citoplasma variable</li> </ul>
Indeterminado	4. ASC-H:NOS (Ver Fig. 18-4)	- Patrón no específico por sospecha de HSIL que no corresponde con cualquier nota en esta tabla
LSIL	5. Cianófilo pequeña atípica paraqueratósica (Ver Fig. 18-5)	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- HCG de células paraqueratósicas pequeñas</li> <li>- Márgenes de células anguladas agudas vs. bordes de células periféricas redondas en la periferia de sincitio HSIL</li> <li>- Coilocitos pequeños</li> <li>- relación N/C relativamente alta</li> <li>- Cromatina puede estar borrosa</li> </ul>
HSIL	6A. HSIL- sincitio (Ver Fig. 18-6 A)	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupos de células atípicas sin bordes celulares distintivos</li> <li>- Célula simple focal- apoptosis con distribución al azar</li> <li>- Núcleos hiper cromáticos sin prominencia nuclear</li> <li>- Cromatina gruesa a fina</li> </ul>
	6B. Célula simple HSIL (Ver Fig. 18-6 B)	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Células individuales dispersas</li> <li>- Relación N/C alta</li> <li>- Núcleos hiper cromáticos sin núcleos</li> <li>- Grosor de la cromatina</li> </ul>



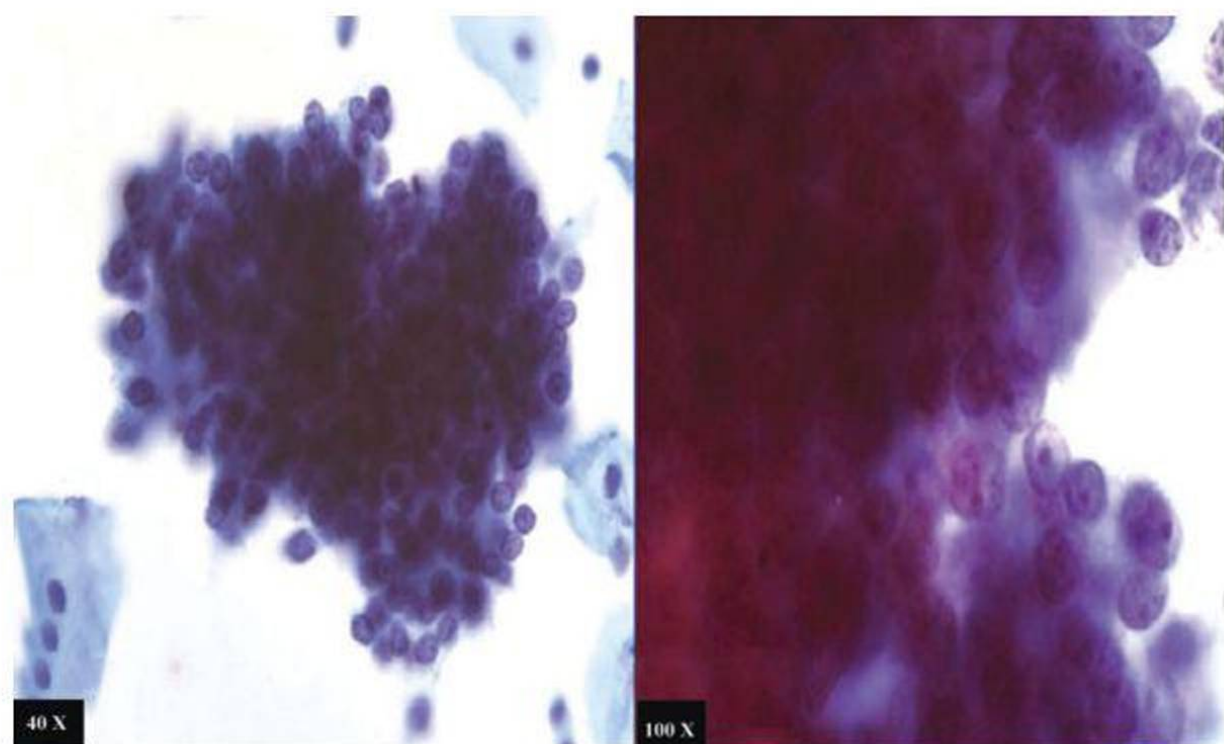
**Figura 18.1: Patrones en formas MGH.** Grupo de células metastásicas inmaduras atípicas en forma de tablero de ajedrez con núcleo oscuro que demuestra una cromatina con un nucléolo pequeño. Apoptosis normoblástica confinada al área del núcleo (tinción de Papanicolaou convencional de un frotis cervical).



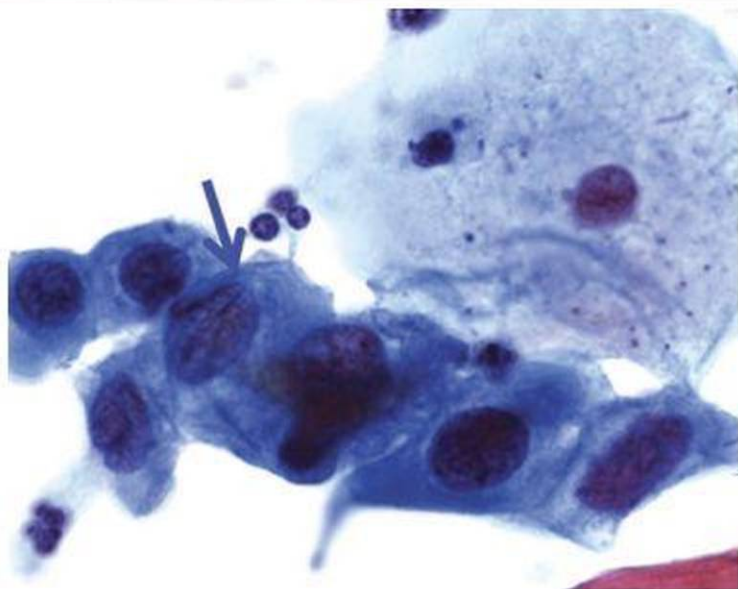
**Figura 18.2: Patrones en forma de reparación.** Racimos de células con una relación baja nuclear sobre citoplasma y una polaridad mantenida. Los nucléolos están presentes en algunos núcleos. (Papanicolaou stained SurePath™ prep) (modificado por: Chivukula and Shidham. CytoJournal 2006, 3:14).



**Figura 18.3A:** Atrofias de células sencillas. Células individuales regadas con citoplasma azul abundante que muestran un núcleo hiper cromático con cromatina abierta.



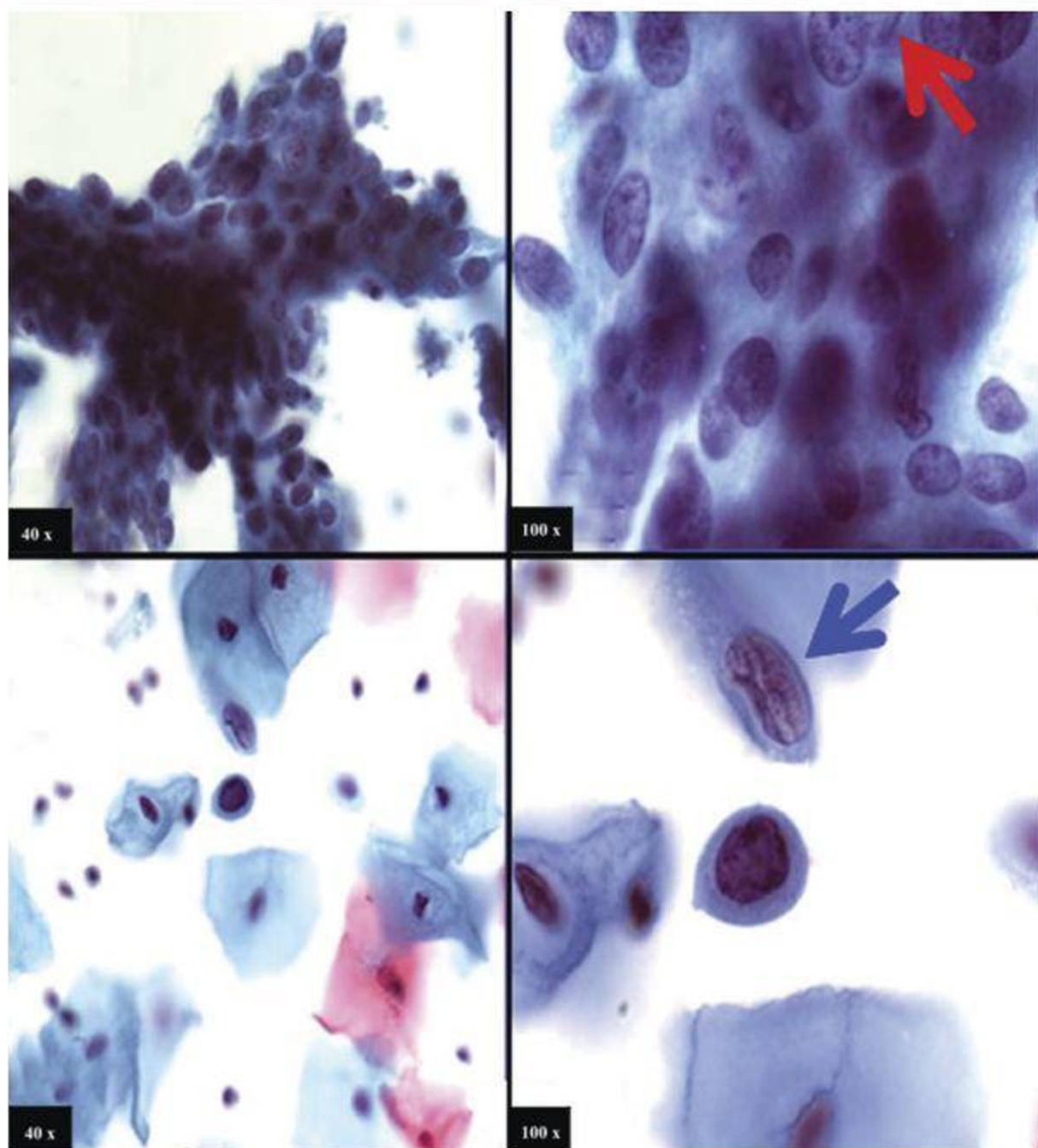
**Figura 18.3B:** Atrofia en forma de células parabasales de HCG. Grupo cohesivo de células para basales con núcleos oscuros, pequeños, agrupados y súper impuestos como citoplasma escaso variable (Papanicolaou stained SurePath™ prep) (modificado por: Chivukula and Shidham. CytoJournal 2006, 3:14).



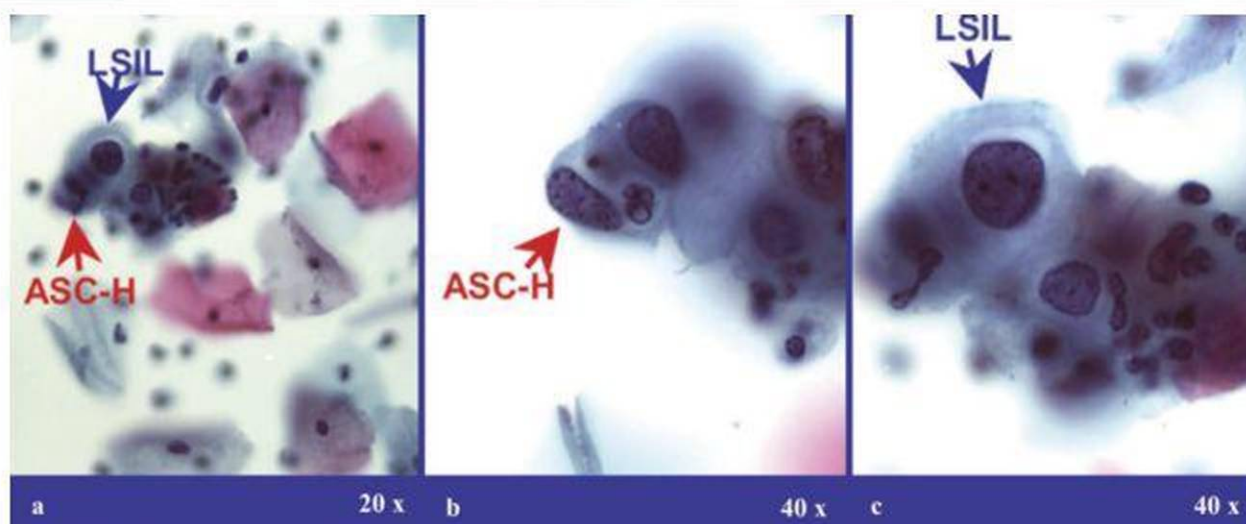
**Figura 18.4:** ASC-H: NOS. Grupo cohesivo de células metastásicas inmaduras atípicas. La cromatina en algunas células (flecha) es sospechosa de HSIL. (Papanicolaou stained SurePath™ prep).



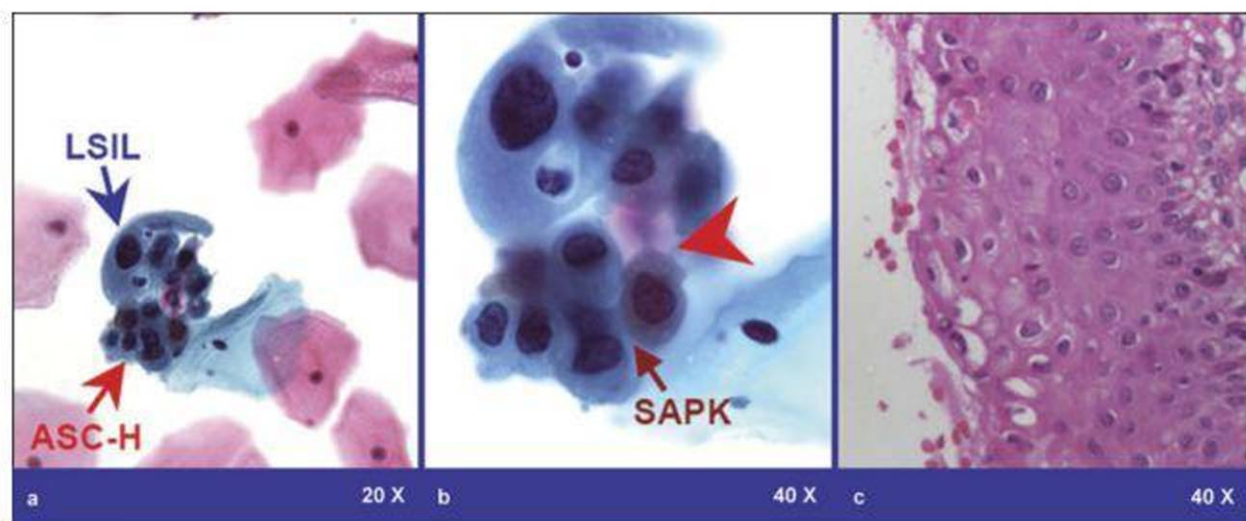
**Figura 18.5:** Cianófilos de pequeñas células atípicas paraqueratóticas (SAPK). Grupos cohesivos paraqueratóticos, células relativamente pequeñas con una angulación de células con márgenes agudos (en comparación con bordes periféricos redondos de las células en la periferia del sincitio HSIL) con pequeños collicitos ocasionales (cabeza de flecha). El parecido relativamente alto de la relación nuclear / citoplasmática, imparte un parecido superficial con HSIL de alto grado, especialmente en la preparación de SurePath citología en medio líquido, debido a teñir cianófilo frecuente a estos grupos. La cromatina en algunas células es borrosa. (Papanicolaou stained SurePath™ prep)



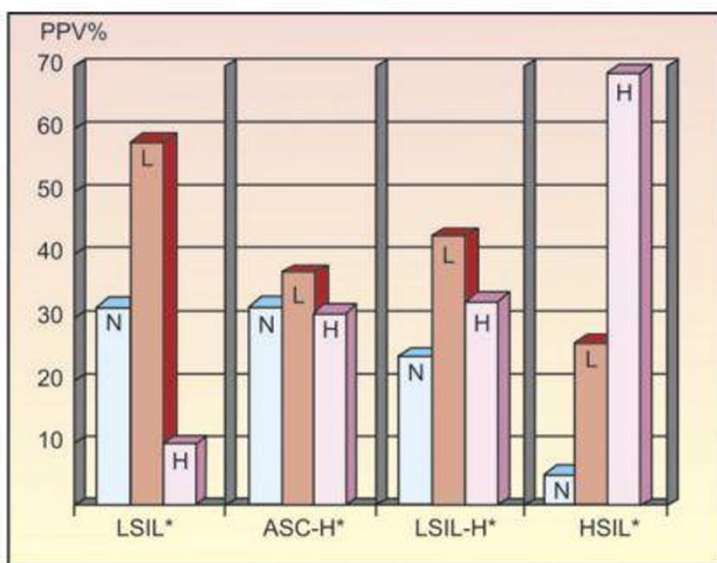
**Figura 18.6A y B:** **A) HSIL-sincitio-** Grupos hiper cromáticos de células atípicas sin bordes celulares distintivos. Núcleo hiper cromático sin prominencia nuclear que muestra cromatina. Sin embargo, ocasionalmente el núcleo (flecha) muestra cromocentros prominentes que asemejan el nucléolo, disminuyendo la probabilidad del factor a favor de HSIL. La celular focal individual aptptosis con distribución al azar de cuerpos apoptóticos puede favorecer HSIL. **(B) HSIL- células individuales.** Células independientes con relación N/C y núcleo hiper cromático con cromatina gruesa con o sin nucléolo (flecha). Sin embargo algunas células eran escasas y la cromatina estaba borrosa. (Papanicolaou stained SurePath™ prep) (modificado por: Chivukula and Shidham, CytoJournal 2006, 3:14).



**Figura 18.7: LSIL-H.** Frotis cervical con LSIL inequívoco (a y c) pero con algunos grupos de células consistentes con ASC-H (a y b). Las células tienen una alta relación nuclear/citoplásmica con bordes celulares curvos redondos (b). A 20x (a) la célula ASC-H es difícil de focalizar debido al componente tridimensional en la citología líquido base (a-c). (Papanicolaou stained SurePath™ prep) (Modificado por: Chivukula and Shidham. *CytoJournal* 2007, 4:7).



**Figura 18.8: LSIL-H con ASC-H (pequeñas células cianofílicas paraqueratóicas).** Frotis cervical (a,b) muestra células LSIL inequívocas. Se observa LSIL rara (a y b) junto con algunos grupos consistentes con interpretación equivocada como ASC-H. La biopsia señaló (c) efecto virus papiloma humano citopático. Pequeñas células cianofílicas (azul-verde) paraqueratóicas (SAPK) con células teñidas de eosinofilia citoplásmica. (a-b Papanicolaou stained SurePath™ prep, c- HE stained cervical biopsy section) (Modified from: Shidham et al. *CytoJournal* 2007, 4:7).



**Figura 18.9:** Comparación de patrones de resultados de biopsia (N,L,H) con diferentes interpretaciones citopatológicas. LSIL-H es una categoría con LSIL y ASC-H pero con un patrón de biopsia HSIL. Comparado con las interpretaciones LSIL; LSIL-H y ASC-H mostró una asociación aumentada con un alto grado de displasia en la biopsia. Comparado con LSIL y ASC-H, la incidencia de resultados de biopsia negativa fue menor con LSIL-H. Comparado al grupo HSIL, LSIL-H tuvo mayor incidencia de resultados negativos. LSIL-H tuvo mayor asociación con lesión de bajo grado que ASC-H. (N, biopsia negativa; L, HPV o CIN 1 en biopsia; H, CIN2 y más en biopsia) (From: Shidham et al. *CytoJournal* 2007, 4:7).

de base líquida relativa a la citología convencional<sup>49</sup> concluye que *no hay evidencias que la citología de base líquida redujo la proporción de especímenes no satisfactorio, o detectó lesiones de mayor alto grado en estudios de alta calidad, que la citología convencional*. Similar conclusión fue reportada después una revisión sistemática y un análisis meta de 126 reportes de 109 estudios.<sup>50,51</sup>

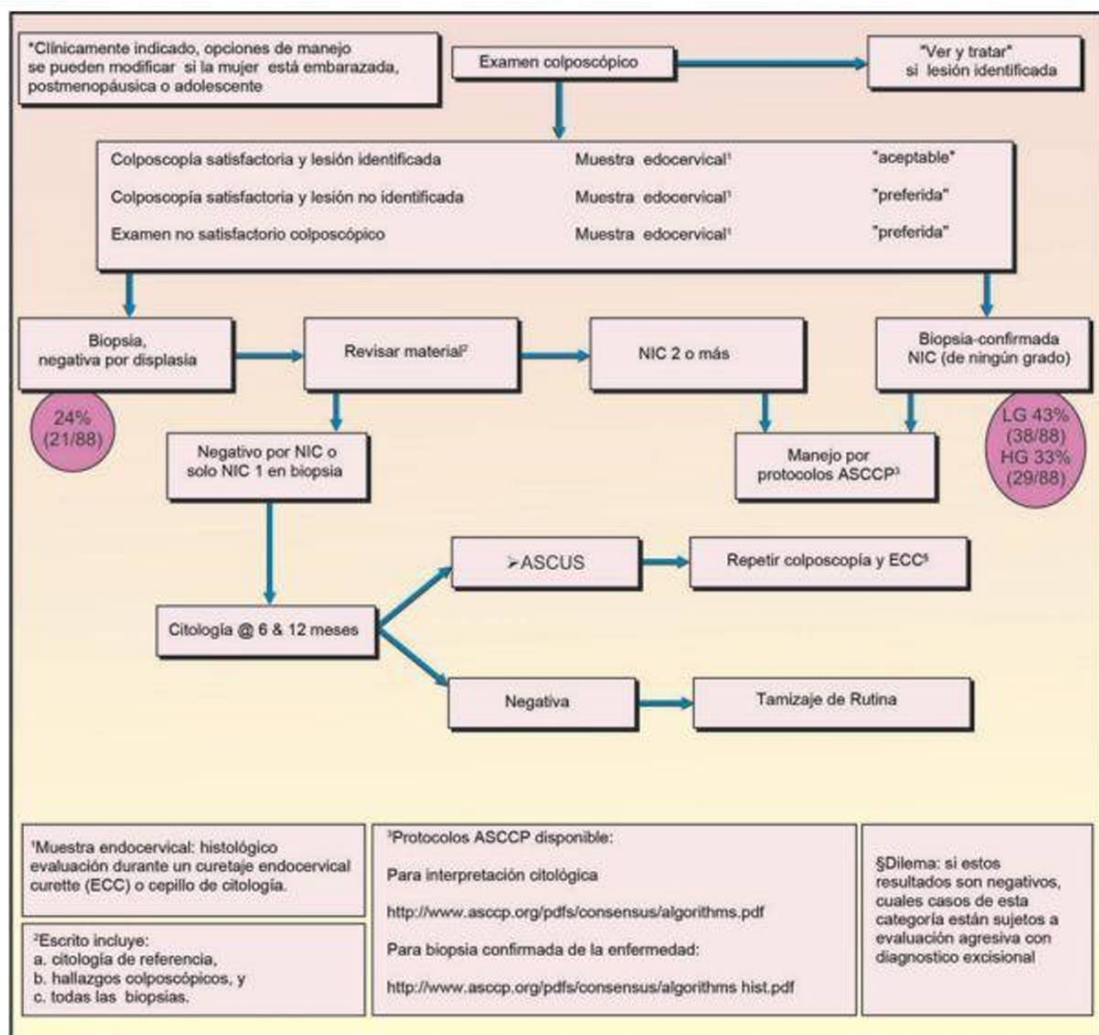
En resumen, aunque el LBC está disponible como una alternativa gustosa con pocos beneficios los frotis convencionales bien preparados y bien procesados han sido los más económicos y efectivos en el monitoreo del cáncer cervical como herramientas.<sup>46, 48-51</sup> Deben continuarse los esfuerzos para obtener unos frotis cervicales de citología convencionales buenos para que sea lo obvio para escoger sobre un LBC costoso y debatible para que alivie el componente costoso para un programa de monitoreo de cáncer cervical.

