

Revisión

Cribado del cáncer de cérvix: puntos fundamentales para disminuir los errores de diagnóstico

E. Lerma, S. Bagué, A. Carreras, E. Esteva, D. Cardona y J. Prat

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La prueba incuestionable de la utilidad de la citología cervicovaginal es la disminución de la incidencia del cáncer de cérvix. A pesar de nuestro mejor conocimiento de esta neoplasia y de la casi generalización de los criterios de diagnóstico citológico, siguen apareciendo neoplasias en mujeres con citologías previas negativas. Esta persistencia de falsos negativos es hoy día el problema que más nos preocupa.

La sensibilidad del cribado del cáncer de cérvix ha sido revisada en estos últimos años y su mediana está en torno al 80% (9), aunque los resultados publicados sorprenden por su gran variabilidad: las cifras de falsos negativos oscilan del 5% al 50% (1, 6, 9, 14, 16). La irregularidad en el diseño epidemiológico y estadístico de estos estudios puede explicar estas variaciones. Los sobrediagnósticos o falsos positivos son menos frecuentes y suelen tener menor trascendencia para la paciente; una colposcopia y/o una biopsia resuelven la duda.

En esta revisión describimos las principales causas de error en el diagnóstico citológico, las lesiones de más difícil diagnóstico y qué papel pueden tener otras técnicas como la detección del virus del papiloma humano

(VPH), los sistemas de fijación en líquido y posterior extensión de las células en suspensión, y el cribado asistido por ordenador.

ERRORES DE DIAGNÓSTICO

Los falsos negativos pueden deberse a errores en la toma de la muestra o en el laboratorio. Los errores de muestreo no son responsabilidad directa del citotécnico ni del citopatólogo, pero hemos de asumirlos como parte de nuestras limitaciones en el diagnóstico de las lesiones de cérvix. La mala toma de la citología puede deberse a que la lesión no descame células o a que el muestreo se haga en una zona inadecuada. Es muy importante insistir en la necesidad de que la citología contenga células endocervicales. Por otro lado, la repetición de las citologías tras un corto periodo de tiempo (menor de 90 días) puede ser la causa de que no se identifiquen células de la lesión que pretendemos detectar por falta de tiempo para su reepitelización.

En el laboratorio los errores se producen generalmente por no identificar las células anormales o por hacer un diagnóstico incorrecto. Entre las numerosas causas de error tenemos la falta de experiencia del técnico, el can-

sancio y/o sobrecarga de trabajo, la presencia de muy pocas células anormales, las alteraciones en la fijación o en la tinción de las muestras, y la existencia de un marcado componente inflamatorio o hemático (16). Una buena formación académica, unos programas de control de calidad en los laboratorios y un reciclaje adecuado del personal minimizan estos errores.

LESIONES DE DIAGNÓSTICO DIFÍCIL

Los errores diagnósticos más frecuentes se producen en las lesiones de alto grado de células pequeñas o con células metaplásicas, en la delimitación del punto a partir del cual se considera que hay una lesión premaligna (ASCUS) y en las lesiones del epitelio endocervical. También es importante valorar el grado de fiabilidad de los cambios celulares sugestivos de infección por VPH, pues una utilización poco estricta de los criterios citológicos ocasiona un sobrediagnóstico de infecciones.

Lesiones de alto grado con células pequeñas

Presentan una población homogénea de células aisladas o en grupos densos y muy cohesivos que a veces tienen una configuración columnar. Los núcleos son de contorno irregular, cromatina fina, granular y densa, y pueden verse mitosis. Se suelen confundir con células endocervicales o endometriales reactivas (11).

Lesiones de alto grado de tipo queratinizante

Sus células pueden confundirse con células metaplásicas maduras puesto que son pequeñas, redondas u ovals con citoplasma escaso y denso. Sólo una cuidadosa valoración del núcleo permite identificar su hiperchromatismo y contorno irregular (11).

Atipia indeterminada en células escamosas (ASCUS)

Según la terminología Bethesda no introduce ningún concepto nuevo, puesto que siempre han existido las "cito-

logías con atipias". Hay que ser muy estricto con su uso; su frecuencia nunca debe ser más del doble o el triple de las lesiones intraepiteliales. Si por término medio hay un 2% a 3% de lesiones intraepiteliales en un cribado, no se recomienda emplear el término ASCUS en más del 6% a 9% de los casos. Un uso excesivo del término ocasiona ansiedad en las pacientes y un incremento innecesario del número de visitas al ginecólogo.

Los criterios que definen al ASCUS son:

- Agrandamiento del tamaño nuclear (2,5 a 3 veces el del núcleo de una célula intermedia normal), con ligero aumento de la relación núcleo/citoplasma.
- Variación en la forma y el tamaño nucleares, con ocasional binucleación.
- Ligera hiperchromasia, aunque con cromatina homogénea.
- Mínima irregularidad del contorno nuclear.

