

## Cuello uterino: atipias y lesiones premalignas no invasoras

Drs. Pedro J. Grases\*, Francisco Tresserra Casas\*, Luciano López-Marín\*\*

Servicio de Anatomía Patológica\* y Laboratorio de Citología\*\* del Instituto Universitario Dexeus, Barcelona-España

### Preliminares

En estas últimas décadas, con la generalización de la citología exfoliativa cervico-vaginal y de las biopsias del cuello uterino, se han producido cambios notables en la terminología y se ha profundizado en la etiopatogenia con logros importantes. Hay evidencias convincentes sobre el papel que juega el virus papiloma humano (VPH) y cada vez se conocen mejor los mecanismos íntimos de ese proceso (1).

Como resultado de la incorporación progresiva de nuevos conocimientos, a los profesionales que ejercen la gineco-obstetricia les resulta difícil estar actualizados en cada una de las parcelas que integran esa especialidad médica, y en consecuencia, la patología del cuello uterino per se, exige de una dedicación particularizada para mantenerse al día. Ya hay "clínicas" de patología cervical que cuentan con recursos multidisciplinarios con la intención de optimizar la investigación de esa porción del útero.

El estudio de muestras citológicas representativas del epitelio de revestimiento mucoso del cervix constituye una labor propia del citólogo. El ginecólogo dispone además del recurso de una exploración colposcópica (2) o de una variante algo más sofisticada, la microcolposcopia (3,4). Ésta facilita la detección "in vivo" de alteraciones empleando mayor aumento, previa tinción del epitelio. La posibilidad de tomar una biopsia "dirigida" ofrece al patólogo mayores probabilidades de que la muestra tisular sea representativa. Hoy en día se disponen de estudios complementarios (inmunohistoquímica o marcadores moleculares) capaces de aportar información adicional de valor práctico (5-7). Cabe sin embargo, advertir que no todos los centros de atención médica disponen de recursos técnicos para llevar a cabo esos estudios.

Nos proponemos sumariamente presentar las bases para el diagnóstico de las lesiones premalignas y demás atipias del epitelio cervical, destacando las aportaciones más relevantes en ese campo.

### Nomenclatura y siglas

En esta materia conviene tener claro el significado del conjunto de términos empleados por los citólogos y patólogos. Igualmente haremos referencia a las siglas, la mayoría de ellas consagradas por su utilización en el lenguaje médico y construidas con la letra inicial de las palabras en inglés.

Displasia(\*) Presencia de atipias celulares de grado diverso, aunado a un trastorno de la maduración en el caso de que tenga lugar en epitelios estratificados. Aparece por vía directa o metaplásica en el epitelio de revestimiento cervico-uterino tanto en la superficie como en las glándulas.

NIC (\*\*\*) Equivale a CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*). En castellano suele usarse NIC (neoplasia intraepitelial cervical), tiene tres grados y el grado III engloba el carcinoma *in situ*.

CGIN (\*\*\*) (*cervical glandular intraepithelial neoplasia*): equivale en castellano a la neoplasia glandular intraepitelial del cervix y sólo se consideran dos grados: las lesiones de bajo grado y las de alto grado. Esta última categoría engloba al adenocarcinoma *in situ*.

SIL (\*\*\*) (*squamous intraepithelial lesion*) lesión intraepitelial escamosa en castellano. Puede ser de bajo o de alto grado. Las de bajo grado, engloban las alteraciones citológicas propias de una infección con VPH y las de la displasia leve o NIC I. En las de alto grado, los cambios citológicos corresponden a las displasias moderadas o NIC II y a las displasias severas y carcinoma *in situ* o NIC III.

ASC (\*\*\*) (*atypical squamous cells of undetermined significance*) En castellano: células escamosas atípicas de significado indeterminado. Cuando hay células escamosas con atipia, metaplasia atípica, reparación atípica, etc. Para uso práctico preferimos prescindir del calificativo "significado indeterminado" por su ambigüedad.

AGC (\*\*\*) (*atypical glandular cells of undetermined significance*) En castellano: células

glandulares atípicas de significado indeterminado. Cuando hay células con diferenciación endocervical o endometrial con una atipia nuclear que sobrepasa los cambios propios de reacción o reparación pero que no son suficientes para diagnosticar CGIN.

Atipia coilocítica (\*) Alteraciones citoplasmáticas y nucleares propias de una infección con HPV (human papilloma virus), en castellano VPH o sea, virus del papiloma humano.

Nomenclatura empleada por citólogos y patólogos (\*), por patólogos (\*\*\*) y por citólogos (\*\*\*).

### **Bases para el diagnóstico citológico en las células exfoliadas por la mucosa cervical**

La obtención de frotis representativos de la población celular que en un momento determinado integra el epitelio de revestimiento de la mucosa exo y endocervical, sirve de fundamento para su estudio citológico. Requiere el cumplimiento de ciertas precauciones en la obtención de la muestra, en el traslado al laboratorio, en el uso de técnicas de coloración estandarizadas (Papanicolaou) y es una tarea del dominio de citólogos entrenados. Desde hace unos años se encuentra disponible un procedimiento mediante el cual la muestra citológica se recolecta en un líquido y luego se concentran las células dispersas sobre un portaobjetos. De esa forma se obtienen frotis más limpios. Se ha patentado como Thin Prep®. Ya se ha acumulado experiencia, y aunque los costos son mayores, se preconizan ventajas al compararlo con procedimientos convencionales (8,9). Como no se utiliza la totalidad de la muestra, la población celular residual puede utilizarse para determinar si hay VPH y su tipo (10).

