

ASCUS en citología cervicovaginal de rastreo y captura híbrida II

¿Una quimera en nuestro medio?

Juan Antonio García López, Emilia Vilaplana Ortego, M.^a Dolores López Segura, Alensander Meisels, Eduardo Vilaplana Vilaplana

Instituto de Citodiagnóstico. Alicante.

RESUMEN

Nuestro propósito ha sido averiguar como se siguen las recomendaciones de seguimiento ante los diagnósticos de ASCUS en nuestro medio. La investigación de VPH fue realizada sólo en 416 casos de ASCUS (13,62 % de la totalidad de los casos de ASCUS), de los cuales en 83 ocasiones se detectó la presencia de VPH oncogénicos y se recomendó estudio colposcópico.

En solamente 38 pacientes (45,78%) se consiguió el diagnóstico histopatológico. En cuatro casos no se evidenció lesión, del resto se halló lesión intraepitelial en 33 casos, diez de los cuales fueron de alto grado y lo que es más sorprendente un caso fue diagnosticado de carcinoma microinvasor.

Esta breve serie expresa la trascendencia de la investigación del VPH en los casos de ASCUS como ayuda para poner en evidencia lesiones que hubieran pasado inadvertidas de otra manera. Lo que es lamentable es que en nuestro medio sólo una pequeña proporción de casos haya sido completamente investigada.

Palabras clave: ASCUS, citología cervicovaginal, captura híbrida II.

ASCUS diagnosed by cervicovaginal cytology screening and by hybrid II capture: A realistic or unrealistic possibility?

SUMMARY

The purpose of this work was to investigate how the follow-up recommendations for ASCUS are being applied in our area. Triage by HPV typing was carried out in only 416 cases of ASCUS (13,62% of our 3.046 ASCUS cases). Oncogenic HPV was demonstrated in 83 of these cases and colposcopy was recommended.

Histopathologic correlation was available in only 38 patients (45,78%). Of these, intraepithelial lesions were found in 33 patients, (ten of them high grade), 4 had no evidence of a lesion, and, surprisingly, a case of microinvasive carcinoma was found.

From this small series it is evident that HPV triage in cases of ASCUS is important and helps to find lesions otherwise missed. It is regrettable that only a small proportion of our case load could be completely investigated.

Key words: ASCUS, Pap smear, hybrid capture II.

INTRODUCCIÓN

La citología cervicovaginal es un método de rastreo ó pesquisa del carcinoma cervicouterino y de sus precursores que ha conocido un éxito indiscutible desde que se inició su uso generalizado en los países industrializados.

No es necesario insistir sobre el gran número de vidas salvadas gracias a esta técnica simple y barata, ideada independientemente por Babés y Papanicolaou en EE.UU.

El papel etiológico del virus del papiloma humano (VPH) ha sido ampliamente demostrado (1).

A pesar de los conocimientos actuales sigue habiendo mujeres que mueren por este cáncer, y se ha querido atribuir la culpa a la técnica de Babés y Papanicolaou que por supuesto no es perfecta y que arroja resultados negativos en algunos casos de lesiones intraepiteliales e incluso en contados casos de cáncer ya invasor.

Actualmente se pretende remediar esta situación con nuevas técnicas de recogida y procesamiento del material para estudio citológico y nuevas técnicas para demostrar la presencia de VPH. También se ha procurado uniformar la nomenclatura citológica con el objeto de hacerla más comprensible para el clínico y permitir comparaciones de resultados entre diferentes laboratorios y distintos países. La última nomenclatura que se está generalizando es la de Bethesda, propuesta en 1988 y revisada en 1991 (2) y 2001 (3). Dentro de esta nomenclatura se encuentra un diagnóstico citológico sin exacta correspondencia histopatológica, que se utiliza cuando las alteraciones citológicas observadas pueden sugerir la presencia de una lesión intraepitelial, pero sin reunir todos los criterios necesarios para tal diagnóstico. Obviamente nos estamos refiriendo al conocido como «ASCUS».

