

## CITOLOGÍA CÉRVICO-VAGINAL: IMPLICANCIA DE LA INTERPRETACIÓN CITOLÓGICA DE ATIPIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (ASC).

MÓNICA FODOR, CÉSAR D. NASIO Y EDUARDO E. ALONSO\*

*Instituto de Anatomía Patológica de Rosario*

### Resumen

El motivo del presente trabajo es analizar el diagnóstico de atipia cervical escamosa (ASC) que fuera realizado en nuestra Institución durante el período 2001-2008. Encontramos 1.308 ASC sobre un total de 98.835 citologías cérvicovaginales (CCV) estudiadas, representando el 1,3%. Utilizando el sistema Bethesda-2001, 17 casos fueron diagnosticados como ASC-H (células escamosas atípicas; no es posible descartar lesión intraepitelial de alto grado) y 1.291 como ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado). Del total de ASC se obtuvo el seguimiento de 857 pacientes. A 178 se les realizó biopsia y a 679 una nueva CCV. El estudio biopsico detectó 55,6% de lesiones cervicales comprendidas entre el condiloma (HPV) y diferentes grados de neoplasia intraepitelial cervical (CIN), mientras que la CCV sólo obtuvo 18,4% de positividad, 97 lesiones escamosas de bajo grado (SIL-BG) y 28 de alto grado (SIL-AG), demostrando que la biopsia es de mayor utilidad que la CCV en el seguimiento de estas pacientes. Con respecto a los 17 ASC-H diagnosticados, 8 fueron seguidos con biopsia, resultando 5 con CIN3, 2 con carcinomas escamosos, y 1 con adenocarcinoma de endometrio. Sólo 4 ASC-H se evaluaron con CCV; 1 fue negativa y las 3 restantes correspondieron a CIN3. Al igual que con los ASC-US y ante un diagnóstico de ASC-H, es conveniente efectuar un estudio biopsico.

**Palabras clave:** Papanicolaou; citología cérvicovaginal; ASC; ASC-H; ASC-US

### *CERVICAL-VAGINAL CYTOLOGY: THE IMPLICATION OF CYTOLOGICAL INTERPRETATION OF ASC*

#### **Summary**

*The purpose of this work was to analyze the diagnosis of atypical squamous cell (ASC) made in our Institute during the period 2001-2008. Out of 98,835 samples of cervicovaginal cytologies, 1,308 ASC were found, representing a prevalence of 1.3%. According to the Bethesda system-2001, 17 cases were ASC-H (atypical squamous cell cannot exclude a high-grade lesion), and 1,291 were ASC-US (atypical squamous cell of uncertain significance). Eight hundred and fifty seven patients of the total with ASC were followed up. One hundred and seventy eight patients underwent histopathologic correlation. As a result, 55.6% presented condyloma and intraepithelial lesions. The remaining patients (n= 679) had a repeat cervicovaginal cytology, and only 18.4% presented intraepithelial lesions. In the ASC-H category, biopsy was carried out in 8 patients: 5 cases had CIN3, 2 cases had squamous cell carcinoma, and 1 case had endometrial adenocarcinoma. Four cases repeated cervicovaginal cytology: one was negative, and 3 showed high-grade intraepithelial lesion. From the analysis of the present series we conclude that biopsy proved to be more efficient than repeat cervicovaginal cytology for follow-up.*

**Key words:** Pap smear; ASC; ASC-US; ASC-H

\* Correo electrónico: alonsoe@ciudad.com.ar

## INTRODUCCIÓN

A fines de 1988 y con motivo de elaborar un sistema para diagnosticar la citología cérvico - vaginal (CCV) un pequeño grupo de patólogos, citólogos y clínicos se reunieron en el Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda, Maryland, EUA.<sup>1</sup>

Este fue el germen que desencadenó el conocido Sistema Bethesda que modificaría de manera sustancial el diagnóstico en grados establecido por el Dr. George Papanicolaou y utilizado hasta ese momento por la mayoría de los laboratorios de Anatomía Patológica.