El estudio citológico, aunado a la colposcopia convencional, forma parte del chequeo ginecológico y a su vez constituye en la mayoría de los casos, el punto inicial a partir del cual se indican exploraciones adicionales con la finalidad de confirmar cualquier hallazgo anormal.

El citólogo fundamenta la interpretación de los hallazgos comparándolos con los de un frotis normal. Muchas veces son cambios sutiles que se presentan de una forma aislada. Se evalúan la disposición de las células (aisladas o en placas), el tipo de células afectadas (basales, intermedias o superficiales), la existencia o no de inmadurez y si hay o no preservación de la diferenciación. Primordialmente se constatan las características del citoplasma, su afinidad cromática (eosinófila o cianófila) y también ciertos cambios en la mem-

brana celular. Son particularmente relevantes las variaciones en el número, forma, tamaño, contorno y cromatismo nuclear. Se valora igualmente la relación núcleo-citoplasmática (N/C), mayor cuando más grande es el núcleo en proporción al área que ocupa el citoplasma, si hay cromocentros evidentes, así como cambios en el número, volumen y posición de los nucléolos.

Los términos diagnósticos recomendados han sido consensuados en reuniones sucesivas, avaladas por el Instituto Nacional del Cáncer en el NIH, Bethesda, EE.UU. (11) y validadas en el año 2001 (12).

En la práctica, puede ocurrir que la interpretación de las alteraciones mencionadas, no pueda confirmarse mediante el estudio biopsico que se indica seguidamente. Ello puede ser el resultado de la obtención de una muestra tisular no representativa o de una interpretación inadecuada de la citología (falso positivo). El falso negativo es aquel en el cual la citología no fue capaz de detectar alteraciones atípicas que se encuentran en la biopsia. Todo ello es posible y en cualquier laboratorio con suficiente volumen de material, no es en modo alguno una situación excepcional. Sus porcentajes varían de un lugar a otro y dependen de diferentes variables que no viene al caso analizar aquí.

Comenzaremos resumiendo las alteraciones que caracterizan a las displasias y a continuación las atipias menos frecuentes, los cambios propios de la infección por VPH (atipia coilocítica) y los cambios que se tipifican con las siglas ASC. Luego presentaremos las alteraciones citológicas en las neoplasias glandulares intraepiteliales del endocervix (en las de alto grado se incluye el adenocarcinoma *in situ*) y finalmente las atipias del mismo revestimiento englobadas bajo el término AGC.

### **Resumen de los hallazgos citológicos**

#### **NIC I**

##### **Características generales**

Recuerda al frotis normal. Células aisladas o en placas. Alteración manifiesta en células superficiales o intermedias altas. Signos de cierta inmadurez. Se conserva la diferenciación.

##### **Características citoplasmáticas**

Citoplasmas normales. Bordes nítidos. Citoplasmas ligeramente irregulares. Coloración eosinófila y cianófila.

##### **Características nucleares**

Núcleos grandes. Alteración de la relación N/C. Puede haber multinucleación. Hiperchromasia.

Cromatina fina granular. Cromocentros evidentes. Un nucléolo.

#### **NIC II**

##### **Características generales**

Frotis que recuerda al normal. Pérdida de cohesión. Alteración manifiesta en células intermedias y parabasales. Alteración de la maduración y discreta indiferenciación. Características citoplasmáticas

Bordes generalmente nítidos. Algunos bordes irregulares. Cianofilia.

##### **Características nucleares**

Hipertrofia nuclear. Puede haber multinucleación. Alteración de la relación N/C. Polimorfismo. Hiper Cromasia. Cromatina gruesa. Cromocentros irregulares. Nucléolos aparentes.

#### **NIC III**

##### **Características generales**

El frotis no recuerda al normal. Pérdida de cohesión. A veces, disposición en fila india. Alteración manifiesta en células basales y parabasales. Marcada alteración de la maduración y de la diferenciación.

##### **Características citoplasmáticas**

Citoplasma escaso y poco diferenciado. Cianófilo. Vacuolizado. Ausencia de citoplasma (núcleos desnudos).

##### **Características nucleares**

Único. Irregular. Marcada alteración de la relación N/C. Refuerzo de membrana nuclear. Hiper Cromasia. Cromatina en grumo grueso ("sal y pimienta"). Cromocentros irregulares. Ausencia de nucléolos.