Según Bethesda y también según el consenso publicado por la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología (4), la consecuencia de un informe citológico de ASCUS debería ser la búsqueda del VPH oncogénico. Si resulta negativa no es necesario remitir a la paciente a colposcopia ni biopsia, ya que el valor predictivo negativo del VPH es de casi un 100%.

No se puede confirmar la presencia del virus, salvo que se usen técnicas que detecten especí-

ficamente proteínas víricas (Western Blot, Viractiv y técnicas de Inmunohistoquímica), o secuencias genéticas víricas (Southern Blot, Hibridación in-situ, PCR y Captura Híbrida II). Hasta el momento la técnica Captura Híbrida II (CHII) (Digene, Silver Spring, Md) se considera la prueba más eficaz para la detección de VPH en la práctica clínica, con una sensibilidad equiparable a la obtenida con PCR y un manejo más sencillo. Esta técnica permite la detección de 10 pg/ml de DNA/HPV equivalente a una copia de virus por célula. En el resultado no interviene el factor subjetivo del examinador. La relevancia de esta técnica ha sido reconocida este año por la FDA estadounidense («Foods and Drugs Administration»), al aceptar la técnica CHII como método de rastreo en mujeres con edad superior a 30 años. A pesar de esto muestra varias desventajas: sólo puede realizarse sobre muestras cervicales no sobre tejido incluido en parafina, la tipificación del virus no es exacta, la infección por HPV se atribuye a tipos de alto riesgo o bajo riesgo sin especificar el tipo específico de virus que está produciendo la infección.

OBJETIVO

Se quiere estudiar en nuestro medio el valor del diagnóstico citológico de ASCUS y valorar su seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las 46.639 muestras citológicas obtenidas desde febrero 1998 hasta diciembre de 2001 han sido recogidas mediante la convencional triple toma de Wied, si bien utilizando cepillo en la toma endocervical. Usamos la técnica de tinción original de Papanicolaou y los informes para este trabajo fueron emitidos según la versión de Bethesda 1991. La búsqueda del VPH oncogénico se hizo con la técnica de Captura Híbrida II de Digene.

A diferencia de lo que proponía Bethesda 1991, no dividimos los ASCUS en sus tres grupos (probablemente reactivo, probable presencia de una lesión intraepitelial o simplemente no

definido) sino que los agrupamos en una sola categoría, anticipando así las categorías ASC-US y ASC-H de Bethesda 2001.

Los diagnósticos de «ASCUS», siguiendo los criterios de la citada versión Bethesda 1991, han sido emitidos en 3.046 ocasiones, representando el 6,53 % de los casos, lo cual los sitúa dentro de los límites aceptados para esta categoría (2,3) Y en nuestro material tan sólo en 416 casos (13,62%) ha sido solicitada la investigación y tipificación del VPH.

La técnica se realiza sobre células recogidas del cuello uterino y conservadas en medio de transporte. La muestra que potencialmente puede contener el DNA viral es desnaturalizada y la cadena liberada de DNA es sometida a hibridación en una solución mixta de RNA, que contiene 18 tipos virales; 5 de bajo riesgo de progresión neoplásica (6,11,42-44) y 13 de alto riesgo (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68). Un anticuerpo reconoce los híbridos DNA:RNA y los captura en un soporte sólido. Un segundo anticuerpo unido a fosfatasa alcalina produce una reacción quimioluminiscente que es detectada con un luminómetro.

Las biopsias fueron tomadas con pinzas sacabocados o asa diatérmica bajo control colposcópico. Cuando el diagnóstico histopatológico reveló una lesión intraepitelial de alto grado se realizó escisión de la zona de transformación con asa diatérmica.

RESULTADOS

Resultaron positivos para el VPH oncogénico 83 casos (19,95%) (tabla 1). Pudimos recabar información histopatológica de sólo 38 de ellos (45,78%) (tabla 2). Las edades de este grupo

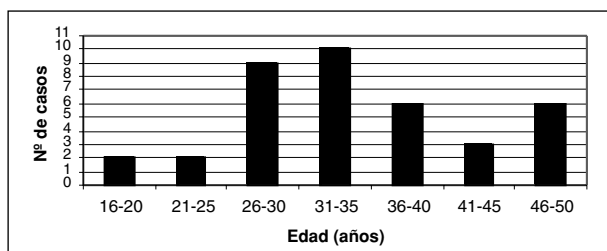


Fig. 1. Edades de los ASCUS biopsiados.