#### Papel de la Prueba VPH en el Monitoreo de Cáncer Cervical

La prueba VPH ha sido esencialmente evaluada en las pruebas de ALTS como complemento en el manejo de la cito-

logía cervical equivoca con la interpretación ASCUS.<sup>52,53</sup> Sin embargo, comenzaba una mala comunicación sorprendente sin una evidencia significativa que sugiera que sea la prueba primaria de monitoreo en el cáncer cervical, especialmente en fórmulas de cáncer cervical.<sup>54</sup> Resultados de algunos estudios apoyaron el uso de la prueba VPH como la prueba de monitoreo primaria con citología reservada para las mujeres que tuvieron un VPH positivo. Sin embargo recomendaron proyectos para demostración más grande para la evaluación completa de tal estrategia.<sup>55</sup>

En contraste la citología cervical ha demostrado tener un papel efectivo en la tasa de muerte de cáncer cervical disminuyendo en la mayor parte del mundo que ejecutan el programa de monitoreo de citología cervical efectiva.<sup>56</sup> Además es una alternativa muy económica comparada con la prueba VPH propuesta como prueba primaria de monitoreo. La tasa de muerte de cáncer cervical en Estados Unidos ha decaído del 74% entre 1955 y 1992. El crédito primario de esta reducción primaria se le ha atribuido al uso aumentado de la prueba de Pap el cual puede detectar el cáncer temprano en su etapa más curable. Cualquier manipulación para interrumpir el tiempo demostrado en el



**Figura 18.10:** Manejo algoritmo sugestivo en mujeres con LSIL-H.\* §Procedimiento diagnóstico- Muestra de la zona de transformación y canal endocervical para evaluación histológica con conización laser, excisión en asa electroquirúrgica (LEEP) y conización en asa electroquirúrgica. (From: Shidham et al. *CytoJournal* 2007, 4:7).

papel de la citología cervical incorporando una estrategia pobremente diseñada puede alterar el curso negativamente e irónicamente pueden pagar vidas innecesarias.

La prueba VPH como prueba de tamizaje primario no es sólo menor costo efectivo, sino que no se adecúa por sí misma en la presencia de cáncer relacionado a las lesiones cervicales. Tales lesiones pueden ser detectadas solamente por pruebas morfológicas tales como la citología y la biopsia. Aunque ambos enfoques tienen algunas limitaciones debido a los artefactos del muestreo y a las interpretacio-

nes ambos son al momento el mejor impedimento para las muertes de cáncer cervical. En comparación con la prueba VPH que es altamente no específicas con una alta proporción de positividad en muchas comunidades.<sup>57-59</sup> Además las pruebas VPH negativas no descartan la posibilidad de lesiones relacionadas con cáncer cervical,<sup>60</sup> que sólo puede ser detectadas por la aplicación periódica de pruebas morfológicas. La citología cervical regular, especialmente con frotis convencionales bien realizados es la alternativa más efectiva y económica para el programa de tamizaje de

cáncer cervical,<sup>61-63</sup> con aplicación prudente de pruebas auxiliares tales como la prueba de VPH<sup>52,53</sup> u otras pruebas adicionales introducidas en el futuro.

## REFERENCIAS

- Shidham VB, Rao RN, Machhi J, Chavan A. Microglandular hyperplasia has a cytomorphological spectrum overlapping with Atypical Squamous Cells- cannot exclude High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (ASC-H). *Diagnostic Cytopathology* 2004;30:57-61.
- Chivukula M, Shidham V. ASC-H in Pap test- definitive categorization of cytomorphological spectrum. *CytoJournal* 2006, 3:14 doi:10.1186/1742-6413-3-14 Free full text is available at: <http://www.cytojournal.com/content/3/1/14> PDF at: <http://www.cytojournal.com/content/pdf/1742-6413-3-14.pdf>
- Chivukula M, Austin RM, Shidham VB. Evaluation and significance of hyperchromatic crowded groups (HCG) in liquid-based paps. *CytoJournal* 2007;4:2 (22 January, 2007) doi:10.1186/1742-6413-4-2 Free full text is available at: <http://www.cytojournal.com/content/4/1/2> PDF at: <http://www.cytojournal.com/content/pdf/1742-6413-4-2.pdf>
- Kumar N, Parameswaran L, Cafaro A, Basir Z, Behmaram B, Chavan AR, Shidham VB. A Subset of ASC-H is Associated with HPV Results in Biopsy. *Cancer Cytopathology* 2005;105(Issue 5- Supl):181-182, Abstract no. 108.
- Kotov P, Shidham VB. Atypical parakeratosis in SurePath™ (Autocyte) preparation: A pitfall leading to HSIL or ASC-H misinterpretation. *Cancer Cytopathology* 2006;108(Issue 5- Supl):359, Abstract no. 22.
- Duggan MA, Akbari M, Magliocco AM. Atypical immature cervical metaplasia: immunoprofiling and longitudinal outcome. *Hum Pathol*. 2006 Nov;37(11):1473-81.
- Shidham VB, Kumar N, Narayan R, Brotzman GL. Should LSIL with ASC-H (LSIL-H) in cervical smears be an independent category? A study on SurePath™ specimens with review of literature. *CytoJournal* 2007;4:7. Free full text is available at: <http://www.cytojournal.com/content/4/1/7>. PDF at: <http://www.cytojournal.com/content/pdf/1742-6413-4-7.pdf>
- Nasser SM, Cibas ES, Crum CP, Faquin WC. The significance of the Papanicolaou smear diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer (Cancer Cytopathol)*. 2003; 99: 272-6.
- Kir G, Cetiner H, Gurbuz A, Karateke A. Reporting of LSIL with ASC-H on cervicovaginal smears: is it a valid category to predict cases with HSIL follow-up? *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:462-4.
- Kumar N, Parameswaran L, Cafaro A, Basir Z, Behmaram B, Chavan AR, Shidham VB. LSIL with ASC-H in Cervical Smears- Should it be an Independent Category for Proper Management and QA Statistics? *Cancer Cytopathology* 2005;105(Issue 5- Supl):181, Abstract no. 107.
- McGrath CM, Kurtis JD, Yu GH. Evaluation of mild-to-moderate dysplasia on cervical-endocervical (Pap) smear: a subgroup of patients who bridge LSIL and HSIL. *Diagn Cytopathol* 2000;23:245-8.
- Booth CN M-WR, Salhadar A, Weirick J, Wojcik EM. Is LSIL, cannot exclude HSIL (LGHSIL) a valid Pap test interpretation [abstract]? *Mod Pathol* 2005; 18: 61A.
- Elsheikh TM, Kirkpatrick JL, Wu HH. The significance of "low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion" as a distinct squamous abnormality category in Papanicolaou tests. *Cancer Cytopathology* 2006;108(5):277-81.
- Underwood D, Prok A, Booth C, Brainard J, Longwen. Clinical outcomes of patients with a cytologic interpretation of "LSIL cannot exclude HSIL (LSIL-H)" in Pap test: A retrospective follow-up study. *Cancer Cytopathol* 2006;108;378, Abstract# 61.
- O'Brien D, Brainard J, Chen L, Prok A, Booth C. Impact of the ThinPrep imaging system on the frequency of LSIL, cannot exclude HSIL: Correlation of HPV and follow-up data. *Cancer Cytopathol* 2006;108;383, Abstract# 71.
- DiFurio M, Mailhot T, Nauscheutz K. Comparison of the clinical significance of the Papanicolaou test interpretations LSIL cannot rule out HSIL and ASC-H. *Cancer Cytopathol* 2005;105;351, Abstract# 46.
- Jain R, Pedigo MA, Powers CN, Frable WJ. Significance of reporting "LSIL-H" on cervical cytologic specimens. *Cancer Cytopathol* 2005;105;355, Abstract# 55.
- Chivukula M, Kajdacsy-Balla A, Shidham VB. Evaluation of hyperchromatic groups (HCG) in cervical smears: Experience with liquid based cytology (AutoCyte® PREP) smears. Eurogin 2003 Congress, VBCE-EUROGIN 2003 - Catherine CABOTIN 33, rue de l'Abbé Grout - 75015 Paris - France (April 13-16, 2003)- Oral contribution in SS 24 called "Innovation in Cytopathology".
- Owens CL, Moats DR, Burroughs FH, Gustafson KS. "Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion" is a distinct cytologic category: histologic outcomes and HPV prevalence. *Am J Clin Pathol* 2007;128(3):398-403.
- Power P, Gregoire J, Duggan M, Nation J. Low-grade pap smears containing occasional high-grade cells as a predictor of high-grade dysplasia. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(10): 884-7.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
- Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes. New York: Springer-Verlag; 2004.

23. Nayar R, Solomon D. Second edition of 'The Bethesda System for reporting cervical cytology' - atlas, website, and Bethesda interobserver reproducibility project. *Cytojournal* 2004;1(1):4. Free full text is available at: <http://www.cytojournal.com/content/1/1/4>
24. Chivukula M, Shidham VB. Cytomorphological evaluation of ASC-H in liquid based (AutoCyte Prep®) cervical smears with reference to results of HPV testing and cervical biopsies. XV International Congress of Cytology, Santiago, Chile 11-14 April 2004.
25. Kotov P, Parameswaran L, Parisi JA, Chivukula M, Cafaro A, Fuentes M, Shidham VB. Application of p16<sup>INK4a</sup> Immunostaining for Definitive Interpretation of ASC-H in Liquid Based Cervical Cytology Smears with SurePath®. *Modern Pathology* 2005; 18(Supplement 1):1a-358a. Abstract no. 306.
26. Wright TC Jr., Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-9.
27. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(1):295-304. Review.
28. Wentzensen N, Bergeron C, Cas F, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Triage of women with ASCUS and LSIL cytology: use of qualitative assessment of p16INK4a positive cells to identify patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 2006; [Epub ahead of print]
29. Wentzensen N, Hampf M, Herkert M, Reichert A, Trunk MJ, Poremba C, et al. Identification of high-grade cervical dysplasia by the detection of p16INK4a in cell lysates obtained from cervical samples. *Cancer* 2006;107(9):2307-13.
30. Kalof AN, Cooper K. p16INK4a immunoreactivity: surrogate marker of high-risk HPV and high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Adv Anat Pathol* 2006;13(4):190-4. Review.
31. Akpolat I, Smith DA, Ramzy I, Chirala M, Mody DR. The utility of p16INK4a and Ki-67 staining on cell blocks prepared from residual thin-layer cervicovaginal material. *Cancer* 2004;102(3):142-9.
32. Kotov P, Parameswaran L, Parisi JA, Chivukula M, Cafaro A, Fuentes M, Shidham VB. P16<sup>INK4a</sup> Immunostaining of Liquid Based Cervical Cytology Smears with SurePath®- Comparison of Two Antibodies. *Modern Pathology* 2005;18(Suppl 1):1a-358a. Abstract no. 305.
33. Queiroz C, Silva TC, Alves VA, Villa LL, Costa MC, Travassos AG, et al. Comparative study of the expression of cellular cycle proteins in cervical intraepithelial lesions. *Pathol Res Pract* 2006;202(10):731-7.
34. Shroyer KR, Homer P, Heinz D, Singh M. Validation of a novel immunocytochemical assay for topoisomerase II-alpha and minichromosome maintenance protein 2 expression in cervical cytology. *Cancer*. 2006 Oct 25;108(5):324-30.
35. Kelly D, Kincaid E, Fansler Z, Rosenthal DL, Clark DP. Detection of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions from cytologic samples using a novel immunocytochemical assay (ProEx C). *Cancer* 2006;108(6):494-500.
36. Guo M, Gong Y, Deavers M, Silva EG, Jan YJ, Cogdell DE, et al. Evaluation of a commercialized in situ hybridization assay for detecting human papillomavirus DNA in tissue specimens from patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *J Clin Microbiol* 2008;46(1):274-80.
37. Algeciras-Schimmich A, Policht F, Sitailo S, Song M, Morrison L, Sokolova I. Evaluation of quantity and staining pattern of human papillomavirus (HPV)-infected epithelial cells in thin-layer cervical specimens using optimized HPV-CARD assay. *Cancer* 2007;111(5):330-8.
38. Gravitt PE, van Doorn LJ, Quint W, Schiffman M, Hildesheim A, Glass AG, et al. Human papillomavirus (HPV) genotyping using paired exfoliated cervicovaginal cells and paraffin-embedded tissues to highlight difficulties in attributing HPV types to specific lesions. *J Clin Microbiol* 2007;45(10):3245-50.
39. Gu Y, Wu SL, Meyer JL, Hancock WS, Burg LJ, Linder J, Hanlon DW, Karger BL. Proteomic analysis of high-grade dysplastic cervical cells obtained from ThinPrep slides using laser capture microdissection and mass spectrometry. *J Proteome Res* 2007;6(11):4256-68.
40. Lee KA, Kang JW, Shim JH, Kho CW, Park SG, Lee HG, et al. Protein profiling and identification of modulators regulated by human papillomavirus 16 E7 oncogene in HaCaT keratinocytes by proteomics. *Gynecol Oncol* 2005;99(1):142-52.
41. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S90-7.
42. Ault KA. Long-term efficacy of human papillomavirus vaccination. *Gynecol Oncol* 2007;107(2 Suppl):S27-30. Review.
43. Cohen J. Public health. High hopes and dilemmas for a cervical cancer vaccine. *Science* 2005;308(5722):618-21.
44. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. Gynecologic Cancer Advisory Group, Garcia F. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):7-28. Review.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Early Release* 2007;56 (March 12, 2007):1-24. Available at: [http://www.rho.org/files/CDC\\_MMWR\\_56\\_2007.pdf](http://www.rho.org/files/CDC_MMWR_56_2007.pdf). Long term archival: <http://www.webcitation.org/5V9mNpDYu>
46. Sawaya GF, Sox HC. Trials That Matter: Liquid-Based Cervical Cytology: Disadvantages Seem to Outweigh Advantages (Editorial). *Annals of Internal Medicine* 2007;147(9):668-9.
47. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Rådberg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program: a prospective randomized study. *Cancer* 2007;111(5):285-91.

48. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335(7609): 28.
49. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006;367(9505):122-32. Review.
50. Sawaya GF. "Evidence-based medicine versus liquid-based cytology". *Obstet Gynecol* 2008;111:2-3.
51. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:167-77.
52. Stoler MH, Castle PE, Solomon D, Schiffman M. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. *Am J Clin Pathol* 2007;127(3):335-7.
53. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287(16):2120-9. Review.
54. Claire Cain Miller. The Cancer That Shouldn't Be 01.28.08, 12:00 AM ET <http://www.forbes.com/healthcare/forbes/2008/0128/060.html>. Long term archival: <http://www.webcitation.org/5V9n9Q7Cq>
55. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-1101.
56. American Cancer Society. Detailed Guide: Cervical Cancer. What Are the Key Statistics About Cervical Cancer? [http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_4\\_1X\\_What\\_are\\_the\\_key\\_statistics\\_for\\_cervical\\_cancer\\_8.asp](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1X_What_are_the_key_statistics_for_cervical_cancer_8.asp) Long term archival: <http://www.webcitation.org/5V9qsCPUr>
57. Schiffman M, Khan MJ, Solomon D, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, et al. ALTS Group. A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(2):147-50.
58. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297(8):813-9.
59. Bardin A, Vaccarella S, Clifford GM, Lissowska J, Rekosz M, Bobkiewicz P, et al. Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Warsaw, Poland. *Eur J Cancer* 2008; [Epub ahead of print]
60. Bewtra C, Xie Q, Soundararajan S, Gatalica Z, Hatcher L. Genital human papillomavirus testing by in situ hybridization in liquid atypical cytologic materials and follow-up biopsies. *Acta Cytol* 2005;49(2):127-31.
61. Testimony on Cervical Cancer by Nancy C. Lee, M.D. Associate Director for Science, National Center for Chronic Disease and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services, Before the House Committee on Commerce, Subcommittee on Health and Environment, March 16, 1999 <http://www.hhs.gov/asl/testify/t990316b.html> Long term archival: <http://www.webcitation.org/5V9rbEflh>
62. ACOG NEWS RELEASE, May 4, 2004. Revised Cervical Cancer Screening Guidelines Require Reeducation of Women and Physicians [http://www.acog.org/from\\_home/publications/press\\_releases/nr05-04-04-1.cfm](http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr05-04-04-1.cfm) Long term archival: <http://www.webcitation.org/5V9sPErHt>
63. Cervical Cancer Screening Guidelines <http://www.cdc.gov/std/hpv/ScreeningTables.pdf> Long term archival: <http://www.webcitation.org/5V9sMnzdN>



C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

19

**Adenocarcinoma del  
Cérvix- un Tema  
Emergente**

**Antoni Basta, Pawel Basta**

## INCIDENCIA Y MORFOGENESIS

Las lesiones pre malignas y malignas glandulares del cérvix uterino son relativamente raras comparadas con carcinomas de células escamosas cervicales. De acuerdo a la literatura en esta materia donde la información está gruesamente diversificada, los adenocarcinomas son de un 5 al 30% de todas las malignidades que involucran el cérvix.<sup>1-4</sup> Las observaciones a largo plazo de numerosos autores<sup>5-7</sup> indican un crecimiento constante en los porcentajes de casos de adenocarcinomas de cérvix uterino. Los estudios epidemiológicos llevados a cabo en Suecia<sup>5</sup> demostraron que la incidencia del adenocarcinoma cervical aumentó de 1.59/100000 en 1950 a 2.36/100000 por año en los años 90 en el último siglo. Algunos investigadores asocian este incremento con un aumento del porcentaje de las mujeres que toman contraceptivos hormonales orales. Este método de control de la natalidad se supone facilita la hiperplasia microglandular que se cree es un precursor del adenocarcinoma cervical.<sup>8-10</sup>

Hay autores que son de la opinión que no hay incremento en el número absoluto de los casos de adenocarcinoma cervical, sino que se ve un crecimiento indirecto en los números asociados con una tasa de detectabilidad disminuidas de los carcinomas de las células escamosas invasivas del cérvix uterino debido a que los estudios de monitoreo están siendo más utilizados mundialmente.<sup>5, 7, 11, 12</sup>

Las observaciones epidemiológicas y clínicas de numerosos investigadores<sup>4-7, 13, 14</sup> señalan un constante crecimiento de la incidencia del adenocarcinoma en el número general de cáncer cervical. Los estudios epidemiológicos llevados a cabo en 25 países de América, Europa y Asia demostraron un crecimiento sostenido del porcentaje de los casos de adenocarcinoma del 4.6% en 1961 al 11.4% en 1991.<sup>15</sup>

La edad promedio de mujeres con adenocarcinoma cervical es mayor por varios años que el promedio de edad de mujeres con carcinomas de células escamosas del cérvix (Tabla. 19.1).

**Tabla 19.1: Comparación de la edad promedio (X) de mujeres con adenocarcinoma y carcinoma de célula escamosa del cérvix uterino**

Grado de la lesión	Tipo histológico	
	Carcinoma de célula escamosa (X)	Adenocarcinoma (X)
Ca in situ	31.8	38.4
Carcinoma Invasivo	44.9	54.5

La etiopatogénesis del carcinoma de células escamosas del cérvix uterino es muy bien conocida. Por otro lado, la información de la etiopatogénesis del adenocarcinoma cervical aún es muy poca. La mencionada sucesión entre la incidencia de adenocarcinoma y la contracepción hormonal fue encontrada no aceptable por numerosos autores. Ellos propusieron un contra argumento de que la contracepción hormonal oral es utilizada por millones de mujeres, y el adenocarcinoma es una enfermedad rara relativamente cuando es comparada a este vasto número de usuarios de "la píldora". Sin negar completamente el efecto del contraceptivo oral como un factor de riesgo independiente en el crecimiento glandular anormal en el cuello uterino, debemos decir que es un límite para otros factores que se requieren para que las lesiones se desarrollen.

Es comúnmente aceptado que tal factor es representado por la IVPH, especialmente cuando el VPH 18 es el agente involucrado.<sup>16-18</sup> Algunos informes mencionan que los adenocarcinomas también se pueden desarrollar en mujeres en que la vida fetal fue expuesta a etilbestrol, (un estrógeno sintético preparado que es tomado por las mujeres embarazadas).<sup>10, 19</sup>

Basado en sus observaciones Kiisibach Ah<sup>20</sup> declaró que en la incidencia aumentada en el adenocarcinoma y detección del carcinoma no escamoso, las tasas en las mujeres embarazadas sugieren que el desarrollo del adenocarcinoma cervical fue afectado por la relación embarazo – estimulación hormonal.

En morfogénesis de carcinoma de células escamosas del cuello uterino, las células de reserva juegan un papel importante porque son sensitivas a los patógenos exógenos y factores carcinogénicos endógenos, especialmente cuando aquellos factores están activos cuando las células de reserva están en etapa proliferativa, por ejemplo antes del inicio de la fase de diferenciación y maduración del epitelio metaplásico en epitelio escamoso normal.<sup>21-23</sup> Desafortunadamente, la morfogénesis del adenocarcinoma coli uteri no ha sido explicado. Las células de reserva constituyen una fuente común para el epitelio estratificado y glandular. Por ende los factores carcinogénicos (estímulos) pueden iniciar una transformación maligna en el epitelio metaplásico en el carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma, siendo esta la razón de que el carcinoma *in situ* y adenocarcinoma *in situ*, pueden tener un origen común en las células de reserva que tienen una transformación anormal. La prueba para tal curso se ha encontrado en la ocurrencia del adenocarcinoma y NIC 3 lado a lado, o más raramente

Tabla 19.2: Asociación de AIS y NIC3

Alejo	88.8%
Burgardt	90%
Duggan	26%
Maier Morris	43%
Nielsen	52.3%
Saigo	24%

mezclado dentro del mismo foco del cuello uterino o por el adenocarcinoma escamoso del cuello uterino.<sup>18, 20, 21, 24, 25</sup>

Cristopher et al<sup>26</sup> cree que un estímulo carcinogénico que actúa sobre el epitelio glandular fuera de la fase de metaplasia puede causar proliferación anormal y desarrollo del adenocarcinoma cervical.

### LESIONES GLANDULARES PRECANCEROSAS DEL CUELLO UTERINO –TERMINOLOGÍA

Se conoce que el carcinoma de células escamosas del cuello uterino se desarrolla progresivamente a través de etapas, iniciando por etapas precancerosas, a través de un carcinoma preinvasivo, llamado neoplasia intraepitelial cervical grado 1, 2 y 3; solo en casos excepcionales el desarrollo es monofásico.

Debemos resumir entonces que similarmente en el proceso de morfogénesis del adenocarcinoma cervical hay una etapa precancerosa, carcinoma preinvasivo (adenocarcinoma *in situ* – AIS) y adenocarcinoma invasivo. Un intento para determinar la etapa precancerosa de un tipo glandular del carcinoma cervical utilizando la técnica morfométrica, fue realizado por Van Run et al.<sup>27</sup> La Sociedad Internacional de Patólogos Ginecólogos distinguieron la displasia glandular cervical (CGD) así como la llamada hiperplasia atípica, y una lesión más avanzada como adenocarcinoma *in situ*. Además agregaron una categoría de atipia glandular que incluía lesiones glandulares atípicas asociadas con inflamación o radioterapia pasada. La terminología es utilizada comúnmente en USA mientras que en Gran Bretaña el término neoplasia intraepitelial glandular cervical (CGIN) es popular. Las lesiones CGIN son divididas en dos grupos, neoplasia intraepitelial glandular cervical de bajo grado y neoplasia intraepitelial glandular cervical de alto grado. En esta clasificación, el LCGIN corresponde a lesiones CGD (EGD), mientras que el HCGIN es equivalente a AIS.<sup>7</sup>

Solo un pequeño porcentaje de casos de CGIN encontrados dentro del campo glandular del exocérvix, en la

mayoría de los pacientes, la lesión está ubicada endocervicalmente en la proximidad cercana al orificio externo del canal y en la vecindad de la zona de transformación. En algún porcentaje de casos, las lesiones son multifocales. De acuerdo a Coperson,<sup>28</sup> AIS es detectado 12 veces más raramente que los adenocarcinomas invasivos, que prueba que los problemas diagnósticos se encuentran en estas lesiones. Las características morfológicas del CGIN<sup>7</sup> incluyen atipia nuclear y macronucleosis hiper cromática, pérdida de polaridad, actividad mitótica aumentada, mitosis atípica, cuerpos apoptóticos presentes-especialmente HCGIN, y un borde delineado entre la lesión y el epitelio normal. Las lesiones son usualmente concomitantes con NIC. Son similares en LCGIN y HCGIN pero de menor intensidad que LCGIN. Aunque las lesiones escamoepiteliales involucran el cérvix uterino, el NIC 1 y NIC 2 son detectados con mayor frecuencia que el NIC 3- lo cual es entendible en vista del hecho de que un gran porcentaje de NIC 1 y 2 regresan espontáneamente, LCGIN es detectado menos comúnmente comparado con HCGIN. No hay una evidencia conclusiva que el LCGIN sea un precursor de HCGIN o que el HCGIN sea un precursor del adenocarcinoma invasivo, aunque la ocurrencia concomitante observada de ACI y adenocarcinoma invasivo sugieren tal asociación.