#### **Atipias (Incluidos cambios virales - VPH)**

Hay frotis cervico-vaginales que presentan alteraciones citológicas que genéricamente se designan como atipias reactivas. No se corresponden con una infección por VPH y no son de naturaleza displásica. (NIC I). Exhiben rasgos que sugieren trastornos de la maduración (metaplasia inmadura atípica), cambios reparativos e inclusive metaplasia transicional con cierto grado de atipia nuclear. El citólogo da soporte a esta interpretación al valorar los hallazgos clínicos y en cierta forma nos sentimos seguros con esa interpretación. No olvidar aquí, que queda el recurso de diagnosticar ASC o AGC dependiendo de que las células sean escamosas o glandulares.

En el caso de infecciones virales por VPH la situación es distinta; se trata entonces de que fue inicialmente descrito como coilocitosis y más tarde como coilocitosis atípica. La apariencia de

"citoplasma vacío" (del griego *koylos*) es el resultado de la disrupción de la matriz queratínica del citoplasma producida por la proteína viral E4. Se conoce también como efecto citopático del virus y se expresa como una vacuolización perinuclear en contraste con el citoplasma periférico, más denso y coloreado irregularmente. Los núcleos exhiben incremento de su tamaño, ondulación de sus membranas y la cromatina se dispone de una manera peculiar similar a la de una cuerda. Puede verse más de un núcleo. Es importante que las alteraciones nucleares acompañen los cambios citoplasmáticos para poder atribuirlo a la infección por VPH, porque puede haber otras causas que cursan con aclaración citoplasmática como resultado de la acumulación de glucógeno.

Estas atipias coilocíticas de estirpe viral pueden presentarse aisladamente o conjuntamente con alteraciones propias de una displasia leve (NIC I). Esta coincidencia ha servido para agruparlas bajo las siglas LG SIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado). Recordar aquí que las siglas HG SIL, se utilizan para designar una afectación de la misma población celular pero con grado mayor, (HG - *high grade*) e incluyen al NIC II y al NIC III.

#### **ASC**

En 1998, en Bethesda (Maryland, EE.UU) se aprobó por consenso un sistema para unificar la terminología diagnóstica empleada en citopatología (11). Allí se introducen las siglas ASC (*atypical squamous cells of undetermined significance*) para tipificar atipias del epitelio escamoso que no cumplieran con los criterios para el diagnóstico de NIC y cuyo significado se consideró indeterminado. Ante esa propuesta, las diversas sociedades que agrupan a los especialistas en diversos países, manifestaron posiciones variables. La mayoría tuvieron reservas y en el Instituto Dexeus empleamos el término ASC con prudencia y con un sentido muy restrictivo.

En nuestro material de los años 1998-2004 con 280 702 casos, tenemos 47 (0,01 %) diagnosticados como ASC. El 38,2 % resultaron tener lesiones escamosas (5 SIL y 3 carcinomas). Estos resultados llaman a reflexión. Consideramos que el empleo indiscriminado, constituye una ambigüedad y es el reflejo de las limitaciones de la técnica (toma inadecuada) o de una falta de definición en la interpretación de las alteraciones por parte del citólogo. En otras palabras, si el diagnóstico es ASC y termina siendo una displasia, la correspondencia es correcta, no ha pasado nada; si se trata

de una interpretación cuya atipicidad no se confirma: tampoco pasa nada. De todas formas lo importante es que ante esta indefinición se adopte una conducta de seguimiento estricto.

Peluffo (13) publicó las consecuencias mediáticas, políticas, tecnológicas, socio sanitarias y económicas llegando a cuestionar su valor. Sin embargo, en el nuevo taller realizado en Bethesda en el 2001 (12), y una vez más, con el apoyo del Instituto Nacional del Cáncer del NIH, se ratificó el término (conjuntamente con AGC). Sin embargo, hoy en día numerosos centros consideran que el término ASC conlleva más defectos que ventajas como resultado de la ambigüedad y la falta de reproducibilidad. La forma más simple de definir los cambios citológicos propios de un ASC podrían referirse a aquellas alteraciones nucleocitoplasmáticas que no son de un todo propias de una atipia coliocítica viral y que tampoco se corresponden exactamente con las de un NIC. Por ello han sido consideradas como atipias (en células escamosas) de significado indeterminado. En cualquier caso se trata de una situación que obliga a realizar estudios adicionales para determinar su verdadera naturaleza (14).

#### **CGIN**

Las alteraciones citológicas en neoplasia intraepitelial glandular (CGIN) incluyen un conjunto de cambios en la disposición general de las células glandulares del epitelio endocervical. Principalmente las que se destacan son las alteraciones que comprometen al citoplasma y al núcleo (15). No olvidar que habrá matices dependiendo de si provienen de un CGIN de bajo grado o de alto grado.

En términos generales se visualizan alteraciones en la relación N/C debido a incremento del tamaño nuclear, variación en su forma y en su afinidad cromática (usualmente hiper cromasia). Muy raramente se aprecian mitosis. En el citoplasma los cambios más destacables están relacionados con la producción de mucina intracitoplasmática (disminución o ausencia).

#### **AGC**

El diagnóstico de células glandulares atípicas de significación indeterminada (AGC), se fundamenta en el hallazgo de células con diferenciación endocervical que presentan atipia nuclear que sobrepasa aquellas propias de una reacción o reparación, pero que no son suficientes para diagnosticar displasia glandular o adenocarcinoma *in situ* (16,17).