Posteriormente en la Conferencia de Bethesda de 1991 se introdujo el término de Atipia de Células Escamosas de Significado Indeterminado, enunciado bajo el horrible acrónimo ASCUS y definido como aquellos cambios citológicos sugestivos de corresponder a una lesión escamosa intraepitelial (SIL), pero que carecen de algunos criterios que nos permitan una interpretación definitiva.<sup>1,2</sup> En principio, éste fue resistido por la mayoría de la comunidad científica y no se plasmó de forma rutinaria en los informes de la citología cérvicovaginal (CCV).

Comprendiendo la resistencia de muchos a utilizar este diagnóstico, en la siguiente Conferencia de Bethesda realizada en el año 2001<sup>3</sup> se modifica el acrónimo ASCUS utilizando solamente la denominación de "células escamosas atípicas" (ASC), a la que se dividió en dos grupos. El ASC-US como células escamosas atípicas de significado indeterminado y el ASC-H como células escamosas atípicas en las que no es posible definir una lesión de alto grado o que de alguna manera sugiere una probable lesión de alto grado (SIL-AG).

Resulta importante establecer cuál es el significado clínico del diagnóstico de ASC-US o de ASC-H, y esto es dificultoso debido a que en numerosas ocasiones no se reitera el estudio citológico hasta una próxima consulta de la paciente o hasta que aparece alguna sintomatología. Por ello, el motivo del presente trabajo es definir cual es el riesgo de la paciente de padecer una lesión de mayor jerarquía ante una muestra de CCV con diagnóstico de ASC, lesión que debería ponerse manifiesto con nuevos estudios.

## MATERIAL Y MÉTODO

En los últimos 7 años (2001 a 2008) analizamos 98.835 CCV; se diagnosticaron 1.308 ASC (1,32%), correspondiendo 17 a ASC-H (0,017%) y 1.291 a ASC-US (1,3%); ver **Tabla I**.

En el mismo período fueron diagnosticados 2.061 (2,1%) lesiones escamosas intraepiteliales cervicales (SIL) representando una relación cercana a 2:1 con respecto a ASC. De las pacientes con ASC pudimos obtener seguimiento en 857 (65,5%), a las que se les efectuó biopsia o se les repitió la CCV. De este grupo, a 178 (20,8%) se les realizó biopsia: 8 mostraron ASC-H y 170 ASC-US. A 679 (79,2%) se les hizo una nueva CCV: 4 mostraron ASC-H y 675 ASC-US; ver **Tabla II**. El tiempo transcurrido entre la primera CCV y el nuevo estudio fue inferior a 1 año.

## RESULTADOS

Las 178 biopsias mostraron 79 (44,4%) lesiones benignas, 50 (28,1%) condilomas planos, 18 (10,1%) CIN1, 12 (6,7%) CIN2 y 19 (10,7%) CIN3; ver **Tabla III**.

**Tabla I. Total de casos estudiados**

Período	Total casos	ASC	ASC-US	ASC-H
Años 2001 a 2008	98.835 casos	1.308 (1,32%)	1.291 (1,306%)	17 (0,017%)

**Tabla II: Seguimiento de las pacientes con ASC**

Total casos con seguimiento	por biopsia	por CCV
857 (65,52%)	178 (20,77%)	679 (79,23%)

**Tabla III: 178 casos seguidos por biopsia**

Diagnóstico	Nº Casos
Benignos	79 (44,38%)
Condiloma	50 (28,09%)
CIN1	18 (10,11%)
CIN2	12 (6,74%)
CIN3	19 (10,67%)

Con la reiteración de la CCV se diagnosticaron 331 (48,7%) como negativas, 223 (32,8%) ASC, 97 (14,3%) SIL-BG y 28 (4,1%) SIL-AG; ver **Tabla IV**.

**Tabla IV: 679 casos seguidos por CCV**

Diagnóstico	Nº Caso
Negativos	331 (48,75%)
ASC	223 (32,84%)
SIL-BG	97 (14,29%)
SIL-AG	28 (4,12%)

De los 17 pacientes con ASC-H sólo 12 (70,6%) tuvieron seguimiento. En 8 las biopsias demostraron 5 CIN3, 2 carcinomas escamosos invasores, y 1 adenocarcinoma endometrial que invadía el canal endocervical.

