

CORRELACION DIAGNOSTICA POR CITOLOGIA VERSUS BIOPSIA DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL CON CAMBIOS COILOCITICOS POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE PATOLOGIA DR. SARITA

* Dra. Carmen Delia Sarita Reyes

** Dr. Sergio Sarita Valdez

Resumen

Antecedentes

El carcinoma del cuello uterino es una de las causas principales de muerte en la Republica Dominicana y un método diagnóstico precoz es importante para su manejo adecuado.

Materiales y métodos

Realizamos un estudio transversal de casos de Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) y la presencia de atipia coilocítica por el Virus del Papiloma Humano (HPV) diagnosticados por citología y correlacionados con biopsias. Para estos fines revisamos 17,328 citologías cervico-vaginales y 796 biopsias, realizadas en el Laboratorio de Patología Dr. Sarita, ubicado en la Avenida José Ortega y Gasset esquina calle Alexander Fleming en Santo Domingo, Republica Dominicana, durante el período 1ro de enero 1990- 31 de diciembre 1994.

Resultados

Encontramos 553 casos de citología por el método de Papanicolau que presentaban CIN (3.19%) con cambios coilocíticos debidos al HPV; en 184 biopsias cervicales subsecuentes (23.1%) un total de 103 casos con cambios coilocíticos, fueron confirmados mediante biopsia.

Conclusiones

Aproximadamente un tercio de las pacientes dignosticadas citológicamente como teniendo CIN también la mostró en las biopsias. El estudio reveló que 18.6% de estas mujeres mostraron cambios coilocíticos atípicos debidos al HPV y que la correlación entre extendidos y biopsias fue confirmada en 85% de los casos. La discrepancia fue atribuida al muestreo.

Extendido Papanicolau
Laboratorio Dr. Sarita

biopsias cervicales

virus del papiloma humano

Neoplasia intraepitelial cervical

cambios coilocíticos persistentes

* Medico general, egresado de la Escuela de Medicina de la Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña (UNPHU), Santo Domingo, Republica Dominicana.

** Director, Laboratorio de Patología Dr. Sarita, Ave José Ortega y Gasset esquina Alexander Fleming, Santo Domingo, Republica Dominicana

Abstract**Antecedents.**

Carcinoma of the cervix is one of the most common cause of death in the Dominican Republic and an early diagnostic method is important for an adequate management of it.

Materials and Methods

A transversal study was carried out in cases of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) and the presence of koilocytic atypia due to Human Papiloma Virus (HPV) diagnosed by cytology and correlated with biopsies. For this purpose we reviewed 17,328 cervicovaginal Pap smears and 796 biopsies at the pathology laboratory Dr. Sarita, located at the corner of Jose Ortega y Gasset Ave. and Alexander Fleming street in Santo Domingo, Dominican Republic, during the period Jan 1st 1990-31st December 1994.

Results

We found 553 cases of the Pap smears (3.2%) that presented CIN with koilocytic changes due to HPV; in 184 subsequent cervical biopsies, (23.1%) a total of 103 cases with koilocytic changes were confirmed by biopsy.

Conclusions

Aproximately one third of the patients diagnosed cytologically as having CIN also show it in the biopsies. The study revealed that 18.6% of these women show koilocytic atypia due to HPV and that the correlation between smears and biopsies was confirmed in 85% of the cases. The discrepancy was blame on sampling.

Papanicolau smears cervical biopsies
Dr. Sarita Laboratory
Cervical intraepithelial neoplasia

human papiloma virus
persistent koilocytic changes

INTRODUCCION

El carcinoma del cuello uterino constituye una de las causas principales de muerte por neoplasias malignas en la población femenina adulta en la República Dominicana.

Esta afección decrece en frecuencia en países desarrollados debido a su detección temprana, lo cual ayuda al médico a identificarla y erradicarla en sus primeros estadíos.¹⁻²

El extendido cérvico-vaginal o prueba de Papanicolau constituye uno de los procedimientos más importantes en la prevención del cáncer uterino.