En nuestro material encontramos 142 casos de AGC, lo cual representa el 0,05 % del total de estudios realizados en el período 1998-2004. En su

seguimiento, el 57,7 % de los casos mostraron patología glandular, en 49 (34,5 %) benignos y en 32 (22,5 %) malignos, en 5 casos se asociaba lesión escamosa (SIL). Basándonos en esta experiencia, consideramos que el diagnóstico de AGC obliga a completar el estudio en una unidad especializada en patología cervical. Tal como han señalado Chhieng y col. (18,19) y Hong y col. (20), estas alteraciones son particularmente relevantes en pacientes menopáusicas, embarazadas y en estatus posconización.

#### **Bases para el diagnóstico anatomopatológico (biopsias, conizaciones y asas)**

Presentaremos por separado las lesiones que tienen lugar en el epitelio exocervical y/o metaplásico y luego aquellas que se originan en el epitelio glandular endocervical. Se consideran en conjunto, independientemente de que se aprecien en una biopsia en cuña, en una conización o en un fragmento de cervix obtenido mediante asa diatérmica. En nuestro Servicio de Anatomía Patológica, en el período comprendido entre enero de 1996 y diciembre de 2004 estudiamos 1 086 conizaciones cervicales. En 754 (69,4 %) encontramos cambios propios de un NIC: 115 (10,5 %) grado I; 250 (23 %) grado II y 389 (35,8 %) grado III.

#### **Lesiones del epitelio exocervical y/o metaplásico**

Incluimos aquí las proliferaciones epiteliales atípicas limitadas por la membrana basal, es decir, las displasias y el carcinoma *in situ* (21,22). Este último, aunque se considera un cáncer, no es invasor.

Según el grado de atipia celular y su ubicación en las diversas capas del epitelio exocervical o metaplásico (principalmente este último, equivalente a la zona de transformación) se encuentran tres grados de displasia: leve, moderada y severa. En el carcinoma *in situ*, la proliferación celular anómala es menos diferenciada y suele comprometer todo el espesor del epitelio.

Hacia fines de la década de 1960, Richart (23) propuso con acierto el término neoplasia intraepitelial cervical (NIC) con el propósito de englobar los diversos grados de displasia y el carcinoma *in situ* como un proceso secuencial que culmina en carcinoma invasor. Los estudios con meta-análisis demuestran que aún son necesarios marcadores fiables para predecir aquellos casos en los cuales tendrá lugar la transición (24). Tomando en cuenta que los criterios utilizados para diferenciar una displasia severa de un carcinoma *in situ* eran equívocos, los englobó dentro de una sola categoría,

el NIC III.

Las neoplasias cervicales intraepiteliales pueden encontrarse limitadas a la superficie o presentar extensión al cuello y cuerpo de las glándulas endocervicales subyacentes. Este hallazgo adicional puede ser focal o extenso y no debe confundirse con microinvasión. En los márgenes entre el epitelio atípico y el revestimiento cilíndrico de la glándula puede apreciarse cómo las células proliferadas se insinúan entre el epitelio glandular y la membrana basal, desplazando estas últimas hacia la luz glandular.

### Resumen de los hallazgos anatomopatológicos

#### NIC I

Maduración en los 2/3 superficiales del epitelio. Las atipias nucleares se encuentran en el 1/3 basal. Las mitosis anormales son escasas. Frecuentemente coexiste con cambios coilocíticos propios del efecto citopático del VPH.

#### NIC II

Hay maduración en las capas superficiales. Las atipias nucleares se encuentran a niveles más próximos a la superficie. Las mitosis se localizan en los dos tercios inferiores del espesor del epitelio. Las mitosis atípicas son algo más frecuentes.

#### NIC III

La mayoría de los casos muestran muy escasa maduración. En carcinoma *in situ* es menos frecuente que en displasia severa. Las atipias nucleares se evidencian en todas las capas celulares. En displasia severa la cromatina nuclear es menos densa y hay mayor variación en la forma y tamaño de los núcleos. En carcinoma *in situ* los núcleos son ovoides, hiperromáticos y su eje mayor se dispone perpendicularmente a la basal. La configuración nuclear es más monótona y similar en todo su espesor a no ser que haya diferenciación escamosa superficial. Las mitosis se encuentran en todos los niveles, varían en cantidad y suelen observarse numerosas mitosis atípicas.

### Displasia eosinofílica (25)

Se considera una variante de NIC caracterizada por la presencia de eosinofilia citoplasmática con contornos celulares bien definidos. Tiene lugar en la proximidad de áreas con metaplasia escamosa y/o NIC convencional de diverso grado. Se presume de que constituye primariamente una lesión metaplásica, es decir, derivada de las células de reserva basales, transformándose primero en células inmaduras y luego maduras, las cuales se infectan

con VPH de alto, o grado intermedio. Constituye una entidad pendiente de confirmación, entre otras cosas porque no se han presentado alteraciones citológicas y se desconocen formas invasivas que se correspondan con la lesión (26).