Cuatro pacientes con ASC-H fueron seguidos con CCV y en 3 se encontró CIN3, mientras que el diagnóstico del restante fue negativo; ver **Tabla V**.

**Tabla V: Seguimiento de 12 de los 17 casos de ASC-H**

Con biopsia: 8 casos (66,7%) CIN3: 5 casos. Carcinoma escamoso: 2 casos. Adenocarcinoma endometrial: 1 caso
Con CCV: 4 casos (33,3%) SIL-AG: 3 casos. Negativo: 1 caso.

## DISCUSIÓN

Antes que nada queremos establecer claramente que la Atipia de Células Escamosas (ASC) en la interpretación de un extendido citológico no representa en sí mismo una entidad biológica, sino que solamente expresa cambios morfológicos celulares que pueden estar inducidos por diferentes factores nosológicos.

En la actualidad, y para todo laboratorio de patología que posea control de calidad, es aceptable una can-

tividad inferior al 5% de diagnósticos de ASC.<sup>4,5</sup> Si se excede este límite se entiende que se está realizando un sobrediagnóstico y que algunos parámetros internos del laboratorio deberían ser rápidamente corregidos, debido a que ante un diagnóstico de ASC se ponen en acción una serie de estudios complementarios, colposcópicos, biopsicos, citológicos, tests para detección del HPV, etc., los que implican un alto costo para la paciente y para los sistemas de salud.

Los cambios observados en los extendidos citológicos de ASC son sugestivos de SIL, pero estos resultan cualitativamente y cuantitativamente insuficientes para elaborar esa interpretación de manera definitiva y concluyente.

Por ello, para que un estudio citológico sea catalogado como ASC, debe mostrar 3 características básicas: 1) Diferenciación escamosa; 2) Aumento de la relación núcleo-citoplasmática; 3) Hiperchromasia nuclear que suele ser mínima, pero con carga cromatínica irregular y distribuida de forma granular, con sectores condensados adheridos a la membrana nuclear. Pueden ocurrir gigantismos celulares y ocasional multinucleación.<sup>5</sup>

Al definir las dos formas de presentación del ASC, el Sistema Bethesda-2001 establece que las células con ASC-US tienen el tamaño y la forma de las células escamosas intermedias o superficiales; con menor frecuencia pueden ser redondas parabasales o intermedias profundas o metaplásicas, mientras que las células con ASC-H son pequeñas, con marcada alteración de la relación núcleo-citoplasmática y de igual tamaño al de las células metaplásicas.<sup>5</sup> Podemos deducir que aquellas alteraciones observadas en el ASC-H son similares a las presentes en los SIL-AG, mientras que las de ASC-US nos sugieren un SIL-BG.

De todas maneras, la categoría ASC fue creada para calificar la muestra citológica en su totalidad y no para definir células por separado o células con las características mencionadas y asociadas a SIL.

No es nuestro objetivo analizar las distintas variables citomorfológicas que presenta la ASC. Para ello remitimos al lector a las **Figuras 1 a 5** que ejemplifican algunas de estas variables.

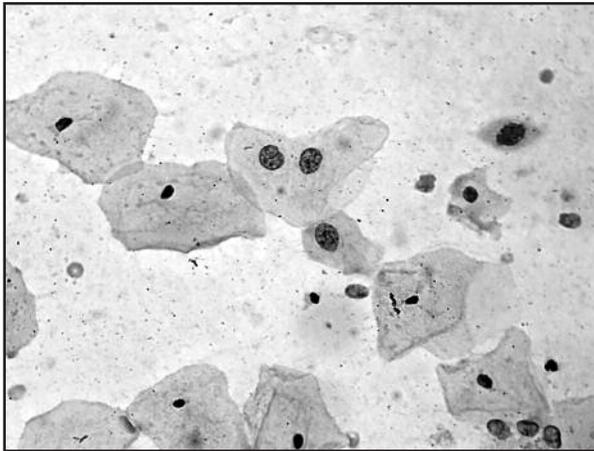
En la bibliografía, así como en nuestro trabajo, la mayoría de las ASC son catalogadas como ASC-US, y sólo una minoría de casos como ASC-H (0,02% en la presente serie).