### ADENOCARCINOMA INVASIVO TEMPRANO

Los parámetros del carcinoma de células escamosas invasivas tempranas del cuello uterino están definidos, similarmente como la dependencia entre la presencia de células metastásicas en los nódulos linfáticos y la profundidad e invasión en la lesión primaria. Por otro lado, no hay una opinión común de la profundidad de invasión máxima en el adenocarcinoma invasivo temprano – y es de 2,3 ó 5 mm. Algunos autores creen que formas de invasión temprana de adenocarcinoma, determinan el volumen de la lesión; similarmente como en el caso de las células escamosas, el volumen de la lesión adenocarcinomatosa, no debe exceder de 500 mm<sup>3</sup>. Debe ser enfatizado que un diagnóstico morfológico de adenocarcinoma invasivo temprano es mucho más difícil comparado con un carcinoma de células escamosas, y en aproximadamente 15% de los casos un patólogo no es capaz de determinar si la lesión representa un adenocarcinoma invasivo temprano o si es un adenocarcinoma *in situ*. Sin embargo, la progresión del adenocarcinoma y el porcentaje de metástasis en los nódulos linfáticos requieren mayor investigación y observación clínica. Basados en los análisis del carcinoma de células escamosas y

adenocarcinoma en casi 1,300 mujeres quirúrgicas, Rahed JC et al<sup>28</sup> demostraron metástasis de nódulos linfáticos que ocurrieron dos veces con mayor frecuencia en el adenocarcinoma comparado con carcinoma de células escamosas. Por otro lado, información adquirida en numerosos centros, demostraron que en una invasión temprana de adenocarcinoma con invasión con una profundidad de hasta 5 mm, la participación del nódulo linfático metastático era visto en 5% de los casos, como un porcentaje similar de pacientes con carcinoma de células escamosas invasivas tempranas.<sup>7</sup>

### ADENOCARCINOMA INVASIVO

Adenocarcinoma invasivum cervicis uteri puede aparecer macroscópicamente visible exofítico (polipoide o papilar) o lesiones endofíticas; mientras esté situado endocervicalmente, el cérvix está dilatado y tiene una forma de barril. En algunos casos, el adenocarcinoma se ve concomitantemente con NIC o carcinomas de células escamosas, las lesiones situadas en proximidad o entremezcladas con el adenocarcinoma. La clasificación histológica desarrollada por WHO se presenta en la Tabla 19.3.

Entre los adenocarcinoma, la forma más común es el adenocarcinoma mucinoso. La lesión puede estar dividida en 3 subtipos, i.e. (1) tipo endocervical, caracterizado por la presencia de células similares a las células endocervicales mucosas, (2) tipo intestino, que contiene células que asemejan las células intestinales y (3) algunos autores enu-

Tabla 19.3: Clasificación WHO de adenocarcinoma cervical<sup>39</sup>

#### I. Adenocarcinoma

1. Adenocarcinoma mucinoso
  - a. Tipo Endocervical
  - b. Tipo Intestinal Endometrioid adenocarcinoma
2. Adenocarcinoma de célula clara
3. Adenocarcinoma Seroso
4. Adenocarcinoma Mesonefrico

#### II. Otros tumores epiteliales

1. Carcinoma Adenosquamoso
2. Carcinoma de célula vidriosa
3. Carcinoma de Adenoide quístico
4. Carcinoma de Adenoide basal
5. Tumor de Carcinoido
6. Carcinoma de célula pequeña
7. Carcinoma No diferenciado

meran el tipo sello (Figura 19.1), que contiene células en forma de sellos. Esta es una forma rara de carcinoma y en la mayoría de los casos, es un componente adicional en los tipos endocervicales o intestinales.

La segunda forma más común de adenocarcinoma es el adenocarcinoma endometriode. La lesión despliega las propiedades morfológicas similares a aquellas características del carcinoma endometrial de la cavidad uterina. Para diferenciar entre esta forma de adenocarcinoma y el adenocarcinoma endocervical, la prueba de mucina es utilizada. Las células columnares del adenocarcinoma usualmente

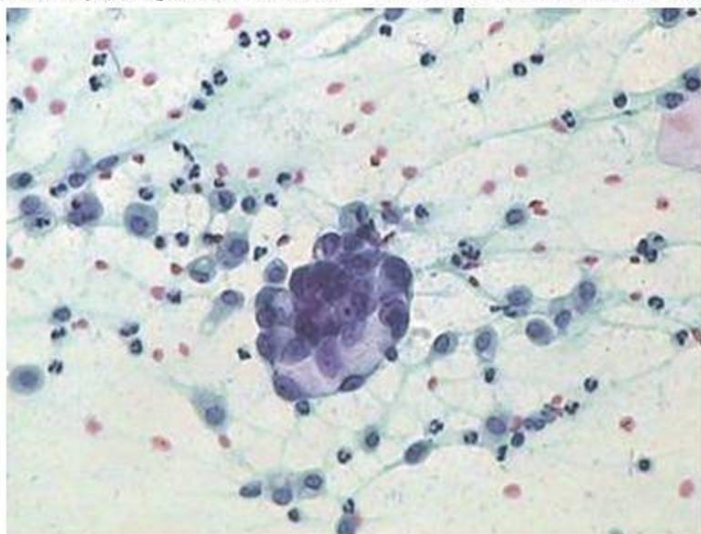


Figura 19.1: Frotis citológico de adenocarcinoma. Células sello típicas de adenocarcinoma.

contienen cantidades variables de moco en su citoplasma supranuclear. El moco puede estar presente en los espacios intracelulares y en el lumen de una glándula (PAS positivo). Por otro lado, las células normales del endometrio y del carcinoma endometrial son PAS negativa, aunque las células de carcinoma endometrial aislados pueden contener trazas de cantidades de mucina. Además las determinaciones del antígeno CEA es útil en diferenciar entre estos dos tipos de carcinomas, así como la hiperplasia microglandular, y el tipo endocervical del adenocarcinoma. El antígeno CEA está ausente en el carcinoma endometrial y en la hiperplasia microglandular, contrarios al tipo endocervical del adenocarcinoma, donde está representado por un alto porcentaje de casos.<sup>14,32</sup> En el cérvix uterino, también vemos uno secundario, i.e. adenocarcinoma endometriode metastásico.

### Adenocarcinoma Maligno

La clasificación WHO recomienda que el adenocarcinoma maligno sea referido como Adenocarcinoma de Desviación Mínima (MDC por sus siglas en inglés).<sup>33,34</sup> Este es raramente diagnosticado por malignidad y difícil de diferenciar de los tumores cervicales pseudomalignos. La característica de estos tumores es un incremento en el número de glándulas situadas más profundamente que en el nivel más bajo de las glándulas cervicales normales, lo que corresponde a la invasión de la lesión. El tratamiento es

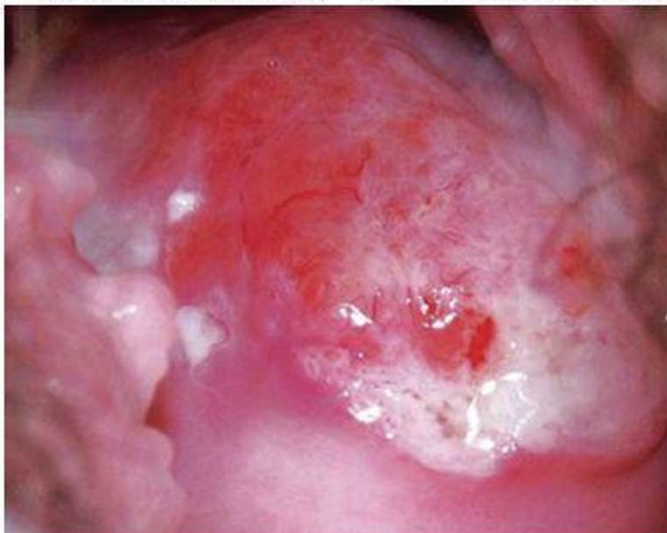
idéntico como en los casos de adenocarcinoma clásico del cérvix uterino.

### Adenocarcinoma Villoglandular Papilar

Este es un adenocarcinoma bien diferenciado, más observado en mujeres jóvenes. Macroscópicamente puede aparecer como un pólipo o un papiloma. Microscópicamente las verrugas se ramifican en otras más pequeñas y forman una estructura que se asemeja a un árbol bronquial. Las verrugas penetran en el estroma, presentando una invasión. El tumor tiene poco potencial maligno y es caracterizado por infiltraciones locales. En vista del hecho de que se desarrolla predominantemente en mujeres jóvenes, se realizan procedimientos quirúrgicos con éxito de los órganos reproductores ahorradores, tales como la colonización (Figura 19.2).

### Carcinomas de Células Claras

Microscópicamente los carcinomas cervicales de células claras se presentan como elongados, lesiones nodulares y úlceras de puntillero pequeña. En ocasiones tales lesiones están situadas debajo de la membrana mucosa e invisible aún en colposcopia. Las células de carcinomas de células claras tienen un citoplasma escaso y un gran núcleo lo que microscópicamente aparece como si el núcleo estuviese protruido en el lumen de los tubos glandulares. El pronóstico es moderadamente bueno. Aproximadamente 64% de



**Figura 19.2:** Imagen colposcópica después de prueba ácida del cérvix. Superficie dispareja, isletas glandulares, focos de transparencia secundaria, tubos endoteliales. Histológicamente – carcinoma vello glandular.

las pacientes tratadas para este tipo de carcinoma sobreviven más de cinco años.<sup>35</sup>

### Carcinoma Seroso

Extrañamente encontrado en el cérvix uterino, el carcinoma seroso asemeja cánceres serosos de los ovarios o endometrio. En vista de este alto grado de expansión en la mayoría de los casos se detecta como una lesión de etapa alta. Sin embargo, el pronóstico en la etapa I de carcinoma seroso del cérvix uterino no es diferente de cualquier otra forma de adenocarcinoma cervical.<sup>36</sup>

### Carcinoma Mesonéfrico

Es una rara forma de adenocarcinoma cervical que se origina de las crestas mesonéfricas residuales. Penetran profundamente en el estroma, formando estructuras tubulares. Células cuboidales se arreglan en una capa simple que son caracterizados por un citoplasma granular, que es algo más oscuro que el citoplasma en las células de carcinomas de células claras. Una relación puede ser clasificada cuando surge de los ductos mesonéfricos residuales del cérvix uterino si está situada en capas más profundas de la pared cervical lateral y no involucran la membrana mucosa del canal cervical. Otros factores que disciernen es que no hay exposición previa al dietiltibestrol (DES).

### Otros Tumores Epiteliales

Este grupo incluye carcinomas adenoescamoso, carcinomas de células vídriosas, carcinomas cístico adenoide, epitelioma adenoide basal, así como tumores neuroendocrinos del cérvix.

### Carcinoma Adenoescamoso

Tipo más común de este grupo es el carcinoma no escamoso - una forma pobremente diferenciada del carcinoma adenoescamoso. La lesión demuestra la diferenciación simultánea hacia estructuras glandulares y escamoepiteliales. Debe ser diferenciado del carcinoma endometriode con el de focos escamoepiteliales, i.e. y sin atipia. Cada uno de estos cánceres, tanto adenomatosos y escamoepiteliales, pueden aparecer en lesiones preinvasivas e invasivas. En este carcinomas tanto lo adenomatosos y escamoepiteliales los componentes son pobremente diferenciados: las células glandulares contienen pequeñas cantidades de moco en el citoplasma y dentro de las glándulas, mientras que las células escamosas están pobremente querati-

nizadas. El pronóstico es relativamente pobre - una tasa de sobrevivencia de cinco años en menos del 40% de los pacientes.

### Carcinoma de Células Vídriosas

El carcinoma de células vídriosas es un adenocarcinoma pobremente diferenciado. Sus células están caracterizadas por su citoplasma abundante con una estructura granular o microgranular. Las preparaciones histológicas demuestran que poseen membrana celular y un gran nucleolo. La lesión se desarrolla como un crecimiento exofítico, pero puede estar profundamente infiltrado en el cérvix. Usualmente el estroma demuestra reacciones inflamatorias. El régimen de tratamiento es el mismo que el utilizado en el adenocarcinoma típico de coli uteri y el pronóstico es pobre.

### Carcinoma Adenoide Cístico

El carcinoma adenoide cístico puede tener una forma de un pólipo sangrante o un tumor ulcerado exofítico. Dentro del tumor, uno puede observar lesiones escamoepiteliales con áreas de adenocarcinoma, carcinoma de células basales y carcinomas de células pequeñas. El manejo terapéutico es el mismo que en el adenocarcinoma coli uteri.

### Epitelioma Adenoide Basal

El epitelioma adenoide basal está caracterizado por la presencia de racimos y bandas de pequeñas células ovales que asemejan las células basales y parabasales de la piel. En mujeres mayores, la lesión está limitada al cérvix uterino. Hasta recientemente el carcinoma era clasificado como un carcinoma adenoma basal con bajo potencial maligno. Las observaciones clínicas recientes indican su carácter benigno.

### Tumores Neuroendocrinos del Cérvix

Los tumores neuroendocrinos del cérvix constituyen un grupo de tumores heterogéneos, de los cuales numerosos tipos demuestran una diferenciación neuroendocrina. El grupo incluye un carcinoide típico, carcinoide atípico, carcinomas neuroendocrinos células largas o grandes y carcinomas de células pequeñas.<sup>33</sup> Los **carcinoides típicos** se encuentran raramente dentro del cérvix uterino. Son lesiones bien delineadas y similares a carcinoides que se desarrollan en otra parte del cuerpo. Se caracterizan por una actividad mitótica baja (1 - 2 figuras mitóticas), y

están asociadas con un buen pronóstico. Por otro lado el **carcinoide atípico** se caracteriza por una atipia nuclear aumentada comparada con las formas típicas. Su actividad mitótica aumenta de 2 a 10 figuras, y el carcinoma es más agresivo. Los **carcinomas neuroendócrinos de células grandes** son macroscópicamente vacíos de apariencia característica. Microscópicamente las células de estos carcinomas son mayores que la de las células carcinoides y asemejan células neuroendócrinas. Los carcinomas neuroendócrinos de células grandes son altamente agresivos y aún en pacientes en etapas tempranas de la enfermedad una histerectomía radical se recomienda seguida de quimioterapia. Sin embargo la mayoría los casos hay una recaída y por ello el pronóstico es pobre.

Recientemente, los **carcinomas de células pequeñas** han sido caracterizados como una forma de carcinoma de células escamosas. Microscópicamente se asemejan a carcinomas de células en forma de avena del pulmón. Hoy en día la lesiones tratadas como una entidad patológica y clínica. Se caracteriza por una actividad mitótica muy alta y en la mayoría de los casos involucra espacio perivascular. Puede estar acompañada por signos endocrinos y paraendocrinos tales como hipoglicemia, síndrome de Cushing. El desarrollo clínico es poco favorable.<sup>33</sup>

En todos los casos cuando una lesión cervical no llena los criterios que describen los tipos antes mencionados, WHO recomienda el diagnóstico de un carcinoma no diferenciados.<sup>30</sup>

### **MANEJO DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO EN EL ADENOCARCINOMA DEL CÉRVIX UTERINO**

Otra modificación en la clasificación de los frotis citológicos bajo el sistema Bethesda fue introducida en el 2001; incluyó una clasificación de las anomalías epiteliales glandulares malignas. La ayuda de la modificación fue la de introducir categorías para el epitelio glandular anormal que puede tomar en cuenta el origen de las anomalías (endocervical o endometrial).

Para definir anomalías glandulares, se introdujo el término "célula glandular atípica" (AGC por sus siglas en inglés). La clasificación de células glandulares anormales del cérvix uterino de acuerdo al sistema Bethesda introducida en el 2001<sup>37,38</sup> está en la Tabla 19.4.

Los expertos que desarrollaron la clasificación Bethesda ofrecieron el criterio para formar la fundación para la clasificación de los frotis que contienen células glandulares anormales.<sup>37,38</sup>

**Tabla 19.4: Anomalías de célula glandular**

*Atípica:*

- células endocervicales (de no estar especificado - NOS, o especificado en comentarios)
- células endometriales (de no estar especificado - NOS, o especificado en comentarios)
- células glandulares (de no estar especificado - NOS, o especificado en comentarios)

*Atípica:*

- células endocervicales, favorecen neoplasia
- células glandulares, favorecen neoplasia

*Adenocarcinoma endocervical in situ:*

- endocervical
- endometrial
- extrauterino
- de no estar especificado - NOS

### **Células Endocervicales Atípicas**

#### *Células Endocervicales Atípicas (NOS)*

**Criterio**

- Las células ocurren en páginas y tiras con cierta aglomeración celular y una sobre imposición nuclear.
- El alargamiento nuclear, hasta tres a cinco veces el área normal del núcleo endocervical normal, puede ser visto.
- Alguna variación en el tamaño nuclear y en la forma está presente.
- Una leve hiperromasia es evidente.
- El nucleóide puede estar presente.
- Figuras mitóticas son raras.
- El citoplasma puede ser moderadamente abundante, pero la relación nuclear-citoplasmática (N/C) esta incrementada.
- Los bordes celulares distintivos están frecuentemente discernibles.

#### *Células Endocervicales Atípicas, Favor Neoplásico*

**Criterio**

- Las células anormales ocurren en páginas o tiras, con agrupamiento y sobre imposición nuclear.
- Los grupos de células raras pueden verse en forma de rosetas o de plumas.
- Los núcleos son alargados con cierto punto de hiperromasia
- Se puede ver mitosis ocasionalmente
- La relación nuclear/citoplasmática está incrementada, la cantidad de citoplasma está disminuido y los bordes celulares pueden estar mal definidos.

*Células Endometriales Atípicas***Criterio**

- Las células ocurren en pequeños grupos, usualmente de 5 a 10 células por grupo.
- Los núcleos están ligeramente alargados comparados a las células endometriales normales.
- Se puede ver una hiper cromasia leve.
- Pueden haber presentes nucleolos pequeños.
- Citoplasma escaso que está ocasionalmente vacuolado.
- Bordes celulares mal definidos.

*Adenocarcinoma Cervical in situ (AIS)***Criterio**

- Las células ocurren en páginas, rosetas y agrupaciones con una sobreimposición y hacinamiento nuclear, pérdida del patrón en forma de nido de abejas. Las células anormales sencillas son no comunes.
- Algunas células demuestran una apariencia columnar definidas.
- Racimos celulares tienen un arreglo nuclear empalzado con etiquetas citoplásmicas y núcleos que se protruyen desde la periferia (“en forma de pluma”).
- Los núcleos están agrandados o alargados, de diferentes tamaños, oval y estratificados.
- Hiper cromasia nuclear y dispersa.
- Los nucleolos están usualmente incóspicuos.
- Cuerpos apoptóticos y mitosis son comunes.
- Las relaciones nuclear/citoplásmica están incrementadas; la cantidad de citoplasma así como la mucina está disminuida.
- El fondo está típicamente limpio (no hay diatesis tumoral ni debris inflamatorio).
- Células escamosas anormales pueden estar presentes si hay una lesión escamosa coexistente.
- Un diagnóstico citológico de un adenocarcinoma endocervical in situ posee grandes problemas y debe ser establecido con suficientes números de criterios. Los autores de la clasificación Bethesda sugieren que en caso dudoso uno debe diagnosticar la presencia de células glandulares atípicas.

*Adenocarcinoma Endocervical***Criterios**

- Células anormales abundantes, típicamente con configuración columnar.
- Células sencillas, páginas bidimensionales, o agrupaciones tridimensionales agregado sincitiales.

- Núcleos pleomórficos agrandados con distribución de cromatina irregular, depuración de paracromatina e irregularidades en la membrana nuclear.
- Pueden estar presentes micronucleolos.
- El citoplasma está usualmente vacuadas.
- Diatesis de tumor necrótico se puede observar

*Adenocarcinoma Endometrial***Criterios**

- Células típicas ocurren sencillas o en pequeñas agrupaciones apretadas.
- En tumores bien diferenciados los núcleos pueden estar ligeramente alargados comparados a células endometriales no neoplásicas, haciéndose más grandes con el grado incrementado del tumor.
- Variación en el tamaño nuclear y la pérdida de polaridad nuclear.
- Hiper cromasia moderada en el núcleo en núcleo, distribución de cromatina irregular y depuración de paracromatina particularmente en tumores de alto grado.
- De pequeños a nucleolos prominentes, los nucleolos se hacen más grandes con al aumentar el grado del tumor, una diatesis tumoral finamente granular o forma de agua está presente.

Para mantener las recomendaciones de los autores en la clasificación de los frotis citológicos de acuerdo al sistema Bethesda, el diagnóstico de adenocarcinoma endocervical invasivo puede ser establecido en casos con diatesis tumoral, distribución de cromatina irregular con aclaramiento nuclear característico y la presencia de macronucleolos.

De acuerdo con los autores de la clasificación de frotis citológico Bethesda, el diagnóstico de células glandulares atípicas (AGC) se debe determinar si las células constituyen unas células endometriales o endocervicales atípicas. En casos que tal determinación del origen de las células no sea posible el término “glandular” debe ser utilizado.

La exactitud del manejo citodiagnóstico o en otras palabras su concordancia con los resultados de histología en NIC y carcinomas de células escamosas es por arriba del 80 al 92% sin embargo los especialistas relativamente comparten la opinión que en las células glandulares atípicas y en el adenocarcinoma, la exactitud del citodiagnóstico es mucho menor llegando del 55 al 80%.<sup>13, 38, 39</sup> Este es asociado con dificultades en obtener material apropiado del canal cervical en vista de los procesos que dañan las células exfoliadas en el canal. También se pueden encontrar problemas en diferenciación entre carcinomas de células

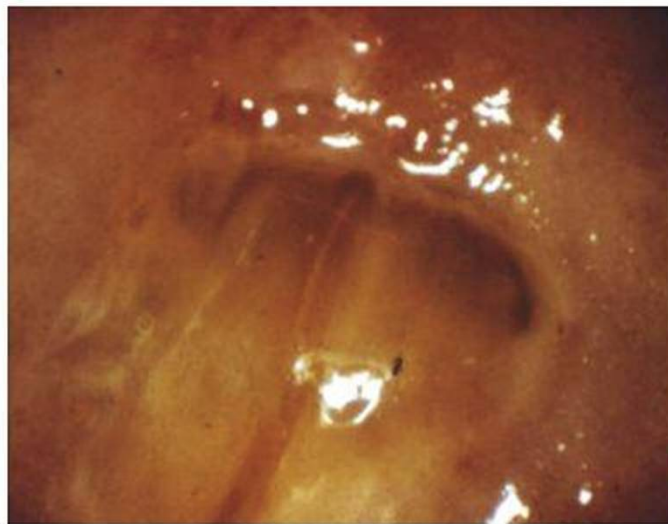
escamosas sin queratinización y adenocarcinoma. Además en las células glandulares atípicas concomitantes, adenocarcinoma y NIC así como carcinoma celular escamoso un citólogo usualmente diagnóstica NIC o carcinomas de células escamosas.

### **PAPEL DEL COLPOSCOPIO EN LA DETECCIÓN DE CÉLULA GLANDULAR ATIPICA Y ADENOCARCINOMA**

La importancia del colposcopio en la detección de NIC y carcinoma cervical invasivo es cuestionado. Las imágenes características colposcópicas permiten para la sospecha de la presencia de NIC I, NIC II, NIC III carcinoma invasivo temprano e invasivo total. Desafortunadamente, el papel de la Colposcopia en la detección de lesiones glandulares atípicas y el adenocarcinoma del cérvix uterino aún no están claras. La literatura ofrece un pequeño número de información bien documentada en imágenes colposcópicas y los efectos de las pruebas de ácido acético en casos de células glandulares atípicas (AGC por sus siglas en inglés) y adenocarcinoma (ACI por sus siglas en inglés). En sus descripciones de etapas tempranas de adenocarcinoma, Copelson et al.<sup>40</sup> reportó imágenes colposcópicas que asemejan papilomas que han sido blanqueados en consecuencia de la aplicación de ácido acético. Se debe enfatizar que tales imágenes colposcópicas también se pueden ver en la ectopia glandular típica. De acuerdo otros autores,<sup>13,28,41</sup> ninguna característica colposcópica se nota en el AGC y lesiones ACI.

Una evaluación colposcópica de las lesiones mencionadas anteriormente visualiza al epitelio columnar o la zona de transformación. Las células glandulares atípicas (AGC) y el adenocarcinoma *in situ* (ACI) están usualmente representadas por lesiones pequeñas situadas dentro de las glándulas localizadas por debajo de la superficie del epitelio columnar o zona de regeneración y no puede ser vista en una imagen colposcópica. Por ello las etapas pre invasivas o inclusive etapas con lesiones invasivas tempranas pueden desarrollarse en una forma oculta y ser visibles cuando llegan a la superficie epitelial.