Tabla 1

CH II	Nº DE ASCUS	%
NEGATIVO	311	74,76
BAJO RIESGO	22	5,29
ALTO RIESGO	83	19,95
TOTAL	416	100

CH II: Captura Híbrida II.
ASCUS: Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

Tabla 1

BIOPSIA	Nº DE ASCUS	%
NEGATIVO	4	10,53
LIP BAJO GRADO	23	60,53
LIP ALTO GRADO	10	26,31
CA. MICROINVASOR	1	2,63
TOTAL	38	100

LIP: Lesión intraepitelial pavimentosa.

variaron entre los 18 y los 48 años (fig. 1). Como se puede ver, 4 casos (10,53%) resultaron negativos para lesión, 23 (60,53%) tenían una lesión intraepitelial de bajo grado, 10 (26,31%) tenían una lesión de alto grado y sorprendentemente un caso resultó con un carcinoma invasor incipiente (paciente de 45 años de edad). La figura 2 muestra la distribución por edades de las lesiones de alto grado, de los 26 hasta los 46 años, con la mayoría entre los 31 y 40 años, coincidiendo con lo informado por otros autores (5,6).

En el seguimiento de los 10 casos de alto grado 8 tienen controles cito-colposcópico negativos, sólo dos tuvieron extendidos inflamatorios pero sin lesión. El caso de carcinoma microinva-

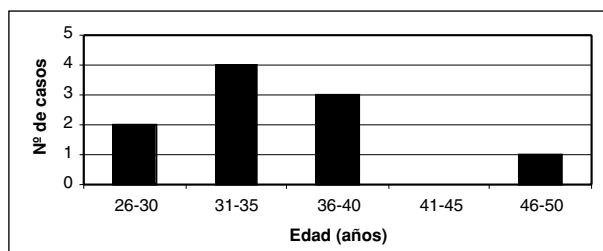


Fig. 2. Edades de las lesiones de alto grado.

sor sometido a conización tiene seguimiento negativo. Lo más importante es que todos estos casos han resultado negativos en la búsqueda del VPH oncogénico durante el seguimiento hasta la actualidad, coincidiendo con otros autores (7).

DISCUSIÓN

En este capítulo más que «discutir o comentar» pretendemos «reflexionar» y dejar patente que nuestra intención es constructiva, criticando la actualidad en nuestro medio frente a las actuales evidencias, a la par que interpretar la situación como fruto de algunos factores que si bien pueden ser comprensibles hay que intentar corregir.

En los últimos años han surgido nuevas técnicas de recogida y procesamiento del material cervicovaginal. A ellas se atribuye un menor número de falsos negativos que a la citología convencional, aunque aumentando significativamente el costo. No todos los autores se muestran de acuerdo con ello, creando una razonable duda sobre el valor real de los métodos de rastro (8-10).

No todos los profesionales dedicados a la patología cervicovaginal aceptan el diagnóstico de «ASCUS» ni su valor predictivo (11). Factores varios pueden influir en esta valoración: por una parte muy diferentes porcentajes de este tipo de diagnósticos (que pueden representar cifras muy por debajo o muy por encima de las aceptadas como válidas), y por otra parte la significación que les es transmitida a las pacientes varía mucho: mientras que unas reciben información sobre «la gravedad» del diagnóstico citológico, a otras se les «minimiza» tanto que prácticamente se le considera «sin riesgo».

También parecen estar confusos los valores de las distintas técnicas de investigación y tipificación del VPH, aunque en la actualidad parece ser que queda demostrada la mejor sensibilidad y especificidad de la Captura Híbrida II frente a la PCR (12). A ello podríamos añadir el relativo alto coste de estos estudios como factor a tener en cuenta a la hora de contar con ellos.

