

11217
111
207

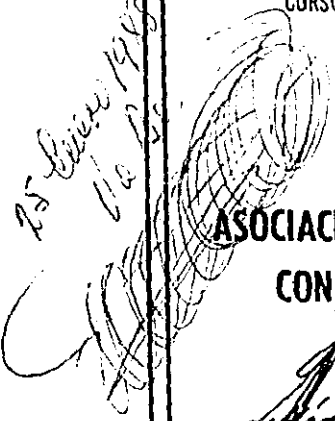


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

TESIS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
ISSSTE

25 Enero 1988



**ASOCIACION DEL CANCER CERVICO-UTERINO
CON EL PAPILOMAVIRUS HUMANO**

[Handwritten signature]

DR. DANIEL MARTINEZ LARDIZABAL

DIRECTOR DE TESIS
DR. CESAR SANTIAGO PINEDA



MEXICO, D. F.

ENERO, 1988
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	3
EPIDEMIOLOGIA	4
LA CITOLOGIA FALSO NEGATIVA	5
HISTORIA NATURAL DEL P.V.H. Y LA H.I.C.	8
INDICE COLPOSCOPICO	13
HISTOPATOLOGIA DE LAS LESIONES DEL P.V.H. Y LA H.I.C.	16
MATERIAL Y METODO	21
RESULTADOS	23
COMENTARIO	24
BIBLIOGRAFIA	26

ASOCIACION DEL CANCER CERVICO-UTERINO CON EL PAPILOMAVIRUS HUMANO:

INTRODUCCION:

Información reciente sobre el papilomavirus humano fuertemente sugiere una asociación íntima de ciertos tipos de papilomavirus humano con la neoplasia intraepitelial cervical y con carcinomas cervicales francamente invasivos (Crum y cols. 1984; Fu y cols. 1983; Gissmann y cols. 1983; Syrjänen y cols. 1983). La evidencia ha sido dada por reportes de la asociación frecuente de lesiones del papilomavirus humano con la neoplasia intraepitelial cervical (Fu y cols. 1983; Syrjänen y cols. 1979, 1983 y 1984) y por estudios epidemiológicos, los cuales, revelan factores comunes de riesgo de la infección del PVH y del cáncer cervical (Franceschi y cols. 1983; Fu y cols. 1983; Syrjänen y cols. 1984). Además de que se han descubierto secuencias de DNA de PVH de tipos de "alto riesgo" (16, 18 y 31) en estudios de hibridización de lesiones de NIC y de cáncer cervico-uterino invasor (Gissman y cols. 1983; Crum y cols. 1984; Reid y cols. 1987).

A pesar de la evidencia circunstancial, la demostración final de que el PVH es un agente etiológico en el cáncer del cervix aún permanece ser establecida (Syrjänen, 1984). Una de las formas para dilucidar esta cuestión es por estudios prospectivos de seguimiento de la historia natural de la infección del PVH, no siendo afectada por alguna forma de tratamiento. De acuerdo a algunos estudios, las lesiones de NIC-PVH pueden persistir un período variable de tiempo, pueden sufrir regresión o pueden progresar a una forma más severa de NIC o hasta carcinoma invasor (Syrjänen, 1984).

Por lo anterior el presente estudio trata de hallar una asociación etiológica del PVH en la N.I.C. y el cáncer invasor del cervix por estudio histopatológico de biopsias dirigidas colposcopicamente de pacientes de nuestro hospital.

EPIDEMIOLOGIA:

El cáncer cervico-uterino es un grave problema de salud pública debido a que es uno de los principales asesinos en nuestro país, por lo cual, se debe de establecer un diagnóstico y un tratamiento temprano para disminuir la morbimortalidad en nuestras pacientes.

Hasta muy recientemente los condilomas fueron considerados lesiones aparentemente benignas y sin importancia alguna, pero en los pasados cinco años el condiloma y su componente infectante el PVH han asumido gran importancia debido a su asociación al cáncer del cervix.

Un tópico corriente es enfocado en que papel puede jugar el PVH como factor etiológico del cáncer del tracto genital bajo y como el patrón de cambio de lesiones precancerosas a cancerosas pueden ser relacionados a la duplicación de la frecuencia de condilomas en los pasados ocho años, la cual, llega hasta un 14% de mujeres entre los 15 a 35 años de edad. El incremento en la frecuencia de condilomas coincide con un incremento dramático del 60% en los pasados 15 años en la prevalencia de lesiones precancerosas del cervix, especialmente en mujeres jóvenes. Además de un aumento de cuatro veces más en carcinoma in situ en pacientes de 30 a 39 años en un período de 15 años, lo cual, hace pensar a algunos investigadores que estamos en una "epidemia de cáncer del cervix". Más trágico es el incremento en la mortalidad por debajo de los 35 años en los pasados diez años. Además de que evidencias recientes han sugerido que los estudios citológicos dan en promedio un 30% de falsos negativos, por lo que, este estudio se debe de complementar con mejores técnicas diagnósticas (colporcopia, biopsias dirigidas, hibridización).