### Atipias coilocíticas (VPH)

En la práctica se consideran como alteraciones propias de la infección por VPH en células del epitelio exocervical o metaplásico las siguientes: coliocitosis, alteraciones nucleares (binucleación, y membrana nuclear plegada), disqueratosis (queratinización citoplasmática a niveles no superficiales) y exocitosis (presencia de polimorfonucleares neutrófilos entre las células del epitelio estratificado). Puede verse mitosis, pero nunca son atípicas. Estos cambios pueden cursar con cierto grado de inflamación y con proliferación vasocapilar en estroma cervical subepitelial. Sólo excepcionalmente recurrimos a la identificación inmunohistoquímica del virus en cortes histológicos.

### Otras atipias menos frecuentes

Existe un grupo de lesiones que simulan NIC, que son el resultado de metaplasias inmaduras (escamosas o transicionales) o consecuencia de procesos reparativos con atipias celulares. Deben tenerse en cuenta cuando se estudian a nivel citológico o histopatológico.

#### Rasgos citológicos

Recordar que mayoritariamente la expresión citopatológica de estas lesiones, siempre que se traten de lesiones escamosas, se incluyen dentro del término ASC.

### Metaplasia escamosa inmadura (27)

Predomina en pacientes adultas. Histogénicamente se considera como una proliferación de células de reserva destinadas a formar parte de nuevo epitelio escamoso por debajo del epitelio cilíndrico. Histopatológicamente el epitelio está constituido por una proliferación de células escamosas con núcleos generalmente uniformes, pero con un incremento de la relación núcleo/citoplasmática. Se presta a confusión con displasia y carcinoma *in situ*. Es importante tener en cuenta que las mitosis atípicas son excepcionales en esta entidad y en su conjunto los cambios nucleares son los de una célula benigna.

### Atipia reparativa (28,29)

Suele encontrarse en el cervix de pacientes con cervicitis severa o sometidas a una biopsia cervical

previa. También en aquellas que han recibido radioterapia. El epitelio es más bien delgado y los núcleos aumentados de volumen exhiben incremento de sus nucléolos. Hay maduración superficial y las mitosis suelen estar en la mitad inferior del epitelio. En los casos con atipia reparativa severa no debe confundirse con displasia o carcinoma *in situ*. Favorecen un proceso reparativo, la maduración superficial y la ausencia de mitosis atípicas, conjuntamente con los nucléolos prominentes.

#### **Metaplasia transicional (30,31)**

Es poco común y suele presentarse en pacientes menopáusicas. Se localiza en el exocervix, en la zona de transformación y también en la vagina. Suele ser una alteración extensa. Histopatológicamente se caracteriza por un epitelio hiperplásico sin evidencia de maduración, cuyas células exhiben núcleos fusiformes con extremos redondeados y surcos dispuestos a lo largo de su eje mayor. Los núcleos se orientan verticalmente en las capas profundas y horizontalmente en las superficiales. Hay disminución de la relación N/C, halos perinucleares y escasas mitosis. Los surcos y la presencia de células argirófilas conteniendo serotonina (en ocasiones abundantes) da soporte a la diferenciación transicional o urotelial. La ausencia de figuras mitóticas y de hiper cromasia y/o pleomorfismo nuclear, le diferencian de la displasia.

#### **Metaplasia escamosa inmadura atípica (32,33)**

Descrita en años recientes, se caracteriza por agrupamiento desordenado de los núcleos, pérdida de la polaridad y atipia celular con incremento de la relación N/C. Se presume que constituye un grupo heterogéneo en buena parte vinculado al VPH (del 40 % al 70 % de los casos). Debe distinguirse de la displasia y de la atipia reactiva.

#### **Metaplasia papilar inmadura (34,35)**

Constituye una entidad rara que puede afectar extensamente al endocervix. La mayoría de los casos están vinculados a una infección por VPH 6/11. El rasgo histopatológico principal consiste en una proliferación celular escamosa con elevación de la relación N/C, formando delicadas frondas. Los núcleos no son atípicos, no hay ni coilocitosis, ni actividad mitótica. Debe diferenciarse del NIC II y NIC III y del carcinoma escamoso papilar. En ambos casos hay más atipia nuclear y mayor actividad mitótica.

#### **Lesiones intraepiteliales productoras de mucina (36)**

Consiste en una proliferación celular inmadura y atípica, con separación de los núcleos e interposición de mucina a lo largo del epitelio proliferado. Se incluyen en este apartado con la reserva de que puedan en verdad tratarse de variantes de NIC o de un carcinoma adenoescamoso. El estudio con marcadores biológicos indica inestabilidad fenotípica, favoreciendo esta alternativa.

#### **CGIN – Displasia glandular y adenocarcinoma *in situ* (37,38)**

A partir de la contribución de Zaino en el año 2000 (39), los patólogos se han familiarizado con las alteraciones atípicas y proliferativas del epitelio glandular del endocervix.