Como su diferenciación de la lesión escamosa intraepitelial de bajo grado es muy difícil, el término ASCUS debe limitarse a las siguientes situaciones:

- Cambios inflamatorios o reparativos muy marcados, que no permitan tener seguridad en el diagnóstico.
- Número de células atípicas muy escaso.
- Células atípicas en un material con fijación defectuosa.
- Efecto citopático sugestivo pero no conclusivo de infección por VPH (la coilocitosis clara debe considerarse como SIL de bajo grado).
- Presencia de células metaplásicas atípicas. En este caso, los núcleos son 1,5 a 2 veces el tamaño de una célula metaplásica normal.
- Cambios reparativos con cierto apilamiento de los núcleos e irregularidades de la cromatina.
- En frotis atróficos con células de núcleo dos veces más grandes de lo normal, cierta hiperchromasia, o irregularidad del contorno y "células en renacuajo".

Recientemente hemos efectuado un estudio para conocer el sustrato morfológico de ASCUS en 163 casos con seguimiento posterior, que en la mayoría de ellos incluía biopsia: el 22,7% tuvieron una lesión intraepitelial, que en el 6,8% fue de alto grado (12).

Sobrediagnóstico en epitelios glandulares

Es un fenómeno relativamente frecuente. La reparación del epitelio endocervical, la metaplasia tubárica y la presencia de células endometriales tomadas directamente de la cavidad endometrial con los nuevos cepillos pueden llevar a dar informes erróneos, en este caso falsos positivos. Para dar el diagnóstico de adenocarcinoma *in situ* es necesario ver grupos muy densos de células con marcada pseudoestratificación, núcleos agrandados ovales e hiperromáticos y ocasionales mitosis (11, 16).

Diagnóstico de la infección por el VPH

Sólo puede hacerse cuando existe una coilocitosis clara. Debido al papel del VPH en la cancerogénesis cervical, estos casos se consideran lesiones escamosas de bajo grado. Los casos con coilocitosis leve (ausencia de atipia nuclear y una menor definición del contorno interno del halo perinuclear) se pueden incluir dentro de los ASCUS. El problema se plantea con la presencia de una serie de lesiones mínimas, que pueden tener cierto valor para el diagnóstico de la infección por el VPH (2, 5, 7, 15) pero que no son en absoluto suficientes para dar un diagnóstico de infección por VPH. Entre éstos se encuentra la disqueratosis leve (células de tipo superficial con núcleos normales, marcada orangofilia citoplasmática y disposición tridimensional), el citoplasma aclarado, las células de sarampión (con abundantes gránulos de queratohialina en células superficiales), las fisuras citoplasmáticas (por condensación de filamentos citoplásmicos poco teñidos), las células fusiformes y el hiperromatismo nuclear sin irregularidad cromatínica ni nuclear. Existe el riesgo de sobrediagnóstico –falso positivo– en aquellos casos que presentan estos leves cambios, y sólo la combinación de los cinco criterios más prevalentes (coilocitosis leve, disqueratosis leve, núcleo hiperromático, citoplasma aclarado y binucleación o multinucleación) tiene una correlación del 84% con las técnicas de hibridación molecular.

Para evitar diagnósticos erróneos es importante resaltar que el diagnóstico debe basarse en una visión general de la citología y no de una sola célula o grupo de células.

OTRAS TÉCNICAS COMPLEMENTARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES CERVICALES

Identificación del VPH por técnicas moleculares

Puede hacerse también en muestras del aparato genital femenino (3, 4, 17). El *Southern blot* es la más sensible, pero tiene la desventaja de que es muy tediosa, complicada y cara; además, requiere material fresco. La técnica de *Dot blot* es más simple, con una sensibilidad similar a la anterior (3 pg. DNA-VPH/ml), pero tiene el inconveniente de que también hasta hace pocos años se requerían sustancias radiactivas para su revelado. Este problema se puede solventar con el método de captura de híbridos en fase líquida, en el que células colonizadas por distintas cepas del virus se pueden identificar por una reacción inmunohistoquímica, cuyo paso final se hace con una fosfatasa alcalina marcada con una sustancia luminiscente. Su sensibilidad actual es de 1 pg. DNA-VPH/ml, casi tan alta como la del *Dot blot*, pero es una técnica mucho más sencilla y económica. Además, nos permite cuantificar la carga viral de las células, como parámetro cuantitativo de valoración de la infección por VPH.

Según Meijer y cols. (13), los objetivos potenciales de la aplicación de las técnicas moleculares en la infección del cérvix uterino son:

- Reducción del porcentaje de falsos negativos en el cribado citológico, especialmente en pacientes de riesgo como los VIH+.
- Precisar el diagnóstico en los casos de ASCUS o lesiones de bajo grado, indicándose la colposcopia solamente en casos VPH+.
- Modificar la terapia según el tipo de virus, y controlar los tratamientos.