En el adenocarcinoma concomitante y lesiones de carcinoma de células escamosas, la imagen colposcópica demuestra una transparencia epitelial desvanecida, o una zona de transformación atípica. Nuestra inhabilidad de seguir las lesiones glandulares invasivas tempranas por colposcopia también se pueden explicar por el hecho que la mayoría de estas lesiones están situadas endocervicalmente. Sin embargo como sabemos el gran número de lesiones glandulares endocervicales están situadas en el canal cervical cerca de la apertura externa. En tales casos la Colposcopia señala un epitelio blanqueado después de la prueba de ácido acético, la llamada "capa marginal",<sup>21</sup> que sugiere una patología en el canal cervical. También hay indicadores indirectos que señalan la presencia del carcinoma en el canal cervical y/o endometrio, tales como el moco purulento con bandas de sangre, que salen de la apertura externa (Figura 19.3).



**Figura 19.3:** Imagen de colposcopia – moco del cérvix del canal cervical con bandas de sangre. Histológicamente – adenocarcinoma endocervical.



**Figura 19.4:** Imagen de colposcopia – antes de la prueba de ácido acético, variante en vasos atípicos de transformación, petequias subepiteliales. Adenocarcinoma.

**Figura 19.5:** Imagen de colposcopia-mismo cérvix que Fig. 19.3 después de la prueba de ácido acético, disminución de transparencia secundaria distintiva, resto de ectopia en forma de uva. Histológicamente -Adenocarcinoma.



Solo en casos de adenocarcinoma moderado o más avanzado, cuando la lesiones visibles en el exocérnix o cerca de la apertura externa, la imagen colposcópica señala lesiones que pueden ser definidas como una variante de la zona de transformación atípica (Figuras 19.4 y 19.5). En pacientes con formas menos avanzadas de carcinoma, la pérdida de la transparencia epitelial se ve, junto con una superficie epitelial desnivelada y ordinaria, racimos ectópicos residuales y petequias subepiteliales. En lesiones en etapas más altas uno puede observar superficies epitelial trabecular con fisuras glandulares, focos de transparencia disminuida secundaria (Figuras 19.6 y 19.7) o

ulceración con un foco sangrante de proliferación epitelial (Figuras 19.8 y 19.9). Estas lesiones pueden estar acompañadas por anomalías vasculares.

En el carcinoma adenoescamoso, donde los componentes escamoepiteliales y glandulares están mezclados, la Colposcopia señala simultáneamente las papilas que asemejan un tejido de granulación o una forma atípicas de la zona transformación así como variantes de puntuación y mosaicismo, focos de pérdida secundaria marcada en la transparencia o zona de transformación atípicas (Figura 19. 10).



**Figura 19.6:** Imagen de colposcopia - cérvix después de la prueba de ácido acético- crecimiento exofítico, teñido blanco amarillento, disparejo, superficie papilar localmente, vasos atípicos. Adenocarcinoma.

**Figura 19.7:** Imagen de colposcopia - cérvix - crecimiento exofítico, superficie dispareja con focos de leucoplasia. Adenocarcinoma.

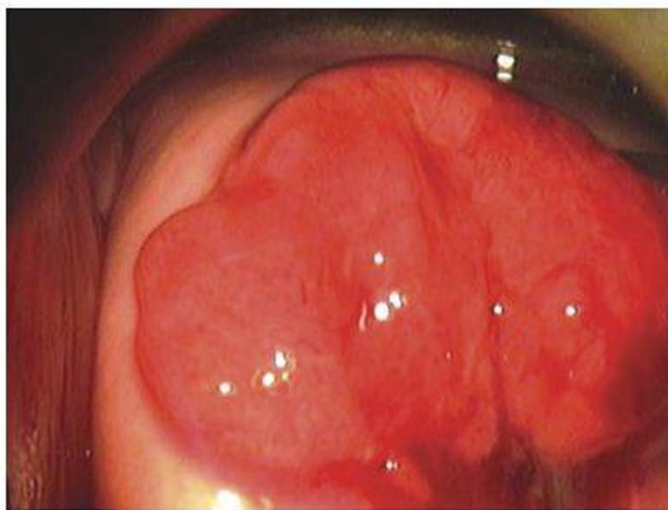


### **MANEJO EN LA SOSPECHA COLPOCÓPICA-CITOLÓGICA DE ANOMALÍAS EPITELIALES GLANDULARES EN EL CÉRVIX**

Basados en la clasificación de anomalías celulares epiteliales de Bethesda,<sup>37</sup> en casos cuando las células glandulares atípicas de tipo endocervical son encontradas en el frotis citológico la sociedad Americana de Colposcopia y Patología cervical (ASCCP) recomienda que los pacientes sean

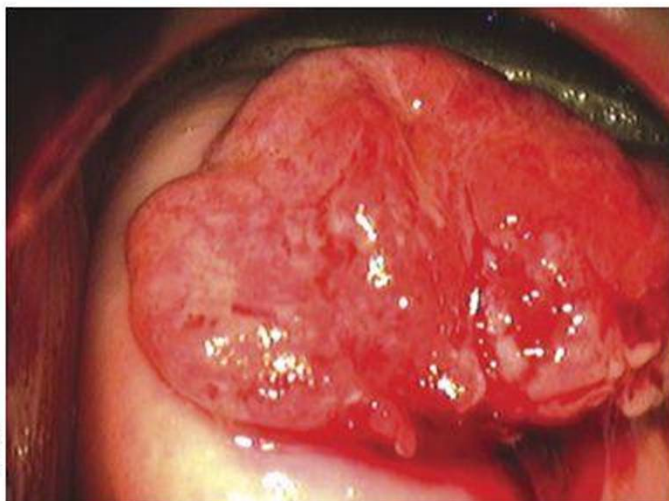
sujetos a una Colposcopia para detectar posibles anomalías que involucren el exocérnix y la apertura externa. En pacientes sangrantes, un curetaje del canal cervical debe ser realizado; mujeres por arriba de 35 años de edad también deben ser sujetas a una exploración del útero.

En la opinión de los autores, la citología Colposcopia e histología de secciones y materiales obtenidos en el curetaje del canal cervical y exploración del útero siempre



**Figura 19.8:** Imagen de colposcopia – cérvix antes de prueba de ácido acético-crecimiento exofítico. Histológicamente- Invasión glandular de carcinoma.

**Figura 19.9:** Imagen de colposcopia – mismo cérvix que fig. 19-7 después de prueba de ácido acético, disminución de foco de transparencia secundaria distintiva, Invasión glandular de carcinoma.



permiten establecer diagnósticos pre terapéuticos. De importancia particular es la excoeleación uterina en caso de carcinoma endometrial ya que ayuda a determinar la localización de la lesión ya sea en el endocérnix o en la cavidad uterina.

En el manejo terapéutico de lesiones glandulares no invasivas, numerosos autores dicen que la conización es un procedimiento requerido.<sup>20, 21, 43</sup>

La participación de las glándulas situadas dentro del canal cervical por células atípicas necesita la excisión de la lesión, con el segmento removido en forma de trapecio

más que cono. Este método permite una mejor oportunidad de remover todas las glándulas del canal cervical. La microcolpocervicoscopia utilizada en el manejo diagnóstico de lesiones situadas dentro del canal cervical facilita una mejor forma de identificar la localización de estas lesiones. Los materiales quirúrgicos obtenidos a través de la conización demuestran que si una lesión está más avanzada que lo pensado, el procedimiento debe ser extendido. Los autores son de la opinión que en tales casos la conización debe ser obligatoria en mujeres que desean tener hijos. Por otro lado las mujeres que han pasado la etapa de pro-



**Figura 19.10:** Imagen de colposcopia – después de prueba de ácido acético. Crecimiento exofítico, superficie papilar, parcialmente sólido. Histológicamente- Carcinoma adenoescamoso.

creación, cuando son diagnosticadas con adenocarcinoma in situ una simple histerectomía es la opción más segura. En lesiones más avanzadas, por ejemplo, en la etapa I y II A del adenocarcinoma, se recomienda una histerectomía radical seguida de terapia de radiación. Mientras se clasifica si la paciente es candidata para radioterapia, se debe tomar en cuenta el grado (G), aparte del tamaño del tumor, el involucramiento metastásico de los ganglios linfáticos y el tipo histológico.

En lesiones de mayor grado, el manejo terapéutico comienza con la radioterapia. Cuando hay que decidir entre una histerectomía radical y una radioterapia debemos tener en mente el hecho que los adenocarcinomas son menos sensitivos a la radiación que los carcinomas de células escamosas. Numerosos autores indican que la combinación de histerectomía radical y de radioterapia incrementa la tasa de supervivencia a cinco años.<sup>4,15,33</sup> En la mayoría de los casos los adenocarcinomas son detectados cuando su etapa es mayor que la comparada a los carcinomas de células escamosas lo que puede explicar el pobre pronóstico en el anterior. Además cuando comparamos los porcentajes de participación de los nódulos linfáticos metastásicos en el carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma en la misma etapa, el valor del porcentaje es significativamente más alto en los adenocarcinomas. Esto es por lo que las tasas de supervivencia de cinco años en adenocarcinoma empezando desde la etapa IB es menor que la comparada a los carcinomas de células escamosas.

## REFERENCIAS

1. Davis JR, Moon LR. Increased incidence of adenocarcinoma of uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1975;45:79.
2. Hurt G, Silverberg SG, Frable W, Belgrad R, Crooks LD Jr. Adenocarcinoma of the cervix: Histopathological and clinical features. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:304.
3. Vesterinen E, Forss M, Nieminen U. Increase of cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;39:49.
4. Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991;77:12.
5. Hemmink KL, Vaitinen P. Time trends in the incidence of cervical and other genital squamous cell carcinoma and adenocarcinomas in Sweden 1958-1996. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;11:64.
6. Eeifel P, Morris, Oswald M. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990;65:2507.
7. Mc Cluggage WG. Endocervical glandular lesions: controversial aspects and ancillary techniques. *J Clin Pathol* 2003;56:164.
8. Nicholas TM, Fidler HK. Microglandular hyperplasia in cervical cone biopsies taken for suspicious and positive cytology. *Am J Clin Pathol* 1971;56:424.
9. Erbstosser E, Nieder J, Adomat K. Adenokarzinome der Zervix uteri bei Patientinnen mit Einnahme hormonal Kontrazeptiva. *Zbl Gynök* 1987;111:736.
10. Dallenbach-Hellweg G. On the origin histological structure of adenocarcinoma of the endocervix in women under 50 years of age. *Path Res Pract* 1984;179:38.
11. Kleine W. Therapy and course adenocarcinoma of the uterine cervix. *The Cervix* 1986;4:198.
12. Reagen JW, Fu JS. The uterine cervix malignant glandular tumors. In: Silverberg SG (Ed). *Principles et Practice of Surgical Pathology*, New York-London 1998;2:1254.
13. Ueki M. Cervical adenocarcinoma: a colposcopic atlas. Ishiyaku EuroAmerica Inc. S. Louis-Tokyo 1984;3.
14. Pfeleiderer A. Adenokarzinon der Zervix uteri – Epidemiologie und Klinik. Kurzfassung. 8. Arbeitstagung "Zervixpathologie und Kolposkopie". Wiesbaden 1986;29.
15. Markowska J. *Oncology Gynecological*. Urban and Partner, Wroclaw 2002;412.
16. Basta A. The HPV infection significance in etiopathogenesis of cervical cancer. In: Markowska J (Ed). *Oncological Gynecology*. Urban and Partner, Wroclaw 2002;423.
17. Nielsen AL. Human papilloma virus type 16/18 in uterine cervical adenocarcinoma. *Cancer* 1990;65:2588.
18. Durand JC, Serra B, Validire P, Trophime D. Adenocarcinoma in situ of cervix. In: Monsonego J (Ed). *Papillomavirus in Human Pathology – Ares-Serono Symposia Publications*, 1995;381.
19. Burghardt E. *Colposcopy – Cervical Pathology* (2nd edn). Stuttgart – N.York 1991.
20. Qizilbash AH. In situ and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *AJ Clin Path* 1975;64:155.

21. Madej J. Kolposcopia. PZWL Warszawa, 1982.
22. Jordan J. Squamous metaplasia. In: Miniello G, Saraiya U (Eds). Color Atlas of Cytology and Colposcopy. CBS-Publisher, Delhi 1999;123.
23. Miniello G. Integrated Colposcopy and Phase Contrast Microscopy. In: Miniello G, Saraiya U (Eds). Color Atlas of Cytology and Colposcopy. CBS Publisher, Delhi 1999;22.
24. Burghardt E. Microinvasive carcinoma in gynecological pathology. Clin Obstet Gynaecol 1984;11:239.
25. Burgardt E. Adenocarcinoma in situ of the cervix. Eur J Gynaecol Oncol 1991;12:319.
26. Christopherson M, Nealon N, Gray LA. Noninvasive precursor lesion of adenocarcinoma and mixed adenosquamous carcinoma of the cervix uteri. Cancer 1979;44:975.
27. Van Roon E, Boon M, et al. The association between precancerous columnar and squamous lesion of the cervix: a morphometric study. Histopathology 1983;7:887.
28. Boulanger JC, Devoldere K. Adenocarcinoma in situ of the Cervix: Colposcopic patterns. In: Monsonego Ares Serono (Ed). Papillomavirus in Human Pathology. Symposia Publications 1995;371.
29. Rageth JC, Buff F, Reinisch E, Engeler V, Hochuli E. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Eur J Gynaecol Oncol 1990;6:465.
30. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg S, Williamson EJ. Histological typing of female genital tract tumors. World Health Organisation. International Histological Classification of Tumors (2nd edn), Springer Verlag, Berlin, 1994.
31. Fonoglio C, Crum C. Carcinoembryonic antigen in gynecologic patients. Immunohistological expression. Diagn Gynecol Obstet 1981;3:291.
32. Stehman FB, Perez CA, Kurman RJ, Thigpen JT. Uterine Cervix. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (Eds). Gynecologic Oncology (3 edn). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000;85.
33. Silverberg SG, Hurt WG. Minimal deviation adenocarcinoma (adenoma malignum) of the cervix: a reappraisal. Am J Obstet Gynecol 1975;121:971.
34. Saigo PE, Cain JM, Klim WS. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. Cancer 1986;57:1584.
35. Zhou C, Gilks CB, Hayes M, Clement PB. Papillary serous carcinoma of the uterine cervix. A clinicopathologic study of 17 cases. Am J Surg Pathol 1998;22:113.
36. Wright TC Jr., Cox JT, Mossad LS, et al. Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002;287:2120.
37. Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology (2nd edn). Springer-Verlag New York, Inc., 2004.
38. Suar J. The cytology of adenocarcinoma in situ (ACIS). In: Monsonego J. Ares-Serono (Ed). Papillomavirus in human pathology. Symposia Publications, Rome 1995;9:367.
39. Moriarty AT, Wilbur DC. Those gland problems in cervical cytology: faith or fact. Observations from the Bethesda 2001 terminology conference. Diagn Cytolopathol 2003;28:171.
40. Coppleson M, Pixley E. Colposcopy or cervix. In: Coppleson M (Ed). Gynecology Oncology. Edinburgh-New York, 1981;216.
41. Burgardt E. Colposcopy – Cervical Pathology (2nd edn). Stuttgart – New York, 1991.
42. Insley DM, Jordan JA, et al. A retrospective review of adenocarcinoma in situ and glandular atypia of the uterine cervix. Br J Obstet Gynecol 1987;14:699.

C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

20

Protocolos para el  
Manejo Apropriado de la  
Neoplasia Intraepitelial  
Cervical

Maya Lulla, Sarita Bhalerao, Usha B Saraiya

## AGENDA INCONCLUSA

Lo último en la ayuda para el tamizaje citológico es el prevenir el desarrollo del cáncer cervical invasivo. Cualquiera mujer que ha sido monitoreada y desarrolla cáncer cervical posteriormente es considerada como un fallo en el monitoreo. Es imperativo tener cuidado con todas las mujeres que demuestran inclusive un monitoreo de la citología con una anomalía leve. A pesar de numerosos estudios y años de investigación de lesiones premalignas del cérvix se plantea la dificultad diagnóstica y las decisiones terapéuticas para el médico.

El primer principio en el manejo es no alarmar a la paciente ni a su familia. La palabra cáncer causa un trauma inimaginable y un miedo en la persona. Así que uno debe frenarse muy bien al usar las palabras de cáncer o precáncer y ser específico durante las conversaciones cuando se está lidiando con una aberración leve en el patrón celular o cambios atípicos leves y enfatizar cada vez que estos cambios pueden ser reversibles con un simple tratamiento.

El segundo principio más importante es el tratar a la paciente como un todo y no solo como un frotis, por eso el manejo debe ser individualizado. Debe haber una entrevista con la paciente y su esposo para poder evaluar su estilo de vida.

El tercer principio es tomar en cuenta los deseos de los pacientes sus ambientes y si ella puede aprovechar el tratamiento, esto es particularmente importante en el mundo en desarrollo donde las facilidades están limitadas y no al alcance de todo el mundo.

El papel importante de la colposcopia y la prueba VPH ya ha sido discutido. La colposcopia es una guía invaluable en el seguimiento; especialmente si las colpofotografías están disponibles para revisión. Las muestras VPH categorizarán a las pacientes en negativo, bajo grado o cepas de alto grado. Este último en que las pacientes pueden ser consideradas para una terapia quirúrgica ya sea por LLETZ, CRYO o láser de CO<sub>2</sub>.

El propósito final del manejo conservador es el deseo de la fertilidad. En la mayor parte del mundo en desarrollo, las jóvenes se casarán y tendrán sus hijos en una edad temprana, sin embargo si una mujer está deseosa de completar su familia ella se debe alentar para que lo haga mientras la lesión está en una etapa temprana. Un seguimiento máximo de aproximadamente 2 años con un tratamiento de soporte adecuado sería lo indicado para conocer si la lesión ha desaparecido o permanece estática o ha progresado.

Mayormente importante es una cercana cooperación entre el clínico y el citólogo para un buen desarrollo. El papel de "displasia clínica" es invaluable.

Las directrices del consenso del 2006<sup>1</sup> fueron publicadas en el 2007 para el manejo de las lesiones precancerosas. Estas directrices son adaptables a las situaciones donde las facilidades existen y son accesibles. La situación es muy diferente en países subdesarrollados.

Las directrices indican que hay algunos grupos especiales tales como jóvenes adolescentes, mujeres embarazadas, mujeres inmunocomprometidas que necesitan cuidado especial. La prueba VPH, si se hace, debe ser por grupos virales oncogénicos altos y con pruebas de eficacia probada.<sup>2</sup> Hay más énfasis en la colposcopia que en la evaluación clínica ginecológica y la apariencia del cérvix. Las pacientes son categorizadas de acuerdo al sistema Bethesda de reportes citológicos en lesiones de bajo grado (LGSIL) y lesiones de alto grado (HGSIL).

## LESIONES DE BAJO GRADO

Las mismas son divididas en ASCUS y LGSIL.

### Manejo de ASCUS

De ser posible, si se sospecha ASC-US o ASC-H se debe conseguir un informe. En ASC-H las lesiones de alto grado no pueden ser excluidas y estas mujeres necesitan una evaluación más profunda. El ASC-US en mujeres jóvenes es menos temeroso así como que las probabilidades de un cáncer invasivo son raras.

En este grupo un seguimiento cercano por un periodo de 2 años es recomendable. El uso de citología a intervalos de 6 meses, pruebas para VPH 3 y el examen colposcópico sencillo son los enfoques más seguros y efectivos en el manejo de mujeres de acuerdo al estudio de ALTS.

En la práctica clínica durante el periodo de seguimiento se debe poner atención a la Salud general y los factores de riesgo.

La salud general debe ser evaluada por BMI y Hb%. La deficiencia nutricional es una causa conocida de una anomalía celular. Los suplementos de ácido fólico y terapias antioxidantes son conocidos que revierten estos cambios.<sup>1,2</sup>

El uso de contraceptivos es de importancia. El uso de contraceptivos de barrera está asociado con una incidencia reducida de NIC. El fumar de cualquier forma un factor conocido para NIC.<sup>3</sup>

El tratamiento de la infección del tracto genital bajo, tendrá un efecto directo en el patrón celular. Las nitrosaminas son producidas por bacterias conocidas como

carcinogénicas, la inmunidad celular puede ser juzgada por la inmunoglobulina A.

La sensibilidad antibiótica y el cultivo, la PCR y la serología de clamidia son métodos usados en la práctica clínica.<sup>4,7</sup>

Las directrices de consenso estipulan que hay un incremento en la tasa de LGSIL en Estados Unidos. La tasa promedio era 2.9% para especímenes basados en líquidos en 2003. Un VPH positivo (oncogénico) en estas mujeres fue de 76.6%. Se recomienda la colposcopia en el manejo de estos casos. La confirmación histológica de NIC involucra un manejo más profundo. Una vez más el manejo conservador se requerirá para mujeres jóvenes, embarazadas y postmenopáusicas.

### SIL DE ALTO GRADO

La tasa promedio para reportar HGSIL en los laboratorios de Estados Unidos es de 0.7%. Aproximadamente 2% de las mujeres con HGSIL ya tienen cáncer invasivo. Sin embargo en mujeres adolescentes algunos NIC II y III pueden tener una regresión espontánea.

No se debe perder tiempo en el manejo de estas lesiones para prevenir el cáncer invasivo. La paciente debe estar teniendo ya un pequeño foco de infección o puede estar progresando rápidamente hacia la invasión. Por ello se requiere el tratamiento pronto y efectivo, el cual es excisional más que conservador.

En estos casos, la colposcopia y el procedimiento excisional diagnóstico se recomienda junto con el curetaje endocervical. El procedimiento de LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) LLETZ (Large Loop Excision of Transformation Zone) biopsia en cono o conización láser,

han sido utilizados satisfactoriamente. Todos son igualmente efectivos de acuerdo a Mitchell, de acuerdo a la disponibilidad y costo del procedimiento. Una vez más estos procedimientos están disponibles en instituciones limitadas en el mundo subdesarrollado. "Triaging" es el término utilizado para clasificar mujeres de alto y bajo riesgo. Necesitamos separar los frotis anormales de bajo grado que no aparentan tener un alto grado de NIC de aquellos que pueden tener y tienen una base costo efectiva para exámenes colposcopicos. Desafortunadamente, en la mayor parte del mundo en desarrollo la prueba VPH todavía se encuentra en el reino de la investigación y no está libremente disponible para los médicos. Cuando sea posible debe ser incluido en el seguimiento de mujeres con frotis anormales.<sup>8,9</sup>

### Manejo

El seguimiento es indispensable, de acuerdo a Mitchell et. Al.<sup>10</sup> todos los enfoques descritos- de conización con bisturí frío, láser, LLETZ, son igualmente efectivos. Para las lesiones pequeñas, LLETZ y conización son considerados el procedimiento adecuado. El proceso LLETZ no está disponible libremente, mientras que la conización con bisturí frío puede ser realizada en cualquier parte. La conización con láser de CO<sub>2</sub> es considerado superior por que la pérdida de sangre es menor y la apariencia del cérvix después de la conización es más normal, sin embargo es más costosa y no está disponible fácilmente.

### CONIZACION CON BISTURÍ FRÍO

La conización con el bisturí frío, es realizada en pacientes que son admitidas al hospital. Se realiza bajo anestesia ya sea local o general. El ectocérvix debe ser teñido con yodo y una incisión circular debe ir más allá de las áreas negativas del yodo (Fig. 20.1). El extremo superior del cono no debe dañar el os interno en mujeres jóvenes

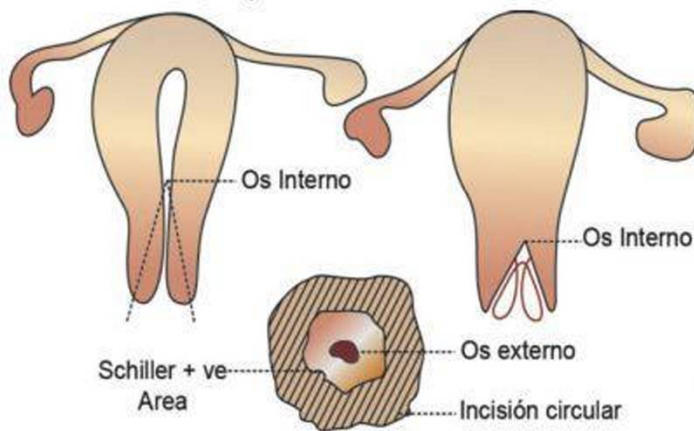


Figura 20.1: Biopsia en cono.



Figura 20.2: Asa (LLETZ).

ya que puede alterar la historia obstétrica de la paciente. Mientras más grande el cono, mayor será la morbilidad, mientras más pequeño, menor morbilidad, por ello es una mejor idea hacer múltiples biopsias en sacabocado y curetaje endocervical, el lugar de un cono grande.

