


MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Prevalencia del Cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras en muestras de pacientes procesadas en MANLAB

 26 min.


En la siguiente nota la Dra. Adriana Rocher, responsable del Área de Citología de MANLAB, nos presenta un estudio retrospectivo sobre la prevalencia del cáncer de cuello uterino. Esta enfermedad es la segunda en frecuencia en nuestro país. Conocer el estado de la población permitirá prevenir el carcinoma invasor a través de la detección, el diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad.



Adriana Rocher
Responsable del Área Citología de MANLAB



E-mail:
adriana.rocher@genesis-manlab.com.ar



Resumen

El cáncer de cuello uterino es la segunda causa de morbilidad por cáncer en la mujer en todo el mundo. Cada año mueren 231.000 mujeres por esta patología, el 80% de ellas proceden de países en desarrollo.¹ Mientras la mortalidad ha disminuido de forma continua en los países desarrollados durante los últimos 40 años, las tasas permanecen estables o se han incrementado en la mayoría de los países latinoamericanos. Es el cáncer femenino con mayor incidencia en

países como Bolivia, Ecuador, Paraguay, Perú, México, Venezuela, Haití. En la Argentina es el 2° cáncer más frecuente después del de mama con una tasa de incidencia de 7.5 cada 100.000 mujeres.²

Se considera a este tipo de cáncer, una neoplasia potencialmente curable, prevenible. Como es una enfermedad de desarrollo gradual, es posible detectar lesiones precursoras y de esa manera disminuir su incidencia. Comienza con cambios neoplásicos intraepiteliales que pueden transformarse en un proceso invasor en un período promedio de 10 a 20 años.

El objetivo principal de los programas de control de este cáncer es prevenir el carcinoma invasor a través de la detección, el diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad en sus etapas pre-invasivas, cuando es posible lograr una tasa de curación cercana al 100%.

Los programas actuales de control del cáncer de cuello uterino están basados en la estrategia de prevención secundaria a través de la citología cervical, el llamado Papanicolaou (PAP). La citología cérvico-vaginal es la técnica diagnóstica más efectiva para la prevención y detección de lesiones pre cancerosas de cérvix.³

La infección persistente por el virus del Papiloma humano (VPH) es hoy en día reconocida como el único factor desencadenante de los procesos que conducen a la malignización de las células del epitelio del cuello uterino, aunque su sola presencia no sea suficiente, ya que se requiere de una serie de pasos adicionales que dependen del estado inmunológico de la paciente, de

su entorno hormonal y de la asociación de diversos factores que conducirán a la activación de oncogenes que caracterizan a todo proceso neoplásico.^{4,5}

Se conocen más de 100 tipos de VPH, algunos de los cuales poseen un elevado potencial carcinogénico, los tipos 16 y 18 son los responsables del 70,75 % de los tumores diagnosticados en América. La prevalencia de la infección por VPH en América es del 15,6% de la población general.¹

Identificar la frecuencia de lesiones que se presentan en nuestro laboratorio nos permitirá conocer el estado de nuestra población y nos permitirá diseñar estrategias orientadas a mejorar los programas de detección existentes.

Objetivo

Analizar la prevalencia del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras mediante el citodiagnóstico realizado por Papanicolaou en muestras cervicales provenientes del servicio de Citología del laboratorio MANLAB.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo realizado entre mayo y noviembre de 2011. Se analizaron mediante la tinción de Papanicolaou 7084 muestras cervicales. Las edades de las mujeres oscilaban entre 15 y 84 años (aunque no pudieron registrarse en el total de la población).

Los diagnósticos fueron establecidos en base a la clasificación de Bethesda. La clasificación citológica utilizada fue

el Sistema Bethesda y su correlación con la nomenclatura propuesta por Ralph Richardt7. Se consideraron las siguientes categorías diagnósticas:

-Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (LSIL) [incluye infección por HPV y/o CIN I: Neoplasia intraepitelial cervical grado I].

-Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto grado (HSIL) [Incluye CIN II: Neoplasia intraepitelial cervical grado II o CIN III: Neoplasia intraepitelial cervical grado III].

