

Diagnóstico citológico de ASCUS. Identificación del riesgo para displasia cervical mediante test del virus del papiloma humano

M.C. Solares^a, L.F. Álvarez^a, A.M. García-Echevarría^a, A.M. Maestre^a y J. Velasco^b

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias. España.

ABSTRACT

Objective. To identify women with cervical neoplasia amongst those patients diagnosed as having ASCUS after colposcopy and comparing the PCR study for human papilloma virus (HPV) with a repeat cervico-vaginal histology. Also, to determine if PCR for HPV is useful in patients diagnosed as ASCUS, and if it may be an alternative to repeat cervical cytology.

Material and methods. A study was made of 180 women, after colposcopy, repeat cytology, PCR for HPV, and a histological study of the cervical biopsies.

Results. PCR was positive in 34% of the patients and negative in the other 66%. No cervical lesion was found in 69%, there was condilloma or CIN I in 21% and CIN II or CIN III in 10%.

Applying Bayes theorem, sensibility for PCR was 60%, specificity was 80%, VPP 61% and VPN 79%; for cytology, the sensibility was 64%, specificity 88%, VPP 71% and VPN 84%, including as positive those smear test repeatedly diagnosed as ASCUS.

Conclusions. In our study, repeat cytology and PCR testing for HPV had similar sensibility, specificity, VPP and VPN values, the confidence intervals were also similar. We highlight the 94% negative predictive value for PCR, this being the most appropriate method to identify those women who are not going to develop disease.

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado, durante estos últimos 50 años, la eficacia de la citología cervicovaginal en la prevención del cáncer cervical¹, y ha contribuido, sin duda, a una reducción significativa de la morbilidad y la mortalidad por cáncer de cérvix. Sin embargo, la prueba está relacionada con una tasa significativa de falsos

negativos, cuya frecuencia varía según autores desde el 6 al 55%^{1,2}. Al mismo tiempo, pocos estudios han relacionado la sensibilidad de la prueba de Papanicolaou con el diagnóstico histológico mediante biopsia cervical dirigida por colposcopia, y es el método de referencia para medir la verdadera prevalencia de la enfermedad precancerosa o precozmente maligna del cáncer cervical³. Desde esta única perspectiva, los estudios sugieren que la sensibilidad de la prueba de Papanicolaou está alrededor del 70% para la detección de las lesiones intraepiteliales de alto grado. Adicionalmente, la investigación de la presencia del virus del papiloma humano mediante técnicas de biología molecular parece aumentar la sensibilidad de la detección sistemática hasta casi el 100% para lesiones de alto grado⁴.

Por otra parte, la citología detecta un número no despreciable de anomalías celulares que pueden carecer de significación clínica. Desde la clasificación de Bethesda⁵, se incluyen estas alteraciones con el término de ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado); por ello, la citología anormal plantea en la práctica clínica el reto de su eficacia en la prevención del cáncer frente al posible sobrediagnóstico o sobretratamiento y la iatrogenia y costes asociados. Estos hechos, junto a la disponibilidad de la colposcopia, ha abierto un debate sobre sus posibles aplicaciones en la clarificación de estas alteraciones citológicas^{6,7}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde 1997 hasta 2002 se realizó seguimiento colposcópico a 180 pacientes diagnosticadas de ASCUS en el Área Sanitaria III de Asturias.

Se remitió a las pacientes con citología cervicovaginal de ASCUS desde los centros de salud, Centro de Orientación Familiar y consultas de ginecología a la

_____ **Aceptado para su publicación el 20 de enero de 2005.**

TABLA I. Citologías ASCUS

HISTOLOGÍA SIN ALTERACIONES	HISTOLOGÍA CON CONDILOMA/CIN I	HISTOLOGÍA CON CIN II/CIN III
125 (69%)	37 (21%)	18 (10%)

TABLA II. Resultados de la PCR

PCR	HISTOLOGÍA CON CIN II/CIN III	HISTOLOGÍA CON CONDILOMA/CIN I	HISTOLOGÍA SIN ALTERACIONES
Positivo (n = 61)	12	22	27
Negativo (n = 119)	6	15	98

PCR para alto grado: sensibilidad del 67%; especificidad del 78%; VPP del 31%; VPN del 94%. PCR para bajo grado: sensibilidad del 59%; especificidad del 78%; VPP del 45%; VPN del 87%.

TABLA III. Resultados de la PCR para ASCUS

PCR	HISTOLOGÍA CON ALTERACIONES	HISTOLOGÍA SIN ALTERACIONES
Positivo (n = 61)	37	24
Negativo (n = 119)	25	94

Sensibilidad del 60%; especificidad del 80%; VPP del 61%; VPN del 79%.

consulta de diagnóstico precoz del cáncer ginecológico. A todas se las evaluó mediante colposcopia, y se practicó una nueva citología, muestra para estudio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el virus del papiloma humano (VPH) en hisopo introducido en endocervix y biopsia dirigida de las zonas sospechosas.