Por suerte, y debido a la calidad de los especialistas ginecólogos derivantes, tenemos seguimiento del 65,5% de las pacientes, las que fueron estudiadas por biopsia o con una nueva CCV.

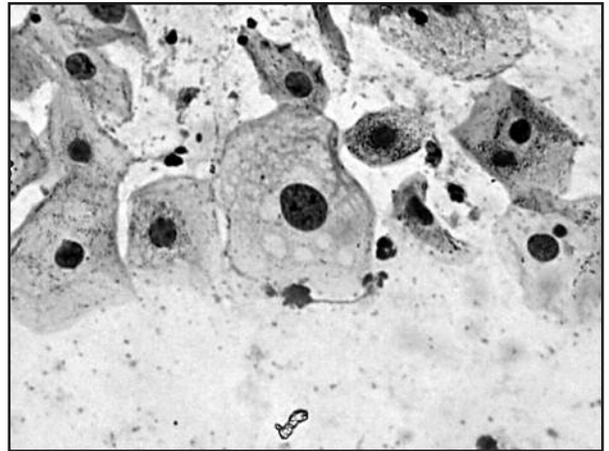
Pudimos comprobar que la biopsia detecta, porcentualmente, mayor cantidad de lesiones cervicales que la CCV, y esto es debido en primer lugar al importante rol que juega la colposcopia, la que identifica las zonas a biopsiar. Esto permite la obtención de muestras adecuadas, colaborando en forma directa con la certeza diagnóstica. La biopsia puso de manifiesto un 55,6% de SIL.

La proporción de SIL encontrados en una nueva CCV (18,4%) es muy inferior al porcentaje anteriormente mencionado, pero éste no resulta tan bajo si comparamos con otras publicaciones, en los que oscila entre el 10 y el 15%.<sup>4,5</sup> A pesar de esto, debemos insistir en que la detección de lesiones con nuevas CCV está lejos del 55,6% de las interpretaciones de CIN y de HPV por la biopsia.

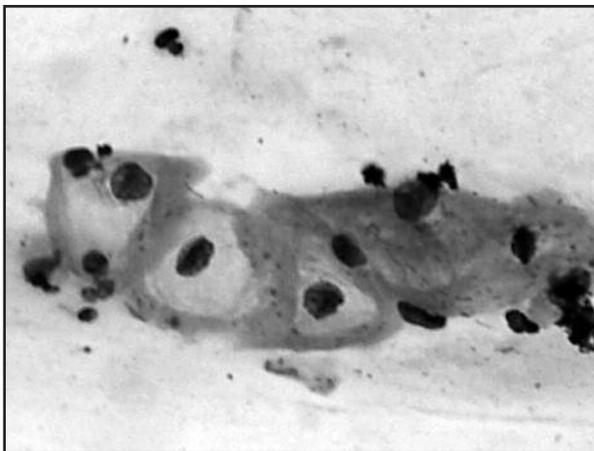
**Figura 1: ASC-US. Extendido no inflamatorio en el que un grupo de células presenta hipertrofia nuclear, con alteración de la cromatina, comparado con las células escamosas normales que lo circundan.**



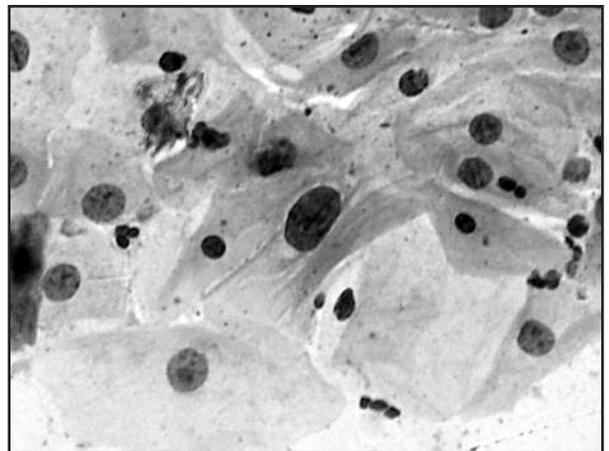
**Figura 2: ASC-US. Núcleo agrandado, con cromatina finamente granular e irregular.**