En suma, nosotros no conocemos que potencial maligno tienen las lesiones condilomatosas aparentemente benignas. Lo que se ha demostrado por Reid y cols. es de que estas lesiones menores se asocian hasta en un 10% con tipos de alto riesgo de PVH (16, 18, 31). Por lo que en la actualidad se sugiere tratar por ablación todos los grados de NIC.

LA CITOLOGIA FALSO NEGATIVA Y EL CANCER DEL CERVIX:

En las últimas tres décadas se ha producido un aumento significativo en la comprensión de la epidemiología, la historia natural el diagnóstico y el tratamiento del carcinoma del cervix. Los programas de screening citológico han producido un aumento en el diagnóstico precoz y una disminución en la incidencia de enfermedad invasora. El aumento estadístico en la prevalencia, incidencia y la disminución de la mortalidad en áreas en que se ha hecho estudio en masa de la población, ha sugerido que el cáncer invasor del cervix es prevenible potencialmente solo si el diagnóstico experto se puede hacer extensivo a toda la población, debido a que, la evidencia citológica de que existe una lesión preinvasora se puede obtener de forma fácil, segura y económica. Una vez que se ha identificado la lesión preinvasora, el progreso posterior de la enfermedad se puede prevenir con métodos terapéuticos sencillos y una vigilancia continua.

El screening citológico sigue siendo el método más importante para el diagnóstico precoz. Una vez que se diagnostica NIC, el paciente tiene la seguridad de que se seleccionará un tratamiento satisfactorio. Pero existe el problema de defectos y limitaciones en el sistema que llevan a retrasos en el diagnóstico y en el tratamiento, además de que, se han encontrado altas tasas de falsos negativos en la citología. Debido a lo anterior, en los últimos 20 años ha habido numerosos intentos de establecer la tasa de falsos negativos. Todos están de acuerdo en que la tasa en promedio es del 30%, y algunos autores han reportado hasta el 55%. Los errores pueden haberse cometido por motivo técnico al tomar la muestra, por manipulación de la muestra o por errores de interpretación. Además, los falsos negativos dependen del grado de NIC o si se encuentra un carcinoma invasor que no decama células atípicas y por ende no se detectan en el Papanicolaou.

COMPARACION DE GRADO DE NIC Y TASA DE FALSO NEGATIVO

Estudio	Tasa de falso negativo (%)	
Carcinoma in situ		
Coppleson y Brown	(1975)	20-45
Sedlis y col.	(1974)	33
Displasia		
Richart y Vaillant	(1965)	28
Coppleson y Brown	(1975)	40
Cáncer cervical invasor		
Richart y Vaillant	(1965)	06
Coppleson y Brown	(1975)	24
Adcock y col.	(1982)	54
Bercowitz y col.	(1979)	55.5

Se pueden hacer cierto número de cosas para aumentar la detección en los estudios por citología exfoliativa. De hecho, hay pacientes que tienen un riesgo considerablemente mayor que otras y éstas deben de ser más vigiladas. La tasa de sensibilidad y de éxito en el procedimiento de screening puede aumentar significativamente si se clasifican los pacientes en grupos:

- 1) Sintomáticas: Estas pacientes presentan leucorrea, dolor, prurito vaginal, hemorragia transvaginal atípica o spotting. Estas pacientes deben de ser sometidas a colposcopia y si lo amerita a biopsia dirigida y grado endocervical.
- 2) Alto riesgo: Pacientes con historia de coito precoz, varios compañeros sexuales, historia de enfermedad transmitida sexualmente, con citología atípica y con compañero sexual de alto riesgo.
- 3) Pacientes no controladas: Pacientes de primera vez.
- 4) Bajo riesgo: Pacientes monógamas con compañero fiel, sin enfermedad venérea y citologías negativas.

Debido a que la citología presenta gran cantidad de falsas negativas, se ha sugerido que su papel debe de ser orientador y cuando se descubra alguna alteración se debe realizar colposcopia.

C U A D R O 1

MUJER DE ALTO RIESGO PARA EL CARCINOMA -
CERVICO UTERINO Y LESIONES AFINES

1. Relaciones sexuales en la adolescencia temprana (antes de los 17 años).
2. Embarazo en la adolescencia.
3. Parto antes de los 19 años de edad.
4. Mas de tres compañeros sexuales.
5. Compañero sexual de alto riesgo.
6. Estrato sociocultural bajo.
8. Tabaquismo. *N. G.*

C U A D R O 2

VARON DE ALTO RIESGO PARA EL CARCINOMA
UTERINO Y LESIONES AFINES

1. Antecedente de esposa o compañera fallecida por carcinoma cérvico-uterino.
2. Esposa o compañera sexual con neoplasia intraepitelial o carcinoma cérvico-uterino.
3. Más de tres compañeras sexuales.
4. Padecimiento de neoplasia penear.
5. Lesión condilomatosa en sus genitales.
6. Estrato sociocultural bajo.
7. Tabaquismo.

HISTORIA NATURAL DE LAS INFECCIONES POR P.V.H. Y LA N.I.C.