En la displasia glandular (o hiperplasia atípica) hay un incremento del número de células que se disponen a la manera de un epitelio pseudoestratificado con un patrón cribiforme o papilar (37). En general se define como un proceso con grados variables de macrocariosis, hiper cromatismo y anisocariosis, sin llegar al de un adenocarcinoma *in situ*. En nuestra experiencia, la mayoría de las displasias coexisten con lesiones *in situ* y pueden apreciarse en la proximidad de un adenocarcinoma invasor del endocervix.

Así como en las lesiones del epitelio escamoso o metaplásico se distinguen tres grados de NIC, en el caso de las displasias y adenocarcinoma *in situ* del endocervix sólo se utilizan dos categorías: la neoplasia intraepitelial glándular cervical (CGIN) de bajo grado y de alto grado, esta última categoría incluye las displasias glandulares severas y el adenocarcinoma *in situ*.

En las CGIN de bajo grado se aprecia discreta pérdida en la capacidad de producir mucina, la relación N/C puede estar sólo moderadamente aumentada, hay escasas mitosis, hay incremento del tamaño nuclear con escaso pleomorfismo y la hiper cromasia es de leve a moderada. La polaridad nuclear se encuentra conservada o sólo ligeramente alterada.

En las CGIN de alto grado, la producción de mucina es mínima e irregular, la relación N/C es alta, puede haber numerosas mitosis y los núcleos aumentados de tamaño pueden exhibir considerable pleomorfismo (aunque no siempre). La hiper cromasia nuclear es variable y la polaridad nuclear usualmente se encuentra desorganizada.

El adenocarcinoma *in situ* afecta el epitelio su-

periferal o glandular sin sobrepasar los límites de la membrana basal y por tanto sin infiltración estromal. Se ha reconocido como una entidad a partir de la primera descripción en el año 1953 y puede encontrarse en asociación con atipias epiteliales y/ o con carcinoma infiltrante (incluida la variedad microinfiltrante). Se trata de una lesión difícil de reconocer, con una historia natural que cada día se comprende mejor y cuyo tratamiento continúa siendo controvertido (40).

### **Papel del virus papiloma humano**

La infección con VPH es la causa principal de las lesiones premalignas y del cáncer invasor del cuello uterino. Es un proceso complejo que tiene diversas facetas etiopatogénicas y también implicaciones clínicas (41). Globalmente se han encontrado secuencias del DNA viral en un 80 %-90 % de las lesiones mencionadas.

Su identificación se realiza mediante el empleo de técnicas de biología molecular usando sondas de ácido nucleico (hibridización directa o técnicas con multiplicación de la señal mediante PCR) (42). De esa forma es posible identificar diversos genotipos oncogénicos y no oncogénicos del VPH.

El riesgo asociado a los diversos tipos de virus sólo ha sido estudiado en algunos países del mundo. La información disponible que vincula el VPH con cáncer indica que en orden decreciente, los más frecuentes son los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58 (43). Si se agregan los tipos 39, 51, 56, 59, 68, 73 y 82, todos deben considerarse carcinogénicos y se han incluido dentro del grupo de alto riesgo. En cambio los tipos 26, 53 y 66 son también de alto riesgo pero con menores probabilidades. Por otra parte hay tipos de virus en determinadas regiones que se encuentran con una frecuencia mayor a lo esperado; es el caso del tipo 16 en el norte de África, del tipo 18 en el sur de Asia, del tipo 45 en África sub-Sahariana y del tipo 31 en Centro y Sudamérica (44). A escala mundial, y sin tomar en cuenta variaciones regionales los tipos 16 y 18 son los de mayor prevalencia (45).

Los que no se han encontrado en asociación con cáncer, también conocidos como de bajo riesgo, son los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81.

Los estudios epidemiológicos demuestran que sólo una pequeña fracción de las mujeres infectadas con tipos oncogénicos de VPH desarrollan NIC III y cáncer invasor. Es por ello que están en marcha estudios para valorar el papel de cofactores como lo son la paridad, el uso de contraceptivos orales, los

hábitos tabáquicos, el papel de otras infecciones de transmisión sexual, así como factores dietéticos y nutricionales (46,47).

### **Principales evidencias del papel etiológico del VPH**

- Los virus papiloma son oncogénicos en animales.
- La infección por VPH es una enfermedad de transmisión sexual.
- Los factores de riesgo para infección con VPH son casi idénticos a los de cáncer cervical.
- Las lesiones displásicas vinculadas a tipos de VPH de alto riesgo, progresan más rápidamente y persisten durante mayor tiempo.
- Las displasias moderadas y de alto grado pueden mostrar cambios propios de infección por VPH.
- El DNA de este virus se ha identificado en la mayoría de las lesiones atípicas, precursoras de cáncer.
- El ADN del VPH tipos 16,18 ó 31 se han encontrado en la mayoría de los carcinomas escamosos y en muchos casos de adenocarcinoma *in situ* o, invasivo o carcinoma adenoescamoso del cuello uterino.
- La mayoría de las líneas celulares de cáncer cervical humano contienen ADN de los tipos 16 ó 18 del VPH.
- Las regiones E6 y E7 del VPH tipo 16 se encuentran en líneas celulares de cáncer cervical humano.
- Conocimiento creciente de los mecanismos íntimos de cómo el virus se integra a las células infectadas (sean las de reserva, las metaplásicas, escamosas o cilíndricas).