### LLETZ

Este procedimiento de excisión en lazo grande de la zona de transformación fue descrito por Walter Prendiville.<sup>11</sup> En esta técnica fue pionero Cartier utilizando un lazo de alambre de 20 mm (Fig. 20.2). Posteriormente Prendiville

(1989) lo modificó utilizando unos lazos más grandes y una mezcla de corriente de baja tensión. Es el método preferido del tratamiento ya que es simple, efectivo y no costoso. Este procedimiento puede ser realizado en el OPD ya que el aparato es portátil, se utiliza anestesia local para el corte y la corriente de coagulación, la morbilidad es menor, es menos costoso que el láser. Está asociado con un éxito similar y tasas fallidas como procedimientos destructivos. La ventaja de este procedimiento es que la zona de transformación total está disponible para un examen histopatológico. Prendiville et al. En 1989 encontraron la tasa de enfermedad residual en un 3% en los 102 casos que estudiaron. Luesley<sup>12</sup> reportó una tasa de fallo del 4.4%.

### LÁSER

El uso del láser de CO<sub>2</sub> para NIC fue descrito por Monaghan en 1970. Los rayos láser son absorbidos por los tejidos que tienen un alto contenido de agua como los tejidos cervicales, el material vaporizado es una mezcla de vapor de agua y carbón. Este procedimiento es usualmente realizado bajo anestesia con una infiltración local de un agente vasopresor después de un examen colposcópico de la zona de transformación total. Está circunferencialmente demarcada con el láser aproximadamente 3mm fuera de la zona de transformación. El área que va a ser tratada es removida a una profundidad de 7mm. Este método de tratamiento de NIC se cree que es altamente efectivo (Fig. 20.3).

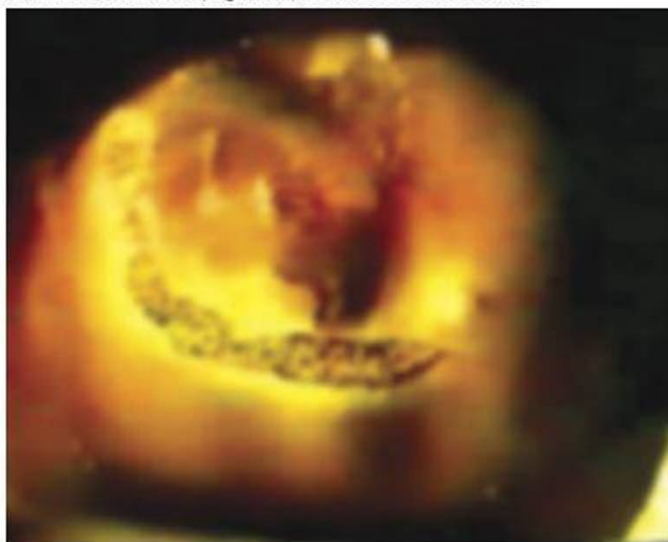


Figura 20.3: Láser.

Ueda y Ueke (2006)<sup>13</sup> reportaron un estudio de 2107 que tuvieron conización diagnóstica y terapéutica para NIC. Utilizaron láser Nd-Yag en 92.8% de los casos en histología del espécimen de cono que demostraron que no había NIC ni NIC III y 7.2% tuvieron cáncer invasivo. La excisión incompleta ocurrió en 12.3%. La tasa de fallo o enfermedad persistente fue solo 1.2%. Ellos concluyeron que una combinación de excisión por láser y una vaporización de la base era útil para detectar lesiones invasivas no sospechadas.

## HISTERECTOMÍA

El papel de la histerectomía aún permanece controversial.

Casi 50 años atrás el tratamiento standard para HGSIL o carcinoma *in situ* era la histerectomía con una amplia cúpula vaginal.<sup>14</sup> Subsecuentemente los tratamientos excisionales locales fueron introducidos. Actualmente es considerada ser una enfermedad local por lo cual la excisión local es el tratamiento aceptado. Aún si se observa una lesión residual o recurrente. Se acepta que el procedimiento pueda ser una excisión más amplia. En las directrices de consenso del 2006, el tratamiento principal de histerectomía fue considerada no aceptable.

Strander Anderson et al.<sup>15</sup> han reportado que las mujeres que han sido tratadas por NIC III permanecen en un riesgo aumentado para cáncer cervical y vaginal tanto como 20 años después del tratamiento. Por ende ellas deben continuar el monitoreo a lo largo de su vida. El riesgo es 2.34 veces mayor en mujeres por arriba de los 50 años.<sup>16</sup> El riesgo ha incrementado desde 1960 a 1990. Los autores creen que esto puede deberse a tratamientos más conservadores y que la histerectomía no se realizaba anteriormente. En los países en desarrollo las facilidades adecuadas para los tratamientos locales están limitadas a instituciones urbanas. Un monitoreo durante la vida es casi imposible. Los deseos de las pacientes deben ser respetados, así como el miedo al desarrollo del cáncer. Muchas veces las familias piden una histerectomía. Hoy en día la histerectomía es un procedimiento seguro con una baja morbilidad y está disponible mundialmente. Puede ser realizada abdominalmente, vaginalmente y vía laparoscópica. Los hogares siempre son preservados. El seguimiento puede ser a intervalos mayores y el miedo al cáncer eliminado.

## CONCLUSIÓN

Aunque los protocolos de manejo, están claramente definidos se requiere tratamiento individualizado. Mucho depende de las facilidades. El conocimiento con relación

a estas lesiones es menor de 50 años y mucho de esto es muy reciente alrededor de 10 años. Las lesiones ocurren en mujeres jóvenes en las cuales hay factores múltiples en juego, que afectan el comportamiento celular. Las funciones sexuales y reproductivas necesitan ser protegidas. Al mismo tiempo el miedo al cáncer es grande y este miedo lleva a un sobretratamiento para el detrimento de la función sexual y reproductiva. El asesoramiento adecuado en la paciente y la familia debe ser una vía larga para lograr la recuperación del paciente al largo término en el seguimiento y la sobrevivencia. Este factor hace los protocolos difíciles. Es posible dar principios y directrices en el manejo.

En India este tema aún es nuevo. Los estudios de nuestros antecedentes socioeconómicos son muy pocos. La incidencia del cáncer invasivo avanzado continúa siendo muy alta. Las investigaciones aún están en proceso y no están disponibles para los clínicos, al mismo tiempo es fortuito que las mujeres completen sus familias temprano en su vida. Esto permite al clínico tomar decisiones y no poner en riesgo el desarrollo del cáncer invasivo.

Mientras que el siglo XX ha aclarado muchas dudas sobre la patogénesis, la historia natural y el diagnóstico de lesiones precancerosas en el cérvix, el manejo todavía es un reto para el siglo XXI.

## REFERENCIAS

1. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 Consensus Guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:340-55.
2. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, et al. Identifying women with cervical neoplasia using human papilloma virus testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999;281:1605-10.
3. Verdon ME. Issues in the management of Human Papilloma virus genital disease. *Am Fam Physician* 1997;55:1813-6, 1821, 1822.
4. I bell MC, Alvarez RD. Chemo prevention and vaccines - a review of the non surgical options of the treatment of cervical dysplasia. *Int of Cancer Gynecol* 2005;15:4-12.
5. La Vecchie C, Decarli A, Fasoli M, Parazzini F, Fanceschi S, Gentile A, et al. Dietary Vit A and the risk of intra epithelial and invasive cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1988;30:187-95.
6. Szarewski A, Jarvis MJ, Sasienip, Anderson M, Edwards R, Steele SJ, et al. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet* 1966;347:941-3.

7. Antilla T, Saikku P, Bloigu A, Dillner J, Ilaheimo I. Serology of Chlamydia, Trachomatis and risk of development of cervical Squamous Cell Carcinoma. *JAMA* 2001;285:47-51.
8. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Human Papilloma viruses. IARC Monographs on the evaluation of Carcinogen Risks to Humans. Volume 64. Lyon. IARC: 1996.
9. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, et al. Screening for high grade cervical intra epithelial neoplasia and cancer by testing for high risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89:529-34.
10. Mitchell MF. A randomized clinical trial of Cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of Squamous intraepithelial lesion of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998;92(5):737-44.
11. Prendiville W (Ed). Large loop excision of the transformation zone; a practical guide to LLETZ. London: Chapman and Hall, 1993.
12. Luesley DM, Cullimore J, Redman CW, et al. Loop diathermy excision of the cervical transformation zone in the patients with abnormal cervical smears. *BMJ* 1990;300(6714):1690-3.
13. Ueda M, Ueki K, Kanemura M, et al. Diagnostic and therapeutic laser conization for CIN. *Gynecol Oncol* 2006; 101:143-6.
14. Galvin GA, Te Linde RW. The present status of non-invasive cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1949;37:15-32.
15. Strander B, Ander SSO-Elshom A, Milsom I, et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for CIN III – Population based cohort study. *BMJ* 2007;335:1077.
16. Roncon G, Sideri MG, Liatto S. Cervical intraepithelial neoplasia and higher long term risk of cancer. *BMJ* 2007;335: 1053-4.

**Vigilancia Post  
Tratamiento de Mujeres  
con Lesiones  
Escamosas  
Intraepiteliales**

## INTRODUCCION

No hay un consenso general que las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (NIC I) no necesitan tratamiento, ya que la mayoría tendrá una regresión espontánea.<sup>1</sup> Para las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (NIC I y NIC III), diferentes modalidades de tratamientos están siendo utilizados. La evidencia de pruebas identificadas sugieren que no hay una técnica quirúrgica mejor.<sup>2</sup> La tasa de cura está usualmente definida como una enfermedad de 6 meses libres post tratamiento, el riesgo de una enfermedad residual o recurrente es mayor en mujeres con lesiones más grandes, edades por arriba de los 30 años, VPH tipo 16 ó 18, historia de un tratamiento previo,<sup>3</sup> participación de la glándula endocervical, estatus marginal del estroma y endocervical positivo, y positividad persistente de VPH ADN.<sup>4</sup> La tasa de recurrencia o enfermedad persistente es del 5 al 17% después del tratamiento con técnica excisional o ablativa.<sup>2</sup> La mayoría es detectada durante los primeros 24 meses<sup>5,13</sup> pero hay un riesgo a largo término persistente de cáncer invasivo, por lo menos 10 años después del tratamiento.<sup>6</sup> Un estudio de seguimiento a largo término de Reino Unido reportó una tasa acumulativa de invasión 8 años después del tratamiento en 5.8 por 1000 mujeres y la tasa de cáncer invasivo durante el periodo fue de 8.5 por 100,000 mujeres-años.<sup>7</sup> La modalidad preferida del tratamiento está bajo consideración y hay una evidencia en aumento de demostrar que la mujer tratada con métodos excisionales tiene un mayor riesgo de parto pretérmino comparado con la ablación por vaporización de láser.<sup>8,9</sup>

## DIRECTRICES DE SEGUIMIENTO

Hay varios protocolos para la supervivencia post tratamiento y algunos países las incluyen en sus directrices para el manejo de anomalías monitoreadas.<sup>10-12</sup> En general la recomendación es citología cervical a intervalos de 6 meses con o sin coloscopia por 6 meses post tratamiento por uno o dos años, seguido por una citología cervical anual. El papel de la coloscopia en el monitoreo de post tratamiento no está clara, pero la combinación de la citología y coloscopia pueden identificar fallas en el tratamiento más temprano que la citología por sí.<sup>3</sup> Esto se debe a la sensibilidad de la citología convencional que tiene un alto rango de un 44 a 86%.<sup>14</sup> Los frotis de citología falso positivo también son altos en los primeros 6 meses después del tratamiento.<sup>15,16</sup> En el Reino Unido, las directrices del pro-

grama de monitoreo cervical NHS (NHSCSP) recomiendan la citología como seguimiento a los 6 meses después del tratamiento y no más tarde de 8 meses. Las mujeres tratadas de una enfermedad de alto grado, requieren un seguimiento de 6 a 12 meses citológico y una citología anual por los siguientes 9 años por lo menos, antes de retornarlas a un monitoreo como un intervalo de rutina. Todas las mujeres que no tienen resultados negativos después de un tratamiento deben ser vueltas a hacerse una coloscopia por lo menos una vez en los siguientes 6 meses.<sup>11</sup>

## PRUEBAS VPH-ADN

La prueba VPH-ADN ahora es una opción aceptable en el posttratamiento. Es una prueba útil de cura, ya que hay un aclaramiento relativamente alto de VPH ADN del cérvix después de un tratamiento exitoso.<sup>17</sup> Está reportada como ser más sensitiva que la citología en predecir una anomalía de alto grado del cérvix (HSIL).<sup>18,19</sup> Una evaluación sistemática de los estudios publicados entre 1985 y 2002,<sup>20</sup> indican la sensibilidad de la prueba VPH-ADN en detectar fallas en el tratamiento alcanzando el 100% en 4 de ellos mientras que la especificidad de la prueba diferida entre los estudios, tuvo un rango de 44 a 95%. Otro metanálisis de 11 estudios publicados entre 1996 y 2003<sup>21</sup> demostraron el valor predictivo negativo para la enfermedad recurrente/residual de la prueba VPH-ADN que era del 98% y de la citología cervical 93%. Cuando la prueba VPH-ADN fue realizada en conjunto con citología, el valor predictivo negativo fue 99%. Un estudio costoefectivo<sup>22</sup> demostraron que las estrategias con pruebas VPH como complemento fueron más efectivas que un seguimiento citológico con casos menos fallidos NIC II/III y menos conveniente. También se encontró que la prueba VPH por sí misma a los 6 meses y ambas pruebas VPH y citológicas a los 24 meses después del tratamiento dieron una tasa de alta detección de post tratamiento NIC sin ningún incremento en la tasa de coloscopia, y era más barato que solo utilizar la citología por sí misma. Las directrices del consenso del 2006 ASCCP de Estados Unidos, ha recomendado lo siguiente como opciones de manejo post tratamiento aceptable para mujeres con NIC II, III: prueba HPV-ADN a los 6 – 12 meses o citología sola o una combinación de citología y coloscopia a intervalos de 6 meses. La coloscopia como una muestra endocervical se recomienda a mujeres que son VPH ADN positivo o que tienen una repetición de citología con resultados de ASC-US o mayores. Si la prueba VPH ADN es negativa o si dos pruebas de citología

consecutivamente repetidas son negativas para una lesión intraepitelial o malignidad, el monitoreo de rutina por lo menos 20 años comenzando a los 12 meses es recomendada. El tratamiento repetido o histerectomía basada en una prueba VPH-ADN no es aceptable.<sup>12</sup>

Australia ha introducido la prueba VPH-ADN para que se lleve a cabo con una citología cervical a los 12 meses después del tratamiento y de ahí, anualmente hasta que la mujer sea probada en forma negativa por ambas pruebas en dos ocasiones consecutivas. La mujer debe ser monitoreada de acuerdo a las recomendaciones, para la población promedio. Para el seguimiento, en situaciones especiales, de mujeres que han tenido tratamiento para NIC con histerectomía y tratamiento para lesiones glandulares, el NHSCSP de abril de 2004 las directrices del Reino Unido son claras y comprensibles y forman las recomendaciones señaladas abajo.<sup>11</sup>

### SEGUIMIENTO DESPUES DE LA HISTERECTOMÍA

Las mujeres que han tenido una histerectomía por la presencia de NIC, están en potencial riesgo para desarrollar una neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN) y una enfermedad vaginal invasiva. La incidencia de VAIN después de la histerectomía diagnosticada con NIC está en el orden del 1 a 4%.<sup>23,24</sup> Los resultados de un metanálisis de largo término sugieren que aunque la enfermedad intraepitelial recurrente menos común después de la histerectomía por NIC que los tratamientos locales del cérvix, el riesgo de recurrencia invasiva es similar en ambos grupos.<sup>25</sup>

Ellos han recomendado lo siguiente:

- Para mujeres en rutina de por lo menos 10 años anterior a la histerectomía y sin NIC en la muestra de la histerectomía, no se requiere citología
- Para mujeres con menos de 10 años de un aviso de rutina y sin NIC al momento de la histerectomía, una muestra debe ser tomada de la cúpula 6 meses después de la cirugía y no debe haber citología de seguimiento si es negativa.
- Para mujeres con NIC completamente extirpado en la histerectomía, una muestra debe ser tomada de la cúpula a los 6 y 18 meses después de la cirugía y no debe haber un seguimiento por citología si ambos son negativos.
- Para mujeres con una extirpación incompleta o no concreta de NIC, el seguimiento debe ser conducido como si el cérvix estuviera aún *in situ*.

### NEOPLASIA INTRAEPITELIAL GLANDULAR CERVICAL (CGIN)

Las mujeres deben ser manejadas conservadoramente después de una biopsia de cono y debe ser aconsejada que el manejo esperado aparenta estar seguro, si hay un seguimiento cuidadoso llevado a cabo. La información reciente indica una tasa de recurrencia del 15% a los 4 años.<sup>26</sup> El seguimiento de un CGIN tratado conservadoramente puede consistir en citología y un seguimiento es mejor manejado en la clínica de colposcopia. La citología debe continuarse con la misma duración con la misma frecuencia que un tratamiento de NIC II/III. Idealmente muestras de cada 6 meses deben ser tomadas por 5 años, seguido por muestras anuales por un periodo de 5 años. Una citología de seguimiento debe incluir células cervicales. Hay dificultades en la evaluación de células glandulares atípicas en muestras después de una biopsia en cono para CGIN. Las muestras del segmento inferior han sido mal interpretadas como anomalías glandulares, llevando a intervenciones quirúrgicas.<sup>27</sup>

Una histerectomía sencilla puede ser considerada si no es posible lograr un seguimiento citológico adecuado.

Las directrices de estos 3 países, Australia, Reino Unido y Estados Unidos,<sup>10,12</sup> contienen información muy útil y son utilizadas como referencia.

### REFERENCIAS

1. Shafi MI, Luesley DM, Jordan JA, Dunn JA, Rollason TP, Yates M. Randomised trial of immediate versus deferred treatment strategies for the management of minor cervical cytological abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:590-4.
2. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *The Cochrane Database of Systematic reviews* 2000.
3. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomised 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.
4. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, Malamou-Mitsi V, Lolis ED, Kitchener HC. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2001;98:833-6.
5. Chew GK, Jandial L, Paraskevaidis E, et al. Pattern of CIN recurrence following laser ablation treatment: long-term follow-up. *International Journal of Gynecology and Cancer* 1999;9: 487-90.

6. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *British Medical Journal* 2005;331(7526):1183-5.
7. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskeva E, Kitchener HC. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349:978-80.
8. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489-98.
9. Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M. Pre-cancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 2007;114(1):70-80.
10. Australia: Screening to Prevent Cervical Cancer: Guidelines for the Management of Asymptomatic Women with Screen Detected Abnormalities. <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/files/wh39.pdf>
11. United Kingdom: Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhsesp20.pdf>
12. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D for the 2006. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2007;11(4):223-39.
13. Paraskeva E, Jandial L, Mann EM, Fisher PM, Kitchener HC. Pattern of treatment failure following laser for cervical intraepithelial neoplasia: implications for follow-up protocol. *Obstetrics and Gynecology* 1991;78(1):80-3.
14. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10 Cervical Cancer Screening 2005.
15. Shafi MI, Dunn JA, Buxton EJ, Finn CB, Jordan JA, Luesley DM. Abnormal cervical cytology following large loop excision of the transformation zone: a case controlled study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1993;100(2):145-8.
16. Jin L, Tan J, Thompson D, Neesham D, Quinn M. Is Colposcopy Needed Following Laser Ablation for Dysplasia? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46(5):375-8.
17. Strand A, Wilander E, Zehbe I, Rylander E. High risk HPV persists after treatment of genital papillomavirus infection but not after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:140-4.
18. Petry KU, Menton S, Menton M, van Loonen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer* 2003; 88(10):1570-7.
19. Arbyn M, Paraskeva E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005;99 (3 Suppl 1):S7-11.
20. Paraskeva E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, Makrydimas G, Tofoski, J, Roukos DH. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treatment Reviews* 2004;30(2):205-11.
21. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ, et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Survey* 2004;59(7):543-53.
22. Coupé VM, Berkhof J, Verheijen RH, Meijer CJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus testing after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007;114(4):416-24.
23. Gemmell J, Holmes DM, Duncan ID. How frequently need vaginal smears be taken after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1990;97:58-61.
24. Burghardt E, Holzer E. Treatment of carcinoma in situ: evaluation of 1609 cases. *Obstetrics and Gynecology* 1980;55: 539-45.
25. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118(8):2048-55.
26. Soutter WP, Haidopoulos D, Gornall RJ, McIndoe GA, Fox J, Mason WP, et al. Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001;108:1184-9.
27. Nicklin JL, Wright RG, Bell JR, Samarasinghe H, Cox NC, Ward BG. A clinicopathological study of adenocarcinoma in situ of the cervix. The influence of cervical HPV infection and other factors, and the role of conservative surgery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31(2):179-83.

C  
A  
P  
I  
T  
U  
L  
O

22

Prueba VPH ha  
Superado el Paso  
de los Años

Mark Van Asten

## INTRODUCCION

Mientras que la ejecución individual característica de cualquier prueba de detección utilizada para la prevención o control de una enfermedad es un componente crítico en la ejecución de un programa, hay factores adicionales que influyen en la efectividad del programa de tamizaje de cáncer del cuello uterino. Sin el apoyo y el compromiso de la comunidad, las opciones de tratamiento, seguimiento y cobertura, por muy exacto que sea un examen, el mismo resultará en un decaimiento significativo de la morbilidad y mortalidad del cáncer cervical. En países donde el Papanicolaou, ha sido adoptado como algo sistemático y problemático, la incidencia de cáncer cervical ha decaído marcadamente. Estos resultados solo han sido posibles gracias a los intensos niveles de manejo de pacientes, entrenamiento efectivo, seguimiento y revisión.

La evaluación crítica de la ejecución de la citología ha demostrado que su exactitud es generalmente menor que la esperada, pero debido a la frecuencia de las pruebas y la alta cobertura, los resultados efectivos han resultado y mantenido en muchos países industrializados, sin embargo esta estrategia no es una opción factible para países con recursos limitados. Por esta razón las mujeres permanecen sin monitorearse y la incidencia de cáncer cervical sin verificarse en la mayoría de los países del mundo.

Las recomendaciones de una agencia internacional para la investigación del cáncer WHO (IARC) revisó<sup>1</sup> en el 2004 y publicó en un manual en el 2005 que en los países con recursos limitados donde la población blanca (mujeres entre 25-65) no pueden ser monitoreadas cada 5 años utilizando citología junto con una evaluación a largo plazo, otras soluciones son necesarias. El manual dijo que "el tamizaje debe siempre ser introducido después de un análisis estratégico informado dentro del contexto del cáncer nacional (o regional) del programa de control, y solo después que los recursos necesarios y las facilidades para permitir el monitoreo de alta calidad, diagnóstico eficiente y manejo de las anomalías detectadas estén aseguradas". Idealmente una prueba de alta calidad utilizada en frecuencias manejables con recursos locales sería lo ideal, como un punto de inicio para explotar cualquiera de estas iniciativas para producir resultados efectivos.

El manual IARC también hace mención que la prueba VPH probablemente obtenga la misma reducción en la incidencia de la enfermedad invasiva que la que se obtendría con un intervalo intermonitoreado prolongado. Ya que hay un reconocimiento que la prueba VPH puede minimamen-

te producir resultados iguales a la citología para la prevención del cáncer, pero a intervalos de prueba más largos, sería lógico proponer que en los próximos años habrá un cambio para la citología cervical-programas basados en monitoreos a programas basados en muestras para tipos de alto riesgo del virus papiloma humano (VPH). Las pruebas de monitoreo múltiples y grandes bien controladas, han demostrado claramente que la prueba VPH es considerablemente más sensitiva y reproducible que la citología, y levemente menos específica cuando es utilizada en mujeres de 30 años y más<sup>4</sup> pero aún quedan preguntas sobre el intervalo de monitoreo, el protocolo de seguimiento, edad en que se debe comenzar el monitoreo y costo. Por esta razón muchos investigadores hacen eco de la recomendación contenida en el manual de IARC que dice que "los sistemas de pruebas de VPH necesitan ser estandarizadas y los requisitos de especificación para la ejecución de la prueba necesitan ser definidas mientras que nuevos sistemas de pruebas comerciales necesitan una evaluación rigurosa y la validación antes de tan siquiera ser adoptado por el sistema de salud pública". Sin la validación, la evaluación y el seguimiento algorítmico, las pruebas VPH no pueden ser puestas en la práctica clínica sin la confianza y apoyo necesario de la salud pública.