Tres décadas de exámenes en masa han generado un cúmulo de información acerca del origen del cáncer del cervix, del cual, nosotros podemos construir una descripción relativamente comprensible del estímulo nocivo que provoca transformación maligna. Es bien sabido que el cáncer cervical es producido por un agente sexualmente transmitido (químico o infeccioso). Este carcinógeno actúa sobre la zona de transformación, produciendo alteraciones premalignas. Debido a que las infecciones bacterianas, fúngicas y protozoarias no tienen potencial oncogénico, el modelo teórico puntualiza que un virus transmitido sexualmente que infecte el epitelio metaplásico cervical puede ser el causante del carcinoma cervical. Los estudios iniciales se enfocaron al H.V.S.-2, pero durante 15 años de estudio no se ha encontrado evidencia firme de que el H.V.S.-2 es un carcinógeno cervical.

Los papilomavirus son pequeños virus DNA oncogénicos, los cuales, son del género papovavirus debido a que tienen propiedades biológicas, estructura y composición similares. El PVH es común en personas sexualmente activas; produciendo condilomas, hiperplasia epitelial no condilomatosa (condilomas planos) o infección subclínica del papilomavirus.

La literatura médica internacional contiene un número creciente de información detallando la progresión a carcinoma de condilomas preexistentes como el de Zur Hausen en 1977, en el cual, reportó dos casos de adolescentes de 14 años con carcinoma vulvar, las cuales, habían tenido condilomas vulvares desde la infancia.

Además de la observación de la coexistencia de la infección subclínica del papilomavirus humano y la N.I.C. en un 91% de pacientes histerectomizadas por neoplasia cervical invasiva o preinvasiva comparado con el 12.5% del grupo control (R. Reid 1982) y la prevalencia incrementada siete veces del PVH y el cáncer cervical indican una relación clara entre ambos.

Richard Reid y cols. en 1983 postularon una hipótesis en la cual la neoplasia del cervix es desencadenada por la infección del PVH del epitelio metaplásico, en el cual, una población de células aneuploides aparecen. Si la progresión es un rango de eventos o el resultado de la promoción por cofactores (químicos o biológicos) es desconocido actualmente. La progresión a cancer invasor no es común, la mayoría de las lesiones sufren regresión espontánea o persisten como infección subclínica o como NIC.

Durante la fase temprana del ciclo viral, las células infectadas por PVH se comportan como si fueran estimuladas por un mitógeno no específico. Sin embargo, en epitelio permisivo, la actividad genética temprana es rápidamente seguida por la función genética tardía, resultando en replicación viral y destrucción celular concomitante por lisis nuclear. Debido a que el epitelio menos permisivo carece de proteínas receptoras esenciales para la expresión genética tardía, la infección por PVH de las células basales cervicales no siempre precede a la producción viral o a la lisis celular. Más aún, la infección viral vuelve al epitelio resistente a los controles de crecimiento homeostático, y muchas células permanecen en la fase S prolongada del ciclo celular. Como resultado, hay hiperplasia de células basales. El contenido hiperdiploide de DNA en la fase S puede causar leve hiperromatismo y agrandamiento nuclear. Además la replicación viral produce un efecto citopático específico, caracterizado por degeneración cromosómica y separación nucleocitoplasmica (koilocitosis).

Presumiblemente, los errores mitogénicos acumulados en las células basales transformadas por el PVH resultan en una mutación cromosómica ocasional, dando clones de células basales aneuploides con alteración permanente en el fenotipo celular.

Las alteraciones histológicas menores producidas por células basales hiperdiploides frecuentemente regresan espontáneamente. Sin embargo, las lesiones aneuploides casi siempre persisten o empeoran.

K. Syrj nen y cols. en un estudio de seguimiento mostraron resultados inequívocos de que las lesiones del PVH cervicales son completamente compatibles en su historia natural con las lesiones clásicas de NIC. Durante este estudio de seguimiento por un período de 18.7 meses, 25 % de las lesiones por PVH sufrieron regresión, 61 % persistieron, y 14 % progresaron a un grado más severo de NIC-PVH. Este estudio apoya el concepto de que las lesiones del PVH en el cervix uterino se comportan clásicamente como lesiones de NIC. La  nica diferencia substancial entre ambas es que las lesiones del PVH ocurren en mujeres 10 años más jvenes que aquellas que presentan NIC. Esto sugiere que la infección por PVH antecede el desarrollo de NIC.

R. Reid y cols. en un estudio publicado en el Am J Obstet Gynecol (Enero 1987) confirmaron que el DNA del PVH puede ser detectado en la mayoría de las lesiones neoplásicas del tracto genital bajo. Además de que papilomavirus específicos fueron asociados con patrones específicos de enfermedad, sugiriendo que esta relación es causal más que casual. Los tipos 6 y 11 de los PVH fueron encontrados rara vez en NIC3 (1%), mientras tanto, los tipos 16, 18 y 31 fueron encontrados más comunmente en lesiones premalignas y carcinoma in situ (NIC3). Más aún, en el 10% de lesiones aparentemente benignas tenían PVH de los tipos 16, 18 y 31.