Este rastreo citológico permite que la mujer se someta a un chequeo ginecológico de manera regular, lo cual contribuye a que el cáncer de cuello uterino sea considerado como una enfermedad curable.

Anteriormente los frotis cérvico-vaginales se restringían a mujeres mayores de 30 años de edad por ser consideradas de alto riesgo. Estudios efectuados en Los Angeles California por Sadhegi y Robboy demostraron que para 1950 la displasia cervical era rara en mujeres menores de 25 años, de igual manera era poco común el carcinoma

invasor en mujeres menores de 40 años. En 1984 Boyd y colaboradores² señalaron que esas anomalías ocurrían en mujeres jóvenes, incluyendo adolescentes.

El incremento de la propiedad y promiscuidad sexual en nuestra población femenina hace que a estas se les coloque dentro del rango de alto riesgo aún cuando sean adolescentes.

Trabajos realizados entre 1992 y 1993 por García Carranca, Gissman, Bosch, Muñoz, Tharapatra, Thiry, Scurry, Bassi y Armbruster³⁻¹¹ entre otros, dieron gran importancia a la neoplasia intraepitelial cervical y su correlación con el virus del papiloma humano.

Otros investigadores como Korkolopoulou¹² y colaboradores sugirieron que la biopsia es necesaria para establecer el diagnóstico y determinar la severidad de la Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN), especialmente si en la colposcopia se sospecha infección por Virus del Papiloma Humano (HPV).

La mayoría de los carcinomas infiltrantes del cuello uterino pasan por diferentes grados de alteraciones citológicas intraepiteliales previo al desarrollo de su carácter invasivo

Entre las causas más relevantes tenemos las infecciones por ciertos tipos de virus como es el del

Papiloma Humano. Debido al auge del carcinoma de cuello uterino en nuestro país y su relación con este Virus, hemos querido revisar los reportes de citología y biopsias realizados en el Laboratorio de Patología Dr. Sarita en los últimos cinco años. Correlacionaremos ambos estudios; así como la incidencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) en la mucosa cervical a través de la observación de las alteraciones citopáticas.

MATERIALES Y METODOS

A.- Población estudiada:

Corresponde a un diseño descriptivo transversal de los casos de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) y la presencia de atipia coilocítica por el Virus del Papiloma Humano (HPV) diagnosticados por citología y correlacionados con biopsias.

El estudio se basó en una revisión de las pacientes ginecológicas que presentaron cambios de NIC y atipia coilocítica, registradas en los archivos del Laboratorio de Patología "Dr. Sarita", durante los años de 1990-1994.

Se revisaron 17,328 citologías cérvico-vaginales y 796 biopsias

Del total de citologías teñidas por el método de Papanicolau, se estudiaron 553 citologías positivas para Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) y/o atipia coilocítica y 184 biopsias cervicales. Las edades oscilaron entre 17 y 62 años.

B. Fuente de obtención de datos:

La investigación se realizó en el Laboratorio de Patología "Dr. Sarita", ubicado en la Ave Ortega y Gasset esq Alexander Fleming, Santo Domingo, Republica Dominicana.

Una vez obtenido el número de población, los casos fueron seleccionados en base a los diferentes grados de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) interpretados, así como por la prevalencia de cambios coilocíticos por el Virus del Papiloma Humano (VPH); distribución por edades y frecuencia en la que se observó mayormente la correlación.

La recolección de datos se realizó mediante la revisión de laminillas y reportes patológicos existentes en el laboratorio, los cuales fueron clasificados con fines de determinar los valores estadísticos.

C. Control de calidad:

Los casos son revisados en orden, según año, de manera inalterada.

Los casos y formularios de requisición de

servicios van juntos.

El laboratorio asigna número a las solicitudes de servicios, marcando permanentemente los portaobjetos.