### **CONCLUSIÓN**

Sin duda, el conjunto de alteraciones descritas constituyen una parte de la patología del cervix uterino que requiere una atención particular. Los motivos principales son dos: por una parte en las últimas décadas se han producido avances que han desbordado al gineco-obstetra atareado con actuaciones muy diversas que en años recientes incluyen el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la mama. Por la otra, la subespecialización y creación de "clínicas" de patología cervical sólo resulta posible si se tienen equipos, recursos humanos bien entrenados y tiempo para llevar adelante las exploraciones secuencialmente y con posibilidades de jerarquizar la información que cada quien brinda.

En nuestro centro disponemos de ginecólogos

que participan eficientemente en las tareas de triaje y tan pronto aparecen hallazgos de sospecha o dificultades para su interpretación, disponen del recurso de las exploraciones ya mencionadas y de centros de referencia para estudios virales.

Los servicios de citología y de anatomía patológica juegan el papel que les toca y conjuntamente contribuyen a un dictamen concluyente que habrá de servir para decidir el tratamiento. A saber: conducta expectante y control, conización con láser o asa diatérmica o diversas combinaciones de cirugía, quimioterapia y radioterapia; estas últimas cuando hay cáncer invasor. Hay además una ventaja adicional: la institución promueve cursos de actualización con participación de profesionales del Instituto Universitario Dexeus y también invita a expertos en una determinada materia. En consecuencia, los que participan en esta labor docente presentan actualizaciones que no sólo benefician a los asistentes, sino al propio expositor.

En síntesis, el diagnóstico y tratamiento de estas lesiones cervicales, no escapan al modelo asistencial optimizado. Debe estar en manos de recursos humanos preparados, disponer de equipos adecuados y tener la posibilidad de controlar a las pacientes periódicamente.

## REFERENCIAS

1. Wolf JK, Franco EL, Arbeit JM, Shroyer KR, Wu, TC, Runowicz CD, et al. Innovations in understanding the biology of cervical cancer. *Cancer*. 2003;98:2064-2069.
2. Dresang LT. Colposcopy: An evidence-based update. *Am Board Fam Pract*. 2005;18:383-392.
3. Cararach M. Técnicas: colposcopia, microcolposcopia y biopsia cervical. En: Tratado y atlas de patología cervical. En: Dexeus S, Lopez-Marín L, Labastida R, Cararach M, editores. Barcelona: Salvat; 1989.p.5-19.
4. Reed TP, Saade G. Microcolposcopy. When and how to do it. *J Reprod Med*. 1993;38:725-728.
5. Azumi N, Czernobilsky B. Immunohistochemistry. En: Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female tract. 5ª edición. Nueva York: Springer; 2002.p.1251-1276.
6. Cho KR, Ellenson LH. Molecular biology. En: Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female tract. 5ª edición. Nueva York: Springer; 2002.p.1277-1299.
7. Gray LJ, Herrington CS. Molecular markers for the prediction of progression of NIC lesions. *Int J Gynecol Pathol*. 2004;23:95-96.
8. Roberts JM, Gurley AM, Thurloe JK, Bowditch R, Laverty CR. Evaluation of the Thin Prep Pap test as an adjunct to the conventional Pap smear. *MJA*. 1997;167:466-469.
9. Bernstein SJ, Sánchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: A metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:308-317.
10. Sherman ME, Schiffman MH, Lorincz AT, Herrero R, Hutchinson ML, Bratti C, et al. Cervical specimens collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. *Cancer*. 1997;81:89-97.
11. The 1998 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, EE.UU. December 12-13, 1998. *Acta Cytol*. 1989;33:567-574.
12. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287:2114-2119.
13. Peluffo M. Sistema de Nomenclatura Bethesda (SNB) y ASCUS en colpocitología: ¿adoptar o adaptar? *Obstet Ginecol Lat Amer*. 2000;58:97-110.
14. Gupta D, Kannan V, Komaromy-Hiller G, Kline TS. ASCUS, mature metaplastic type. Cytologic diagnosis and follow up. *Acta Cytol*. 2001;45:192-196.
15. Jeng CJ, Liang HS, Wang TY, Shen J, Yang YC, Tzeng CR. Cytologic and histologic review of atypical cells (AGC) detected during cervical cytology screening. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13:518-521.
16. Kurman RJ, Salomon D. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. Nueva York: Springer Verlag; 1994.
17. Kaferle JE, Malouin JM. Evaluation and management of the AGUS Papanicolaou smear. *Am Fam Physician*. 2001;63:2239-2244.
18. Chhieng DC, Elgert P, Cohen JM, Cangiarella JF. Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance in postmenopausal women. *Cancer*. 2001;93:1-7.
19. Chhieng DC, Elgert P, Cangiarella JF, Cohen JM. Significance of AGUS Pap smears in pregnant and postpartum women. *Acta Cytol*. 2001;45:294-299.
20. Hong SR, Park JS, Kim HS. Atypical glandular cells of undetermined significance in cervical smears after conization. Cytologic features differentiating them from adenocarcinoma in situ. *Acta Cytol*. 2001;45:163-168.
21. Grases PJ. Patología ginecológica. Bases para el diagnóstico morfológico. Barcelona: Masson; 2003.
22. Rosai J. Female reproductive system. En: Rosai J, editor. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9ª edición. Vol. 2. Edinburgh: Mosby; 2004.p.1530-1534.
23. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*. 1967;10:778-784.
24. Cantor SB, Atkinson EN, Cardenas-Turanzas M,