Debido a lo anterior las opiniones están divididas en seleccionar la mejor estrategia de tratamiento para los condilomas y la NIC. Debido a la prevalencia de tipos de alto riesgo de condilomas, la susceptibilidad del epitelio metaplásico a la transformación maligna y la naturaleza inocua de la terapia de pacientes externos, hay muchos que abogan por una política de tratamiento por ablación de la zona de transformación (criociruj a, electrodiatermia o laserterapia).

HIPOTESIS DE PROGRESION DE LA INFECCION DEL P.V.H. A CANCER CERVICAL

Evidencia virológica

Manifestación histológica

Infección no-lítica de células metaplasias

Proliferación celular y Koilocitosis superficial (sin atipia)

Errores mitóticos en células de transformación

Atipia citológica en capas basales y atipia koilocitótica superficial

Proliferación de células aneuploides

Células neoplásicas que ocupan el epitelio

Evolución clonal a cáncer invasor

Barreras tisulares invadidas y respuesta inmunológica nulificada

HISTORIA NATURAL DE LA ZONA DE TRANSFORMACION

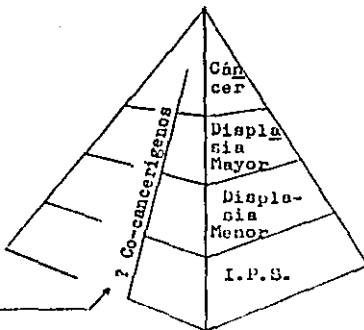
Epitelio escamozo normal

Metaplasia normal

Coito

Infección por PVH

Epitelio columnar expuesto a ácido



Porción cervical de la unión escamo-columnar original

INDICE COLPOSCOPICO PARA DIFERENCIAR INFECCIONES BENIGNAS DEL PAPILOMAVIRUS DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL:

Los papilomavirus humanos son virus que inducen tumores epiteliales benignos (condilomas) en superficies epidérmicas o mucosas susceptibles. Las infecciones del papilomavirus transmitidas sexualmente estan asociadas a un espectro de enfermedad, que va desde proliferación benigna, pasando por grados variables de NIC, hasta ocasionalmente cáncer invasor. Las infecciones de la vulva dan como resultado la formación condilomatosa, mientras que las infecciones cervicales comunmente se manifiestan como áreas difusas de hiperplasia epitelial no-papilifera que es completamente invisible hasta antes de la aplicación de ácido acético. A pesar de sus grandes diferencias macroscópicas, los condilomas y las infecciones subclínicas del papilomavirus muestran características histológicas idénticas y ambas variantes son infecciosas. Mientras que todos los grados de neoplasia cervical están asociados con infección del papilomavirus coexistente, los tipos virales muestran diferente grado de oncogenicidad. A pesar de las diferencias en el potencial maligno, las infecciones del papilomavirus de "alto-riesgo" y de "bajo-riesgo" no pueden ser distinguidas claramente por criterio morfológico. Más aún, la más benigna de las proliferaciones condilomatosas y la más horrible de las neoplasias intraepiteliales están unidas por un espectro de cambios morfológicos continuo.

Las infecciones benignas del papilomavirus, los varios grados de displasia, y el cáncer in situ se manifiestan colposcopicamente como epitelio acetoblanco, con o sin patrones vasculares anormales. Estudios previos sugieren que hay diferentes mecanismos de acetoblanqueado en las terminaciones opuestas del espectro neoplásico. El acetoblanqueado de lesiones de alto-grado, probablemente ocurre debido a la deshidratación osmótica acentuada de

la cromatina ópticamente densa en NIC3. En contraste, el acetoblancuado de las lesiones menores es probablemente atribuible a la reacción momentánea entre el ácido acético y las proteínas de la cubierta anormal de los queratocitos infectados por PVH. El acetoblancuado de las lesiones intermedias es debida a una combinación de ambos eventos. Mientras que las similitudes exceden a las diferencias, es usualmente posible para el colposcopista entrenado diferenciar una terminación del espectro morfológico de la otra. Sin embargo, tal distinción depende del uso de criterio colposcópico objetivo.

Para distinguir una lesión de bajo riesgo de una de alto riesgo Reid y Scalzi publicaron un índice colposcópico (Nov 15, 1985) en el Am J Obst Gynecol en donde tomaron en cuenta cuatro criterios colposcópicos: Margen, acetoblancuado, vasos y tinción con Iodo; los cuales, tienen una agudeza de predictividad de 79%, 72%, 81% y 72% respectivamente, y el índice al combinarlos llega hasta un 97%. (Ver Tabla). Con una calificación de 0-2 son muy predictivos de lesión leve (infección del papilomavirus subclínica o NIC1), mientras que de 6 a 8 generalmente denota un epitelio aneuploide. Las calificaciones de 3 a 5 usualmente indican lesión moderada.

Además mencionan tres reglas esenciales que se deben de tomar en cuenta: La primera es estar seguro de que las "celulas malignas" reportadas por los citopatólogos no provengan de un cáncer actual. De ahí que toda la zona de transformación debe de ser visible y además se debe de tomar muestra de legrado endocervical. La segunda es, hasta donde sea posible, obtener un diagnóstico histológico por biopsia dirigida colposcopicamente. De ahí que, el diagnóstico por conización es reservado para citologías enormes inexplicables, para lesiones del canal que se extienden más allá de los límites y para situaciones en las cuales hay sospecha de invasión oculta. Y la tercera es tratar topograficamente por destrucción física de la lesión (crioterapia o laser).