El cáncer cervical en ausencia del alto riesgo del papiloma virus (HR-VPH) es raro<sup>2</sup> sin embargo la infección con VPH es común que se riegue como una infección de transmisión sexual, usualmente en adultos jóvenes y sin importar el genotipo, es de mínimas consecuencias. Más del 90% de las infecciones son suprimidas por debajo de un nivel subclínico. Sin embargo una infección HR-VPH que persiste sobre un tiempo de 5 a 10 años predispone al huésped para que incremente el riesgo dramáticamente de un carcinoma de 100 veces o más.<sup>3</sup> En la historia natural de infección por VPH es un hecho que hay dos resultados, una infección transitoria sin consecuencia y una infección persistente que resulta de un riesgo incrementado de cambios precancerosos y por ende un riesgo aumentado de cáncer. El valor predictivo negativo clínico (NPV) de una prueba VPH ADN bien validada y bien exacta puede alcanzar 99.95% o mejor en una población tamizada de mujeres por arriba de los 30 años.<sup>3</sup>

En los últimos 10 años, numerosos estudios se ha investigado como la prueba HR-VPH puede ser utilizada dentro de los programas de monitoreo de cáncer cervical. Hay por lo menos 3 aplicaciones clínicas que han sido consideradas y están en uso en los programas de

monitorización alrededor del mundo. El triage de límite o frotis Pap ASCUS, el monitoreo primario para la enfermedad preinvasiva y “prueba de cura” para aquellas mujeres que han estado bajo tratamiento por un alto grado de enfermedad. Dentro de estas aplicaciones que requieren clarificación y entendimiento están, la edad al tiempo de la prueba, el intervalo de la prueba y el tipo de prueba que se está utilizando.

La edad es una característica que define y es significativa en la relevancia clínica en todas las aplicaciones ya que la naturaleza de la infección de VPH en mujeres jóvenes disminuye significativamente la especificidad de la prueba HR-VPH ADN, es relevante observar que las directrices actuales IARC/WHO no recomiendan ni ven ningún valor en el monitoreo de mujeres por debajo de 25 años, el intervalo entre la muestra es dependiente del acceso en los recursos de la población monitoreada y los resultados esperados. Publicaciones recientes<sup>47</sup> han presentado una evidencia que utilizando el HR-VPH ADN como prueba de monitoreo no necesita ser utilizado mas frecuente que un mínimo de 5 años y posiblemente mas tiempo para que tenga el mismo valor que el frotis de Pap que es realizado cada 2 a 3 años. Las especificaciones o tipo de prueba VPH también tienen sus efectos en la utilidad clínica del resultado. Aspectos de cobertura de genotipo, sensibilidad del ensayo, carga viral, o “punto de corte” y de la metodología tienen impacto dramático en la realización de la prueba y de la interpretación clínica. Como Mark Schiffman<sup>8</sup> comentó “las pruebas diagnósticas deben ser evaluadas utilizando la información relativa a la predicción del riesgo de cáncer y neoplasia intraepitelial cervical (grado 3) de poblaciones de estudios representativas grandes. Además la monitorización de los genotipos correctos, las pruebas VPH deben tener unos puntos de corte de la carga viral validada clínicamente. La detección de las infecciones en cargas muy bajas sustancialmente disminuye el valor predictivo de una prueba positiva mientras que ofrece solamente un aumento mínimo en la tranquilidad del riesgo contra el cáncer”.<sup>9</sup>

### **PRUEBA VPH PARA EL TRIAGE**

Como fue comentado por Mark Stoler<sup>9</sup> el Instituto Nacional del Cáncer patrocinó el estudio ASCUS de Bajo Grado de Triage (ALTS por sus siglas en inglés) “fue un punto de referencia clínico para validación del estudio de la utilidad de la prueba de VPH para el triage de la anomalía citológica equívoca. El ensayo, así como el VPH, es similar en

adición al estudio de pruebas de rutina (HART) en Inglaterra y algunos estudios previos amplios de cortes seccionales. El más notable fue realizado en Carolina del Norte, de Kaiser-Permanente. Todos ofrecieron la evidencia inequívoca de la prueba de VPH que recomienda la citología en la identificación de las mujeres que albergan un alto grado de lesiones escamosas intraepiteliales”.<sup>10-14</sup> El resultado esencial de la prueba ALTS que utilizaba HR-VPH como un triage fue 92% sensitivo para detectar la prevalencia de NIC III en el ASCUS y 53% de las mujeres fueron referidas para colposcopia. Ninguna combinación de frotis de Pap de seguimiento igualó este nivel de sensibilidad.<sup>9</sup>

La evaluación continua y el metanálisis<sup>16-19</sup> de todos los estudios relevantes ha establecido pruebas coadyuvantes para VPH de alto riesgo como un cuidado standard para el triage de pacientes con citología cervical anormal. El análisis costo efectivo también demuestra ahorros de buenos costos, la mayoría de los casos cuando se utilizó esta estrategia.<sup>20</sup> Pero mientras que estos estudios validan el uso de HR-VPH en este escenario clínico, las guías deben ser publicadas e implementadas. En respuesta a la data en el 2004, la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Clínica (ASCCP) publicó directrices<sup>21</sup> (Figura 22-1) que han sido adoptadas ampliamente en los Estados Unidos mientras la práctica está siendo utilizada ampliamente alrededor del mundo.

Beneficios adicionales se han obtenido del uso de la prueba de VPH en el triage de pacientes; un nivel mejorado de sensibilidad que se ha visto por colposcopia. Específicamente, el conocimiento del estatus del VPH mejora significativamente la sensibilidad de la biopsia, y el ALTS claramente demostrado que la colposcopia era menos sensitiva que lo que se creía anteriormente.

Mientras hay una clara evidencia que apoya el uso de la prueba de VPH es levemente anormal o un frotis de Pap ASCUS, la información para su uso en frotis Pap de bajo grado es menos convincente en mujeres jóvenes. Sin embargo, Bais y Berkhof en Holanda demostraron que un VPH dilatado y una prueba de citología que se repite en pacientes con límites o discariosis leve después de 6 a 18 semanas es tanto segura y más costo-efectiva que un triage VPH inmediato.<sup>22, 23</sup> El posponer el triage permite la depuración viral por un periodo de casi 12 meses que puede variar de 18 a 45%<sup>22</sup> y por lo tanto reduce la necesidad de colposcopia y mejora la especificidad y es costo efectivo del algoritmo.

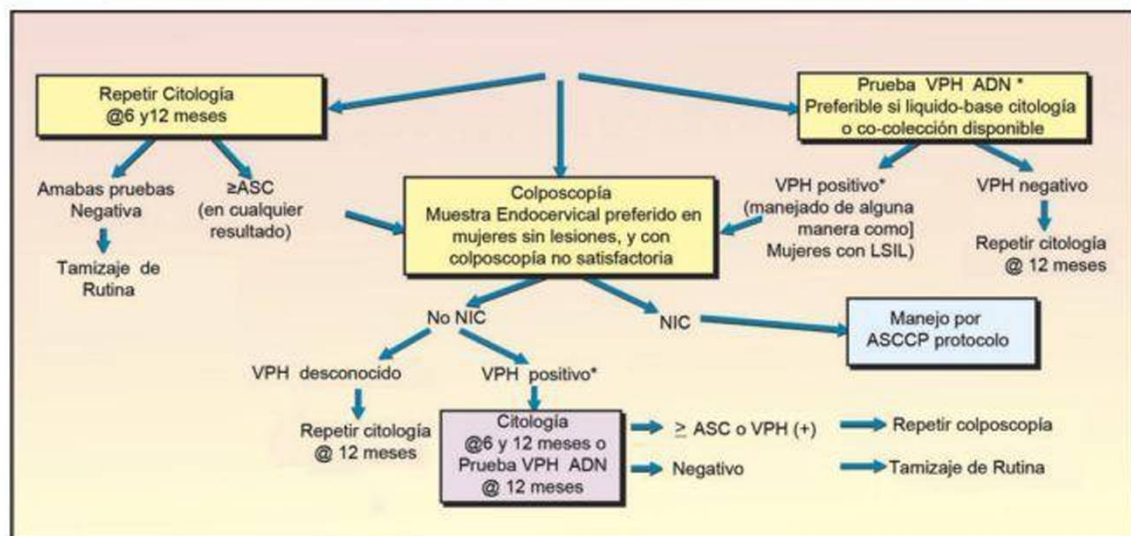


Figura 22.1: Adaptación de protocolo de triaje ASCCP ASCUS.

Stoler<sup>9</sup> comentó y cuestionó “debido al éxito de la prueba VPH para el triaje de pacientes con hallazgos citológicos anormales, la pregunta naturalmente surge de si la prueba VPH debe convertirse en el cuidado estándar en el primer monitoreo.

### PRUEBA VPH PARA MONITOREO PRIMARIO

Con el reconocimiento de que el cáncer cervical invasivo es causado por infección con 1 de aproximadamente 15 tipos de “alto riesgo” o “oncogénico” del virus de papiloma humano (Figura 22.2) tiene sentido el probar el potencial de la prueba HR-VPH de los sistemas para proteger la lesión cervical precancerosa.

Ha habido muchos estudios conducidos en todas partes del mundo directamente, comparando la sensibilidad de la prueba VPH- ADN contra la citología para la identificación de mujeres con lesiones precancerosas y cáncer (>NIC II) la Tabla 22.1 presenta los resultados de un análisis meta de unas pruebas europeas y norteamericanas que involucran mas de 60.000 mujeres.<sup>24</sup> En cada estudio y categoría etárea revisada, la sensibilidad de la prueba VPH ADN es mayor que aquella de la citología cervical. Los estudios tuvieron un diseño similar y fueron focalizados en las poblaciones monitoreadas, la mayoría entre los 30 y 60 años y la captura híbrida 2 (HC2) fue utilizada en todos los estudios en Holanda y Jena donde el consenso PCR con el GP5+/6+ fueron utilizados.

La extensa data clínica generada que apoyaba el uso de la prueba HR-VPH ADN, especialmente la prueba Digene VPH HC2 para monitoreo primario fue la base de una sumisión compilada por la FDA de Estados Unidos por la corporación Digene, (Gaithersburg MD) en 2003. La presentación involucraba data de estudios que involucraba a 45.000 mujeres. Basado en esta revisión de la literatura científica y de la información suministrada, la FDA aprobó el examen en conjunto con una prueba de Pap para uso con monitoreo primario cervical en mujeres mayores de 30 años. Las directrices seguidas en 2006 y el ASCCP siguieron las recomendaciones de la Asociación Americana de Cáncer y apoyaron el uso de un monitoreo adjunto utilizando HR-VPH y citología en unos intervalos de 3 años.

Hoy en día hay un consenso generalizado que la prueba de VPH ADN utilizado comercialmente disponibles de pruebas moleculares es significativamente mas sensible que una citología convencional o basada en líquido<sup>24</sup> y ha habido una adopción para la práctica en los Estados Unidos. Internacionalmente, las cosas no se mueven tan rápido pero los resultados de un número de estudios monitoreados adicionales y largamente esperados continúan siendo publicados. La mayoría de las veces continua siendo un refuerzo para la ejecución superior de la prueba VPH sobre la citología como la prueba de monitoreo primario. Estudios recientes han sido basados al azar y han contenido su protocolo, de seguimiento de largo término. En un estudio

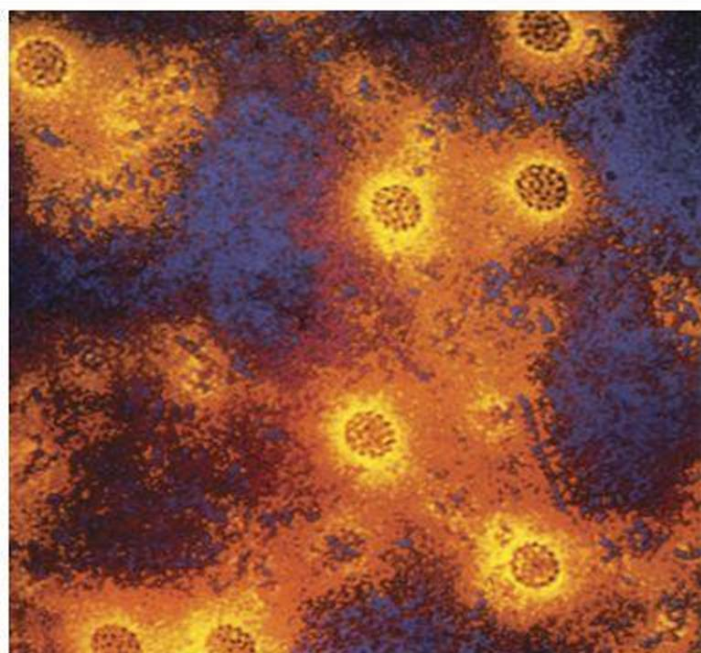


Figura 22.2: Partículas VPH

Tabla 22.1: Características de rendimiento para prueba VPH y Citología en grupos de edad general y edades menores de 35, 35-49 y 50+; sensibilidad para detectar NIC 3+, y especificidad para NIC ausente

Estudio	Prueba de rendimiento	Prueba HPV: % [Número no ajustado (n)] Debajo				Prueba de Citología: % Debajo			
		Todas	35	35-49	50+	Todas	35	35-49	50+
HART, United Kingdom	Sensibilidad (NIC3+)	97.1	100	93	100	75.9	74	78.5	75.1
	Especificidad (< NIC)	94	89.4	94.6	96.9	96.4	96.2	96	97.5
Tuebingen, Germany	Sensibilidad (NIC3+)	100	100	100	-	44.8	42.3	47.9	-
	Especificidad (< NIC)	96	94.2	96.1	97.1	98.2	98.6	98.4	97.4
Hannover, Germany	Sensibilidad (NIC3+)	96.6	100	94	100	35.7	20.7	40.6	58.8
	Especificidad (< NIC)	93.4	91.1	93.6	95	96.9	97.9	96.7	96.1
Jena, Germany	Sensibilidad (NIC3+)	93.8	92.5	96.2	100	22.5	15.1	34.6	100
	Especificidad (< NIC)	95.1	93.3	96.6	97.5	99.6	99.9	99.3	99.7
French, Public	Sensibilidad (NIC3+)	98.7	100	95.2	100	64.8	58.6	66.1	80.6
	Especificidad (< NIC)	85.2	81.5	87.2	89.8	95.7	94.2	96.7	97.3
French, Private	Sensibilidad (NIC3+)	86	83.5	88.6	100	45.9	53.5	24	100
	Especificidad (< NIC)	91.3	88.2	92.6	92.8	98.3	97.3	98.1	99.3
Seattle, USA	Sensibilidad (NIC3+)	96.5	95.7	100	-	60.1	65.2	35.3	-
	Especificidad (< NIC)	80	78.8	92	-	87	86.6	91	-
Canada	Sensibilidad (NIC3+)	87.7	100	54.6	-	60.8	66.4	45.5	-
	Especificidad (< NIC)	91.8	90.6	94.7	-	94	93	96.1	-
Combinado	Sensibilidad (NIC3+)	96.1	96.8	93.7	100	55	51.6	54.7	79.1
	Especificidad (< NIC)	91.6	87.4	93.3	94.5	96.9	95.9	97.1	97.8

realizado en Canadá y publicado en 2007, Mayrand y sus colegas<sup>27</sup> tomaron un total de 10,154 mujeres al azar en dos grupos. Se realizó tanto citología como HR-VPH utilizando la prueba de HC2 y asignaron una secuencia al azar a la misma sesión. La sensibilidad del VPH para >NIC2 o 3 fue de 94.6% mientras que la sensibilidad en una prueba de Pap fue de 55.4%. La especificidad fue 94.1% para la prueba VPH y 96.8% para el Pap. Resultados similares fueron publicados por Ronco<sup>25,26</sup> de un estudio realizado en Italia. En una prueba controlada de 2 fases al azar multicéntricas de mujeres entre 35 y 60 años en un brazo convencional ( $n=16\ 658$ ) fueron monitoreadas utilizando la citología convencional, y las mujeres en el brazo experimental ( $n=16\ 706$ ) tuvieron una citología basada en líquido y fueron probadas para HR-VPH utilizando el ensayo captura híbrida 2. Las mujeres en el brazo convencional fueron referidas para colposcopia con ASCUS o mayor y aquellos en el brazo experimental fueron referidos con ASCUS o mayor citología o con una prueba VPH positiva. El HR-VPH más citología tuvieron una mayor sensibilidad que aquella en el brazo convencional de 97.3% vs. 74% con una sensibilidad relativa de 1.47 pero un valor predictivo positivo inferior (PPV) 0.40.

Lo que Ronco ha presentado fue la información de ejecución basada en el concepto de carga viral para la prueba VPH sola y demostró que utilizando un manguito de punta de  $\geq 1\text{pg/ml}$  Vs. uno de  $\geq 2\text{pg/ml}$ , la ganancia en la sensibilidad comparado con brazo de la citología convencional permaneció similar entre los dos manguitos de punta, una sensibilidad relativa de 1.43 Vs. 1.41, pero el PPV mejoró progresivamente de 0.58 a un PPV de 0.75. También observó que la referencia basada en una citología líquida por sí misma no incrementaba la sensibilidad comparada con una citología convencional. Su conclusión fue que la prueba VPH sola era más sensitiva que la citología convencional en mujeres de 35 a 60 años, y que la prueba VPH utilizando captura híbrida 2 con  $2\text{pg/ml}$  con un manguito de punta puede ser más apropiado que uno de  $1\text{pg/ml}$  para el monitoreo de cáncer cervical primario.

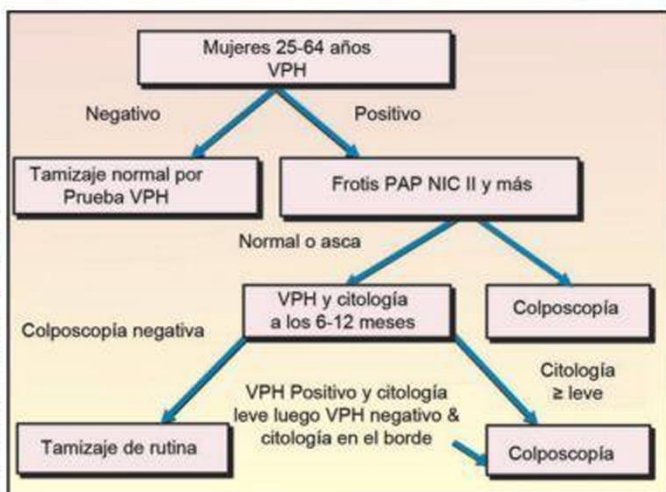
Hace varios años atrás, cuando la prueba de VPH ADN era considerada para monitoreo hubo una preocupación considerable de que la tasa de alto riesgo de positividad de VPH ADN junto con mujeres sería muy alto como para permitir que la prueba VPH ADN fuera útil, y mientras que la alta prevalencia de alto riesgo de positividad VPH ADN es frecuentemente observado en las jóvenes adolescentes y mujeres jóvenes, la mayoría de estas infecciones

eran transitorias y no tenían relevancia clínica. La especificidad de una prueba VPH ADN y citología cervical fue utilizada en mujeres de 30 años o mayores en cuatro pruebas de monitoreo europeo tal y como se observa en la Tabla 22.1. En general la especificidad de la prueba VPH ADN es menor que aquella de la citología. Normalmente se observa que aproximadamente 10% de las mujeres de 30 años de edad o más, son monitoreadas utilizando citología y pruebas de VPH ADN de alto riesgo con un resultado positivo y que requiere un seguimiento adicional. Kaiser Permanente de California ofreció una prueba de VPH ADN a todas las mujeres de 30 años de edad o mayores hace unos años atrás. En base a la información más de 200.000 mujeres, la prevalencia general de alto riesgo de positividad de VPH ADN era solo del 6.4%. para comparar 7 a 8% de las mujeres tenían algún grado de anomalía citológica.<sup>28</sup> en Kaiser un total de 11.6% de las mujeres tenían una anomalía citológica o eran VPH ADN positivo de alto riesgo, pero en el contexto del intervalo monitoreado había aumentado a un ASCCP recomendado a un periodo de 3 años cuando se utilizaban ambos HR VPH y citología, lo que permitía o requería un seguimiento de las mujeres durante el periodo de monitoreo el cual fue significativamente reducido siendo detectadas más enfermedades.

Con tantos países reportando resultados de estudios realizados en grandes números de mujeres, muchos se ajustaron para verificación bias, la prueba HR -VPH consistentemente demostraban mejor sensibilidad de la citología, no importaba su aparición ni las especificidades obtenidas que eran comparables o ligeramente menores que aquellos con la citología sola. La combinación de prueba, resultado en niveles no paralelos de sensibilidad y un valor predictivo negativo alto permitió el potencial para un monitoreo menos frecuente, lo cual resultaría en costos menores y una mejor conformidad de pacientes que últimamente resulta en una mejor estrategia para monitoreo. Utilizando ambos, citología y VPH como un método de monitoreo considerado costo efectivo, indudablemente aumenta los costos iniciales de la prueba y los resultados en un asunto problemático y claro, ¿como se maneja la citología normal de una mujer positiva HR-VPH? Las directrices ASCCP (Figura 22.3) lo hacen claro que estas mujeres no deben ser referidas para colposcopia hasta que una segunda prueba sea realizada 6 a 12 meses después y que demuestre que la infección está presente, pero cuales son los riesgos absolutos de esta enfermedad en desarrollo en estas mujeres para que las opciones de manejo puedan ser implementadas basadas en un manejo de desarrollo NIC 2+.

**Figura 22.3:** Prueba propuesta de algoritmo basada en VPH seguida por citología como un triage. Se puede realizar cambio adecuado dependiendo de las facilidades disponibles.

En un estudio francés, 4.2% de VPH ADN positivo, mujeres por citología negativa se encontró que tenían NIC 2+29. En el estudio HART de Inglaterra se encontró que el riesgo de NIC positivo era de 2.8%.<sup>30</sup> El VPH ADN positivo, en mujeres con citología negativa, tienen menor riesgo de tener NIC2+ y no deben ser referidas. Sin embargo en ambos estudios solo aproximadamente la mitad de las mujeres eran VPH ADN positivo en 6 meses y en el Kaiser Permanente del Norte de Carolina experimentaron solo 35% persistente a los 12 meses.<sup>28</sup> Por lo tanto las directrices de ASCCP de esperar 6 a 12 meses antes de volverlos a probar son lógicas. Solo aquellas mujeres que tenían una IVPH persistente o un resultado citológico de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado o mayores en las pruebas que se repetían, requerían colposcopia. Kjaer et al. Publico su información en el 2007 con un riesgo absoluto de las anomalías cervicales en un HR – VPH positivo. Mujeres normales citológicas, en un periodo de 10 años. Ellos examinaron 8656 mujeres jóvenes (22-32 años) y 1578 mujeres mayores (40-50 años) fueron monitoreadas para el desarrollo de neoplasia cervical (citología y/o histología) entre las mujeres con citología normal y prueba Digene positiva de alto riesgo de VPH 17.7% y 24.5% de las mujeres jóvenes y mayores respectivamente había un frotis Pap anormal en los 5 años. El riesgo de NIC 3 o cáncer en los próximos 10 años en mujeres jóvenes con prueba positiva HC2 fue de 13.6% y 21.2% en mujeres mayores. Ellos concluyeron que en la mujer mayor el riesgo absoluto estimado de NIC 3 en HC2 positivo la mujer era más del 20% dentro de los 10 años e indicaron que aunque una prueba única positiva de VPH en una histología negativa la mujer es sustancialmente predecible a un alto grado de NIC y sugiere que la prueba HC2 puede estratificar a las mujeres en diferentes categorías de riesgo.<sup>6</sup> Apoyando su información están los resultados de 10 años de seguimiento de 20.000 mujeres rutinariamente monitoreadas en el grupo Kaiser Permanente. Basado en el resultado sencillo de HR-VPH y el inicio del periodo, la positividad de HR-VPH resultó en una tasa acumulativa de una enfermedad de alto riesgo mas allá del 7%<sup>31</sup> pero



cuando aquellos que fueron probados en forma positiva ya sea por VPH tipo 16 o 18 las tasas de NIC 3+ subieron aproximadamente 20%<sup>32</sup> abriendo el debate y el potencial de ser parte de una prueba algorítmica. Como Cuzick dijo en un artículo reciente<sup>33</sup> “VPH 16 y en menor extensión el VPH 18/45 puede tener menor riesgo que otros. Por esta razón debe ser eficiente el genotipo de mujeres probadas positivamente por ensayos permitiendo la intensidad del seguimiento”.

La acumulación de la data de ejecución de HR-VPH junto con la publicación de seguimientos a largo tiempo anticipados y la data de predicción está causando a muchos la pregunta de la premisa básica de prueba y proponer que el HR-VPH es una alternativa de prueba de monitoreo de primera línea con el frotis de Pap, dejando el frotis del Pap con su alta especificidad que sea una prueba de triage (Figura 22.3). Pero esto es la estrategia futura, los clínicos tendrán que garantizar los intervalos seguros entre las pruebas. Un estudio reciente en Holanda por Bulkman et al<sup>34</sup> resaltó el hecho de que el riesgo crudo de desarrollar o de tener cambios precancerosos fallidos después de un resultado citológico normal era de 0.8% pero era la mitad de esto (0.4%) si la mujer era negativa para HR-VPH. El periodo de seguimiento para este estudio era un promedio de 6.5 años. Interesantemente el punto de vista de ser capaz de apoyarse solamente en el HR-VPH como el monitoreo de primera línea fue el hecho de que la tasa de riesgo cruda de tener la enfermedad fallida o progresiva durante el periodo de estudio cuando un HR-VPH negativo y una citología normal no tuvo gran diferencia de un VPH solo (0.3%).