-Carcinoma pavimentoso

-ASCUS (Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado).6

Se realizaron controles de calidad internos (11) y externos (PEEC, programa de evaluación externa de la Calidad)

Resultados:

De las 7084 muestras cérvico vaginales examinadas se detectó un 1.58 % (112) de citologías patológicas (pre malignas y malignas). Se consideraron negativas el resto de las muestras (6972), de las cuales 988(13.95%) fueron normales y 5984

(84.47%) con cambios celulares benignos. Dentro de estas últimas, 2415 (34.09%) se presentaron con cambios inflamatorios de tipo benigno (tabla I)



Tabla I: Muestras cervicovaginales

Muestras cervicovaginales n:7084	
normales	988
Cambios benignos	5984
pre malignas	96
malignas	2
ASCUS	4
OTROS	10



Tabla II: Lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL)

LSIL (1.26%)	muestras
VPH	56 (0.8%)
VPH-	CIN133 (0.46%)

Las lesiones de tipo LSIL fueron 89 (1.26%) de las cuales 56 correspondían a la infección por VPH (0.8%), fig. n°1 y el resto

(33) a infección por HPV asociada a una lesión de tipo CIN1.Tabla II

Se detectaron lesiones del tipo HSIL en 0.10% (7/7084) de los casos, fig. n°2. Se diagnosticaron (2/7084) casos de Carcinoma pavimentoso, fig. n° 3 y (4/7084) de lesiones tipo ASCUS. 7 casos tuvieron un diagnostico diferido (6 por tratarse de colpitis atrófica que requerían tratamiento local con estrógenos y posterior repetición del estudio y un caso por anomalías producidas por efecto de quimioterapia).

Se diagnosticaron lesiones poco frecuentes como Cervicitis folicular (1), lesión granulomatosa (1) y efecto citopático producido por infección de Herpes virus (1).Tabla III.



Tabla III Lesiones patológicas diagnosticadas por citología (n: 112)

LSIL	HSIL	CAPAV	ASCUS	Diferido	Otros
89	7	2	4	7	3
1.26 %	0.10%	0.03%	0.06%	0.10%	0.04%

BIO-RAD

Hemoglobina Glicosilada (Gold Standard)