ALTERACIONES COLPOSCOPICAS:

Signo colposcópico	Cero puntos	Un punto	Dos puntos
Márgenes	Contorno condilomatoso o micropapilar Márgenes flocculados Lesiones satélites y angulares Acetoblanqueado que se extiende más allá de la zona de transformación	Lesiones regulares con líneas de demarcación rectas	Límites enrollados y descascarados Demarcaciones internas entre áreas de apariencia diferente
Coloración con ácido acético	Color blanco-nieve brillante Acetoblanqueado indistinto	Grado intermedio (gris brillante)	Blanco-ostiún, opaco
Alteraciones de vasos	Vasos de calibre fino Patrones pobremente formados Lesiones condilomatosas o micropapilares	Vasos ausentes	Puntilleo o mosaico
Tinción con Iodo	Tinción Iodo positiva Negatividad mínima al Iodo	Tinción parcial de Iodo	Tinción negativa al Iodo

HISTOPATOLOGIA DE LAS LESIONES DEL PVH Y LA NIC:

Los papilomavirus humanos son virus oncogénicos con ácido desoxirribonucleico especie-específico que se encuentra diseminado en la naturaleza, que causan proliferación característica en mucosas y epidermis. Dichas lesiones resultan en una proliferación fibroepitelial con características histológicas particulares. La infección del PVH da lugar a tres formas en el cervix: El condiloma exofítico, el condiloma plano y el condiloma invertido. Varios términos han sido usados para describir estos cambios del epitelio por el PVH. Weisels y cols. usaron el término de condiloma plano, pero Reid y cols. en 1982 prefirieron el de infección subclínica del papilomavirus (ISP).

Los condilomas no son un mero conglomerado de células tumorales, aún más, son una exageración de la arquitectura de la piel normal. Todas las capas son afectadas y están distorsionadas por un sobrecrecimiento de los capilares epiteliales (papilomatosis), hay hiperplasia de células basales, acantosis y engrosamiento variable de las capas superficiales (hiperqueratosis y paraqueratosis). La replicación viral de la superficie epitelial resulta en una degeneración característica de la cromatina celular, manifestada microscópicamente por un colapso del núcleo y una vacuolización citoplásmica de la zona que lo rodea. El núcleo de esas células claras (halo) algunas veces muestra cuerpos de inclusión basófilas, los cuales, han demostrado cristales de partículas virales por microscopía electrónica.

La infección del papilomavirus humano produce condilomas o hiperplasia celular subclínica. Las características histológicas de ambas formas de infección transmitida sexualmente del PVH se parecen. Las células halo (llamadas koilocitos por Koss y Durfee en 1956) son una característica microscópica prominente de las infecciones por PVH del epitelio cervical.

La atíпия viral de la atíпия koilocitica no fué reconocida hasta 1976 cuando la koilocitosis fué correlacionada con la presencia de condilomas. Estudios de microscopía electrónica y de inmunoperoxidasa han desde entonces confirmado el papel del papilomavirus en la patogénesis de esas lesiones. La falla para demostrar la expresión genética (producción de proteína capsular o ensamble viral) en cerca de la mitad de las biopsias no implica que alguna de las alteraciones no papilíferas tengan una etiología diferente. El grado de detección de ensamble viral y antígeno capsular son los mismos para las lesiones condilomatosas y subclínicas del PVH, sugiriendo que el epitelio genital puede ser semipermisivo de la replicación del papilomavirus. Este hecho es apoyado por dos estudios, los cuáles, demuestran DNA del PVH en koilocitos partícula-negativa.

La koilocitosis es aceptada como patognomónica de infección del papilomavirus. Además de que esta característica se demuestra solo en el 20.5% de lesiones producidas por PVH, por lo que, se debe de tener en cuenta otras características típicas, pero no específicas de las mismas lesiones y mejores métodos de detección (como la hibridización) para valorar el verdadero significado de dichas lesiones.

A continuación se definirán precisamente siete parámetros histológicos de las infecciones del papilomavirus humano:

- 1) Proliferación capilar submucoso: Es sospechoso cuando esas capilares ocasionales se extienden dentro del epitelio superficial y es franco cuando muchos capilares intraepiteliales se proyectan en el epitelio superficial.

- 2) Hiperplasia celular basal: Es sospechosa cuando una sección del epitelio contiene áreas de engrosamiento leve de la pared basal y es franca cuando se encuentran más de cuatro capas de células basales.
- 3) Acantosis: Es sospechosa cuando se encuentra engrosamiento basal moderado (2/3) y es franca cuando hay marcado engrosamiento (más de 2/3) o hiper celularidad de la capa parabasal.
- 4) Vacuolización citoplasmica koilocitotica: Es sospechosa cuando se encuentra atenuación del patrón de canasta del epitelio, células globos o halos perinucleares; es franca cuando se encuentra epitelio sin patrón de canasta en la capa intermedia y más del 10% de células globos o con halos perinucleares.
- 5) Cambio nuclear koilocitotico: Es sospechoso cuando la capa intermedia del núcleo muestra falta de maduración superficial y los núcleos son irregulares y alargados, y es franco cuando la pared nuclear intermedia es marcadamente irregular, con núcleos angulares o estrellados.
- 6) Binucleación: Es sospechosa cuando se encuentra rara vez y es franca cuando la binucleación es prominente (más de dos células en cualquier campo de gran poder microscópico).
- 7) Disqueratosis: Es sospechosa cuando la queratinización celular individual es rara y es franca cuando se encuentra en dos células de dos campos de gran poder microscópico.