Los nombres y números en los portaobjetos y en los formularios son chequeados por la persona encargada de procesar las muestras.

Se utilizan espátulas de madera para la toma de muestras citológicas.

El patólogo se encarga de examinar todos los casos.

Los clínicos en ocasiones se reúnen con el patólogo para chequear los extendidos y cortes hispatológicos con fines de llevar a cabo una correlación Clínico-Cito-Patológica.

Antes de dar salida a los resultados escritos se procede a doble chequear la hoja de requisición de servicios, nombre de paciente y diagnóstico.

En todos los casos donde se registran anomalías citológicas neoplásicas se contacta directamente al clínico envuelto.

D. Instrumento de medida:

Para desarrollar la investigación se elaboró un formulario con el cual obtuvimos los datos referentes a las variables consideradas en el estudio. Se recogen datos generales citológicos e histológicos de las pacientes que acudieron al laboratorio donde realizamos la investigación, durante el período considerado, así como los datos referentes a la correlación Citología versus biopsia.

E. Plan de tabulación y análisis:

Una vez recolectados los datos se hizo una descripción de los mismos utilizando medidas de la estadística descriptiva (tasas, porcentajes, desviación típica).

En el análisis de los datos se emplearon pruebas de X^2 (Chi cuadrado con corrección de Yates) y Odd Ratio.

RESULTADOS

Revisamos los resultados de 17,328 citologías cervicales y 796 biopsias de confirmación.

Del total de citologías cervicales, teñidas por el método de Papanicolau, se reportaron como positivas para neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 553 casos que representaron el 3.2%.

La mayoría de las citologías cervicales revisadas fueron realizadas a mujeres en edad fértil es decir, entre 25 y 35 años de edad. Ver Cuadro No. 1.

La proporción de pacientes positivas para

CUADRO No. 1

DISTRIBUCION DE LAS CITOLOGIAS, SEGUN AÑO, EDAD Y POSITIVIDAD PARA NIC; 1990-1994

EIDADES	1990		1991		1992		1993		1994		SUBTOTAL	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
15-19	5	84	0	69	0	75	0	128	8	152	13	508
20-24	27	507	10	350	11	409	14	647	24	725	86	2,638
25-29	39	608	23	530	11	610	21	936	56	988	150	3,674
30-34	35	559	26	516	18	640	17	894	45	897	141	3,688
35-39	21	415	15	350	11	503	14	793	30	804	91	2,865
40-44	11	242	13	343	2	395	8	405	13	480	47	1,866
45-49	3	55	0	40	1	109	1	238	4	281	9	720
50-54	3	36	3	51	0	50	1	122	1	126	9	385
55-59	0	10	1	30	0	45	0	118	0	106	1	309
60-64	4	41	1	15	0	31	2	67	0	53	7	207
SUB-TOTALES	148	2,557	92	2,294	54	2,867	78	4,448	181	4,612	583	16,775
TOTAL		2,705		2,386		2,921		4,523		4,793		17,328

CUADRO No. 2

DISTRIBUCION DE BIOPSIAS, POSITIVAS O NEGATIVAS PARA NIC
SEGUN EIDADES Y AÑOS; 1990-1994

EIDADES	1990		1991		1992		1993		1994		SUBTOTAL	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
15-19	3	6	0	69	0	5	0	7	6	9	9	35
20-24	12	10	3	350	3	19	4	30	8	22	30	89
25-29	9	19	10	530	6	26	5	32	13	16	43	167
30-34	10	13	4	516	6	23	8	28	15	17	43	164
35-39	6	16	7	350	4	22	3	22	9	24	28	99
40-44	3	17	83	343	1	16	5	18	4	23	21	86
45-49	1	14	0	40	0	6	0	8	2	9	3	70
50-54	1	10	0	51	1	2	1	4	1	3	1	7
55-59	0	2	0	30	0	1	0	2	1	1	2	6
60-64	0	1	0	15	0	1	1	1	1	2		
SUB-TOTALES	44	107	32	105	21	121	27	152	60	126	184	512
TOTAL		151		136		142		179		186		796