A las pacientes cuyos resultados fueron negativos se las controló de nuevo a los 6 meses mediante colposcopia y nueva citología. A las pacientes con afección cervical se trató según su gravedad histológica.

Las citologías se tiñeron según el método de Papanicolaou y se siguió la nomenclatura de Bethesda⁵.

La detección y tipificación del virus del papiloma humano se realizó mediante método de ampliación genómica. La técnica de PCR se realizó mediante la extracción de ADN viral de las muestras procedentes de exudado de endocervix, reacción y amplificación del ADN, y visualización del producto amplificado por medio del gel agarosa mediante electroforesis. Se consideró una muestra positiva para la presencia de VPH cuando apareció una banda de 450 pb, correspondiente al genoma de VPH.

TABLA IV. Resultados estadísticos de la PCR del VPH para lesiones histológicas de CIN II-III

PCR	HISTOLOGÍA CIN II/CIN III	HISTOLOGÍA SIN ALTERACIONES
Positivo (n = 39)	12	27
Negativo (n = 104)	6	98

Sensibilidad del 67%; especificidad del 78%; VPP del 31%; VPN del 94%.

TABLA V. Resultados estadísticos de la citología de repetición versus histología cervical

CITOLOGÍA	HISTOLOGÍA CON ALTERACIONES	HISTOLOGÍA SIN ALTERACIONES
Positivo (n = 51)	36	15
Negativo (n = 129)	20	109

Sensibilidad del 64%; especificidad del 88%; VPP del 71%; VPN del 84%.

En el estudio estadístico aplicamos el teorema de Bayes que define la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para cada parámetro de cada técnica de examen, y el resultado histológico obtenido mediante biopsia durante la colposcopia fue la prueba de referencia. Calculamos y comparamos los intervalos de confianza para ambas técnicas.

RESULTADOS

De las 180 pacientes estudiadas, no se encontró lesión cervical en 125 (69%) de ellas, había lesión intraepitelial tipo condiloma o CIN I (neoplasia intraepitelial cervical grado I) en 37 (21%) pacientes y CIN II o CIN III en 18 (10%) (tabla I).

La PCR fue positiva en 61 (34%) pacientes y negativa en 119 (66%) de los casos.

Cuando se estudió el resultado de la PCR con respecto a la gravedad de la lesión intraepitelial, se objetivó que para alto grado el valor predictivo negativo es muy elevado, del 94%, con un intervalo de confianza del 89-99,19% (tabla II).

La sensibilidad de la PCR para ASCUS fue del 60%, la especificidad del 80%, el valor predictivo positivo (VPP) del 61% y el valor predictivo negativo (VPN) del 79% (tablas III y IV).

Cuando se compararon los resultados de la biopsia con los hallados en la citología repetida, se encontró

que con la citología se diagnosticaba de nuevo como ASCUS en 31 ocasiones, aproximadamente en un 17% de los casos; para el estudio estadístico, sin embargo, se incluyeron como citología positiva. Se consideró también como positiva la diagnosticada como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado. La sensibilidad global fue del 64%, la especificidad del 88%, el VPP del 71% y el VPN del 84% (tabla V).

DISCUSIÓN

El diagnóstico citológico de ASCUS puede identificar a una mujer que tiene un riesgo mayor de lo normal para un CIN II o III prevalente y, por lo tanto, un cáncer incipiente. Estudios previos han delimitado entre un 20 y un 60% de los ASCUS cambios asociados con CIN en la evaluación colposcópica⁷⁻⁹; sin embargo, la mayoría de estas alteraciones (> 70%) son CIN I o cambios histológicos asociados con infección por el VPH. Estos cambios en la mayoría de los casos regresan espontáneamente, así que se debe encontrar un equilibrio entre éstos, su excesiva evaluación y alarma en la paciente, y los posibles fallos diagnósticos en la pequeña minoría de mujeres que tienen riesgo de presentar un verdadero precursor de cáncer. Este riesgo es en nuestro estudio de un 10% del total de los ASCUS.

La colposcopia es la herramienta que nos ayudará a aclarar el diagnóstico definitivo, y da la oportunidad de realizar una biopsia dirigida sobre las zonas sospechosas y, por lo tanto, es la técnica de referencia para comparar el estudio del VPH con la repetición de la citología. En nuestro medio es una técnica fácilmente accesible, al contrario de lo que ocurre en otros países^{10,11}, donde es cara y poco asequible; en España, es difícilmente defendible no realizarla ante este diagnóstico.