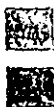
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Con los anteriores criterios Reid y cols. en 1982 demostraron una clara relación entre el PVH y el carcinoma de cervix, al encontrar dichas lesiones en 38 de 40 pacientes histerectomizadas por cancer cervical invasor y 35 de 40 pacientes con cancer pre-invasor (91%) contra 10 de 80 pacientes control (12.5%).

Fujii y Reid en 1984 encontraron también una correlación de lesiones más benignas (infección subclínica del PVH y NIC I) con alteraciones diploides y poliploides y de lesiones más malignas (NIC III) con alteraciones aneuploides y figuras mitóticas anormales.

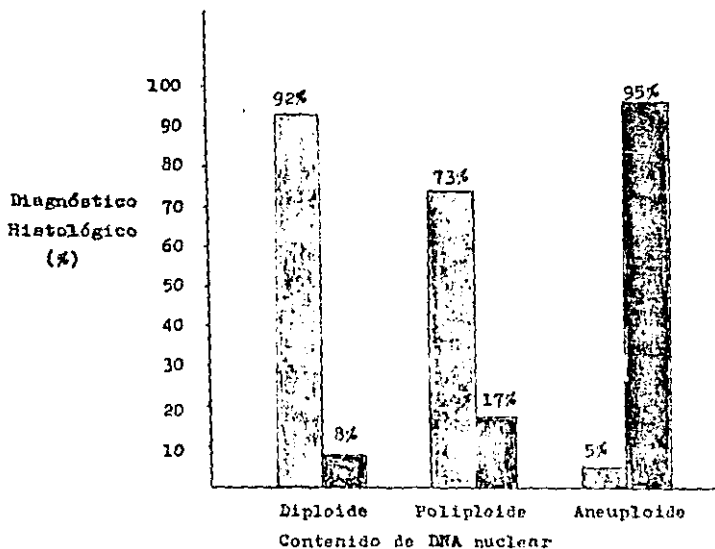
Por los estudios anteriores y la información acumulada durante los últimos 20 años han demostrado que las células displásicas y el carcinoma in situ son prácticamente idénticas, que no hay bases para insistir en el concepto que son dos procesos patológicos diferentes. Las anomalías epiteliales del cervix constituyen un "espectro continuo" de una sola enfermedad, representado en diferentes grados. Este concepto continuo de grados no es compatible con divisiones rígidas en grados, aunque las subdivisiones son útiles como pauta de orientación del tratamiento. Por lo anterior en 1967 Richart sugirió el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) dividida en tres grados:

- NIC 1: Se refiere al epitelio en el cual el tercio inferior está ocupado por células basales indiferenciadas con escasas figuras mitóticas y cambios mínimos nucleares.
- NIC 2: Se refiere a un epitelio desorganizado arquitectónicamente en el cual los dos tercios basales están ocupados por células basales indiferenciadas.
- NIC 3: Este término se reserva para lesiones que muestran desorganización arquitectónica completa, compuesta de células anormales que muestran mínima o ausente diferenciación, con figuras mitóticas en todo el epitelio.



Lesiones menores (I.S.P. o N.I.C. I)

Lesiones mayores (N.I.C.2 o N.I.C.3)



RELACION ENTRE EL CONTENIDO DE DNA NUCLEAR Y EL DIAGNOSTICO HISTOLOGICO: Las lesiones poliploide y diploide muestran más frecuentemente las características histológicas de la displasia leve y de la infección subclínica del P.V.H. mientras que las lesiones aneuploides son encontradas en la displasia moderada, displasia severa y cáncer in situ.

MATERIAL Y METODO:

a) Objetivo del estudio:

Se realizó este estudio retrospectivo para investigar la prevalencia del papilomavirus humano en biopsias dirigidas colposcopicamente de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical y cáncer invasor por estudio histopatológico.

b) Población de pacientes:

La población de pacientes fué de 100 pacientes atendidas en la Clínica de Cervix del H. R. Lic. Adolfo Lopez Mateos. Las cuales fueron referidas de sus Clínicas de Adscripción por estudio citológico sospechoso. Las pacientes se incluyeron en un protocolo de estudio; el cual, incluíó repetir la prueba citológica, realizar historia clínica completa, estudio al compañero sexual (debido a que este puede ser el reservorio del PVH). Además todas las pacientes fueron examinadas bajo colposcopio y se les tomo biopsia dirigida en áreas sospechosas de NIC o Ca CU complementando con legrado endocervical. Una vez hecho el diagnóstico histopatológico, las pacientes fueron tratadas con técnica de ablación (criocirugía y laserterapia).