A nivel práctico, algunos de estos “beneficios” ocasionan intranquilidad a las pacientes y problemas a los ginecólogos.

Sistemas líquidos de fijación y citopreparación

Pueden ser útiles para resolver problemas como la fijación inadecuada de las muestras y las extensiones muy gruesas o con exceso de sangre o leucocitos (8). El pro-

cesado de las muestras se hace, en líneas generales, de la siguiente manera: tras fijar en un medio líquido especial el material obtenido del cérvix con espátula y cepillo, se homogeneiza la suspensión y mediante un equipo de centrifugado especial se obtiene una extensión monocapa de células que se han recogido con un filtro, que posteriormente se tiñe con Papanicolaou. Como en otros puntos de esta revisión, todavía está por confirmar que estos sistemas mejoren globalmente la sensibilidad diagnóstica de la citología convencional y que su potencial mejora sea asumible desde un punto de vista económico.

Equipos automáticos de cribado

Los equipos automáticos de cribado de las citologías cervicovaginales se han empezado a emplear en estos últimos años como control de calidad del cribado convencional (9), aunque actualmente se intentan introducir para el estudio inicial de las citologías. Los distintos sistemas en comercialización tienen en común un microscopio que tiene automatizados la captación de la preparación, su desplazamiento por la platina, el foco y el cambio de objetivo. Lo que los diferencia son los programas informáticos que utilizan para identificar, valorar y conservar las imágenes de las células anormales. En EE.UU. todavía no cuentan con la autorización de la FDA para hacer un cribado sin restricciones, pero ya están apareciendo numerosos trabajos, algunos hechos en Europa, que aseguran una sensibilidad igual o algo mejor que la del cribado convencional (10, 12).

Estas dos vías de automatización descritas no son contrarias sino complementarias y hoy día, en nuestra opinión, no tienen justificada su aplicación en la práctica clínica, ni aisladas ni conjuntamente. Su elevado precio hace difícil su introducción en una actividad de la que nos consta que se hace con una sensibilidad elevada. No obstante, en un futuro próximo, cuando baje su coste debemos considerar la posibilidad de automatizar una parte de nuestras tareas rutinarias y estar abiertos a modificar nuestra forma de trabajar en el laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

- Allen ZA, Zaleski S, Cohen MB. Review of negative Papanicolaou test. Is the retrospective 5-year review necessary? *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 19-21.
- De Borges RJ, Montes A. Isolated or phagocytosed miniature dyskeratotic cells in papillomavirus infection associated with cervical neoplasia. *Diagn Cytopathol* 1992; 8: 222-227.
- Cox TJ, Lorincz AT, Schiffman MH. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 946-954.
- Ferenzy A. Viral testing for genital human papillomavirus infections: Recent progress and clinical potentials. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 321-328.
- Hall S, Wu TC, Soudí N, Sherman ME. Low-grade squamous intraepithelial lesions: Cytologic predictors of biopsy confirmation. *Diagn Cytopathol* 1994; 10: 3-9.
- Hatem F, Wilbur D. High grade cervical lesions following negative Papanicolaou smear; false negative or rapid progression? *Diagn Cytopathol* 1995; 12: 135-141.
- Hudock J, Hanau CA, Hawthorne C, Jordan AG. Predictors of human papillomavirus in patients with keratinization. *Diagn Cytopathol* 1995; 12: 28-31.
- Hutchinson ML, Isenstein LM, Goodman A, Hurley AA, Douglas KL, Jui KK, Patten FW, Zanhiser DJ. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep processor. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 215-219.
- Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261: 737-743.
- Koss LG, Schreiber K, Elberg P, Mango L. Evaluation of the PAPNET cytologic cribado system for quality control of cervical smears. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 220-229.
- Kurman RJ, Solomon D. *The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis*. Springer-Verlag, New York 1994.
- Lerma E, Colomo LI, Carreras A, Esteva E, Quilez M, Prat J. Re-screening of atypical vaginal smears with PAPNET. *Cancer Cytopathology* 1998; 84: 361-365.
- Meijer CJLM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, van der Linden JC, Voorhorst FJ, Walboomers JMM. HPV typing testing in gynecological pathology: Has the time come? *Histopathology* 1998; 33: 83-86.
- Pairwuti S. False negative Papanicolaou smear from women with cancerous and precancerous lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1991; 35: 40-46.
- Selvaggi SM. Cytologic indicators of condylomatous lesions of the uterine cervix within in histologic correlation: An outpatient laboratory's experience. *Diagn Cytopathol* 1988; 4: 277-282.
- Sidawy MK. Pitfalls in diagnostic cervical vaginal cytology. En: Koss LG, Linder J (Eds.). *Errors and pitfalls in diagnostic cytology* USCAP. Washington 1996.
- Wright TC, Sun XW, Koulos J. Comparison of management algorithms for the evaluation of woman with low grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 202-210.