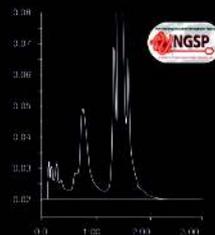
Totamente Automatizado

D-10



HPLC

- ▶ HbA_{1c}
- ▶ HbA₂/F/A_{1c}



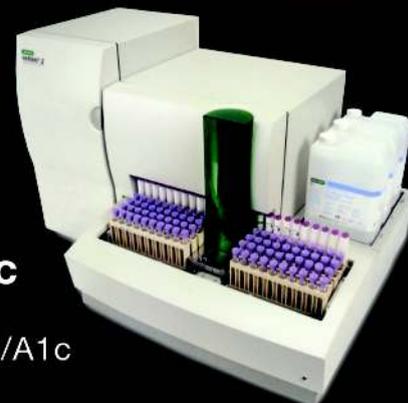
Cromatograma de Paciente Diabético

Peak	RT (min)	Height	Area	Area %
1	10.20	11000	75000	72.0
2	10.25	1000	5000	4.8
3	10.30	1000	5000	4.8
4	10.35	1000	5000	4.8
5	10.40	1000	5000	4.8
6	10.45	1000	5000	4.8
7	10.50	1000	5000	4.8
8	10.55	1000	5000	4.8
9	10.60	1000	5000	4.8
10	10.65	1000	5000	4.8
11	10.70	1000	5000	4.8
12	10.75	1000	5000	4.8
13	10.80	1000	5000	4.8
14	10.85	1000	5000	4.8
15	10.90	1000	5000	4.8
16	10.95	1000	5000	4.8
17	11.00	1000	5000	4.8
18	11.05	1000	5000	4.8
19	11.10	1000	5000	4.8
20	11.15	1000	5000	4.8
21	11.20	1000	5000	4.8
22	11.25	1000	5000	4.8
23	11.30	1000	5000	4.8
24	11.35	1000	5000	4.8
25	11.40	1000	5000	4.8
26	11.45	1000	5000	4.8
27	11.50	1000	5000	4.8
28	11.55	1000	5000	4.8
29	11.60	1000	5000	4.8
30	11.65	1000	5000	4.8
31	11.70	1000	5000	4.8
32	11.75	1000	5000	4.8
33	11.80	1000	5000	4.8
34	11.85	1000	5000	4.8
35	11.90	1000	5000	4.8
36	11.95	1000	5000	4.8
37	12.00	1000	5000	4.8
38	12.05	1000	5000	4.8
39	12.10	1000	5000	4.8
40	12.15	1000	5000	4.8
41	12.20	1000	5000	4.8
42	12.25	1000	5000	4.8
43	12.30	1000	5000	4.8
44	12.35	1000	5000	4.8
45	12.40	1000	5000	4.8
46	12.45	1000	5000	4.8
47	12.50	1000	5000	4.8
48	12.55	1000	5000	4.8
49	12.60	1000	5000	4.8
50	12.65	1000	5000	4.8
51	12.70	1000	5000	4.8
52	12.75	1000	5000	4.8
53	12.80	1000	5000	4.8
54	12.85	1000	5000	4.8
55	12.90	1000	5000	4.8
56	12.95	1000	5000	4.8
57	13.00	1000	5000	4.8
58	13.05	1000	5000	4.8
59	13.10	1000	5000	4.8
60	13.15	1000	5000	4.8
61	13.20	1000	5000	4.8
62	13.25	1000	5000	4.8
63	13.30	1000	5000	4.8
64	13.35	1000	5000	4.8
65	13.40	1000	5000	4.8
66	13.45	1000	5000	4.8
67	13.50	1000	5000	4.8
68	13.55	1000	5000	4.8
69	13.60	1000	5000	4.8
70	13.65	1000	5000	4.8
71	13.70	1000	5000	4.8
72	13.75	1000	5000	4.8
73	13.80	1000	5000	4.8
74	13.85	1000	5000	4.8
75	13.90	1000	5000	4.8
76	13.95	1000	5000	4.8
77	14.00	1000	5000	4.8
78	14.05	1000	5000	4.8
79	14.10	1000	5000	4.8
80	14.15	1000	5000	4.8
81	14.20	1000	5000	4.8
82	14.25	1000	5000	4.8
83	14.30	1000	5000	4.8
84	14.35	1000	5000	4.8
85	14.40	1000	5000	4.8
86	14.45	1000	5000	4.8
87	14.50	1000	5000	4.8
88	14.55	1000	5000	4.8
89	14.60	1000	5000	4.8
90	14.65	1000	5000	4.8
91	14.70	1000	5000	4.8
92	14.75	1000	5000	4.8
93	14.80	1000	5000	4.8
94	14.85	1000	5000	4.8
95	14.90	1000	5000	4.8
96	14.95	1000	5000	4.8
97	15.00	1000	5000	4.8
98	15.05	1000	5000	4.8
99	15.10	1000	5000	4.8
100	15.15	1000	5000	4.8

HPLC

- ▶ HbA_{1c}
- ▶ HbA₂/F/A_{1c}

VARIANT™ II
VARIANT™ II
turbo



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires - Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar

Discusión

El progreso en la reducción de la mortalidad por cáncer cervical se atribuye principalmente a la introducción del examen de detección del cáncer cervical como parte de los exámenes ginecológicos regulares. Pocos países subdesarrollados cuentan con un programa de este tipo que permita el diagnóstico preclínico o temprano de esta neoplasia, de ahí, la alta incidencia y mortalidad que se reporta en ellos.

El cáncer cervicouterino es la lesión maligna del aparato genital femenino más frecuente en América Latina y el Caribe, se calcula que cada año se presentan alrededor de 68 000 casos nuevos de este cáncer en la región de las Américas.