c) Criterio diagnóstico (histopatológico):

El criterio histopatológico de condiloma acuminado es aplicado a papilomas exofíticos visibles clínicamente y que muestran los siguientes parámetros de infección por PVH: Proliferación celular submucosa, hiperplasia celular basal, acantosis, vacuolización koilocitotica citoplasmica, cambio koilocitotico nuclear, binucleación y discariosis. Los condilomas planos (ISP) son lesiones macroscopicamente invisibles, reconocidas colposcopicamente como una reacción acetoblanca y que muestran el mismo patrón histopatológico anterior. La única diferencia entre el condiloma acuminado y el condiloma plano es que uno es papiloma

macroscopicamente aparente, mientras que, el otro es una proliferación epitelial invisible reconocida después de la aplicación de ácido acético.

El diagnóstico de NIC 1 se aplica a un epitelio en el que la tercera parte basal es ocupada por células basales indiferenciadas. Arriba de la capa basal, la diferenciación celular generalmente esta asociada a lesiones histopatológicas de PVH. La neoplasia intraepitelial cervical de segundo grado es reservado para un epitelio desorganizado arquitectonicamente en donde los dos tercios basales estan ocupados por células basales indiferenciadas, mientras que, el tercio superior muestra maduración. El diagnóstico de NIC 3 es reservado a lesiones que muestran desorganización arquitectónica completa, estando compuesta de células anormales que muestran ausencia o mínima diferenciación.

RESULTADOS:

El resultado del estudio histopatológico de biopsias dirigidas colposcopicamente en 100 pacientes, revisadas y tratadas en el servicio de Colpocopia y Laserterapia de nuestro hospital, se muestra en la siguiente tabla. En la cual, se relaciona el PVH con la neoplasia intraepitelial cervical (NIC 1 = displasia leve, NIC 2 = displasia moderada y NIC 3 = displasia severa + carcinoma in situ) y algunos casos de carcinoma invasor.

RELACION DE PVH, NIC Y CARCINOMA INVASOR:

TIPO DE LESION	No de PACIENTES	PACIENTES CON PVH
NIC 1	15	05 (33.33%)
NIC 2	33	14 (42.42%)
NIC 3	48	27 (56.25%)
Carcinoma invasor	04	02 (50.00%)
Total	100	48 (48.00%)

Los resultados de este estudio histopatológico, como muestra la tabla anterior, indican que existe una gran asociación entre la infección del PVH y las lesiones premalignas y malignas del cervix uterino, siendo de hasta un 48 % de todas las pacientes estudiadas. Y esto en relación con el 14 % que muestran las mujeres de 18 a 35 años de edad.

COMENTARIO:

El cáncer cervico-uterino es un grave problema de salud pública debido a que es uno de los principales asesinos en nuestro país, por lo que, se deben de implementar mejores métodos de detección y tratamiento temprano para disminuir la morbimortalidad en nuestras pacientes.

Los resultados de este estudio confirman una alta asociación de la neoplasia intraepitelial cervical y el cáncer invasor con el papilomavirus humano por estudio histopatológico de biopsias dirigidas colposcopicamente en 100 pacientes del Servicio de Colposcopia y Laserterapia de nuestro hospital. Siendo de hasta un 48% del total de las mismas y hasta un 56.25% en la NIC 3.

Este estudio histopatológico muestra una clara asociación entre lesiones precancerosas y cáncer invasor del cervix con el HPV, por lo que, nos hace pensar que sea un factor etiológico en el cáncer cervico-uterino. Por lo que, se deben de implementar mejores métodos de detección (colposcopia, biopsia dirigida, legrado endocervical e hibridización) para evaluar correctamente las lesiones premalignas del tracto genital femenino inferior, debido además a que los estudios citológicos de Papanicolaou han mostrado altas tasas de falsos negativos, llegando a ser de hasta un 55%. Por lo anterior, el estudio citológico actualmente debe de ser orientador, y si muestra cualquier alteración anormal o si nos encontramos con una paciente de alto riesgo se debe de hacer un estudio colposcópico incluyendo a su pareja. Si se detecta cualquier alteración colposcópica se debe de realizar biopsias dirigidas a áreas sospechosas de NIC, complementando con legrado endocervical. La conización esta indicada en pacientes con NIC en el canal endocervical, sospecha de zona de transformación dentro del endocervix, sospecha de invasión precoz y en estudio citológico sospechoso o anormal inexplicable.

En conclusión, todas las lesiones precancerosas de la neoplasia intraepitelial cervical se deben de tratar con cualquier método de ablación (criocirugía, electrodiatermia o laserterapia), debido a que, aún las alteraciones de menor grado se asocian a tipos de alto riesgo de papilomavirus humano (16, 18 y 31) hasta en un 10%, además de que existe una progresión de hasta un 14% a un grado mayor de lesión precancerosa o hasta un cáncer invasor.