### Consideraciones y Algoritmos para el uso del Tamizaje Primario

Huang et al<sup>35</sup> recientemente presentaron los resultados de unos de largo término de IVPH en un grupo de mujeres (n=1709). El estatus de la IVPH cervical fue determinado y registrado en los frotis Pap consecutivos y los informes de cáncer de 108 citologías negativas, VPH positivo, y 1202 citologías y VPH negativo en mujeres sin ningún registro previo del cáncer cervical o citología cervical anormal fueron retrospectivamente analizados en una duración de 75 meses. La incidencia acumulativa de NIC 2+ y cáncer el mujeres VPH positivas fue 5.6 y 3.7% respectivamente, y aquellos con VPH de mujeres negativas fue de 0.3 y 0%. Después de ajustar otros factores de riesgo, los sujetos VPH positivos tenían 24.9% de riesgo en desarrollar NIC 2+ comparados con sujetos VPH negativos, mientras que el riesgo para una lesión intraepitelial de alto grado y citología escamosa atípica no estaba aumentada. El estudio demostró que las mujeres con una infección prevalente de un VPH de alto riesgo tenían un 4% de riesgo acumulativo para cáncer cervical en 6 años, mientras que aquellos que fueron probados negativos, tenían poco riesgo. Ellos concluyeron que el resultado apoya que la prueba VPH orientada hacia el monitoreo de cáncer cervical este programa con intervalos de por lo menos 5 años.

La información indica que un monitoreo en un periodo de 5 años es posible y es seguro cuando se basa en la prueba de HR-VPH. Una pregunta significativa aún permanece sin resolver, pero los estudios que van a venir y la revisión futura de data a largo término de papeles publicados recientemente, deben darnos la respuesta sobre que tan exitosa será la prueba VPH al reducir la incidencia de cáncer. Algunas evaluaciones de esta pregunta ya han sido realizadas por algunos investigadores y en uno de 10 puntos de hallazgo y recomendaciones publicadas en el 2007 por la alianza por la prevención del cáncer cervical (ACCP). Ellos dicen que "los resultados recientemente analizados de estudios de ACCP en India, Sur África, Perú y Tailandia, fueron evaluados dentro del contexto de los resultados publicados previamente.<sup>36-41</sup> Estos resultados estimulados por ACCP esbozaron 10 hallazgos claves y recomendaciones como política global y práctica relacionada al monitoreo de cáncer cervical y tratamiento en lugares de bajo recurso.

- Aunque los programas de monitoreo basados en citología utilizando los frotis de Pap han demostrado ser

eficaces en Estados Unidos y otros países, es difícil sostener programas de citología de alta calidad. Por lo tanto, en situaciones donde los recursos para el cuidado de la salud son escasos, éstos deben ser dirigidos hacia estrategias costo-efectiva más accesibles y la calidad debe ser garantizada.

- Los estudios han demostrado que la estrategia eficiente y efectiva para la prevención secundaria del cáncer cervical en lugares con bajos recursos en monitorear utilizando la prueba VPH\* ADN o VIA (inspección visual), entonces tratar las lesiones precancerosas utilizando crioterapia (congelamiento). Esto es logrado en forma óptica en una sola visita (actualmente posible por VIA + crioterapia) y puede ser llevado a cabo por médicos competentes y no médicos incluyendo enfermeras.
- El uso de la prueba VPH ADN seguida por crioterapia resulta en una reducción mayor de precursores de cáncer cervical que el uso de otros monitoreos y tratamientos.

Hay una fuerte indicación que aunque un país en desarrollo, el HR-VPH es una escogencia viable y puede ser la mejor para maximizar la reducción en la incidencia de cáncer. Hay puntos de "costo de exámenes" en estos ambientes y está bien reconocido que la adopción de la prueba HR-VPH en países en desarrollo, las necesidades del precio de la prueba deben ser menores que aquellos encontrados en los mercados desarrollados. En PATH (Seattle USA), un socio de ACCP y un recipiente en infundar en la fundación de Gates ha estado colaborando por unos años con la corporación Digene (ahora QIAGEN) para adaptar su prueba de HC2 para que sea utilizado en lugares con bajos recursos a costos que den garantía sobre la eficacia en estos lugares. En unos años habrá una posibilidad que la prueba de HR-VPH esté disponible para estos mercados y que pueda completar el criterio de viabilidad y ejecución. El asunto entonces es que tan bien se puede utilizar la tecnología para monitorear una mujer una o dos veces en su vida, ha sido visto que escenario es ideal para maximizar la oportunidad de monitoreo y dar un resultado más efectivo en una sola prueba y visita. Para que esto ocurra, el manejo de algoritmos tendrá que variar significativamente para aquellos utilizados tradicionalmente PATH ha propuesto utilizar un nuevo examen cuando esté disponible y la opción de seguir utilizando la inspección visual para identificar cualquier enfermedad obvia para un manejo y revisión posterior, tratando a las mujeres VPH positivo con crioterapia (Figura 22.4).

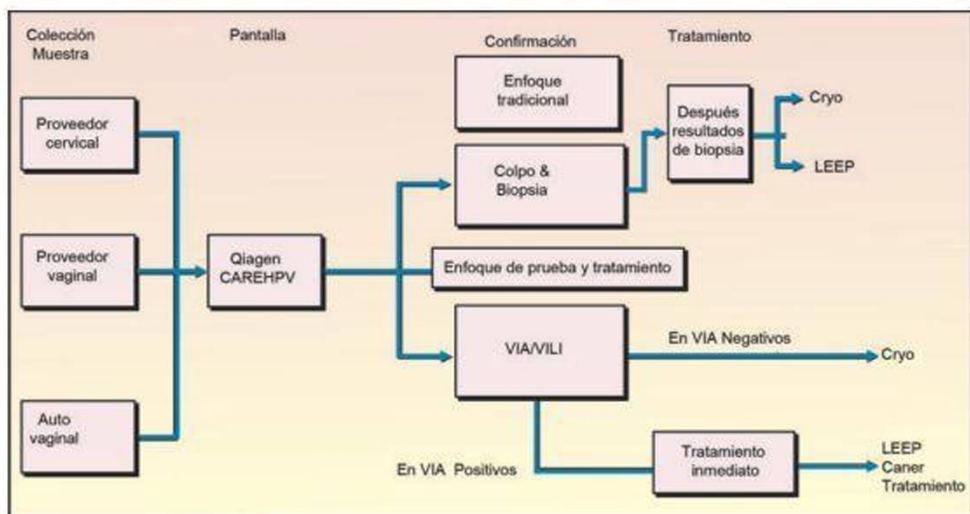


Figura 22.4: Escenario blanco. Monitoreo de 1 día, confirmación y tratamiento.

Hay alguna evidencia que apoya este criterio. Una prueba clínica al azar de 6555 mujeres no embarazadas en la edad de 35 y 65 años en Sur África. Todas las pacientes fueron monitoreadas utilizando la prueba de VPH ADN y la inspección visual con ácido acético (VIA). Las mujeres fueron al azar colocadas en uno de tres grupos: crioterapia si tenía resultados de prueba positiva de VPH ADN, crioterapia si tenía un resultado de una prueba VIA positiva; o una evaluación tardía. En una biopsia confirmada de NIC 2+ a los 6 y 12 meses en los grupos de VPH ADN y VIA comparados con la evaluación retrasada (con grupo de control) fue la medida principal de los resultados. La prevalencia de NIC 2+ fue significativamente menor en los dos grupos de monitoreo y tratamiento a los 6 meses después del grupo de evaluación retrasado. A los 6 meses el NIC 2+ fue diagnosticado en 0.80% de las mujeres con VPH ADN y 2.23% en el grupo VIA comparado con 3.55%. En el grupo de evaluación retrasada un subgrupo de mujeres tuvieron una segunda colposcopia a los 12 meses después de 12 meses de haberse inscrito. A los 12 meses la detección acumulativa de NIC 2+ en mujeres con el grupo VPH ADN fue de 1.42%, 2.91% en el grupo VIA y 5.41% en el grupo de evaluación tardía. En términos relativos esto resultó en una reducción de NIC 2+ acumulativo en la prueba de VPH y grupo tratado de 74% cuando fue comparado con el grupo control.<sup>39</sup>

Robles et al<sup>41</sup> evaluaron la efectividad del tratamiento de crioterapia como parte del acercamiento monitoreo-

tratamiento para la prevención de cáncer cervical en Perú, aquellos que eran positivos en la inspección visual fueron tratados con crioterapia siguiendo una biopsia. A los 12 meses post crioterapia la participante era evaluada para la efectividad del tratamiento y examinadas por inspección visual y prueba de Pap, y de ser posible referidas a un ginecólogo para una colposcopia y biopsia. Los resultados demostraron que el tratamiento de crioterapia fue realizado en 1398 mujeres de las cuales 531 (38%) tenían un resultado histológico de neoplasia intraepitelial cervical. La crioterapia curó efectivamente NIC en 418 mujeres (88%), incluyendo 49 mujeres (70%), con un diagnóstico de base de NIC 3.

#### SISTEMA PARA PROBAR LA PRUEBA DE VPH

No todos los sistemas de VPH son iguales, es imperativo entender las limitaciones y fortalezas de cada sistema cuando se utiliza en un contexto clínico. Como fue discutido previamente la utilización de la detección de VPH ADN es una metodología para la detección de lesiones precancerosas, y por predeterminación la prevención del cáncer requiere una combinación de características. Idealmente la prueba debe ser evitada detectando a cualquier mujer con niveles subclínicos de VPH que no tienen riesgo para la presencia de la enfermedad, debe ser mínimamente detectada que 13 tipos de alto riesgo específico al cáncer cervical y finalmente debe tener una validación comprensiva en una aparición clínica con puntos finales de la enfermedad como una medida de sensibilidad.

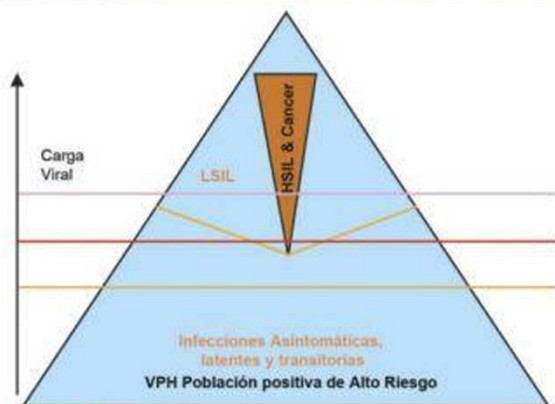


Figura 22.5: Concepto de puntos clave viral para mejorar la realización de los sistemas de prueba VPH.

La Figura 22.5 resalta la situación donde en una población dada de mujeres que fueron infectadas por VPH hay muchas que llevan la enfermedad asintomáticamente, otras tienen una infección transitoria resultando en anomalías menores, y más importante, aquellas en el grupo blanco que albergan la enfermedad de alto grado. Los puntos de corte viral han sido exitosamente utilizados para definir el riesgo y mejorar la ejecución.

El concepto de infección versus enfermedad es crítico, ya que VPH es una infección común, y cáncer cervical es un resultado raro de la infección. La detección a diferencia de VIH o VCH no es sinónimo a enfermedad, y generalmente, pruebas sensitivas analíticamente detectarán muchas más positivas que sean efectivas.

Este concepto es mejor explicado por Snijders et al<sup>43</sup> en un artículo publicado en el 2003 donde discute la diferencia entre la sensibilidad analítica y especificidad y sensibilidad clínica. "Existe una evidencia de peso que la especificidad clínica para las lesiones mayores o iguales a NIC 3 no es sinónimo simplemente con una presencia de alto riesgo de VPH y una distinción entre la llamada relevancia clínica e irrelevancia de infecciones IVPH de alto riesgo, y deben ser realizadas cuando se consideren pruebas VPH con propósitos de monitoreo... es poco probable que esta nueva generación de ensayos que detecten el VPH con sensibilidad analítica aumentada contribuya en mejorar los monitoreos, triage, o estrategias de monitorización post tratamiento debido a que las pruebas de VPH con baja sensibilidad analítica ya han alcanzado una sensibilidad clínica superior para lesiones mayores o igual de NIC 3... la expectativa es que la aplicación de ensayos que

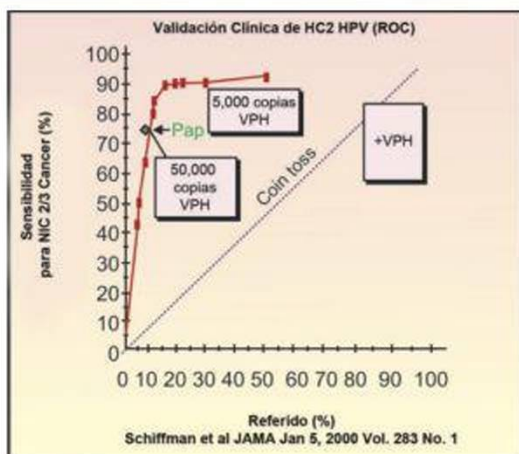


Figura 22.6: Receptor de curva de operación para la validación clínica de la prueba VPH Digene.

tenham una sensibilidad analítica mayor resultará en una especificidad clínica disminuida".

La prueba molecular más usada para detectar los tipos de alto riesgo de ADN en VPH en especímenes clínicos es una solución de hibridación llamada prueba Digene VPH Hybrid Capture 2 (hc2) (QUIAGEN, Gaithersburg, MD) esta prueba identifica cualquiera de los 13 tipos de alto riesgo de VPH (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59, 68) utilizando una mezcla de sonda combinada. El examen es aprobado para el uso en EEUU por la FDA y también como uso generalizado en la unión Europea. Su corte viral señala 5000 copias (1pg/ml) fue establecida después de unos estudios claves que incluían Schiffman et al en el año 2000.<sup>44</sup> En este estudio una curva de operador que recibía fue calculado utilizando niveles variados de VPH, y un nivel óptimo fue determinado basado en la sensibilidad máxima y especificidad (tasas de referencia) (Figura 22.6). Este punto de corte ahora ha sido estandarizado utilizado en forma extensiva alrededor del mundo. Como fue dicho anteriormente hay cierto debate si este punto de corte mayor debe ser utilizado cuando una prueba de HR VPH es utilizada como prueba de monitorización primaria.

La prueba VPH Digene (Figura 22.7) está basada en un sistema de amplificación de señal mientras que la PRC generalmente se refiere a una ampliación del blanco. Un problema mayor en los sistemas de PCR es que la validación está basada en el punto de corte que es extremadamente difícil de realizar. Adicionalmente "cerveza casera" y métodos PCR comerciales varían ampliamente basados en

Tabla 22-2: Prevalencia de VPH en cáncer de la cartilla de PCR utilizado destacando la variabilidad de rendimiento de diferentes conjuntos utilizados en el sistema de PCR. Clifford BJC (2003) 88

Primer Tipo	# o estudios	# de casos	VPH ajustado prevalencia (%)
MY09/11	31	4355	83.3%
GP5/6	6	506	77.8%
GP5+/6+	14	1681	90.1%
SPF10	3	275	97.2%
PUIIM/2R	6	376	79.4%
LICI/C2	5	655	88.0%
Combinación	9	1351	86.4%
Otros	4	166	89.3%

escogencia de cebadores, formulaciones de procedimientos y reactivos. Mientras que la prueba Digene ha demostrado una ejecución consistente varios estudios demostrando PCR, han demostrado unas discrepancias mayores en la detección en los diferentes tipos de VPH con blancos variados.<sup>45-48</sup> La Tabla 22.2 señala la habilidad de variación de conjuntos de cebadores diferentes para detectar el VPH dentro de las muestras de tejido de cáncer cervical.<sup>49</sup>

Preocupaciones existentes con métodos de PCR incluyen una reacción cruzada con tipos de bajo riesgo debido al uso de cebadores, contaminación de Amplicon, resultados falsos positivos de un blanco nativo de ADN debido

a contaminación y resultados falsos negativos debido a la inhibición de sustancias interferentes. El PCR sin embargo es increíblemente sensible y ha sido extensivamente utilizado en la incidencia y prevalencia de los estudios alrededor del mundo.

Snijders et al<sup>43</sup> también señala las diferencias en las sensibilidades analíticas entre los diferentes ensayos de VPH PCR, incluyendo el uso de diferentes sustratos, polimerasas, longitud del fragmento ADN amplificado y umbrales utilizados para la puntuación – interpretación del VPH positivo. Los autores observan una relación entre la carga viral y el VPH 3+ así como de la progresión con la enfermedad de alto grado, ellos dicen que los ensayos PCR detectan un VPH en niveles clínicos relevantes.

Como fue señalado anteriormente el monitoreo de cáncer cervical requiere un balance cuidadoso de la sensibilidad de la prueba de VPH y la especificidad que es correlacionada a la enfermedad y no simplemente a la detección del virus. Pocos papeles demuestran una habilidad de la prueba de PCR para que detecten más de 95% de los NIC de alto grado, en estudios bien diseñados, más típicamente, la sensibilidad clínica es reportada en un rango de 75 a 95%<sup>50-55</sup> con una mediana en 16 papeles recientes de 82%. El interés del PCR vs. la data HC2 de un estudio ALTS grande en 278 casos de cáncer NIC 3,56 cuando el prototipo de la prueba PCR utilizando el PGMY09/11 con una sensibilidad clínica una especificidad de 87.4% y 55.6%,



Figura 22.7: Representación en caricatura de los pasos en la prueba VPH Digene.

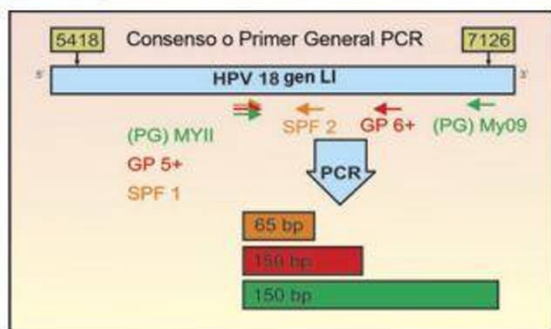


Figura 22.8: Regiones blancas para métodos VPH PCR.

mientras que los valores correspondientes para HC2 eran 92.5% y 51.2% respectivamente.

No hay disponibilidad comercial de pruebas basadas en PCR que hayan sobrellevado una validación clínica extensa necesaria para la implementación como prueba de ensayo, como muchos están en el proceso de validación y para los próximos años debe haber un número lanzado (Figura 22.8). Mientras que el aumento de PCR tenga algún tema significativo cuando se utilice en el contexto de monitoreo la necesidad para la habilidad del genotipo VPH es solamente posible cuando se utilice un proceso PCR que esté generalmente basado en un consenso L1. Esto permanece

con cierta confusión de cómo genotipar, cuando son utilizados clínicamente pero como Meijers<sup>57</sup> comenta en un artículo reciente, "a medida que nos movamos a un monitoreo basado en la citología a un monitoreo basado en VPH, el realizar un genotipo puede mejorar la utilidad en estratificar VPH positivo en mujeres de acuerdo al riesgo de la prevalencia o incidencia de pre cáncer y cáncer para determinar el manejo clínico apropiado. Sin embargo, para lograr el beneficio de los pacientes, la visión del genotipo VPH al monitoreo de cáncer cervical no debe ser abusado por referencias excesivas de colposcopia y sobre tratamientos que pueden ser exacerbados por el uso de pruebas validadas pobremente"

### PRUEBA VPH EN LUGARES DE POCOS RECURSOS

A medida que el momento y el entendimiento para la prueba de HR VPH incrementa, la esperanza y expectativa es que la tecnología algún día pueda ser utilizada en las regiones del mundo donde la carga del cáncer cervical es desproporcionalmente alta cuando es comparada con el resto del mundo. El potencial de una prueba VPH seguida inmediatamente con tratamiento, ofrece el potencial de reducir la carga del cáncer cervical mundialmente pero la tecnología necesita estar más de acuerdo a los lugares de

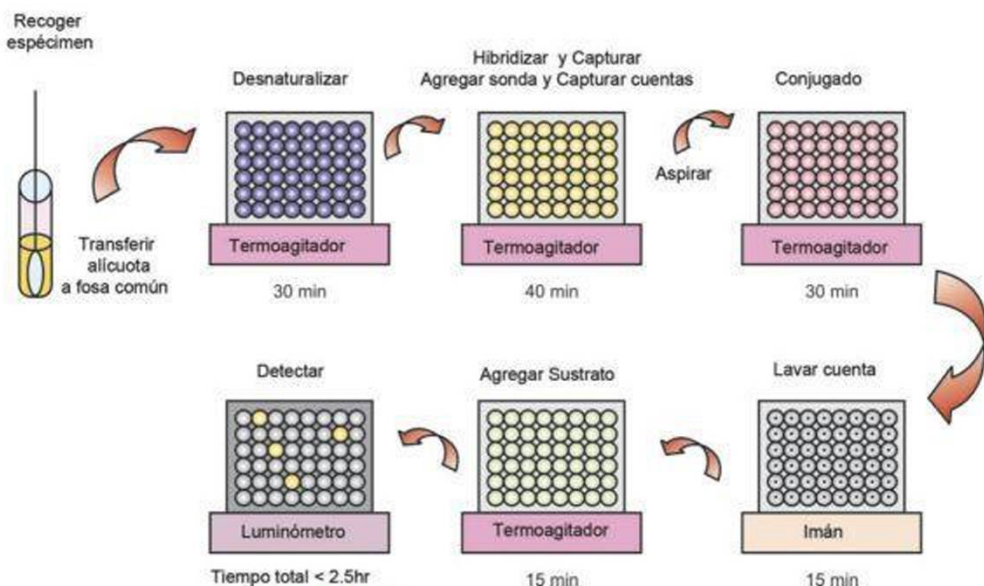


Figura 22.9: Flujograma de Prueba VPH CARE.

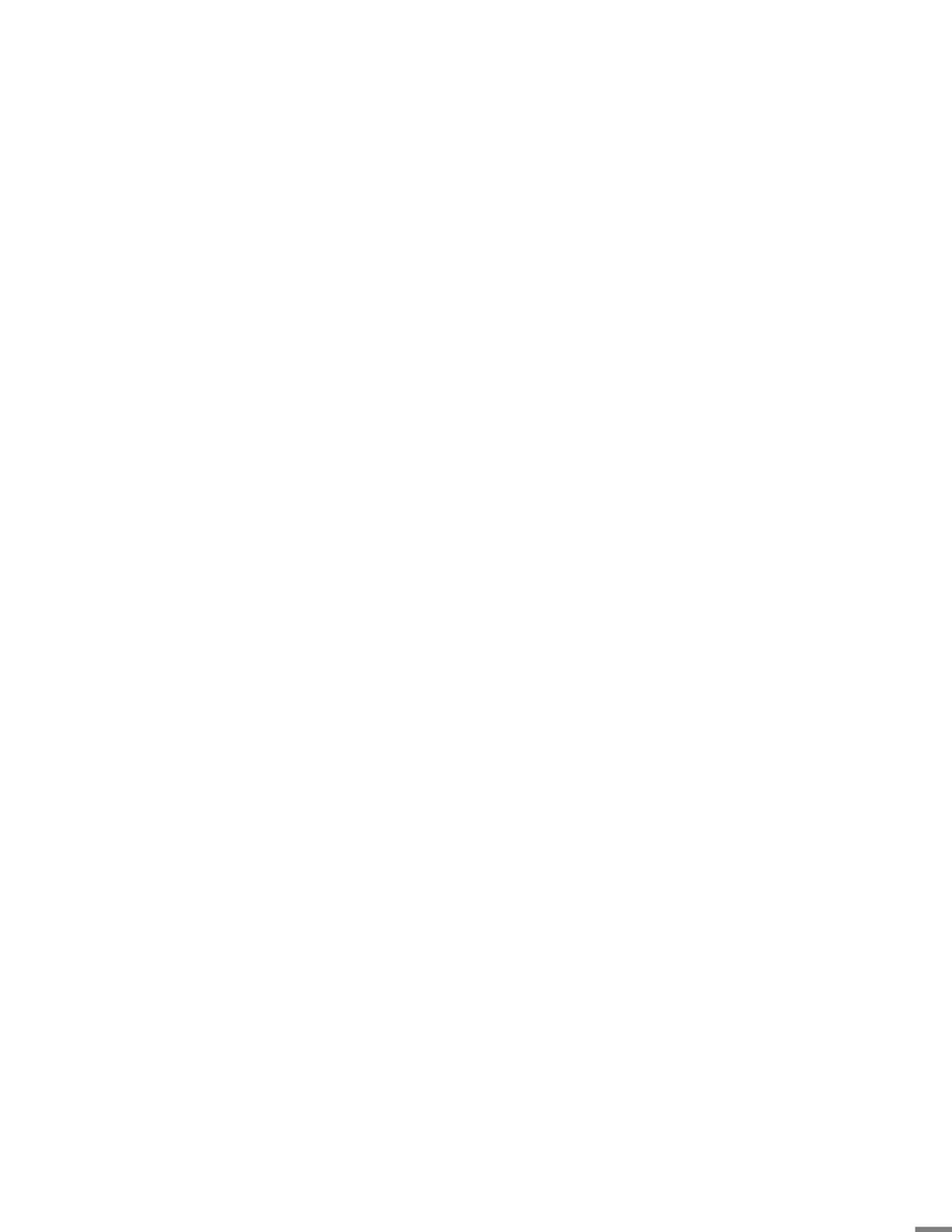
pocos recursos. El programa basado en Seattle para una tecnología apropiada en salud (PATH), a través de la fundación de Bill y Melinda Gates inició el proyecto START (screening Technologies to Advance Rapid Testing) en 2003 para desarrollar tales pruebas. La ayuda del programa es para desarrollar pruebas VPH rápidas, simples, exactas y accesibles. Una prueba es una prueba rápida basada en la tecnología Digene Hybrid Capture®. La prueba QIAGEN CAREHPV el tipo HOV oncogénico con la capacidad de probar hasta 96 muestras en menos de 2.5 horas utilizando equipos que no requieren las fuentes principales de poder o de laboratorio sofisticado. La Figura 22.9 señala los procedimientos básicos de la prueba. Los próximos años tendrán una explosión de información y resultará de un gran debate en el uso de VPH ADN en el monitoreo de cáncer cervical. Los fabricantes tendrán que conducir estudios extensivos para confirmar la sensibilidad clínica, especificidad, productividad y estabilidad, así como estudios prospectivos diseñados para demostrar la seguridad y eficacia clínica. Además los fabricantes tendrán que establecer procedimientos que garanticen la producción de alta calidad y productividad de largo término con los reactivos. El potencial para mejorar el monitoreo dramáticamente y para reducir la incidencia de cáncer cervical, ahora es posible. La adopción de nuevas tecnologías y nuevos conceptos es esencial para este resultado.