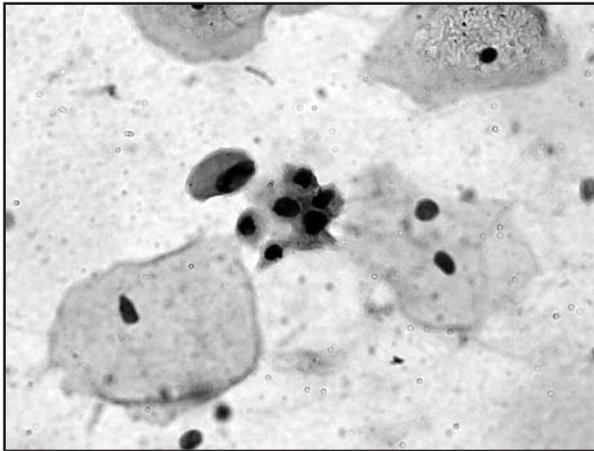
**Figura 3: ASC-US. Células con área clara citoplasmática perinuclear (seudocoilocitos).**



**Figura 4: ASC-H. Célula de tipo intermedio con alteración de la relación núcleo-citoplasmática y atipia nuclear.**



**Figura 5: ASC-H. Grupo de células pequeñas, de aspecto metaplásico, con marcada hiper cromasia nuclear.**



Al reiterar los estudios, la ausencia de lesión o la patología benigna que aparece suele ser elevada para ambos grupos, correspondiendo al 44,4% y al 48,7% respectivo a biopsias y a CCV.

Nos llamó la atención el elevado número de ASC (32,8%) ante una segunda CCV. Para ello no tenemos una explicación clara; probablemente se deba al corto tiempo en que fue reiterado el estudio citológico, a la

falta de algún tipo de tratamiento, a la no corrección del trofismo ante una nueva citología o a tomas poco adecuadas.

Finalmente, queremos resaltar que la interpretación citológica de ASC-H debe motivarnos a realizar un exhaustivo estudio de la paciente, debido a que de 12 casos con seguimiento, en 11 se encontraron lesiones con alta agresividad o incluso invasoras.

De acuerdo a nuestros resultados y ante un diagnóstico citológico de ASC es conveniente efectuar colposcopia; aquellas lesiones que con este método resulten sospechosas deberían ser biopsiadas. En caso de no existir lesiones sospechosas sería recomendable una nueva toma citológica. Ésta debería ser realizada entre 2 y 6 meses después del diagnóstico inicial de ASC para permitir la restauración de la lesión.

Con respecto a este punto la ASCCP (*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*) sugiere repetir la citología cervicovaginal a los 6 y 12 meses; con resultado negativo seguir cribaje habitual; si se reitera el diagnóstico de ASC efectuar colposcopia y test de detección de ADN viral. Por su parte el Sistema Bethesda-2001 y la FIGO (Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras) sugieren la realización inmediata de estos estudios.<sup>5-7</sup>

(Recibido y aceptado: marzo de 2009)

## REFERENCIAS

1. National Cancer Institute Workshop. *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytological Diagnosis. Report of the 1991 Bethesda Workshop*. JAMA 267: 1892-2003, 1992.
2. Kurman R, Solomon D. *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. Definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy*. Springer-Verlag; New York, 1994.
3. Solomon D, Davey D, Kurman R, y col. *The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology*. JAMA 287: 2114-9, 2002.
4. Ries LAG, Kosary CL, Hamkey BF, y col. *SEER Cancer Statistics Review 1973-1996*. Bethesda National Cancer Institute; Bethesda, 1999.
5. Solomon D, Nayar R. *El Sistema Bethesda para informar la citología cervical. Definiciones, criterios y notas aclaratorias*. Journal; Buenos Aires, 2005.
6. Benedett JL, Bender H, Jones III H, y col. *FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecological cancers*. Int J Gynecol Obstet 70: 209-62, 2000.
7. Benedett JL, Odicino P, Maisonneuve P, y col. *Carcinoma of the cervix uteri*. En: FIGO Annual Report on the Results of Treatment in the Gynecological Cancer. Int J Gynecol Obstet 83(Suppl): 41-7, 2003.