- Benedet JL, Follen M, MacAulay C. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2005;49:405-415.
25. Ma L, Fisk JM, Zhang RR, Ulukus EC, Crum CP, Zheng W. Eosinophilic dysplasia of the cervix: A newly recognized variant of cervical squamous intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1474-1484.
  26. Leuvano E. Eosinophilic dysplasia of the cervix: Which are the invasive and cytologic counterparts? *Am J Surg Pathol.* 2005;29:837.
  27. Wright TC, Frenszy A. Anatomy and histology of the cervix. En: Kurman RJ, editor. *Blaustein's pathology of the female tract.* 5ª edición. Nueva York: Springer; 2002.p.221-222.
  28. Yelverton CL, Bentley RC, Olenick S, Krigman HR, Johnston WW, Robboy SJ. Epithelial repair of the uterine cervix: Assessment of morphologic features and correlations with cytologic diagnosis. *Int J Gynecol Pathol.* 1996;15:338-344.
  29. Ng WK, Cheung LK, Li AS, Chow JC. Significance of atypical repair in liquid-based gynaecologic cytology: A follow-up study with molecular analysis for human papillomavirus. *Cancer.* 2003;99:141-148.
  30. Weir MM, Bell DA, Young RH. Transitional cell metaplasia of the uterine cervix and vagina: An underrecognized lesion that may be confused with high-grade dysplasia. A report of 59 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:510-517.
  31. Ng WK, Cheung LK, Cheung FM, Chow JC. Transitional cell metaplasia of the uterine cervix is related to human papilloma virus: Molecular analysis in seven patients with cytohistologic correlation. *Cancer.* 2002;96:250-258.
  32. Geng L, Connolly DC, Isacson C, Ronnett BM, Cho KR. Atypical immature metaplasia (AIM) of the cervix: Is it related to high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)? *Hum Pathol.* 1999;30:345-351.
  33. Park JJ, Genest DR, Sun D, Crum CP. Atypical immature metaplastic-like proliferations of the cervix: Diagnostic reproducibility and viral (HPV) correlates. *Hum Pathol.* 1999;30:1161-1165.
  34. Trivijisilp P, Mosher R, Sheets EE, Sun D, Crum CP. Papillary immature metaplasia (immature condyloma) of the cervix: A clinicopathologic analysis and comparison with papillary squamous carcinoma. *Hum Pathol.* 1998;29:641-648.
  35. Kang GH, Min K, Shim YH, Kim KR. Papillary immature metaplasia of the uterine cervix: A report of 5 cases with an emphasis on the differential diagnosis from reactive squamous metaplasia, high-grade squamous intraepithelial lesion and papillary squamous cell carcinoma. *J Korean Med Sci.* 2001;16:762-768.
  36. Park JJ, Sun D, Quade BJ, Flynn C, Sheets EE, Yang A, et al. Stratified muNIC-producing intraepithelial lesions of the cervix: Adenosquamous or columnar cell neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1414-1419.
  37. Lee KR, Sun D, Crum CP. Endocervical intraepithelial glandular atypia (dysplasia): A histopathologic, human papillomavirus, and MIB-1 analysis of 25 cases. *Hum Pathol.* 2000;31:656-664.
  38. Robboy SJ, Anderson MC, Russell P, Morse A. Cervical precancer. En: Robboy SJ, Anderson MC, Russell P, editores. *Pathology of the female reproductive tract.* Londres: Churchill Livingstone; 2002.p.165-194.
  39. Zaino RJ. Glandular lesions of the uterine cervix. *Mod Pathol.* 2000;13:261-274.
  40. El-Ghobashy AA, Shaaban AM, Herod J, Herrington CS. The pathology and management of endocervical glandular neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:583-592.
  41. Crum CP. Contemporary theories of cervical carcinogenesis: The virus, the host and the stem cell. *Mod Pathol.* 2000;13:243-251.
  42. Hubbard RA. Human papillomavirus testing methods. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:940-945.
  43. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-527.
  44. Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against wich human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004;111:278-285.
  45. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Francheschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;88:63-73.
  46. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. Enviromental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002;89:191-199.
  47. Mendez F, Muñoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, van der Brule AJ, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and posible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis.* 2005;192:1158-1165.

### Agradecimiento

A la Dra. Vilma Molina, colaboradora de nuestro Servicio de Anatomía Patológica, quien desde hace muchos años ha mantenido un interés permanente por la patología del cervix y ha participado en el estudio de nuestro material.