Según la OMS, en una población nunca antes cribada de mujeres de entre 25 y 64 años de edad, se observarán por estudios citológicos, alrededor de un 3-10% de LSIL, entre 1-5% de HSIL y 0,2-0,5% de citologías con Carcinoma Invasor 8

Las muestras que recibe el laboratorio provienen de centros de salud de la CABA, Gran Buenos Aires en su mayoría pero también del interior del país, por lo tanto la población que analizamos no es geográficamente homogénea y se desconoce si las pacientes acuden regularmente a la consulta ginecológica.

Los datos obtenidos reflejan valores bajos de prevalencia de las lesiones respecto de los que publica la OMS para poblaciones nunca antes cribada por lo que se infiere que esta población está medianamente controlada.

Es lógico y esperable haber obtenido un mayor número de lesiones LSIL que son las de mejor pronóstico y en la mayoría de los casos regresan espontáneamente. Tanto la presencia de lesiones tipo HSIL como malignas indicarían que nos encontramos ante mujeres que probablemente nunca antes se habrían realizado un estudio de este tipo.

Las edades de las pacientes con carcinoma pavimentoso fueron de 40 y 46 años que es la edad promedio en el que se manifiesta este tipo de cáncer en personas nunca antes evaluadas.

Respecto a las lesiones de tipo ASCUS, con esta denominación se abarcan a

todas las lesiones que son “más que reactivas pero menos que neoplásicas”, es decir a aquellas que no pueden ser encuadradas en lesiones benignas, premalignas o malignas, en un alto porcentaje están relacionadas con lesiones de alto grado o malignas y se recomienda que la paciente sea biopsiada. En países del primer mundo, que siguen la propuesta Bethesda, la conducta frente al ASCUS es la tipificación de HPV y la realización de la colposcopia, que no se efectúa rutinariamente a las pacientes como en nuestro país.??°

Es interesante destacar el hallazgo de una paciente de 75 años con diagnóstico de Cervicitis folicular, a pesar de tratarse de una patología benigna su hallazgo da cuenta de un proceso inflamatorio severo que debe ser tratado.¹¹

Otras patologías a destacar son los cambios producidos por quimioterapia, los cuales en un citólogo no experimentado pueden ser confundidos con lesiones cancerosas ya que se produce un severo cambio en la morfología celular. fig.n°4.

Los diagnósticos emitidos desde nuestro laboratorio son precisos y están validados por controles de calidad. Frente a un extendido patológico de difícil interpretación, el frotis se consulta con otro citólogo, se verifica en el centro de referencia y una vez consensuado se emite el citodiagnóstico definitivo.¹²

La citología sigue siendo el principal método de diagnóstico precoz del cáncer de cérvix, por ser probablemente el mejor test de screening usado en la actualidad.¹³

Es un test barato, sencillo, fiable, reproducible y mínimamente invasivo, con una sensibilidad que varía ampliamente en las diferentes estadísticas entre el 50% y el 98%¹. Por ello, se recomienda siempre realizar doble toma (exo-endocervix), sugerida a partir de la reunión de Bethesda y complementarla con la colposcopia para alcanzar un valor predictivo negativo cercano al 100%.^{15,16}

Material y métodos. Se han clasificado 272 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama en cinco subtipos: carcinomas de mama de tipo basal, de tipo HER2, de tipo luminal A, de tipo luminal B y normal.

Resultados. Los carcinomas de mama más frecuentes fueron los de tipo



Figura 1
Infección por VPH, coilocitos (célula patognomónica de la infección por el virus del Papiloma humano), Coloración de Papanicolaou, 400x



Figura 2
Lesión intraepitelial de alto grado (HSIL) Coloración de Papanicolaou, 400x

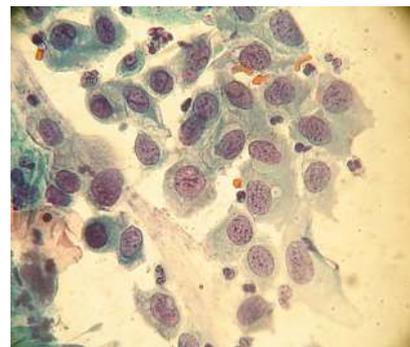
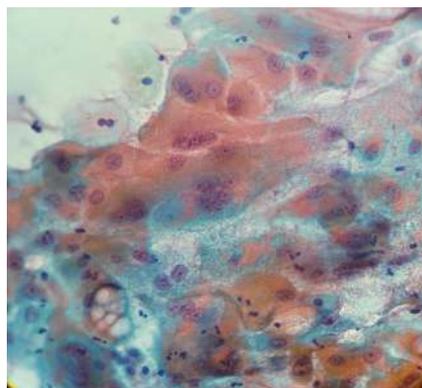