BIBLIOGRAFIA:

1. Wayne B. A., Lancaster W. D., Kurman J. R.
Human papillomavirus deoxyribonucleic acid in cervical carcinoma from primary and metastatic sites.
Am J Obstet Gynecol January 1986 115-19.
2. Syrjänen K., Vährynen M., Saarikoski S.
Natural history of cervical human papillomavirus infections based on prospective follow-up. *British J Obstet and Gynaecol* Nov 1985 Vol 92 1036-92.
3. Syrjänen J. K.: Human papillomavirus lesions in association with cervical dysplasias and neoplasias. *Obstet Gynecol* Vol 62 No 5 Nov 1983 617-74.
4. Syrjänen K., Vährynen K., Gastren O., and Yliskoski M.
Morphological and immunohistochemical evidence of human papillomavirus involvement in the dysplastic lesions of the uterine cervix.: *Int J Gynaecol Obstet* Vol 21 No 4 Aug 1983 261-9.
5. Reid R., Stanhope R., Herschman R. B., and Smith P. J.
Genital Warts and Cervical Cancer I: Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy.: *Cancer* July 1982 Vol 50 No 2 377-87.
6. Reid R. Genital Warts and Cervical Cancer II: Is human papillomavirus infection the trigger to cervical carcinogenesis? *Gynecol Oncol* Vol 15 1983 239-52.
7. Reid R., Crum P. C., Herschman R. B., Braun L. and Stanhope R.
Genital Warts and Cervical Cancer III: Subclinical papillomaviral infection and cervical neoplasia are linked by a spectrum of continuous morphologic and biologic change.: *Cancer* February 1984 Vol 53 No 4 943-53.
8. Reid R., Fu S. Y., Herschman R. B., Crum P. C., Braun L. and Stanhope R. C.: Genital Warts and Cervical Cancer VI: The relationship between aneuploid and polyploid cervical lesions. *Am J Obstet Gynecol* Vol 150 No 2 September 15 1984 189-99.
9. Reid R. and Scalzi F.: Genital Warts and Cervical Cancer VII: An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia.: *Am J Obstet Gynecol* Nov 15 1985 153(6) 611-8.
10. Reid R., Greenberg M., Jensen B., Stanhope R., Husain M., Willett J. and Lorincz T. A.: Sexually Transmitted Papillomaviral Infections I: The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol* January 1987 Vol 156 No 1 212-22.

11. Winkler B., Crum P. C., Hoon M., Baun L. and Lancaster D. J.
Koilocytotic Lesions of the Cervix (The relationship of mitotic abnormalities to the presence of papillomavirus antigens and nuclear DNA content) *Cancer* March 1 1984 Vol 53 No 5 1031-7.
12. Fujii T., Crum P. C., Winkler B. and Richart M. R.
Human Papillomavirus Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia Histopathology and DNA Content.: *Obstet Gynecol* Vol 63 No 1 January 1984 1237-42.
13. Franceschi S., Doll R., Gailway J. and Spriggs I.A.
Genital warts and Cervical Neoplasia: An epidemiological study *Br J Cancer* Vol 49 1983 621-8.
14. Zoler L. M. *Medical News: Human papillomavirus linked to cervical and other cancers* *JAMA* June 1983 Vol 249 No 22 2997-9.
15. Walker G. P., Singer A., Shah V. K. and Coleman V. D.
Colposcopy in the Diagnosis of Papillomavirus Infection of the Uterine Cervix. *Br J Obstet Gynecol* Vol 90 Nov 1983 1083-6.
16. McCance J. D., Walker G. P., Dyson L. J., Coleman V. D. and Singer A.: Presence of Human Papillomavirus DNA Sequences in Cervical Intraepithelial Neoplasia. *British Medical Journal* Vol 287 September 17 1983 784-8.
17. Kurman J. R., Shah H. K., Lancaster D. W. and Jensen B. A.
Immunoperoxidase Localization of Papillomavirus Antigens in Cervical Dysplasia and Vulvar Condylomas. *Am J Obstet Gynecol* August 15 1981 Vol 140 No 8 931-4.
18. Wagner D., Ikenberg H., Boehm N. and Giessmann L.
Identification of Human Papillomavirus in Cervical Swabs by Deoxyribonucleic Acid In Situ Hybridization. *Obstet Gynecol* Vol 64 No 6 December 1984 767-72.
19. Morris B. H., Gatter C. K., Fulford K., Haynes P. and Mason Y. D.
Cervical Wart Virus Infection, Intraepithelial Neoplasia and Carcinoma. *Br J Obstet Gynecol* Vol 90 No 11 Nov 1983 1069-91.
20. Woodruff D. J., Braun L., Cavallieri R., Gupta P. and Shah V. K.
Immunologic Identification of Papillomavirus Antigen in Condyloma Tissues from the Female Genital Tract. *Obstet Gynecol* December 1980 Vol 56 No 6 727-32.
21. Singer A., Walker G. P. and McCance J. D.
Genital Wart Virus Infections: nuisance or potentially lethal? *British Medical Journal* March 10 1984 289(6419) 735-7.
22. Crum P., Christopher H., Richart M. R. and Glusman L.
Human Papillomavirus Type 16 and Early Cervical Neoplasia *N Engl J Med* April 5 1984 Vol 310 No 14 880-3.