CIN, diagnosticadas por citología, alcanza su nivel máximo entre los 25-29 años de edad para luego tender al descenso paulatino, para volver a ascender de manera discontinua, e incluso abrupta, a partir de los 45 años, la máxima proporción de positividad para CIN durante todo el período considerado fue del 3.9% en las edades de 25-29, la mínima fue de 0.32% en las edades de 55-59 años, aunque es necesario destacar que en el año 1991 la proporción de positivas para CIN en la última edad señalada fue de 3.2%, Ver

Cuadro No. 1.

Del total de biopsias cervicales, se reportaron como positivas para CIN 184 casos; alrededor del 23.1%. Cuadro No. 2.

La mayoría de las biopsias, al igual que las citologías cervicales revisadas, fueron realizadas a mujeres en edad fértil y con mayor actividad sexual, es decir, entre los 22 y 45 años, con su mayor pico de frecuencia entre los 25 y 35 años.

Las diferencias de la positividad para CIN, según edad de las pacientes, reportadas por

biopsia y observadas en la totalidad del período de este estudio fueron estadísticamente significativas, CHI-CUADRADO = 14.71, ($p=0.0226$, para 6 gl).

El 84% de las neoplasias intraepiteliales cervicales diagnosticadas por citología se clasificó como de bajo grado (CINi), mientras que el 13.6% de las mismas se clasificó como de alto grado (CIN II y III).

En el 33.3% de los casos de CIN diagnosticados por citología se observaron cambios coilocíticos atribuibles al virus del papiloma humano, siendo mayor la proporción de pacientes con atipia coilocítica que fueron diagnosticadas como CIN grado III y menor en aquellas que fueron diagnosticadas con CIN de grado I, (47.1 y 31.8% respectivamente), pero estas diferencias observadas de atipia coilocítica según grado de CIN no fueron estadísticamente significativas (CHI-CUADRADO = 3.64, $p=0.1620$ para 2 gl).

A diferencia con el diagnóstico citológico, el 32.6% de las neoplasias intraepiteliales cervicales diagnosticadas por biopsia se clasificaron como de grados II y III, mientras que el 67.4% de los casos se clasificaron como de grado I, destacándose que el 8.7% se clasificó como de grado III.

En el 56.0% de los casos de NIC diagnosticados por biopsia se observaron cambios coilocíticos atribuibles al virus del papiloma humano (HPV) siendo mayor la proporción de pacientes con atipia coilocítica que fueron diagnosticadas con CIN grado I y menor en aquellas que fueron diagnosticadas con CIN de grado III, 58.1 y 50.0%, respectivamente.

Dicotomizando la variable edad observamos, que el 57.5% de los casos de CIN en mujeres menores de 40 años, identificados mediante biopsia cervical, presentaba atipia coilocítica mientras que en las mujeres mayores de 40 años la atipia se identificó en el 48.4% de los casos de CIN diagnosticados por el mismo método, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, CHI-CUADRADO (CON CORRECCION DE YATES) = 0.540; $p=0.4221$, para 1 gl. y ODD RATIO = 1.444 (I.C. 95% (0.623, 3.352).

En el 56.0% de las biopsias positivas para CIN se identificó la presencia de atipia coilocítica por HPV, lo cual sugiere una asociación entre la infección por el HPV y la producción de neoplasia intraepitelial cervical (CIN).

Comparando los resultados citológicos con los histopatológicos se confirmó la presencia de

atipia coilocítica por HPV en 103 casos "verdaderos positivos", que representan el 56.0% del total de los casos de CIN confirmados mediante biopsia, lo que permite realizar una estimación de la sensibilidad de la citología cervico-vaginal en alrededor del 100%, mientras que en 81 casos no se evidenció la presencia de dicha atipia.