Nosotros hemos querido limitarnos al estudio completo de los «ASCUS» por cuanto es bien claro que es el auténtico caballo de batalla en

todos los campos, y ante el valor comprobado del estudio completo contando con «Captura Híbrida II» como método de selección. La Captura Híbrida II combinada con la citología como método de selección es más sensible que la repetición de la citología para detectar lesiones intraepiteliales (13), así como reduce el número de pacientes remitidas a colposcopia (14).

Nos gustaría resaltar que la combinación de estos «métodos de selección» ha resultado sorprendente en el estudio de algunos casos de extendidos inflamatorios de repetición por cuanto han permitido descubrir lesiones intraepiteliales de alto grado, pero esto sería objeto de otro estudio.

No deberíamos finalizar sin dejar clara constancia de que nuestra experiencia nos convence de las evidencias y dudas recogidas en la literatura a lo largo de los últimos años, pero también nos convence del escaso eco que todas ellas han tenido en nuestro ambiente. Y aunque hayamos querido encontrar factores que puedan contribuir a ello, no los creemos suficientes como para dejar de considerar el valor del diagnóstico citológico de las células atípicas de significado indeterminado que convierten a una tercera parte de estas pacientes en «mujeres de riesgo». Sobre estas pacientes existen claros consensos que deberían tenerse en cuenta aún cuando hubiere que adaptarlos a «nuestro medio».

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer (Review with 276 references). *J. Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
2. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal diagnoses. New York: Springer-Verlag; 1994.
3. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.
4. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytology abnormalities. *JAMA* 2000; 287: 2120-30.
5. 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.
6. Clavel Ch, Masure M, Levert M, Putaud I, Mangeonjean Ch, Lorenzato M. et al. Human Papillomavirus detection by the Hybrid Capture II assay: A reliable test to select women with normal cervical smears at risk for developing cervical lesions. *Diagn Mol Pathol* 2000; 9: 145-50.
 7. Kucera E, Sliutz G, Czerwenka K, Breiteneker G, Leodolter S, Reinthaller A. Is high-risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by large-loop excision of the transformation zone? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 100: 72-6.
 8. Nuovo J, Melnikow J y Howell P. New test for cervical cancer screening. *American Academy of Family Physicians*. September 1. 2001.
 9. Biscotti ChV, O'Brien DL, Gero MA, Gramlich TL, Kennedy AW, Easy KA. Thin-layer Pap test vs. conventional Pap smear. Analysis of 400 split samples. *J Reprod Med*. 2002; 47: 9-13.
 10. Moseley RP, Pager S. Liquid-based cytology: is this the way forward for cervical screening? *Cytopathology* 2002; 13: 71-82.
 11. Morin C, Bairati I, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Meisels A et al. Cytologic predictors of cervical intraepithelial neoplasia in women with an ASCUS Pap smear. *Acta Cytol* 2000; 44: 576-86.
 12. Lytwyn A, Sellors JW, Mahony JB, Daya D et al. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytology abnormalities: a randomized trial. *CMAJ* 2000; 163: 710-70.
 13. Solomon D, Schiffman M, Tarone R, For the ALTS Group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: Baseline results from a randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93: 293-9.
 14. Morin C, Bairati I, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Meisels A. et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears. *J Reprod Med* 2001; 46: 799-805.

**XXIV CONGRESO LATINOAMERICANO
DE PATOLOGÍA (SLAP)
y II Congreso de Citohistotecnología**

20 al 24 de octubre de 2003

Quito, Ecuador

<http://www.congresoslap2003.com>

Dr. Fabián Corral Cordero.

Presidente del Comité Organizador

Secretaría Ejecutiva: La Niña 145 Of. 2-C

Quito. Ecuador

Telf: 593 2 2526186 Fax: 593 2 2506905

E-mail: alianzag@uio.satnet.net

**29 CONGRESO EUROPEO DE CITOLOGIA
*29 th EUROPEAN CONGRESS OF CYTOLOGY***

PRAGA (República Checa)

5-8 de octubre de 2003

Información: P.O. Box 88, Sokolská 31; 120 26 Praga 2;
Czech Republic.

Phone +420-2-2426-6228; fax: +420-2-2426-6206;

e-mail: congress@cls.cz <http://www.ecc2003.cz/>