La repetición de la citología a los 3 a 6 meses es una opción ampliamente defendida, en el control de estas pacientes, por muchos autores^{10,12}, basada en argumentos de coste-beneficio. En nuestro estudio un porcentaje nada despreciable (17%) siguió con el mismo diagnóstico de ASCUS, con lo que en estos casos esperar no sirvió para aclarar la situación. Los resultados de sensibilidad y especificidad para la citología se encuentran dentro de los valores de referencia de otros autores^{7,11}.

Con la introducción de técnicas de biología molecular para el diagnóstico del VPH, éstas se han propuesto para aumentar la temprana detección de la enfermedad. En la mayoría de los trabajos se considera una opción viable y de mayor sensibilidad para detec-

tar CIN III que la citología^{7,11}; en nuestro estudio esto también se demuestra, ya que la sensibilidad para detectar lesiones de alto grado es del 67% frente a la global del 64% de la citología. Al evaluar la PCR, ésta tiene un alto valor predictivo negativo para diferenciar a las mujeres que tienen una lesión de alto grado de las que no enfermarán, resultado similar a otros estudios¹³. Este hecho nos lleva a aconsejar, ante la imposibilidad de practicar una colposcopia de entrada, realizar a la paciente un estudio de PCR para VPH, descartar las negativas para nuevo control, y remitir sólo a las positivas a estudio de seguimiento.

Para el resto de los parámetros estudiados los intervalos de confianza de ambas técnicas se superponen, y son, por lo tanto y como mínimo, técnicas de detección sistemáticas complementarias para ayudar al diagnóstico definitivo de este enigma que el citólogo presenta al ginecólogo.

RESUMEN

Objetivo. Identificar a mujeres con neoplasia cervical entre pacientes diagnosticadas de ASCUS, mediante colposcopia; se compara el estudio de PCR para el VPH con la repetición de una citología cervicovaginal. El fin es determinar si la PCR para VPH es útil en la evaluación de pacientes diagnosticadas de ASCUS y si puede ser un método alternativo a la repetición de la citología cervical.

Material y métodos. Se estudia a 180 mujeres diagnosticadas de ASCUS, y se realiza una colposcopia, una nueva citología, PCR para VPH y estudio histológico de las biopsias cervicales. Las pacientes con resultados negativos se controlaron de nuevo a los 6 meses.

Resultados. La PCR fue positiva en el 34% de las pacientes y negativa en el 66%. No se encontró lesión cervical en el 69%, había condiloma o CIN I en el 21% y CIN II o CIN III en el 10%.

Cuando aplicamos el teorema de Bayes, para la PCR, la sensibilidad fue del 60%, la especificidad del 80%, el VPP del 61% y el VPN del 79%; para la citología, la sensibilidad fue del 64%, la especificidad del 88%, el VPP del 71% y el VPN del 84%, incluidas como positivas las citologías repetidamente diagnosticadas de ASCUS.

Conclusiones. En nuestro estudio, tanto la citología repetida posterior como la investigación de PCR para VPH tienen valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN parecidos, y sus intervalos de confianza son similares. Destaca el valor predictivo negativo del 94% para la PCR, y es el método más apropiado para identificar a las mujeres que no enfermarán.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koss IG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. *JAMA*. 1989;261:737-43.
2. Gay JD, Donaldson LD, Goether JR. False negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol*. 1985;29:1045-6.
3. Wright TC, Cox JT, Massad ES, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytologic abnormalities. *JAMA*. 2002;287:2120-9.
4. Belinson J, Qlao YL, Pretorius R, et al. Province cervical cancer screening study: a cross sectional comparative trial of multiples techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2001;83:439-44.
5. National Cancer Institute workshop. The revised Bethesda system for reporting cervical-vaginal cytological diagnosis. *Acta Cytol*. 1992;36:273-6.
6. Manos MN, Kinney WK, Hurley LB, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA*. 1999;281:1645-7.
7. Lee NW, Kim D, Park JT, Kim A. Is the human papillomavirus test in combination with the Papanicolaou test useful for management of patients with diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance/low grade squamous intraepithelial lesions? *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:1453-7.
8. Morin C, Bairati I, Bonahard C, Fortier M, Roy M. Managing atypical squamous cell of undetermined significance in Papanicolaou smears. *J Reprod Med*. 2001;46:799-805.
9. Bergeron C, Jeanned D, Poveda J, Cassonnet P, Orth G. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol*. 2000;95:821-7.
10. Salomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomised trial. *J Nat C Inst*. 2001;93:293-9.
11. Salmeron J, Lazcano Ponce E, Lorincz A, et al. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes Control*. 2003;14:505-12.
12. Hughes SA, Sun D, Gibson C, et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): human papillomavirus testing, ASCUS subtyping, of follow-up cytology? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:396-403.
13. Ordi J, Puig-Tintoré LM, Torne A, et al. Contribución de la detección del virus del papiloma humano de alto riesgo al estudio de las lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:441-5.