La utilidad de la prueba citológica cervico-vaginal se pone de manifiesto cuando se observa que la correlación de la misma con la confirmación mediante biopsia de cérvix fue del orden del 84.8% en los casos de CIN, siendo dicha correlación del 88.3% en los estadios II y III de la enfermedad y del 83.1% en el estadio I, pero la diferencia entre estas proporciones no es estadísticamente significativa ($p=0.47632$).

DISCUSION

Durante los años de 1990-1994 en el Laboratorio de Patología "Dr Sarita" se realizaron pruebas de Papanicolaou en un total de 17,328 casos. 553 mostraron cambios de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) y de estos 184 presentaron cambios coilocíticos

En 33.3% de los casos diagnosticados por citología se presentó atipia coilocítica. La mayor proporción de pacientes con atipia coilocítica se observó en los casos diagnosticados como CIN iii (47.1%) en tanto que al CIN I correspondió 31.8%.

Se notó un aumento proporcional de la edad con los grados CIN más avanzados (II y III).

El 86.4% de la Neoplasia Intraepitelial Cervical interpretada por citología se clasificó como de bajo grado (CIN I), mientras que el 13.6% de las mismas se clasificaron como de alto grado (CIN II III).

Se obtuvieron 184 biopsias con Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN). De estas 103 (56%) mostraron cambios coilocíticos por VPH, incluyendo 72 NIC I y 31 NIC II y III. Dichos cambios no se pusieron en evidencia en 81 casos (44%).

A diferencia del diagnóstico citológico, el 32.6% de la neoplasia Intraepitelial Cervical diagnosticada por biopsia se clasificó de alto grado (CIN II Y III), mientras que el 67.4% de los casos se interpretó como grado I, destacándose que el 8.7% fue grado III.

En los casos de CIN confirmados por biopsias se identificaron cambios coilocíticos atribuibles al HPV en el 56% de ellos, lo cual sugiere una

asociación entre la infección por HPV y la producción de CIN.

Esto corrobora con estudios realizados por Coker, García Carranca, Bosch Y Gissman entre otros³⁻¹¹ que prestan gran importancia a la Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) y su correlación con el Virus del Papiloma Humano (HPV) y Korkolopoulou y colaboradores¹² que sugieren que la biopsia es necesaria para establecer el diagnóstico y determinar la severidad de CIN.

Comparando los resultados citológicos con los histopatológicos se confirmó la presencia de atipia coilocítica por HPV en 103 casos, "verdaderos positivos" (56.0%), del total de casos de CIN confirmados mediante biopsia, lo que permitió hacer una estimación de la sensibilidad de la citología cervico-vaginal alrededor del 100%, mientras que en 81 casos no evidenció la presencia de dicha atipia.

La utilidad de la prueba de Papanicolau se pone de manifiesto cuando se observa que la correlación de la misma con la confirmación mediante biopsia de cérvix fue del orden de 84.8% en los casos de CIN.

CONCLUSION

- 1.- Se concluye que aproximadamente un tercio de las pacientes a las que se les diagnosticó Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) en sus diferentes grados mediante la prueba de Papanicolau, mostraron CIN en las biopsias.
- 2.- La proporción de mujeres con Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) diagnosticadas por citología fue de 3.19% y de 23.1% en las pacientes a las que se les hizo biopsias.
- 3.- La proporción de positividad para CIN está asociada a la edad, siendo mayor en las mujeres en edad fértil.
- 4.- El estudio revela que el 18.6% de estas mujeres mostraron atipia coilocítica. Esta incidencia es alta con relación a investigaciones hechas en otros países (10-19%).
- 5.- La correlación entre los resultados citológicos versus los de biopsias fue del orden de 84.8%.