## REFERENCIAS

- IARC Handbooks of Cancer Prevention, Cervical Cancer Screening. IARC Press, Lyon 2005;10.
- Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-65.
- Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8468 patients. *Br J Cancer* 2003; 88(10):1570-157.
- Huang YK, You SL, Yuan CC, Ke YM, Cao JM, Liao CY, et al. Long-term outcomes of high-risk human papillomavirus infection support a long interval of cervical cancer screening. *British Journal of Cancer* 2008;1-7.
- Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *The Lancet*; 2008; October 4, 2007 DOI:10.1016/S0140-6736(07)61450-0 1.
- Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res* 2006;66(21):10630-6.
- Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K, et al. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer* 2008; 122(10):2294-300.
- Schiffman M. Correspondence. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005;97(12).
- Stoler M. HPV testing in cervical cytology practice: it's all about choice. *Acta Cytol* 2005;49:117-9.
- Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: The HART study. *Lancet* 2003;362:1871-6.
- ALTS Group: A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1393-1400.
- ALTS Group: Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1383-92.
- Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999;281:1605-10.
- 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. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-9.
- Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005;99: S7-S11.
- Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):280-93.
- Arbyn M, Dillner J, Van Ranst M, Buntinx F, Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E. Re: have we resolved how to triage equivocal cervical cytology? *J Natl Cancer Inst* 2004;96(18):1401-2.
- Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005;99(3 Suppl 1):S7-S11.

19. Arbyn M, Sasieni P, Meijer C, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/78–S3/89 S3/79.
20. Kulasingam SL, Kim JJ, Lawrence WF, et al. Cost-effectiveness analysis based on the atypical squamous cells of undetermined significance/lowgrade squamous intraepithelial lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:92-100.
21. Wright Jr TC, Schiffman M, Solomon D, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103:304-9.
22. Bais AG, Rebolj M, Snijders PJ, de Schipper FA, van der Meulen DA, Verheijen RH, et al. Triage using HPV-testing in persistent borderline and mildly dyskaryotic smears: proposal for new guidelines. *Int J Cancer* 2005;116(1):12-9.
23. Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, et al. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *Int J Cancer* 2006;118(7):1759-68.
24. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-1101.
25. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:547-55.
26. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei G, Carozzi F, et al. For the new technologies for cervical cancer working group; human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:765-74.
27. Mayrand M, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter I, Hanley J, Ferenczy A, et al. for the Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group\* Human Papillomavirus versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer. *NEJM* 2007;357(16).
28. Kinney W. Use of HPV DNA testing for primary cervical cancer screening in Kaiser Northern California. American Society of Colposcopy and Cervical Pathology Biennial Meeting 2006.
29. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, et al. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing highgrade cervical lesions. *Br J Cancer* 2004;90:1803-8.
30. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871-6.
31. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:46-52.
32. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of typespecific HPV testing in clinicalpractice. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1072-9.
33. Cuzick J, Mayrand M H, Ronco G, Snijders P, Wardle J. New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/90–S3/97.
34. Bulkman N, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *The Lancet* 2007;DOI:10.1016/S0140-6736(07)61450-0.
35. Huang YK, You SL, Yuan CC, Ke YM, Cao JM, Liao CY, et al. Long-term outcomes of high-risk human papillomavirus infection support a long interval of cervical cancer screening. *British Journal of Cancer*, 19 February 2008; doi:10.1038/sj.bjc.6604262.
36. Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, et al. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *International Journal of Cancer* 2005;116(4):617-23.
37. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(20): 2158-68.
38. Royal Thai College of Obstetricians and Gynecologists (RTCOG)/JHPIEGO Corporation, Cervical Cancer Prevention Group (JCCCPG). Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project. *The Lancet* 2003; 361(9360):814-20.
39. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2005; 294(17):2173-81.
40. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *International Journal of Gynaecological Obstetrics* 2005;89(S2):S4–S12.
41. Jacob M, Broekhuizen FF, Castro W, Sellors J. Experience using cryotherapy for treatment of cervical precancerous lesions in low-resource settings. *International Journal of Gynaecological Obstetrics* 2005;89(2):S13-S20.
42. Luciani S, Gonzales M, Munoz S, Jose Jeronimo J, Robles S. Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2008;doi:10.1016/j.ijgo.2007.11.013.

43. Snijders PJF, van den Brule A, Meijer, CJLM. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol* 2003;201: 1-6.
44. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000;283:87-93.
45. Daniel RW, Ahdieh L, Hayden D, Cu-Uvin S, Shah KV. Intra-laboratory reproducibility of human papillomavirus identification in cervical specimens by a polymerase chain reaction-based assay. *J Clin Virol* 2000;19(3):187-93.
46. de Sousa Ribeiro Bettini J, Garcia Soares E, Duarte G, Toscano Simones R, Simones AL. PCR diagnosis of HPV in cervical biopsies of CIN and invasive neoplasia formerly diagnosed as HPV negative. *Acta Cytol* 2003;47(4):545-9.
47. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coultree F, Hildesheim A, et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2000;38(1):357-61.
48. Harnish DG, Belland LM, Scheid EE, Rohan TE. Evaluation of human papillomavirus-consensus primers for HPV detection by the polymerase chain reaction. *Mol Cell Probes* 1999; 13(1): 9-21.
49. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a metaanalysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5.
50. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuyper JM, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002; 288(14):1749-57.
51. Schiffman M, Wheeler C, Dasgupta A, Solomon D, Castle PE. For the ALTS Group. A comparison of a prototype PCR assay and Hybrid Capture 2 for detection of carcinogenic human papillomavirus DNA in women with equivocal or mildly abnormal Papanicolaou smears. *Am J Clin Pathol* 2005; 124(5):1-11.
52. Kulmala SM, Syrjanen S, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Podistov J, et al. Human papillomavirus testing with the Hybrid Capture 2 assay and PCR as screening tools. *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2470-5.
53. Sotlar K, Diemer D, Dethleffs A, Hack Y, Stubner A, Vollmer N, et al. Detection and typing of human papillomavirus by E6 nested multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42(7):3176-84.
54. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999;81(3):554-8.
55. Lorincz AT, Smith JS. Sexually transmissible viral pathogens: the human papillomaviruses and herpes simplex viruses. In: Lorincz AT, (Ed): *Nucleic Acid Testing for Human Disease*. Boca Raton (FL): Taylor and Francis, 2006.
56. Schiffman M, Wheeler C, Dasgupta A, Solomon D, Castle PE. For the ALTS Group. A comparison of a prototype PCR assay and Hybrid Capture 2 for detection of carcinogenic human papillomavirus DNA in women with equivocal or mildly abnormal Papanicolaou smears. *Am J Clin Pathol* 2005; 124(5):1-11.
57. Chris J Meijer, et al. Clinical utility of HPV genotyping *Gynecologic Oncology* 2006;103:12-7.



# Epílogo

## *La Era de la Virología, el Diagnóstico Molecular y las Vacunas ha Llegado!*

Ha habido un cambio radical en la historia del control del cáncer cervical. Todo comenzó con la sorprendente información científica presentada por el profesor Harald Zur Hausen de que “la infección VPH era causal y necesaria en el desarrollo del cáncer cervical invasivo”. Por esto él recibió el premio Nobel en medicina en el 2008. El premio fue compartido con otros dos virólogos, el Dr. Luc Montagnier y Dr. Françoise Sinooussi, ambos del famoso Instituto Pasteur de París, quienes fueron acreditados por el descubrimiento de virus VPH.

El Dr. George Papanicolaou quien hizo un trabajo monumental en el desarrollo de la citología y frotis de Pap para monitorear pacientes con cáncer cervical, también fue nominado para el premio Nobel en 1960. Él fue uno de los 3 seleccionados pero no obtuvo la calificación final, ya que en aquellos días el Nobel no podía ser compartido. Antes de que fuera nominado nuevamente, murió desafortunadamente en 1962. Así que el premio Nobel eludió el tema de cáncer cervical en ese entonces. Fue muy gratificante observar que después de 48 años el premio Nobel se le ha dado a quien ha pasado su vida trabajando en este tema para salvar a mujeres de un cáncer cervical.

El frotis Pap, la colposcopia y la histología han sido las herramientas diagnósticas estándares para la detección de precánceres, desafiando las pruebas del tiempo. Han tenido un impacto profundo en países donde el monitoreo sistemático ha sido realizado por varios años. La incidencia y mortalidad han sido reducidas drásticamente.

Sin embargo, desde que el conocimiento de la IVPH ha ganado terreno, hay un cambio para detectar la IVPH por biología molecular. La prueba de Hybrid Capture II y PCR ha sido introducida ampliamente. También ha sido probada como una herramienta de monitoreo primaria en algunos países. El frotis Pap es recomendado para aquellos que no han detectado que tienen un VPH positivo. En la mayoría de los países, sin embargo, la prueba VPH es utilizada como auxiliar del frotis de Pap.

Estas pruebas son caras, consumen tiempo y no están fácilmente disponibles. Este tema está siendo analizado por algunas organizaciones y unas pruebas sencillas no costosas que serán más adecuadas para el monitoreo en masa han sido desarrolladas. PATH (programa para la tecnología apropiada en salud) está desarrollando una prueba rápida HC2 que ha tenido ensayos exitosos.

Arbor-Vita está probando una prueba de tira que puede monitorear 48 mujeres al mismo tiempo. Los resultados estarían disponibles en 2 horas y el costo puede ser tan bajo como 1 dólar americano. Esto lo hará más adecuado para el monitoreo de grandes números de mujeres en países pobres de bajos recursos.

Todas estas pruebas son sin embargo, una prevención secundaria para la prevención temprana. Una nueva herramienta ha surgido como la prevención primaria en forma de vacuna de VPH.

Dos vacunas han sido desarrolladas y tienen licencia para su uso en muchos países, la vacuna bivalente es efectiva contra el VPH 16 y 18 y utiliza ASO4 como un auxiliar. La vacuna cuativalente es efectiva contra VPH 6, 11, 16 y 18 y da protección contra las verrugas genitales.

Ambas vacunas son preparadas de virus en forma de partículas (VLP) producidas por tecnología recombinante. No hay ningún producto biológico vivo o ADN, así que no pueden causar infección. La vacuna se da en 3 dosis en 6 meses por vía intramuscular. Las vacunas requieren almacenamiento y transporte en sistemas fríos.

Ambas vacunas son esencialmente profilácticas. No son para tratar la infección de IVPH sino que son recomendadas para su uso en jóvenes de 9 a 13 años, antes del debut sexual. Sin embargo, pueden ser utilizadas en campañas para “atraer” jóvenes de hasta 26 años. La prueba de pre inmunización no se requiere.

Se han publicado estudios llevados a cabo en varias partes del mundo. La información está disponible por 6 años lo cual revela altos niveles de anticuerpos notados en personas vacunadas. Su eficiencia a largo plazo está siendo estudiada. La evidencia actual sugiere que dosis masivas no serían requeridas.

Está categóricamente estipulado que las personas vacunadas deben continuar con un monitoreo regular. Datos a largo plazo se requieren antes que se puedan modificar los procedimientos de monitorización.

Ambas vacunas son seguras y bien toleradas. Un dolor temporal leve, enrojecimiento, etc. ha sido observado.

Las vacunas no tienen la intención de ser utilizadas en mujeres embarazadas, sin embargo de haberse utilizado de forma inadvertida, las dosis posteriores son dadas después del embarazo. No hay ninguna necesidad de terminar el embarazo.

La vacunación de mujeres adultas incluyendo aquéllas que han tenido la IVPH prevalente, no está recomendada. Generalmente ellas están muy motivadas a tomar la vacuna. Sin embargo, una protección cruzada sería ventajosa. Ellas tendrán protección de otros tipos de VPH con los cuales no están infectadas. Además pueden reducir la persistencia viral y ayudar a la transmisión del virus control a nuevos contactos. La respuesta de anticuerpos a la vacuna es varias veces superior que a la infección natural.

Las directrices para el uso de las vacunas se han dado por varias organizaciones profesionales. La pregunta del costo aún es un tema sin resolver. El costo actual es significativo, haciéndolo poco accesible para muchas mujeres en países en desarrollo siendo ellas las que más la necesitan. Se está discutiendo el financiamiento con un precio diferencial para el sector público y privado. Compradores de grandes volúmenes de vacunas, se han acercado para ponerla a disposición en países en desarrollo. Cuando la demanda global para la vacuna aumente se cree o se espera que el costo debe bajar. Sin duda se llevarán a cabo investigaciones para evaluar el impacto de la vacunación. Se espera una disminución significativa en la necesidad para terapia de cáncer y radioterapia. Los fondos para estos programas serán re-direccionados al programa de vacunación.

Vivimos en tiempos interesantes, en la era de vacunaciones que aumentan las oportunidades para mejorar los sistemas de salud para mujeres y niños. Nuevas asociaciones se desarrollarán entre ginecólogos, pediatras, trabajadores de salud pública e investigadores. Los mercados globales presentarán estrategias para el financiamiento y administración. En un sentido el mundo se unirá!

Finalmente el cáncer cervical será prevenido totalmente!

**Antoni Basta**

Para información adicional:

Cervical Cancer, Human Papillomavirus (HPV), and HPV Vaccines: Key Points for Policy-makers and Health Professionals (WHO, PATH, UNFPA)

[www.rho.org/files/WHO\\_PATH\\_UNFPA\\_cxca\\_key\\_points.pdf](http://www.rho.org/files/WHO_PATH_UNFPA_cxca_key_points.pdf)

Alliance for Cervical Cancer Prevention

[www.alliance-cxca.org](http://www.alliance-cxca.org)

Evidence of Developing Country Support for Improved Cervical Cancer Prevention

[www.rho.org/CCAdossier](http://www.rho.org/CCAdossier)

World Health Organization Cervical Cancer Resource Page

[www.who.int/reproductive-health/publications/cancers.html](http://www.who.int/reproductive-health/publications/cancers.html)

International Agency for Research on Cancer

[www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)

# Indice

<b>A</b>		
Adenocarcinoma	187	
Adenocarcinoma del cervix	264	
adenocarcinoma invasivo	266	
Adenocarcinoma villoglandular		
papilar	267	
adenoma maligno	267	
carcinoma de célula vidriosa	268	
carcinoma de adenoide quístico	268	
carcinoma adenoescamoso	268	
carcinoma mesonéfrico	268	
carcinoma seroso	268	
carcinomas de células claras	267	
epitelioma de adenoide basal	268	
otros tumores epitheliales	268	
tumores neuroendocrinos		
del cervix	268	
adenocarcinoma invasivo temprano	265	
incidencia	264	
lesiones glandulares precancerosas	265	
manejo de la sospecha citológica-		
colposcópica	273	
manejo diagnóstico citológico	269	
adenocarcinoma		
endocervical in situ	270	
adenocarcinoma endocervical	270	
células endocervicales atípicas	269	
células endometriales atípicas	270	
morfogénesis	264	
papel del colposcopio en la		
detección de células		
glandulares atípicas	271	
Adenocarcinoma endocervical in situ	187	
Angiogénesis de neoplasia cervical	179	
Apariencias colposcópicas de las		
lesiones subelínicas	148	
Características colposcópicas	149	
cambios severos con la		
participación del canal	150	
lesión grande, compleja	150	
superficie irregular	150	
vasos anormales	150	
Colposcopia satisfactoria o		
insatisfactoria	149	
colposcopia y prueba de VPH	151	
extensión vaginal de NIC	149	
NIC de alto grado	148	
cambio acetoblancos	148	
color	148	
contorno	149	
patrones	149	
superficie	149	
tono	148	
vascular	148	
NIC de bajo grado (condiloma		
plano)	148	
nueva terminología de colposcopia	149	
Área acetoblancos	18	
Alternaria	50	
<b>C</b>		
Candida citopatología	49	
Candida vulvovaginitis	50	
Carcinoma del cervix	186	
Células anormales	9	
Células atípicas		
escamosa	187	
glandular	187	
Células de reserva	53	
Células metaplásicas en maduración	53	
Cervicografía		
detección colposcópica	183	
frecuencia del monitoreo	183	
problemas con el tamizaje citológico	182	
Chlamydia trachomatis	52	
Cibernética y semántica de citología	242	
Clasificación NIC	244	
Clasificación Papanicolaou	242	
Clasificación WHO	243	
Sistema Bethesda	245	
Ciclo menstrual	46	
Citología Cervical	249	
tendencias futuras y controversias		
relacionadas		
Citología convencional	250	
citología de base líquida	250	
papel de la vacuna contra el VPH	250	
papel de las pruebas del VPH		
en el tamizaje del cáncer		
de cuello uterino	257	
Citodiagnóstico		
Anatomía básica	8	
células anormales	9	
Citología hormonal	9	
Técnica de toma de frotis	9	
Citología de base líquida	189	
aseguramiento de la calidad	191	
automatización	190	
calidad del frotis	190	
costo	191	
rendimiento diagnóstico	190	
Citología Hormonal	9	
Citomegalovirus	52	
Colposcopia en el embarazo	196	
cambios fisiológicos del cervix	196	
cervix de la mujer embarazada	197	
colposcopia post parto	205	
eversión del canal endocervical	198	
hallazgos anormales	205	
Indicaciones	196	
producción de moco abundante	197	
técnica de colposcopia	199	
acceso al cuello uterino	202	
decidualización del estroma	202	
deciduos cervical	204	
epitelio evertido	200	
flujo del ácido acético en el		
canal	201	
fusión de las vellosidades	201	
incios del primer trimestre	200	
Metástasis escamosa	203	
patrones vasculares	204	
vellosidad expuesta	203	
Colposcopio		
accesorios	13	
cuándo realizarse	15	
documentación	17	
evaluación colposcópica	17	
indicación	14	
instrumentos requeridos	14	
limitaciones	14	
Principios	13	
procedimiento	15	
reactivos	15	
registro colposcópico	19	
terminología internacional	21	
Ventajas	14	
Condylomata acuminata	149	
Curetaje Endocervical	17	
<b>D</b>		
Detección del VPH	192	
Displasia celular	54	
<b>E</b>		
Encefaloide condilomata in situ	148	
Epitelio escamoso	44	
Epitelio mosaico	169	
Ernest Wertheim	2	
Estreptococos Grupo B	49	
<b>F</b>		
Frotis anormales	192	
Frotis atrófico	47	
Frotis Cervical		
Adecuación de las muestras		
interpretación/resultados		
anomalías de células		
epiteliales escamosas	186	

anomalías de células epiteliales glandulares	187	manejo del VPH	157	consideraciones y algoritmos para la selección	294 289
negativo por lesión intraepitelial o malignidad	186	asesoramiento en el VPH	157	prueba de VPH en un escenario de bajos recursos	298
Frotis cervical anormal en el embarazo		manejo apropiado	158	sistemas de pruebas del VPH	295
procedimientos diagnósticos	212	métodos médicos	158	tamizaje primario	289
manejo		métodos quirúrgicos	158	VPH de alto riesgo positivo de la población	296
cancer cervical invasivo	219	presentación clínica		Puntilleo	168
cancer cervical microinvasivo	219	citología	154	<b>R</b>	
lesiones intraepiteliales	216	colposcopia	155	Red Vascular Terminal del Cérvix	172
Frotis Citolítico	47	diagnóstico clínico	154	Epitelio columnar	172
Frotis convencional	189	Prueba de VPH como una forma de detección	159	Epitelio escamoso original	172
Frotis estrogénico	46	respuesta inmune a VPH	157	Vasos en la neoplasia intraepitelial cervical	174
<b>G</b>		vacunas contra el VPH	159	Vasos en neoplasia cervical intraepitelial	177
George Papanicolaou	3	visión global de la infección por el VPH	160	zona de transformación	173
Gestión de protocolos para NIC	278	<b>L</b>		<b>S</b>	
conización con bisturí frío	279	Láminas colposcópicas	56-137	Saccharomyces	50
histerectomía	281	Lesiones intraepiteliales escamosas	187	Servicios de Monitoreo de Cáncer Cervical	231
la agenda inconclusa	278	<b>M</b>		Análisis de datos	236
laser	280	Marie Sklodowska Curie	2	Apoyo financiero	232
lesiones de bajo grado	278	Metaplasia escamosa	162,55	planificación y preparación para el programa de detección	235
LIE de alto grado	279	Importancia de la metaplasia	164	clínicas/servicios de detección	235
Iletz	280	metaplasia inmadura	162	compromiso burocrático	233
<b>H</b>		Metaplasia madura	164	distribución de suministros y equipos	233
Hans Hinselmann	4	Micoplasma hominis	49	establecimiento de los miembros del equipo de	233
Herpes simplex Virus	52	Microbiología Cervico-vaginal	48	investigación	233
Historia de la citología en India	4	Microscopio de fase contrastada	40	identificación del personal de atención primaria	233
Historia de la colposcopia	3	Aplicaciones clínicas	43	implementación de servicios de diagnóstico	235
<b>I</b>		condición hormonal	43	implementación del programa	234
Imagen colposcópica con los hallazgos histológicos	140	Microbiología cervico-vaginal	48	información y educación	234
correlación histológica con leucoplasia	144	monitoreo del cáncer	54	lanzamiento y ejecución	
correlación histológica con patrones de mosaico y puntilleo	144	Proceso metaplásico	53	<b>T</b>	
distribución de los hallazgos colposcópicos anormales	143	historia	40	Torulopsis Glabrata	50
Histología del epitelio acetoblanco	143	método	42	<b>U</b>	
mosaico fino	141	principios físicos	41	Ureaplasma urealyticum	49
mosaico grueso y puntilleo	142	tipos de objetos microscópicos	42	<b>V</b>	
NIC y epitelio escamoso normal	141	Monitoreo del cáncer de cuello uterino	224	Vaginosis bacterial	48
procesamiento histológico de una muestra de conización	142	perspectiva global	228	Video colposcopio	13
puntilleo de mosaico y epitelio acetoblanco	143	tipos de métodos de tamizaje	224	Vigilancia post tratamiento	283
puntilleo fino de yodo-positivo	141	vacunas contra el VPH	227	prueba VPH/DNA	284
puntilleo yodo-positivo	140	Morfotipos de hongos	49	seguimiento de directrices	284
unión con el epitelio escamoso original	141	<b>N</b>		seguimiento post-histerectomía	285
IVPH	154	Neoplasia cervical intraepitelial	285	Virus del papiloma humano	51
etiopatología	154	Neoplasia cervical intraepitelial glandular	17		
investigaciones		Nocardia	50		
biología molecular	156	<b>P</b>			
histología	155	Periodo post-menopausico	47		
		PN Wahi	4		
		Prueba de ácido acético	16		
		Prueba de salina	15		
		Prueba de yodo Lugol	190		
		Prueba VPH			
		algoritmo de prueba	293		