Figura 3
Células neoplásica compatible con un Ca pavimentoso. Coloración de Papanicolaou, 400x



Figura 4
Paciente de 56 años en tratamiento Quimioterápico por Ca de mama. Células con cambios por Qx. Coloración de Papanicolaou, 400x



Bibliografía

1. Lewis, Merle J. Análisis del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Organización Panamericana de la Salud. OMS. 2004.
2. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino. www.msal.gov.ar.
3. Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL et al. Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85. *BMJ* 1988; 296: 975-978.
4. Muñoz N, Bosch X, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types

associated with cervical cancer. *Engl J Med* 2003; 348: 518-27.

5. Castellsagué X, Muñoz N. Cofactors in human Papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 20-8. Muñoz N, Bosh Eng J med 2003.

6. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002 Apr 24; 287(16): 2114-9.

7. Richart RM. Causes and management of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1988; 60: 1951-1959.

8. World Health Organization. Control Integral del Cáncer Cervicouterino. Guía de Prácticas esenciales. OMS. 2007. www.who.int/cancer

9. Davey D. Cytopathology update on atypical squamous cells. *J Low Genit Tract Dis* 2005; 9: 124-9.

10. Palaoro, Rocher. Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado: un citodiagnóstico subjetivo. *Acta Bioq Clin Lat* 2007; 4: 511-7.

11. Rocher AE, Palaoro L: Cervicitis Folicular. *FABA informa* (Revista de la Federación Bioquímica de la Pcia de Bs Aires). N° 467, Noviembre 2011.

12. Sardi M., Rocher A., Schonfeld C., Valdata C., Rofrano J., Palaoro L. Control Interlaboratorios como estrategia para asegurar la calidad del

citodiagnóstico ginecológico. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2008; Vol 42(3) Pag 495.

13. Michalas SP. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962). A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2000; 90: 135

14. MacGregor JE. False negative cervical smears. *Br J Obstetrics & Gynecology* 1993; 100: 801-2.

15. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J, Womack S, Shah K. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001; 72: 47-53.

16. Puig-Tintoré LM, Menéndez A, Bosch FX, Castellsagué X, Coll Capdevila C, Cortés Bordoy C. La infección por papilomavirus. En: Documento de Consenso. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) 2003.



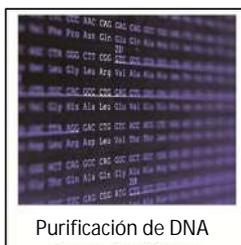
Zymo Research ha desarrollado tecnologías de última generación



Epigenética



Aislamiento de RNA



Purificación de DNA



Productos para bacterias y levaduras



- Productos para todo tipo de muestras: tejidos, células, fluidos biológicos, tejidos parafinados, virus, plásmidos.
- Purificación de DNA y RNA ambiental
 - Soil Microbe DNA
 - Fecal DNA
 - Fungal/Bacterial DNA/RNA
 - Tissue & Insect DNA/RNA
 - Plant/Seed DNA
 - Plant RNA
- Tecnología de columnas de sílica con un volumen de elución mínimo de 6 µl que permite concentrar significativamente la muestra.
- El diseño de las mismas asegura la completa elución sin carryover de buffer.
- Columnas altamente versátiles en sus aplicaciones (micro, mini, midi).
- Formatos de columnas individuales y placas de 96 wells.

Muestras gratis disponibles para probar

Para mayor información: Av. Dorrego 673 (C1414CKB) Buenos Aires - Argentina - Tel: 54-11-4854-7775 (rot.) Fax: 54-11-4857-0884 - biosyst@biosyst.com.ar - www.biosyst.com.ar