- 6.- Esta investigación corrobora con reportes internacionales publicados acerca de estudios citológicos y de biopsias de Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) y atipia coilocítica por el Virus del Papiloma Humano (HPV).

RECOMENDACIONES

Puesto que el carcinoma de cuello uterino constituye una de las causas más frecuentes de muerte en la población femenina dominicana y debido a la prevalencia de lesiones intraepiteliales cervicales (CIN) y su asociación a la infección del Virus del Papiloma Humano (HPV) recomendamos:

1ro.- Que nuestras autoridades sanitarias pongan en marcha un Plan Nacional para la detección temprana y manejo del carcinoma cérvico-uterino.

2do.- Que la población femenina en edad reproductiva sea educada para que visite periódicamente los servicios de Ginecología con fines de realizar la prueba de Papanicolau.

4to.- Que se establezca un Registro Nacional de la incidencia y prevalencia de las lesiones pre-neoplásicas malignas del cuello uterino.

REFERENCIAS

- 1.- Sadeghi S B, et al. Prevalence of Dysplasia and Cancer of the cervix in a nationwide planned parenthood population.
- 2.- Boyd C B, et al. Cervical Cytology in adolescence is important. *Acta Cytologica*. January-February 1980 pp. 58-59
- 3.- García Carranca-A; Geriglio-PV. Molecular aspects of Human Papillomavirus and their relation to uterine cervix cancer. *Medline (R) January-November 1993: Rey Invest-Cli. 1993 Jan-Feb; 45 (1): 585-92.*
- 4.- Gissmann L. Human Papillomaviruses and genital cancer *Medline (R) January-November 1993: Semin-Cancer-Biol 1992 Oct; 3(5): 253-61.*
- 5.- Bosch F X, Muñoz N, et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Medline () January-November 1993: Cancer. 1992 Nov. 11 52(5): 750-8.*
- 6.- Munoz N, Bosch F X, et al. The causal link between Human Papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case control study in Colombia and

Spain. Medline (R) January-November 1993: Int-J-Cancer 1992. Nov. 11; 52(5): 73

7.- Tharapatra S, Kaalak A, et al. Human papillomavirus infection in cervical cytology study. Medline (R) January-November 1993: J-Med-Assoc-Thai. 1992 Jul; 75(7): 393-8.

8.- Thiry L, Vokaer R, et al. Cancer of the cervix, Papillomavirus, contraception and tobacco. Medline (R) January-November 1993: J-Gynecol-Obstet-Bio-Reprod-Paris. 1993 Sept-Oct; 2(5): 423-31.

9.- Scurry-J: Wells-M. Viruses in anogenital cancer. Medline (R) January-November 1993: Epithelial-Cell_Biol. 1992

Jul; a(3: 138-45.

10.- Bassi J, Mangili F, et al. Correlations between HPV type DNA Index and evolution of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Medline (R) January-November 1993: Pathológica 1993. Jan-Feb; 85 (1095): 79-84.

11.- Armbruster Morales E, Ioshimoto L M, et al. Possible prodomes of human papillomavirus uterine cervix infection. Medline (R) 1/84-4/94: Int-J-Gynecol-Obstet. 1993. 42/3 (269-271)

12.- Korkolopoulou P, Kolokythas C, et al. Correlation of Colposcopy an Histology in cervical biopsies positive por CIN and/o HPV infection. Medline (R) January-November 1993: Eur-J-Gynaecol-Oncol. 1992; 13(6): 502-6.

CONCLUSION

La infección por el virus del papilloma humano (VPH) es una de las causas más importantes de cáncer de cuello uterino. Este virus se transmite por vía sexual y puede persistir en el organismo durante años. La presencia de VPH en el cuello uterino se detecta mediante pruebas de citología y de ADN. El diagnóstico temprano es fundamental para el tratamiento y la prevención de complicaciones graves. El uso de métodos de protección sexual y la realización regular de pruebas de detección de VPH son estrategias clave para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino.