

MANUAL DE BOLSILLO DE COLPO/HISTOLOGÍA

Correlación citológica-colposcópica e histológica
de lesiones de bajo y alto grado en cérvix

Lino Enea Spilimbergo (Argentina, 1896-1964),
Desnudo Femenino Paris, 1927. Pastel en papel, 64 x 49 cm

recursos
fotográficos
Editorial científica a medida

Graciela Ghirardi



MANUAL DE BOLSILLO DE COLPO / HISTOLOGÍA
Correlación citológica-colposcópica e histológica de lesiones de
bajo y alto grado en cérvix

1

“Confía en el tiempo, que suele dar dulces salidas a muchas amargas dificultades.”
Miguel de Cervantes.

2

Ghirardi, Graciela

Manual de bolsillo de colpo/histología : correlación citológica-colposcópica e histológica de lesiones de bajo y alto grado en cérvix / Graciela Ghirardi. - 1a edición especial - Córdoba : Recfot, 2022.
68 p. ; 18 x 18 cm.

ISBN 978-987-4056-38-2

1. Medicina. 2. Anatomía Patológica. 3. Colposcopia. I. Título.
CDD 611

La Editorial no se responsabiliza por los conceptos u opiniones vertidos en las entrevistas, artículos y documentos traducidos y/o reseñados en este Reporte, los cuales son de exclusiva responsabilidad de los respectivos entrevistados, traductores, autores o colaboradores.

Dedicado a mi Jefa Anatomía Patológica del Hospital Córdoba, Dra Samira Guraieb, que me enseñó el valor del papanicolaou.

Al Profesor Agustín Piva de la Segunda Cátedra Anatomía Patológica del Hospital San Roque, que me entrenó en su lectura. 3

A mis colegas de Alta Gracia que confiaron en mí.

Agradecimientos especiales de mis colegas

Mis palabras para el libro de la Dra. Graciela Ghirardi irá dirigido no sólo a la excelencia de su contenido, sino a la maravillosa experiencia en la práctica clínica, tanto del sector hospitalario como en el privado, con alguien que me brindaba la tranquilidad en virtud de su certeza diagnóstica. La práctica diaria de un ginecólogo que realiza colposcopia se enriquece de esta manera, al corroborar la evidencia de la imagen con el correcto diagnóstico citológico. Queda agradecer a la autora de este libro por permitirme agregar estas líneas.

Dr. Eduardo Kaplan MP 8528 ME (tocoginecólogo) 3652

Como Ginecólogo destaco la confianza que me genera trabajar, en equipo, con la prestigiosa Anátomo-Patóloga con la tranquilidad de la certeza en sus diagnósticos, que junto a la evidencia de la imagen colposcópica me permiten realizar un correcto diagnóstico, y así muchas veces abordar de forma temprana patologías oncológicas.

Dr. Walter Schuster. MP 21626/3 ME 12357

Tuve el honor de trabajar durante muchos años con la Dra. Graciela Ghirardi, ello me enorgullece, sus diagnósticos precisos me han sido de gran ayuda en la práctica diaria. Su libro revela la importancia del trabajo en equipo.

Dra. Adriana Sánchez, MP: 17295. Tocoginecóloga CE: 10878.

Ella tuvo, tiene y tendrá un impacto tan profundo en mi vida, que las palabras no son suficientes para expresar mi gratitud hacia su amabilidad y generosidad para conmigo; no sólo a nivel profesional sino también personal. A seguir aportando sus conocimientos y sabiduría. La admiro, la respeto y la quiero infinitamente.

6

Dra. Irina Delfino, MP 26086/4 . ME 13221

Mi agradecimiento total a la Dra. Graciela Ghirardi, por el compromiso y acompañamiento de tantos años, para con sus colegas. Esta nueva entrega es de gran utilidad y como siempre, cuenta con su excelencia médica en este tema.

Dra. Maria Virginia Corizzo MP 18.874, ME 12.914

Gracias, por tan sentidas palabras.

Contenidos

Palabras de la autora	9
Introducción	11
Breve historia de Papanicolaou	12
El virus (VPH)	16
El colposcopio	18
Actividades de concordancia	22
Nomenclatura de Bethesda	24
Metaplasia escamosa (zona de transformacion) en colpo-cito-histología	28
Meisels, el coilocito y lesiones de bajo y alto grado	39
Discordancia en el grado de SIL	47
Cono-Leep	50
ASCUS	52
ConsensoLAST	55
Marcador p16 aplicado al consenso LAST	59
Manual uso test VPH en Argentina	62
Modelos protocolo colposcopia	64
Tijeras genéticas y corta-pega genético: CRISPR, nuevos horizontes	65

Palabras de la Autora

Esta guía ha sido escrita para médicos de familia, ginecólogos y cito patólogos, para que sea utilizada como fuente de información breve de los clásicos libros de texto y de mayor profundidad. A lo largo de mi ya larga carrera profesional, he comprendido que debemos priorizar el trabajo en equipo, multidisciplinario y fomentarlo sin mezquindades, apelando a una competencia digna para mejorar nuestros diagnósticos y llegar al fin a la meta que todos perseguimos, “cuidar la salud de las mujeres”. En otras palabras, acá no encontraran ningún secreto, simplemente un material conciso sobre el que habitualmente trabajan, pero desde una visión tridimensional que pretende y ojala logre, enlazar nuestros conocimientos. Sabemos que el cáncer cérvicouterino es una enfermedad prevenible y curable, de múltiple causalidad y transmitida sexualmente por el virus del papiloma humano (HPV). Este cáncer se desarrolla generalmente en la zona de transformación de la unión escamo-columnar del cuello uterino. Por este motivo, la forma más eficaz de plantear su tratamiento, es diagnosticar a tiempo los estadios premalignos, haciendo uso de tres recursos básicos como son la colposcopia, la citología y la biopsia dirigida.

Introducción

Los virus del papiloma humano (VPH) como el VPH16 y el VPH18 pueden causar cánceres de cuello uterino, anogenital y diferentes sitios orofaríngeos. La expresión continua de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH es esencial para la transformación y mantenimiento de las células cancerosas.

A partir de 2012, con el Consenso de Colegio Americano Patólogos, y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical, se reunieron para crear sistema de nomenclatura histopatológico aplicable a todo tracto anogenital, creándose el proyecto LAST.

En 2014 la principal recomendación dada por la OMS fue adoptar sistema dual L-SIL y H-SIL de Bethesda, pero incorporando además el uso de marcador IHQ de p16, (proyecto LAST). Esto contribuye a una mejor comunicación con ginecólogos colposcopistas, proctólogos y patólogos.

La idea es lograr mejor correlación diagnóstica y terapéutica. Esto decididamente demuestra ser útiles y complementarios, ya que permiten control de calidad y mayor certeza diagnóstica.

Breve historia de Papanicolaou

George N. Papanicolaou nació en Kymi, un pueblo de la isla griega de Eubea y era hijo de un médico. George Nikolas era el tercer hijo de Nikolas Papanicolaou y María Georgiou. Al llegar su juventud, George se había convertido en un espíritu esencialmente humanista, amante de la literatura, filosofía, idiomas y música, demostrando talento en la ejecución del violín. Su padre influyó para que estudiara medicina, obteniendo su grado con honores a los 21 años en 1904, año en que se alista en la Armada. Luego de separarse de la milicia en 1906, convence a su padre para financiarle nuevos estudios y llega a Jena, Alemania, donde en 1907 se pone bajo la dirección de Ernest Haeckel, un defensor desde los inicios de las teorías evolucionistas de Darwin. Este profesor como luego August Weismann de Freiburg, sobresaliente en cómo interpretar un informe citológico, era un genetista que pensaba que la herencia es transmitida través de las células sexuales, impactaron en Papanicolaou, que para entonces había decidido consagrarse a investigación biológica e ingresa en el Instituto Zoológico de Munich, dirigido por Richard Hertwig. Tres años después Papanicolaou era un hábil microscopista y con el grado de Doctor en Filosofía retorna a Grecia.

Camino a Atenas, encuentra a Andromache Mavroyeni, joven dotada de una fuerte personalidad y una sólida educación. Si bien ambos se conocían previamente, este encuentro pronto dio paso al casamiento en el año 1910. Luego de un año trabajando en el Museo Oceanográfico de Mónaco regresa a Kymi por la muerte de su madre e ingresa

como reservista en la Guerra de los Balcanes en 1912. Allí, voluntarios norteamericanos lo alientan a emigrar a EE.UU., donde las posibilidades para su desarrollo eran mayores. Con apenas 250 dólares y la oposición de ambas familias, Papanicolaou y su esposa llegan a Nueva York. Sin un lugar donde residir, sin amistades en qué apoyarse, sin conocer el idioma, pero con una gran ilusión. Alquilan un pequeño apartamento y ambos comienzan a trabajar en Gimbel.

Ella cosiendo botones por 5 dólares a la semana y él como vendedor de alfombras. George incrementaba sus ingresos tocando el violín en restaurantes y bares y como empleado en el diario griego Atlantis. Luego de un par de meses en EE.UU. pudo contactarse para entrar a la Universidad de Columbia donde gracias a sus conocimientos y aptitudes fue propuesto para el Colegio Médico de Cornell bajo la dirección de Charles Stockard, Jefe del Departamento de Anatomía.

Sólo un año después Papanicolaou y su esposa, como asistente, trabajaban en la Universidad de Cornell. Además de trabajar en otras líneas de investigación pidió permiso para realizar estudios sobre la determinación del sexo en cobayos. Para demostrar que los cromosomas X e Y determinaban el sexo de las crías, necesitaba óvulos en mitosis, previos a la ovulación. En esa época no había otro modo de determinar la ovulación que sacrificar al animal. Una mañana se sorprendió pensando que todas las hembras tenían una hemorragia vaginal; podría ser que estos pequeños animales tuvieran una pero muy escasa como para ser evidente. Esa misma mañana compró un espéculo nasal para examinar la vagina de la cobaya. Realizó un frotis del material obtenido sobre un

portaobjeto y la observó en el microscopio. El admitiría luego *“que fueron momentos de real excitación cuando los exámenes de los primeros frotis revelaron una impresionante riqueza de diversas formas celulares y una secuencia de diversos patrones citológicos”*. Esa misma tarde, observó similares características en el humano siendo el primer frotis el realizado a su esposa que se convertiría desde entonces en la mujer más estudiada en este sentido. Estos estudios serían luego correlacionados a sucesos en el ovario y cambios en el útero, que luego serían publicados en el American Journal de Anatomy bajo el título *“La existencia de un típico estro en el cobayo con un estudio de sus cambios histológicos y fisiológicos”* firmados por C. Stockard y George Papanicolaou. (AJA 1917; 22:225-83) Papanicolaou estudió patrones vaginales hormonales en niñas recién nacidas, infantes, y mujeres menopáusicas.

En 1925 George N. Papanicolaou comienza un estudio sistemático de frotis vaginales en mujeres voluntarias trabajadoras en el Hospital de Mujeres de Nueva York. De una forma involuntaria realiza el estudio en una portadora de cáncer de cuello uterino. El describiría entonces... *“La primera observación de células cancerosas en el frotis de cérvix fue una de las más estremecedoras experiencias de mi carrera científica”* (así lo relata Berkow, SG en *“A visit with George N. Papanicolaou”* en el *Obstet Gynecol* 1960; 16:243-252).

Para ese entonces ocurre un hecho similar en Europa. Un patólogo destacado de Rumania, el Dr. Aurel Babes publica en La Presse Medicale, un artículo muy similar al presentado por George N. Papanicolaou: *“El diagnóstico de cáncer del cuello uterino*

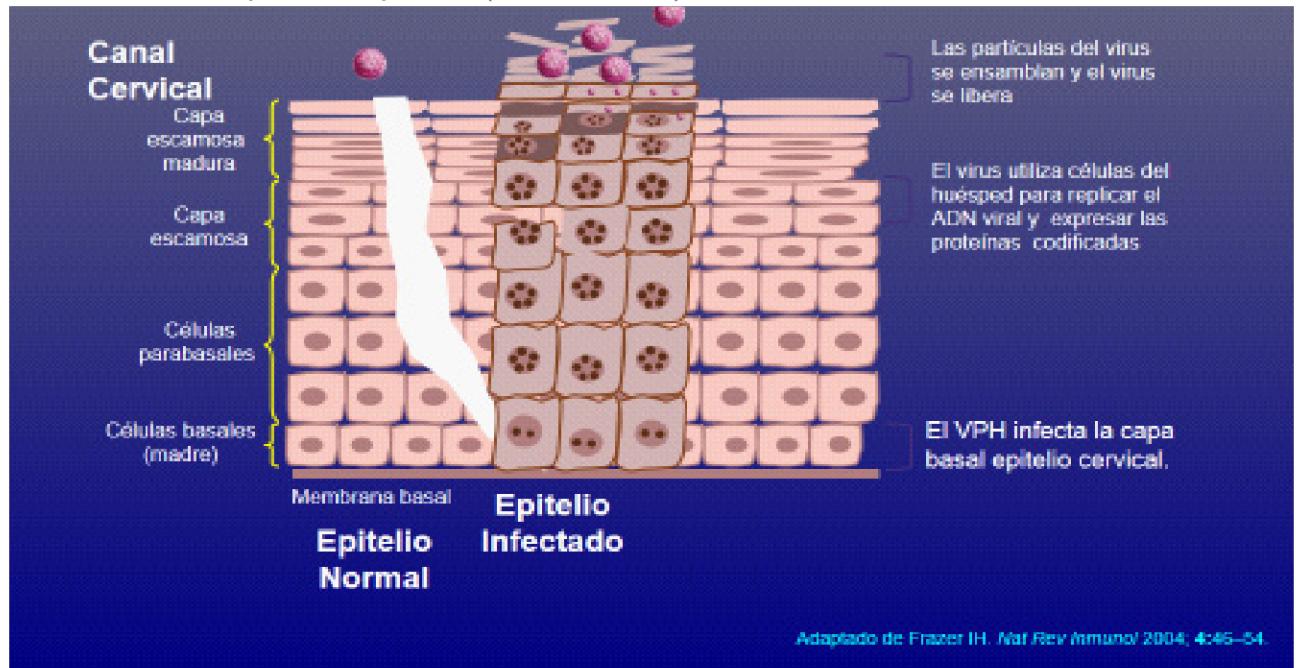
por los frotis", se basó en preparaciones obtenidas con asa de platino y coloreadas con Giemsa y había hecho dos presentaciones previas de sus hallazgos en sendas sesiones de la Sociedad de Ginecología de Bucarest en 1927, en colaboración con C. Daniel (en la publicación de González-Martínez, George N. Papanicolaou (1883-1962). Maestro, Pionero y Sabio. (*Rev Obstet Ginecol Venez* 2005; 65(1):35-38).

***Vaya hasta el Dr. George Papanicolaou el más profundo agradecimiento
de parte de todas las mujeres que salvó
con su método de la desgracia del cáncer cérvico-uterino.***

También sugirió terapia hormonal de reemplazo en castradas quirúrgicas y mujeres postmenopáusicas. En 1933, resumió estos trabajos en una monografía: *The Sexual Cycle in the Human Female as Revealed by Vaginal Smears*; publicado en el *Journal de Anatomía*.

El virus

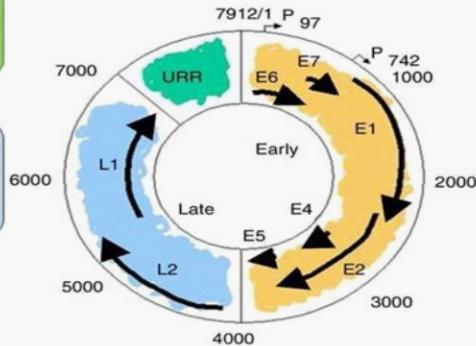
El VPH, infecta la capa de la célula basal del epitelio, utiliza la maquinaria de la célula huésped para replicar ADN viral y estas nuevas partículas de virus son ensambladas en las capas superiores del epitelio y el virus es liberado junto con las células que son vertidas de la superficie epitelial (ciclo de vida).



Son virus pequeños sin envoltura, con genoma circular de ADN bicatenario. Tiene dos genes tempranos (E6: degradación del p53 y E7: degrada el pRB) que fomentan la permanente replicación celular.

URR: origen de replicación, unión a factores de transcripción y control de la expresión génica

L1: proteína mayor de la cápside
L2: proteína menor de la cápside



E1: replicación y transcripción del ADN viral

E2: replicación del ADN viral, apoptosis, represor de la transcripción de E6/E7

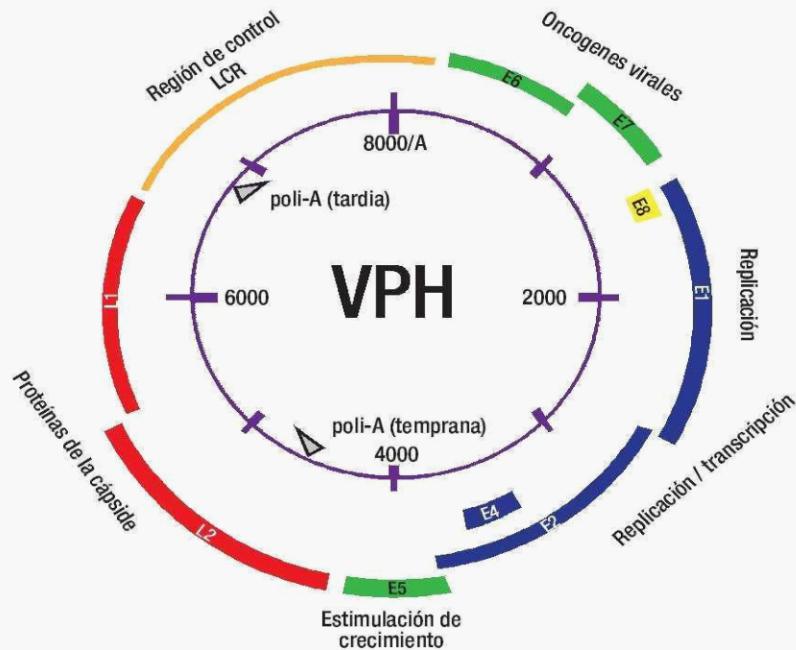
E4: replicación del ADN viral

E5: proliferación celular, alteración de rutas de señalización (EGFR), reconocimiento inmune (MHC) y apoptosis

E6: degradación de p53, alteración de la regulación del ciclo celular, resistencia a la apoptosis, inestabilidad cromosómica e inmortalización celular (TERT)

E7: degradación de pRB, reentrada en fase S del ciclo celular, sobreexpresión de p16 e inestabilidad cromosómica

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019;37:324-34

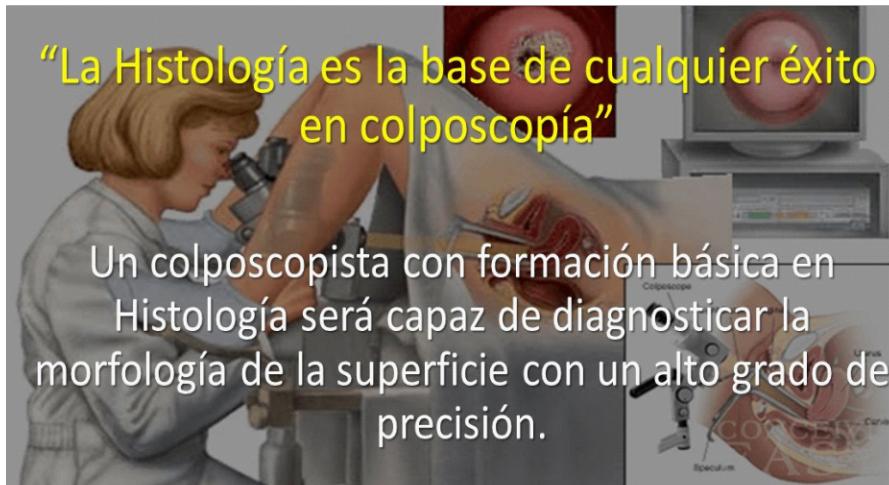


Colposcopio

El colposcopio con sus lentes de aumento permite reconocer algunas alteraciones estructurales del epitelio, no visibles a simple vista. y observar nítidamente la arquitectura del sistema vascular superficial. Complementariamente al examen visual se utiliza la aplicación de una solución de ácido acético al 5% (colposcopia prolongada) que permite una mejor diferenciación de la mucosa exocervical de la endocervical. Como el epitelio superficial endocervical contiene mucina, que coagula por acción del ácido acético y toma un color blanco opaco, lo distingue claramente de la mucosa exocervical revestido de epitelio pavimentoso, cuyo color permanece invariable.

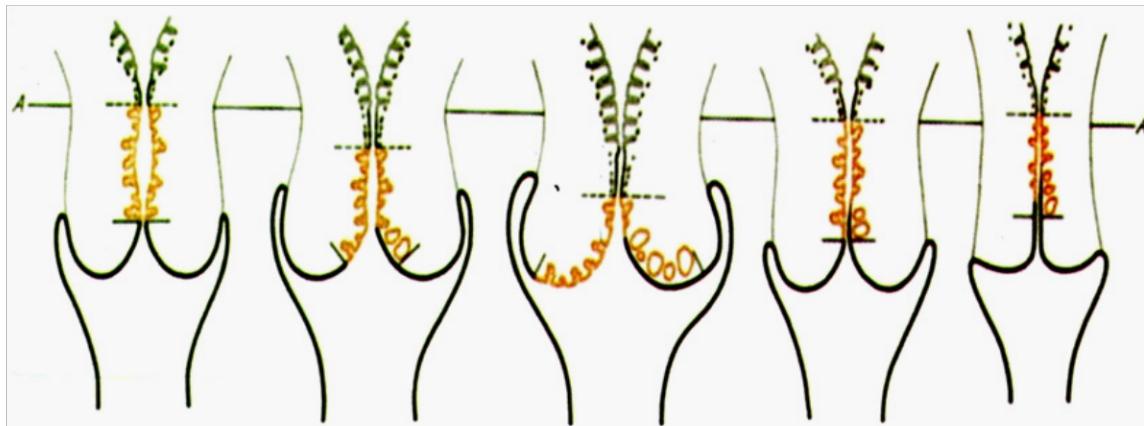
18

Un colposcopista con formación básica en Histología será capaz de diagnosticar la morfología de la superficie con un alto grado de precisión.



*Palabras del Doctor
Stefan Seidl, en el campo
de la colposcopia y
patología
[http://www.seidl-
kolposkopie.de/vita.html](http://www.seidl-kolposkopie.de/vita.html)*

En esta imagen se observan esquemáticamente los cambios anatómicos de la zona de transformación del cuello uterino, publicado por la Dra Alonso de Ruiz en la Rev SLAC en 2015.



19

*Alonso de Ruiz , P. Cambios anatómicos del cuello uterino.
Rev SLAC 2015; 12:11-15.*

No perder el horizonte

Es muy importante
No perder el horizonte de la
tendencia marcada por la
OMS entre 2003 y 2014.

WHO 2003

- Condiloma.
- CIN 1-2-3
- Ca escamoso
- Adenoca.



WHO 2014

- L-SIL.
- H-SIL (CIN 2-3).
- Adenoca. In situ.
- Ca. invasión sup.
- Ca. invasor esc. o gl.

La Sociedad Americana de Colposcopia y Patología de Cuello Uterino en 2017 estableció:

- 1) Los beneficios de la colposcopia en la salud, mantenimiento y prevención de riesgos.
- 2) Riesgos presentados por el procedimiento.
- 3) Terminología y criterios para informar los resultados que reducen la subjetividad en los informes.

El enfoque y las recomendaciones son:

20

- Visibilidad del cuello uterino.
- Visibilidad de la unión escamoso-columnar
- Acetoblanqueamiento (sí o no) y lesiones presentes (acetoblancoas u otras) (sí o no)
- Lesión visualizada
- Ubicación de la (s) lesión (es) y tamaño de la (s) lesión (s)
- Cambios vasculares
- Otras características de la (s) lesión (es)
- Color
- Contorno
- Fronteras
- Captación de yodo de Lugol
- Impresión colposcópica (es decir, normal o benigna; grado bajo; grado alto; cáncer)

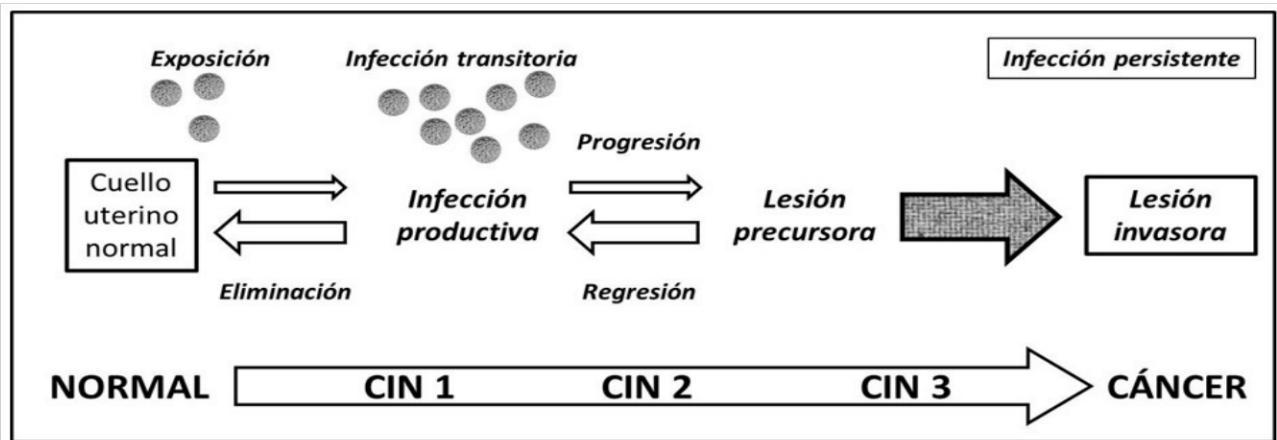
Update Cervical Disease. OBG Management May 2018; 30(5). mdedge.com/obgmanagement

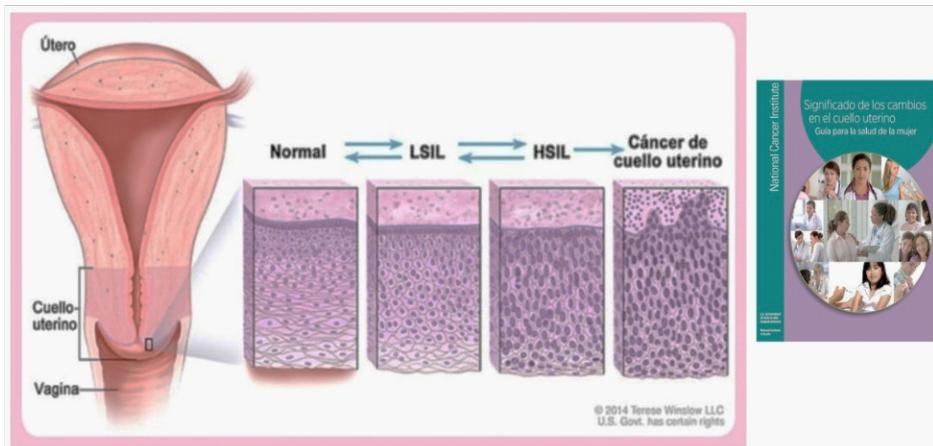
El colposcopio permite reconocer alteraciones estructurales del epitelio, no visibles a simple vista. El examen visual utiliza ácido acético al 5% (colposcopia prolongada) que permite una mejor diferenciación de la mucosa exocervical (cuyo color permanece invariable) de la endocervical (contiene mucina que coagula y toma color blanco).

- El colposcopio con sus lentes de aumento permite reconocer algunas alteraciones estructurales del epitelio, no visibles a simple vista. Y observar nítidamente la arquitectura del sistema vascular superficial.
- Complementariamente al examen visual se utiliza la aplicación de una solución de ácido acético al 5% (colposcopia prolongada) que permite una mejor diferenciación de la mucosa exocervical de la endocervical.
- Como el epitelio superficial endocervical contiene mucina, que coagula por acción del ácido acético y toma un color blanco opaco, lo distingue claramente de la mucosa exocervical revestido de epitelio pavimentoso, cuyo color permanece invariable.



En el siguiente esquema se observa la historia natural de las anomalías preclínicas del cuello uterino, modificada de IARC 2005. Publicada por el Prof. Dr. Rosato en su libro Cuello Uterino. Lesiones intraepiteliales: Actualización 2016.





En la imagen, la historia natural de las anomalías preclínicas del cuello uterino.

La Colposcopia es el “gold standard” usado para confirmar

anormalidad y para definir tratamiento. Los Colposcopistas son vitales para evaluar el costo – beneficio en cada paciente (según edad, tipo HPV, riesgo, etc.). Consideraciones locales deberán definir el camino elegido. Se observan los indicadores de desempeño en colpo/histología, en los aspectos de diagnóstico y tratamiento.

DE DIAGNÓSTICO:

- | | |
|---|------|
| • Biopsias adecuada para diagnostico | >90% |
| • Coincidencia entre dx biopsia y colposcopia | >80% |
| • Cáncer micro o invasor inadvertido | <20% |
| • Márgenes con lesión residual | <10% |

DE TRATAMIENTO:

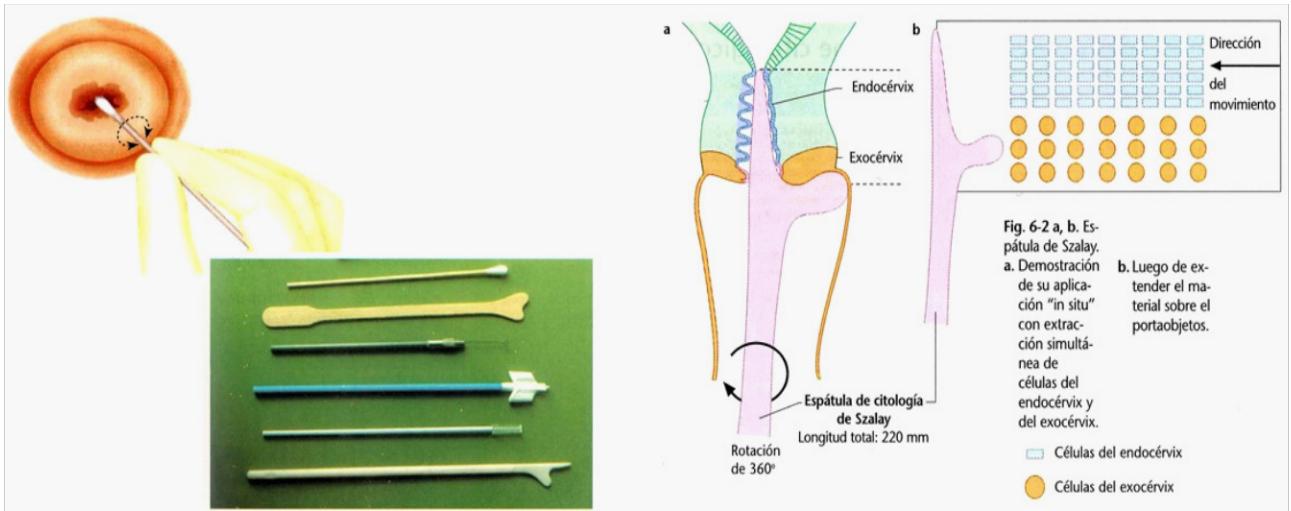
- | | |
|---|------|
| • Complicaciones post-tratamiento | <5% |
| • Primera citología post tratamiento negativa | >90% |

A continuación para evaluar las actividades de concordancia se debe identificar el proceso y registrarlo, luego medir el desempeño, realizar el análisis sistemático e implementar medidas de mejoría a través de lectura de documentos y acciones de mejora.

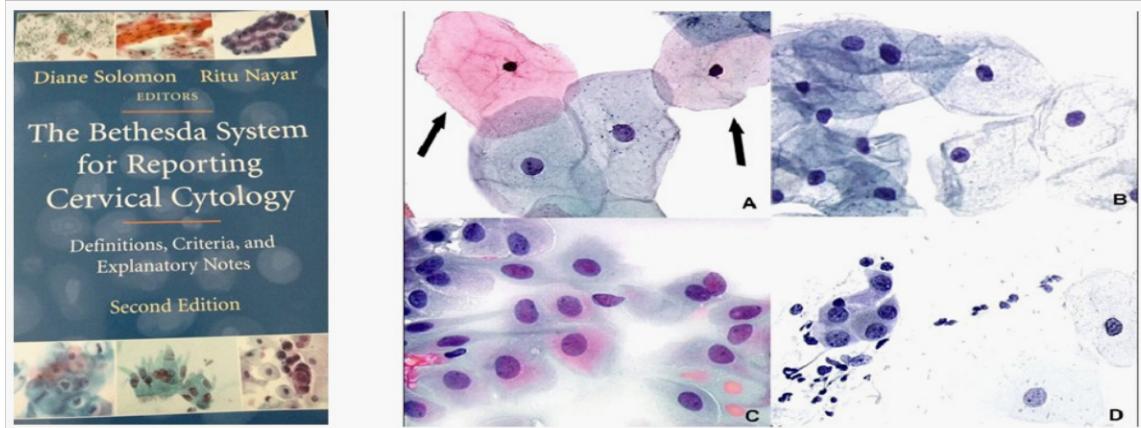
Para evaluar las actividades de concordancia se debe:

1. **Identificar el proceso y registrarlo.**
2. **Medir el desempeño.**
3. **Análisis sistemático.**
4. **Implementar medidas de mejora a través de lectura de documentos y acciones de mejora.**

La correlación es altamente valiosa en colposcopia, citología e histopatología porque proveen datos que mejoran procedimientos y procesos de detección. Debido a que el futuro se basa en la estandarización, desarrollo de procesos y el proceso de calidad. A continuación observamos la obtención del material para citología.



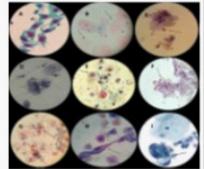
Solomon y Nayar, en 2001, publican la Nomenclatura de Bethesda.



Luego modificada en 2014.

24

Nomenclatura de Bethesda 2014



ACTUALIZACIÓN EN EL REPORTE DE CITOLOGÍA CERVICOVAGINAL
BASADO EN EL SISTEMA BETHESDA 2014
Tabla 1. SISTEMA BETHESDA 2014

TIPO DE MUESTRA Se debe indicar si la muestra es convencional o preparación en base líquida.
ADICIONACIÓN DE LA MUESTRA • Satisfactoria para evaluación. • Presencia o ausencia de componente celular endocervical y/o zona de transformación. • Indicador de calidad, parcialmente obscurecido por sangre, inflamación, etc. • Insatisfactoria para evaluación. • Muestra rechazada no procesada por... (especificar la razón). • Muestra procesada y examinada pero inadecuada por... (especificar la razón).
CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional) • Negativa para lesión intraepitelial o malignidad. • Anormalidad de células epiteliales (especificar si es en células escamosas o glandulares). • Otras: células endometriales en mujeres de 45 años o más.
INTERPRETACIÓN/RESULTADO Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad • No existe evidencia celular de neoplasia. Hallazgos no neoplásicos (opcional): • Variaciones celulares no neoplásicas: metaplasia escamosa, cambios queratóticos, metaplasia tubal, atrofia y cambios asociados al embarazo. • Cambios celulares reactivos asociados a: inflamación (incluida reparación típica), cervicitis folicular, radicales, dispositivo intrauterino. • Células glandulares en mujeres con histerectomía. Organismos: • Tricomonas vaginalis. • Elementos micóticos morfológicamente compatibles con <i>Candida</i> . • Cambios de la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana. • Bacterias de características morfológicamente compatibles con <i>Leishmaniasis</i> . • Cambios celulares compatibles con herpes simple. • Cambios celulares compatibles con citomegalovirus.
Asimetría en células epiteliales Células escamosas • Células escamosas atípicas. • Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US). • Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H). • Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) / VPH / NIC 1 / displasia leve. • Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) / NIC 2-3 / CIN / displasia moderada y severa. • Carcinoma de células escamosas.

Células glandulares:

- Células glandulares atípicas
 - Endocervicales, endometriales, glandulares (cuando no se puede precisar origen).
 - Células glandulares con atipias a favor neoplasia.
 - Adenocarcinoma endocervical in situ.
 - Adenocarcinoma
 - Endocervical, endometrial, extrauterino.
 - Sin especificar.
 - Otras neoplasias malignas (especificar)
- Otro
- Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa).

PRUEBAS AUXILIARES

Se considera útil proponer recomendaciones para pruebas adicionales que pueden ser complementarias para citología. Sugerencias para la detección del ADN del virus del papiloma humano es un ejemplo de prueba adicional que puede ser complementaria de citología.

EVALUACIÓN AUTOMATIZADA

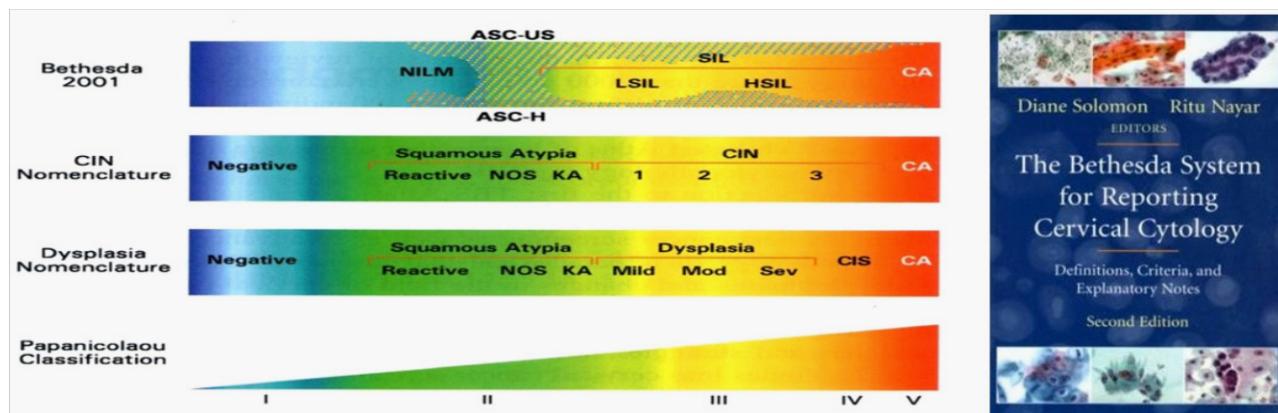
Si la evaluación fue automatizada, especificar cuál fue el equipo utilizado y el resultado.

NOTAS EDUCATIVAS Y SUGERENCIAS (OPCIONAL):

Las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicaciones relevantes).

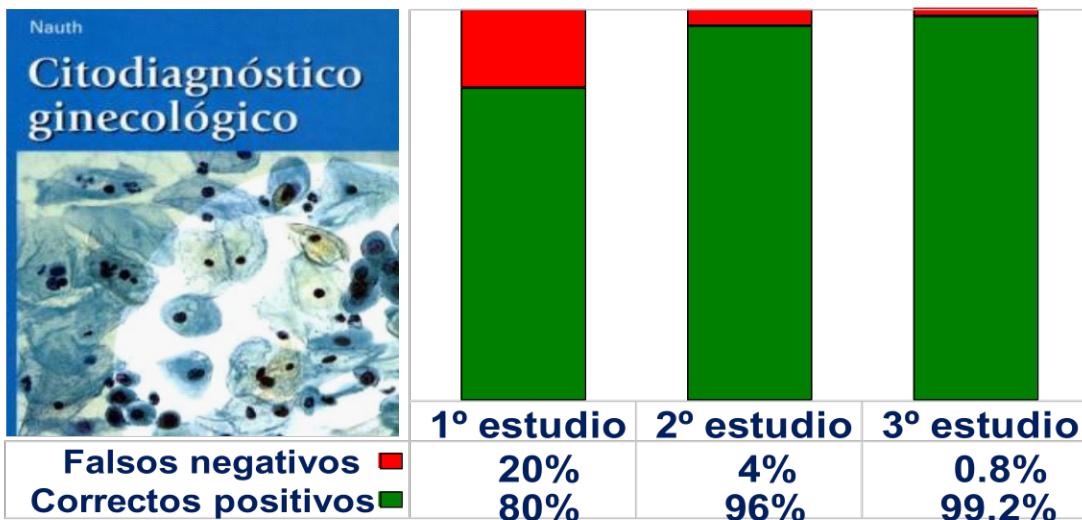
Tomado de: Nayar y Wilbur (5)

En la imagen se comparan cuatro clasificaciones: desde Papanicolaou a Bethesda.



En el gráfico podemos visualizar como disminuyen los falsos negativos en citología con el paso de los estudios según Nauth.

25



Según las guías españolas, en esta tabla, se observan las diferencias de terminologías de 2011 vs 2017.

Tabla 5.2. Diferencias entre la Terminología ASCCP 2017 y la terminología IFPC 2011 [44]

	ASCCP 2017	IFCPC 2011
Impresión general: visibilidad del cérvix	Totalmente /No totalmente visible	Adecuada/Inadecuada
Impresión general: visibilidad de la Unión Escamo Columnar	Totalmente /No totalmente visible	Completamente/Parcialmente/No visible
Impresión general: tipo de ZT	No emplea	ZT tipo 1,2 o 3.
Hallazgos colposcópicos anormales	Cambios de Bajo Grado/ Cambios de Alto Grado	Grado 1 (menores) Grado 2 (mayores)
Tipo de Escisión	No contempla	Excisión tipo 1, 2 o 3

26



Terminología colposcópica del cuero uterino de IFCPC 2011¹	
Evaluación General	<ul style="list-style-type: none"> • Adecuada/inadecuada a causa de ...(por ej.: cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz) • Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible. <p>Tipos de zona de transformación 1,2,3</p>
Hallazgos colposcópicos normales	<p>Epitelio escamoso original:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maduro • Atrófico <p>Epitelio columnar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ectopía <p>Epitelio escamoso metaplásico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quistes de Naboth • Aberturas glandulares y/o criptas glandulares <p>Deciduosis en el embarazo</p>

En esta imagen, vemos un fragmento de la Evaluación general y hallazgos colposcópicos normales según la Clasificación de Río 2011. Presidente de la Nomenclatura: Dr. Jacob Bornstein.

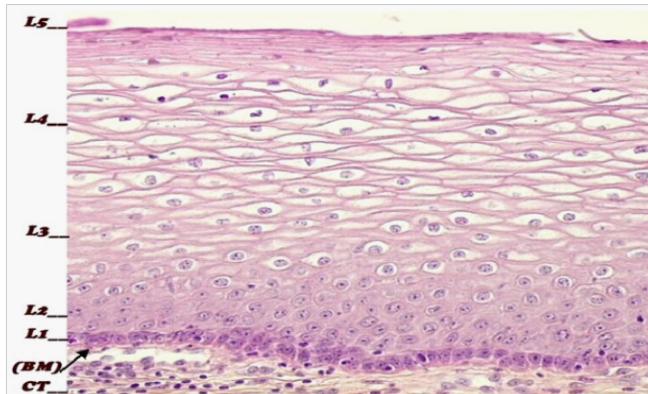
Agradezco al Prof. Dr. Rosato por estas imágenes colposcópicas normales.



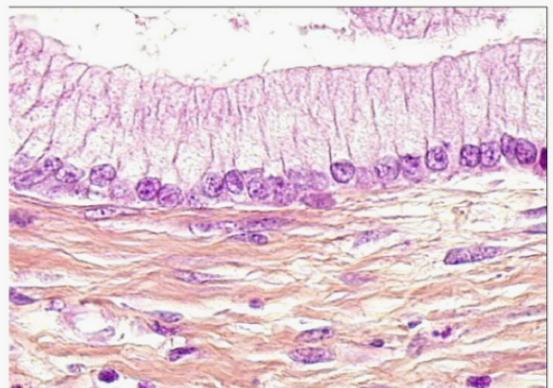
Gentileza Prof. Dr. Rosato – HUMN – FCM – UNC.

Estas son imágenes histológicas de una colposcopia normal (Ectocervix y Endocervix).

27



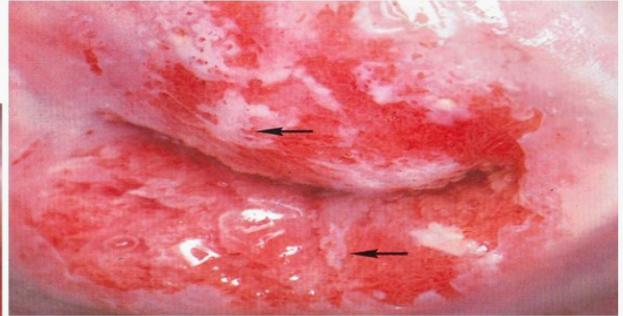
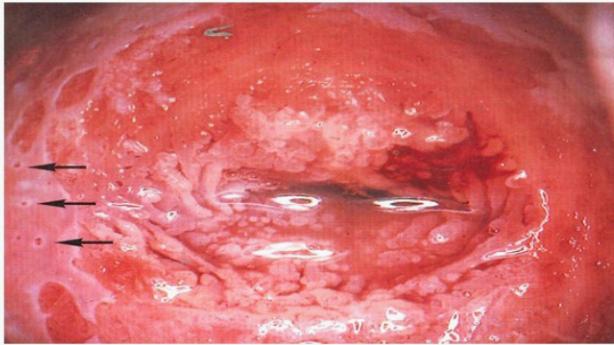
Ectocervix



Endocervix

Es importante saber que, la “zona de transformación” es un concepto colposcópico, ya que al microscopio se denomina “metaplasia”.

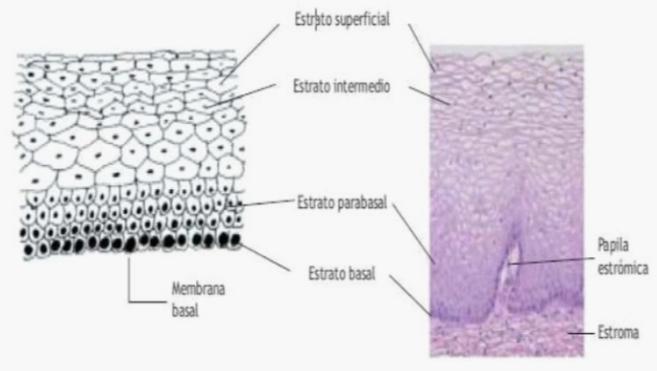
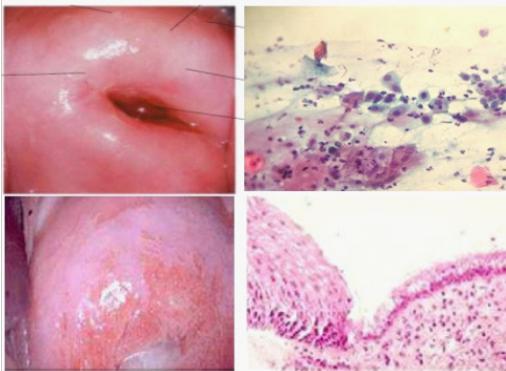
Metaplasia escamosa: el exocérnix normal en etapa reproductiva, está cubierto por epitelio escamoso estratificado no queratinizante, su altura depende de la producción



- Colposcopia: “transformación”.
- Al microscopio: “metaplasia”.

28

de hormonas endógena, de la edad y la estimulación exógena. En vida reproductiva el epitelio es alto, con una capa basal única y una o dos capas de células parabasales, luego estrato intermedio con abundante glucógeno citoplasmático y recubierta por células

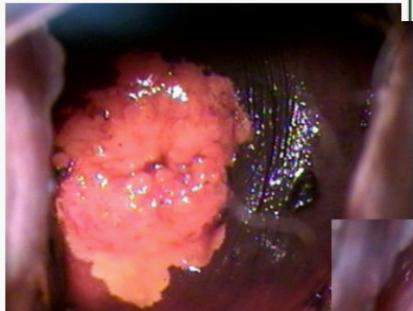


planas superficiales. Nótese la presencia de células endocervicales y metaplásicas que confirman la presencia de zona de transformación en una citología bien obtenida.

Otro fragmento de Hallazgos colposcópicos anormales (menores y mayores) de la Nomenclatura de Río (2011).

El test de Schiller, aplica solución yodo-yodurada o solución Lugol o tintura de yodo; el epitelio exocervical normal con glucógeno toma una

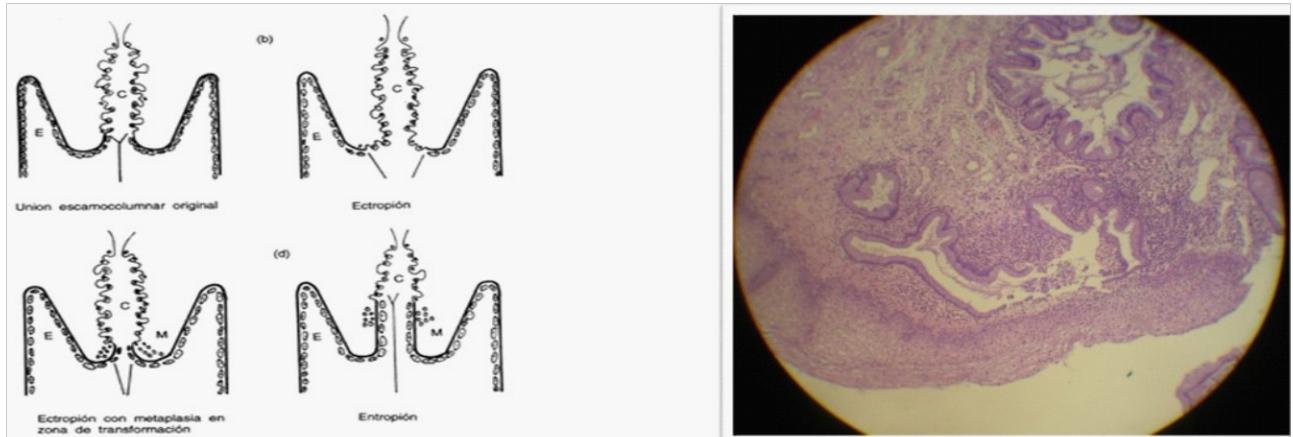
Hallazgos colposcópicos anormales	Principios generales	Ubicación de la lesión: dentro o fuera de la zona de Transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj. Tamaño de la lesión Número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino.	
	Grado 1 (Menor)	Epitelio acetoblanco delgado. Borde irregular	Mosaico fino, Puntillado fino
	Grado 2 (Mayor)	Epitelio acetoblanco denso, Aparición rápida de epitelio acetoblanco. Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados.	Mosaico grueso, Puntillado grueso. Bordes delimitados, Signo del limite del borde interno, Signo de cresta o sobreelevado.
	No específicos	Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), Erosión Solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo	



coloración marrón caoba. El epitelio endocervical y alteraciones no se colorean ni tiñen (Imágenes: gentileza del Prof. Dr. Otilio D. Rosato).

Esquema de zonas de transformación cervical y una imagen microscópica.

Importante es reconocerla. Ya que la mayoría de las neoplasias



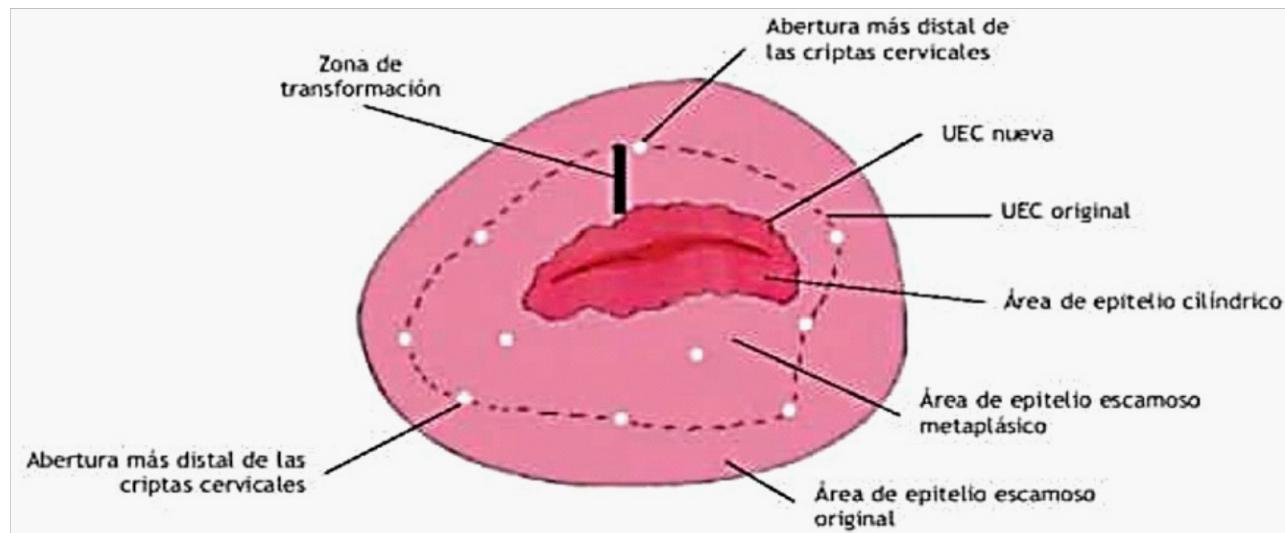
cervicales se originan aquí (unión escamo-columnar), y a veces es muy difícil diferenciar un proceso regenerativo metaplásico, de un proceso displásico.

30

En algunos casos las células endocervicales están revestidas por células cilíndricas ciliadas (METAPLASIA TUBARIA), o sufrir METAPLASIA DE CÉLULAS TRANSICIONALES (mujeres añosas). A estos hallazgos relacionados con su origen embrionario del conducto de Müller y pudieran erróneamente interpretarse como displasia.

- Importante es reconocerla. Ya que la mayoría de las neoplasias cervicales se originan aquí (unión escamo-columnar), y a veces es muy difícil diferenciar un proceso regenerativo metaplásico, de un proceso displásico.
- En algunos casos las células endocervicales están revestidas por células cilíndricas ciliadas (METAPLASIA TUBARIA), o sufrir METAPLASIA DE CELULAS TRANSICIONALES (mujeres añosas). A estos hallazgos se los vincula relacionados con su origen embrionario del conducto de Müller y pudieran erróneamente interpretarse como displasia.

Este es un esquema de un cuello normal (zona de transformación), publicado en el MANUAL DE LA CLÍNICA DE DETECCIÓN TEMPRANA. Patología Cervical del Dr. Erick Jacobo Álvarez-Rodas y Equipo técnico OPS/OMS en Guatemala.



31

Metaplasia fisiológica ascendente

Se manifiesta en edad reproductiva y tras la eversión de la mucosa endocervical sobre el orificio cervical externo, se produce el crecimiento del exocérnix sobre el epitelio cilíndrico vulnerable, de modo que se ocluye el orificio de desembocadura de las glándulas endocervicales que pueden dilatarse formando los quistes de Naboth, con contenido mucoso, al comienzo contiene poco glucógeno, a veces es imposible distinguirlo del exocérnix original. (Dallenbach-Hellweg/Knebel Doeberitz. Atlas histopatología cuello uterino, segunda edición.)

Observamos ectocérvix, a la izquierda con HE normal y regenerativo; y a la derecha con técnica de PAS se diagnostica epitelio con y sin glucógeno (regenerativo)

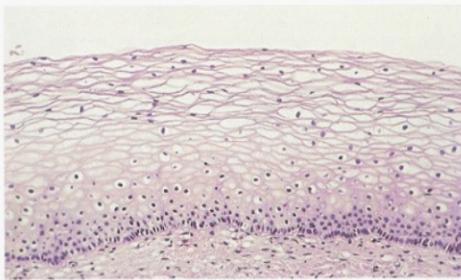


Figura 3 Exocérvix normal durante la vida reproductiva. H&E

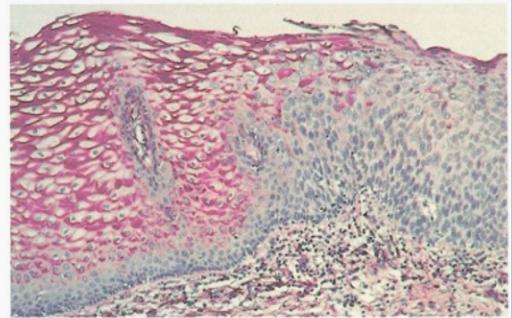


Figura 13 Línea nítida entre el epitelio original y el regenerativo. Reacción de PAS.

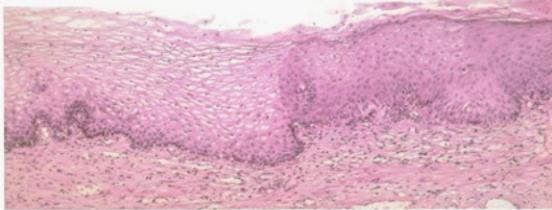


Figura 12 Epitelio regenerativo del exocérvix bien delimitado del epitelio original. H&E

- Metaplasia ascendente: epitelio regenerativo

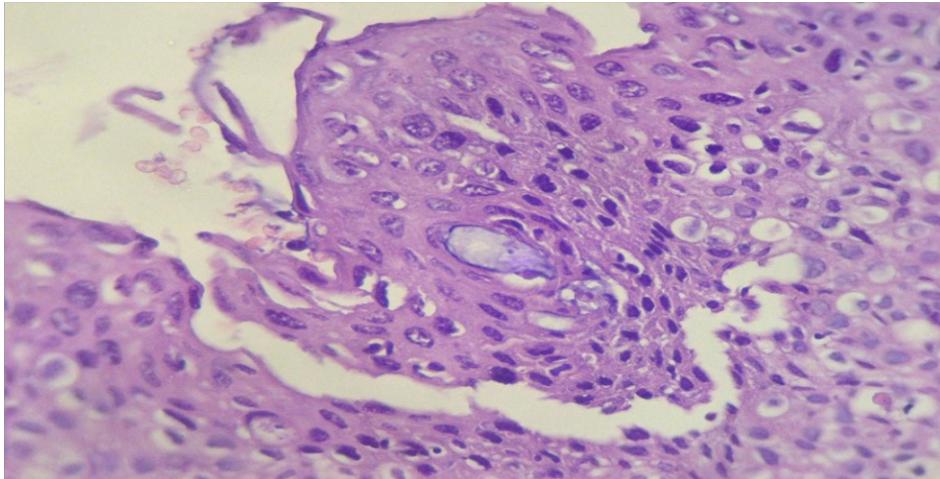


Imagen de célula mucosa englobada en el espesor del epitelio regenerativo metaplasiado.

La metaplasia fisiológica descendente es precedida por hiperplasia de dos o múltiples capas de las células de reserva que se diferencian en epitelio escamoso, pero a veces conservan su capacidad bipotencial y producen mucina.

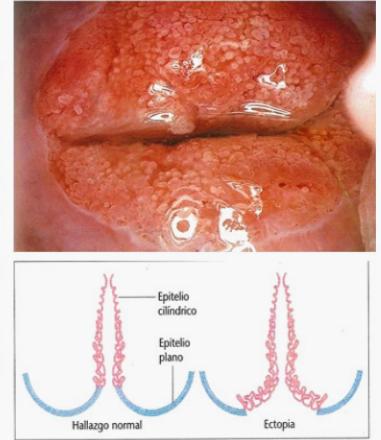
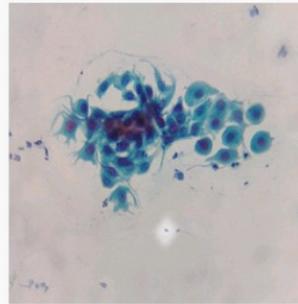
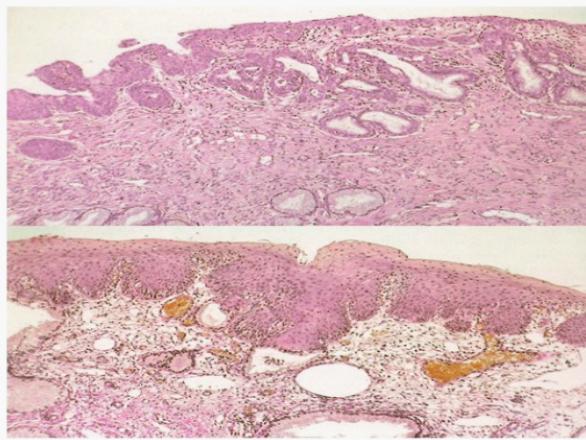
- El epitelio de la mucosa endocervical hace eversión sobre el orificio cervical, pudiendo ser reemplazado por epitelio escamoso mediante dos procesos:
 1. Crecimiento de mucosa exocervical adyacente (metaplasia escamosa ascendente), producido por estímulo estrogénico interno o externo.
 2. Metaplasia escamosa de las células de reserva del epitelio endocervical (metaplasia fisiológica descendente), asociada a estimulación gestágena exógena o endógena.

Dallenbach-Hellweg

En la metaplasia fisiológica descendente las células de reserva del epitelio endocervical sufre hiperplasia y se diferencian a epitelio escamoso, es asociada a estimulación gestágena exógena o endógena.

Debemos saber diferenciar la zona de transformación y su células reactivas versus displásicas., Atipias secundarias a infecciones (clamidias-tricomonas, etc.) o a inflamación inespecífica., Trastornos en la maduración y Células basales glandulares y de reserva con capacidad bipotencial (producir queratina o mucina).

- Células reactivas versus células displásicas.
- Atipias secundarias a infecciones (clamidias-tricomonas, etc.) o a inflamación inespecífica.
- Trastornos en la maduración.
- Células basales glandulares y de reserva con capacidad bipotencial (producir queratina o mucina).



Ubicando localización del orificio cervical externo según edad y estímulo hormonal, el endocérnix evertido que se denomina “ectopia”. Presencia en Papanicolaou de células glandulares o metaplásicas.



Fig. 3.120. Leucoplasia. Hallazgo benigno, circunscrito, aplanado, en la porción vaginal del cuello uterino, como consecuencia de una irritación crónica.

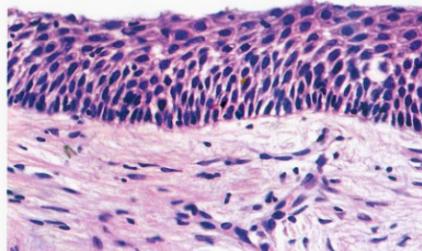


Fig. 3.121. Hiperplasia de células basales. Estadio inflamatorio regenerativo del epitelio de la vagina. La estructura en capas del epitelio está totalmente elevada y reemplazada por una distribución homogénea de células basales hipercrómicas isomorfas (HE $\times 400$).



Fig. 3.96 b. Vaginitis. Cuadro colposcópico con difusa estructura en mosaico de la porción vaginal del cuello uterino y la mucosa vaginal adyacente en un caso de vaginitis por tricomonas.



Fig. 3-76. Vaginitis aguda por *Candida albicans*. Recubrimiento blanquecino (leucoplasia) de la porción vaginal del cuello uterino con ensanchamiento intenso del epitelio plano.

Ac acético : patrón moteado.
Con yodo x el glucógeno, x inversión
coloración, patrón leopardo

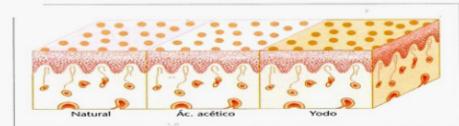
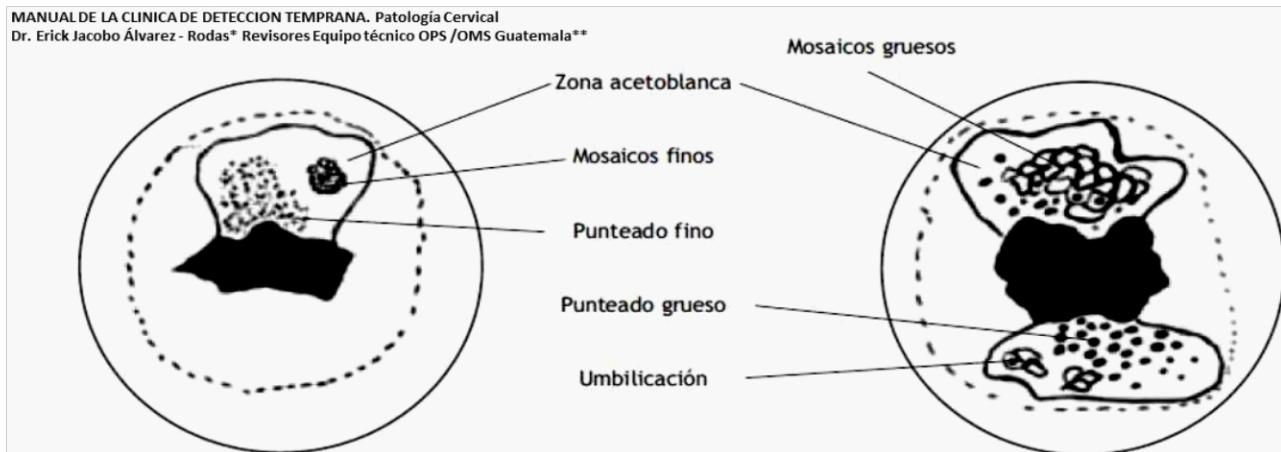


Fig. 3.95. Hallazgos colposcópico en una vaginitis aguda. Representación esquemática. Con la prueba del ácido acético se produce una intensificación del patrón moteado rojo en la superficie de la mucosa. Con la prueba del yodo, por el contrario, debido al contenido de glucógeno, se produce una inversión de la coloración (que se denomina “patrón en piel de leopardo”).

Colposcopia en procesos de regeneración o reparación asociados a procesos inflamatorios; ácido acético: patrón moteado. Con yodo por el glucógeno, por inversión coloración, patrón leopardo.

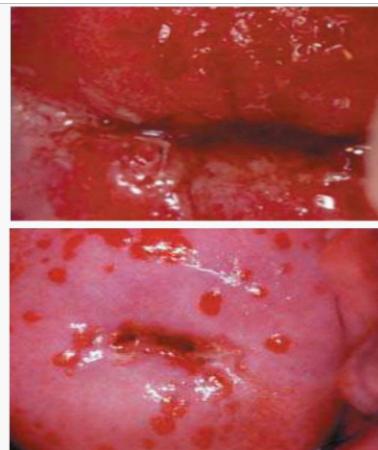


35

En la siguiente imagen se observan esquemas didácticos de hallazgos colposcopicos anormales, lesiones asociadas a lesión de bajo y alto grado.

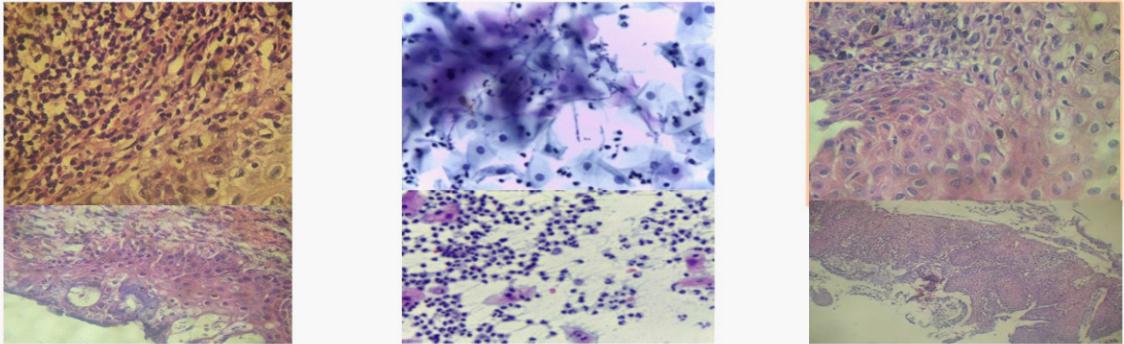
EL EPITELIO DEL CERVIX, observado mediante colposcopia depende tanto de las características del epitelio como del estroma. Por parte del epitelio intervienen los siguientes factores:

1. El tipo de epitelio: escamoso, cilíndrico o metaplásico.
2. La superficie: lisa, papilar, irregular o ulcerada.
3. El grosor: normal, atrófico o acantótico.
4. La maduración superficial: hiperqueratosis o paraqueratosis.
5. El grado de diferenciación o densidad nuclear.



Observado mediante colposcopia el epitelio del cérvix depende tanto de las características del epitelio como del estroma, tipo de epitelio: escamoso, cilíndrico o metaplásico, La superficie: lisa, papilar, irregular o ulcerada., El grosor: normal, atrófico o acantótico, La maduración superficial: hiperqueratosis o paraqueratosis o el grado de diferenciación.

Cervicitis, metaplasia escamosa con células mucinosas, trichomonas, cándidas y cambios virales (coilocitos)



36

Imágenes histológicas y citológicas varias relacionadas con metaplasia escamosa, cervicitis, trichomonas, cándidas e incluso coilocitos por HPV.

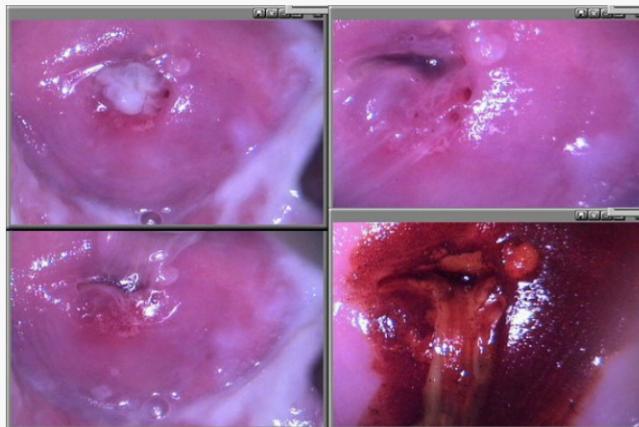
ZONA DE TRANSFORMACIÓN CONGÉNITA

- Es un término confuso para colposcopistas y patólogos. Término poco comprendido o aceptado.
- Es una variante de metaplasia escamosa que muestra un epitelio escamoso no completamente maduro (sin glucógeno), con desorden madurativo, hiper y/o paraqueratosis, y brotes epiteliales que pudieran confundir con incipiente invasión estromal si no se conoce bien esta entidad. **Esta imagen histológica se asocia a imagen colposcópica “acetoblanca”,** con un patrón de “mosaico fino”, igual al visto en una NIC y lleva a hacer biopsia de la zona.

La llamada zona de transformación congénita, es término confuso para colposcopistas y patólogos, muestra epitelio escamoso no maduro completamente y a la colposcopia da imagen acetoblanca con patrón de mosaico fino, igual a las NIC, lo que lleva a biopsia.

MIA - Metaplasia Inmadura Atípica

- Fue acuñado en 1983 para describir una proliferación escamosa de la zona de transformación cervical y glándulas, asociado con anomalías citológicas, histológicas y hallazgos colposcopicos.
- Se lo vincula al HPV.



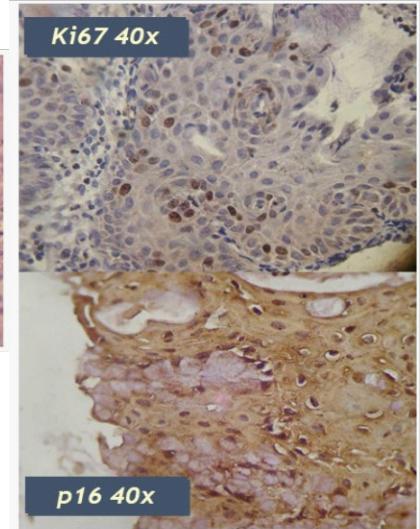
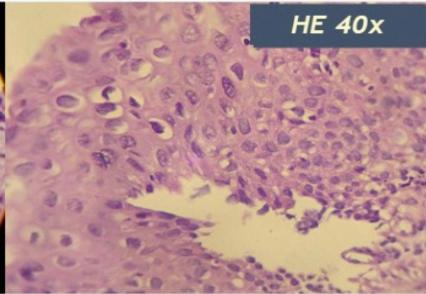
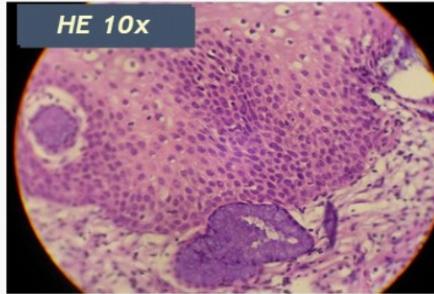
La colposcopia presenta las mismas dificultades diagnósticas que la citología y la patología.

Gentileza: Dr. Alejandro Eiriz - Uruguay

Con respecto a metaplasia inmadura atípica (MIA), término acuñado en 1983 por CRUM, para describir una proliferación escamosa de la zona de transformación cervical y glándulas, presenta las mismas dificultades diagnósticas que la colposcopia, la citología, y la histología. Se lo vincula al HPV.

MIA y HPV asociados, CORROBORADOS CON INMUNOHISTOQUIMICA, Ki67 y p16INK4a. MIYATAKE en 2007 lo considero un verdadero precursor.

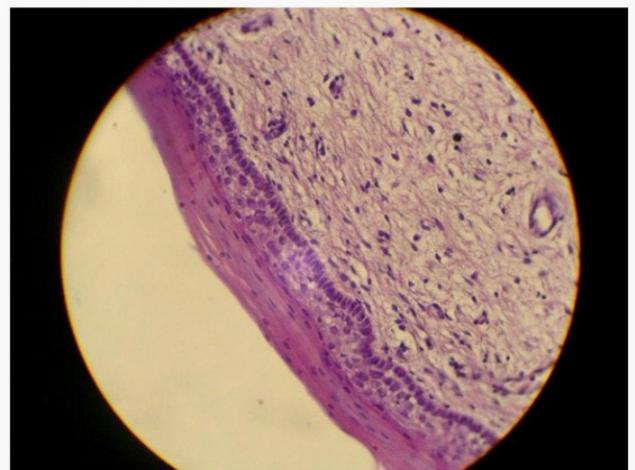
MIA - HPV



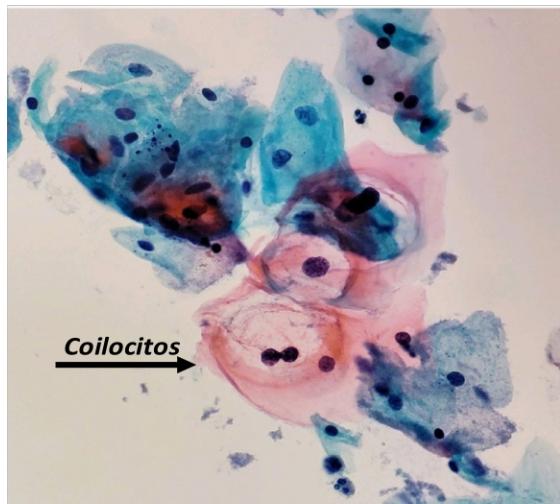
38

Por falta de estímulo hormonal, en la menopausia el epitelio atrófico puede ser mal interpretado por los colposcopistas y patólogos de poca experiencia, ya que la zona escamo-columnar se hace no visible.

- Por falta de estímulo hormonal, lleva a ser mal interpretado por los colposcopistas y por patólogos de poca experiencia, ya que la zona escamo-columnar se hace no visible.
- En niñez y posmenopausia por falta de estimulación hormonal, el epitelio escamoso es bajo y carece de glucógeno.



Meisels y colaboradores propusieron, entre 1976 y 1981, dos alteraciones morfológicas específicas: 1) condiloma ordinario y 2) condiloma atípico. Esta nomenclatura, que alude al diagnóstico etiológico, es una definición más precisa del término propuesto por Koss (atipia coilocítica). Aunque dichas categorías definen diferentes grados de alteración, la terminología se refiere, evidentemente,

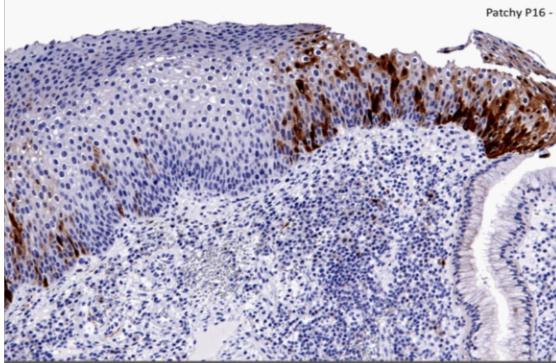
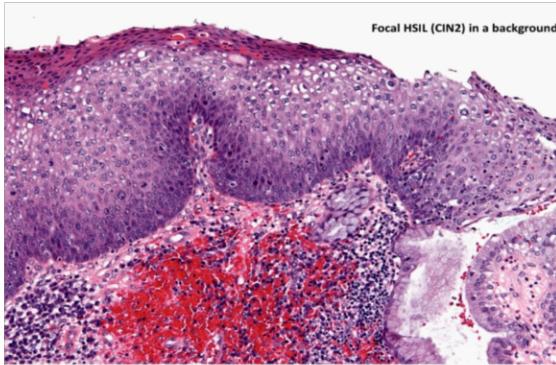


a la infección producida por el virus de papiloma humano (VPH) y se mencionará como clasificación eminentemente etiológica.



HPV (L-SIL): Espesor epitelial alterado. Citoplasma con halos en estratos superiores. Núcleos agrandados e irregulares.

Cambios reactivos: Estratificación y espesor normal del epitelio. Núcleos ligeramente agrandados sin variación significativa del tamaño. Citoplasma con halos más pequeños.



Role of the Biomarker p16 in Downgrading -IN 2 Diagnoses and Predicting Higher-grade Lesions

Rol del Biomarcador p16 en CIN 2 (H-SIL), prediciendo diagnóstico en lesiones de alto grado. Fragmento de Clasificación colposcópica de RIO 2011, hallazgos varios y sospecha de invasión.

GYN Biopsies: Cervical and Vulvar Squamous Dysplasia

Eric Yang MD, PhD
Stanford University School of Medicine

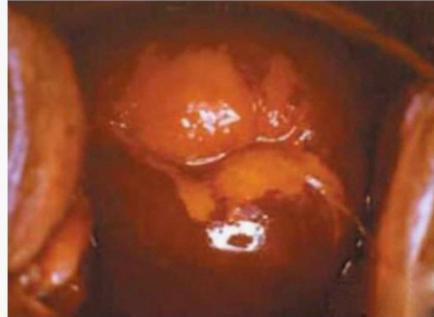
**NEVER STOP
LEARNING
2021**

Sospecha de invasión	Vasos atípicos Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.	
Hallazgos varios	Zona de transformación congénita, Condiloma, Pólipo (exocervical /endocervical) Inflamación,	Estenosis, Anomalia congénita, Anomalías post tratamiento, Endometriosis

¹ Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. 2011 IFCPC colposcopic nomenclature. En preparación para su publicación.

Acá observamos imágenes acetoblancas y lugolizadas de lesiones de bajo grado, según manual patología cervical, Dr. Erik Álvarez Rodas y OMS/OPS.

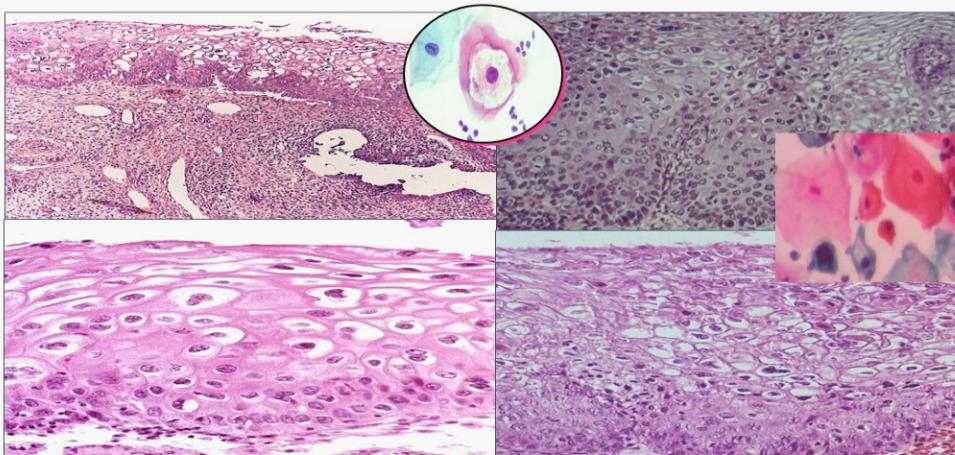
Lesiones acetoblancas y lugolizadas moderadamente densas, de bordes irregulares, en ambos labios LEBG.



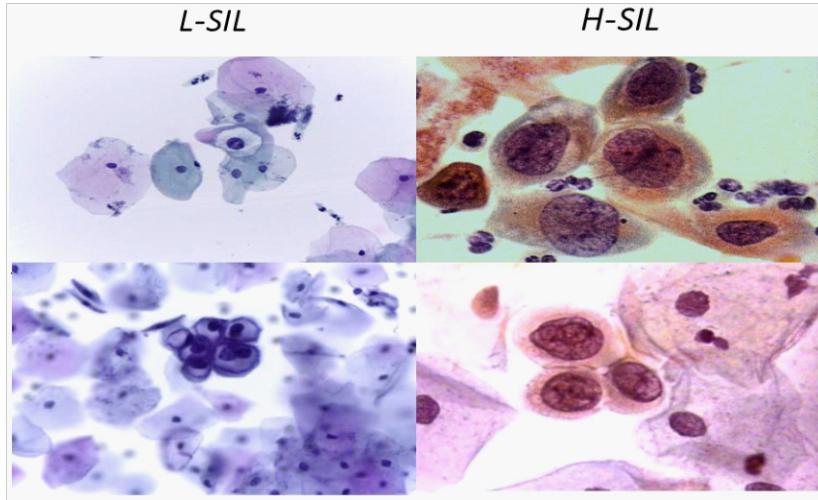
Dr. Erick Jacobo Alvarez – Rodas. Equipo técnico OPS /OMS Guatemala. MANUAL DE LA CLINICA DE DETECCION TEMPRANA. Patología Cervical.

41

L-SIL (coilocitos) Halos perinucleares (causados por la expresión de E4).



Imágenes citológicas e histológicas de lesiones de bajo grado con presencia de coilocitos causados por expresión del gen E4 del virus del papiloma.

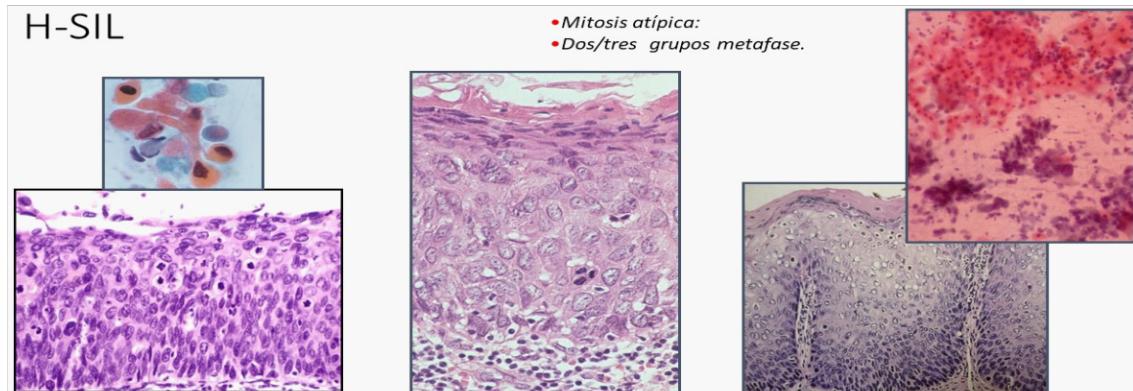


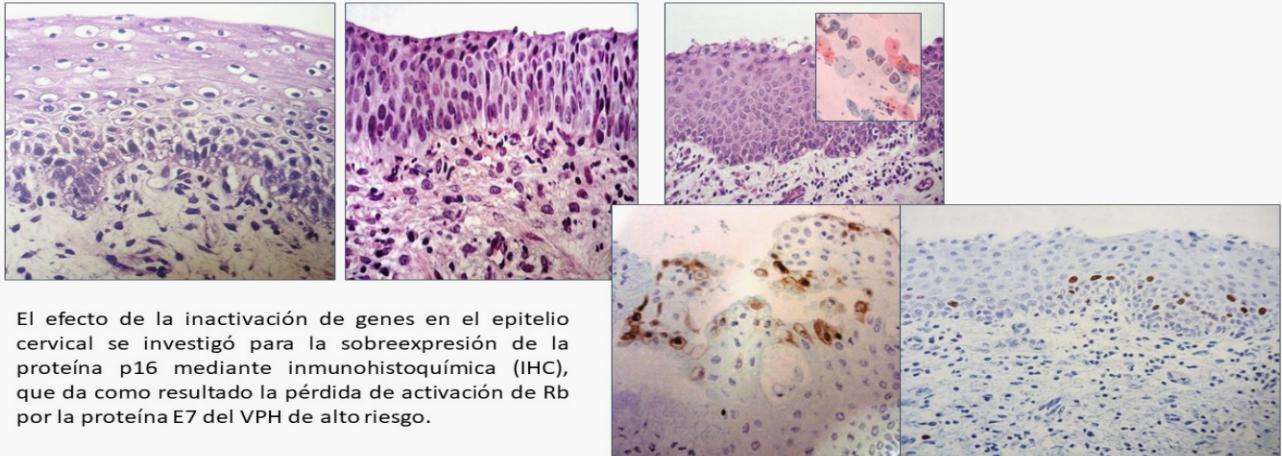
Aquí observamos imágenes citológicas de sil bajo y alto grado, en citología capa delgada, del Atlas brasileiro de citología oncológica, de José Eleuterio (h).

42

Imágenes que correlacionan hallazgos citológicos e histológicos en lesiones de Alto Grado. Vemos numerosas figuras de mitosis atípicas en estratos intermedios del espesor epitelial.

Diferentes imágenes histopatológicas y la ayuda de la inmunohistoquímica del p16 como auxiliar en su diagnóstico diferencial.





El efecto de la inactivación de genes en el epitelio cervical se investigó para la sobreexpresión de la proteína p16 mediante inmunohistoquímica (IHC), que da como resultado la pérdida de activación de Rb por la proteína E7 del VPH de alto riesgo.

Un caso de metaplasia inmadura atípica (MIA) y la invaluable ayuda del marcador p16 para catalogar la lesión como de alto grado, ya que detecta la alteración oncogénica por el gen E7 sobre el ciclo celular y que implica hiperproliferación y neoplasia.

43

HE

p16

Metaplasia escamosa inmadura atípica (MIA) proceso reactivo

↓

p16

↓

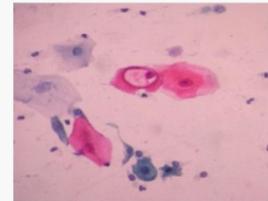
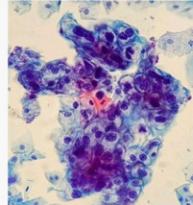
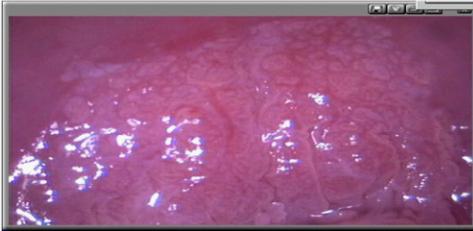
Displasia (alto grado)

p16

Imagen clínica de condilomas y su correlación con hallazgos colposcópicos y citológicos.

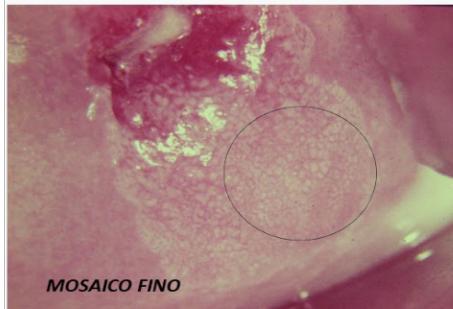
FORMAS DE EXPRESIÓN DE LA INFECCIÓN

- *Infección clínica (condilomas)*
- *Infección subclínica (citología/colposcopia)*

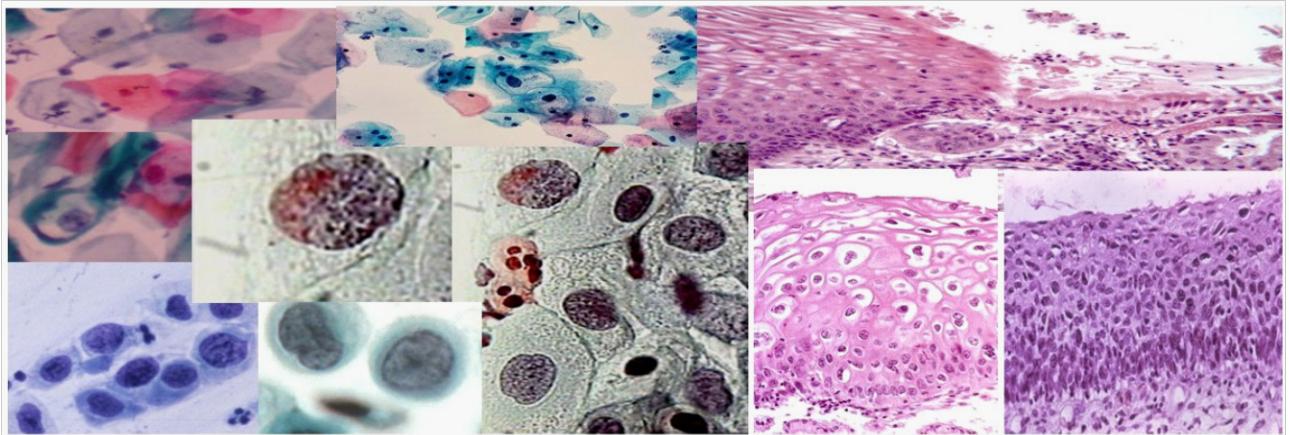


44

Imágenes colposcópicas asociadas a lo que venimos describiendo desde el punto de vista histológico y la inmunohistoquímica.



Imágenes de citología e histología en lesiones de bajo y alto grado basados en la maduración del epitelio y las características de los núcleos celulares (página siguiente).



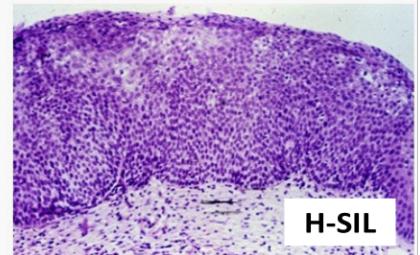
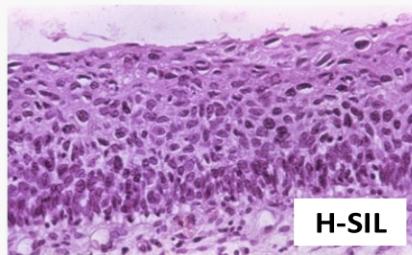
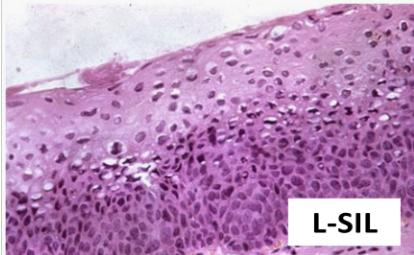
Grado de maduración. Características del núcleo, de las figuras mitóticas H SIL y L SIL

En H-SIL observamos la pérdida de la polaridad, mitosis y atipia que ocupan más del 30 y hasta el 100% del espesor epitelial.

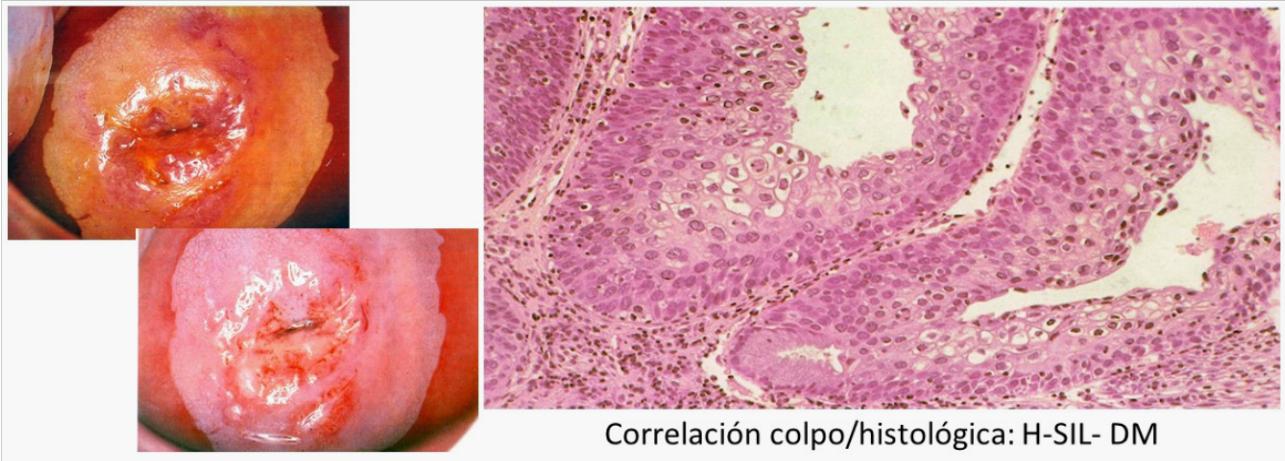
45

H-SIL

- Proliferación de células inmaduras
- 30-100% del epitelio
- Pérdida de la polaridad / atipia / mitosis



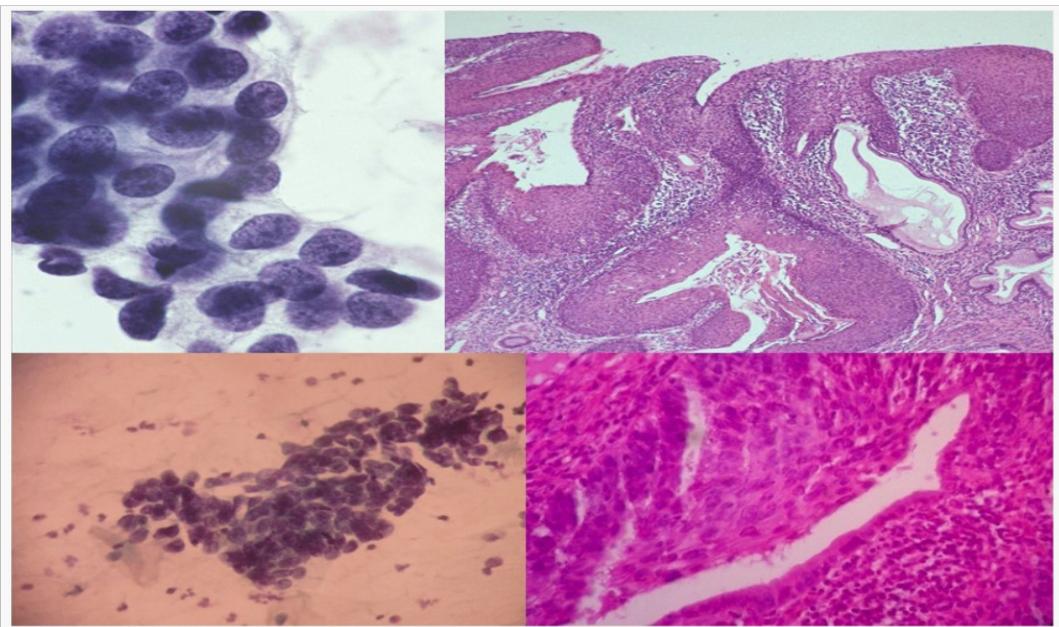
En una correlación colpo / histológica, vemos el efecto de la integración del ADN viral en el huésped, que suele asociarse a aneuploidias, ocasionando lesiones de alto grado y carcinoma (página siguiente).



Correlación colpo/histológica: H-SIL- DM

A continuación, observamos la extensión glandular de una lesión de alto grado, en citología e histología.

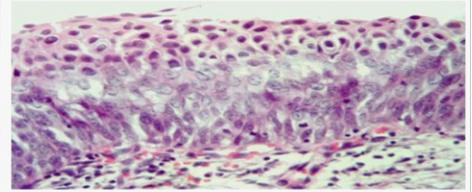
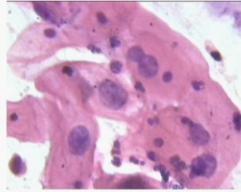
46



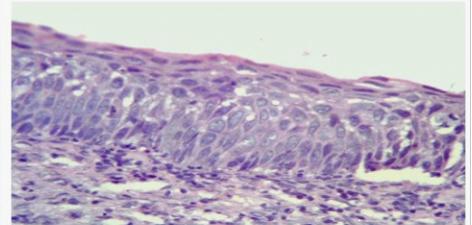
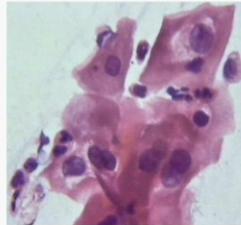
Pueden suceder discordancias en el grado de SIL entre citología e histología, sucede en el 10% a 20% de los casos. Citología SIL de bajo e histología SIL de alto grado.

Discordancia en el grado de SIL

La citología muestra SIL de bajo y la biopsia SIL de alto.



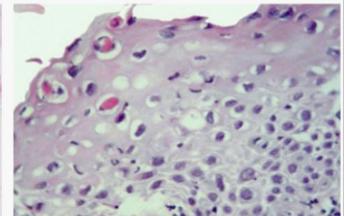
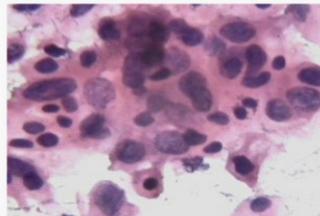
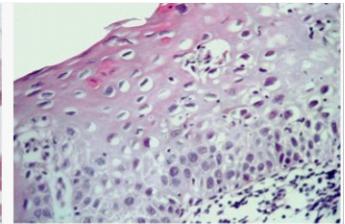
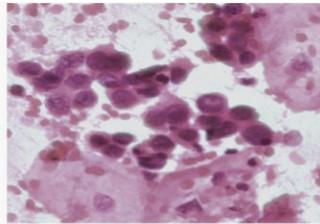
Ocurre en el 10% al 20% de los casos.



47

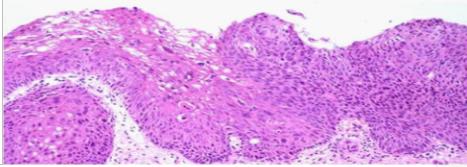
Ejemplo inverso, con citología de alto grado e histología de bajo grado, esto es infrecuente, a veces por toma biopsia no representativa o por coexistencia de ambos SIL.

- Es infrecuente y requiere revisión.
- Toma biopsia no representativa.
- Un cierto número de casos se debe a la coexistencia de ambos SIL.
- La situación puede generar confusión

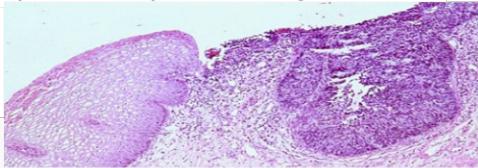


PROGRESIÓN vs DISRUPCIÓN

- Lesiones cervicales de bajo grado en progresión a alto.



- Lesiones cervicales de alto grado no precedidas por lesión bajo



Generalmente existe una progresión de lesiones de bajo grado hacia alto grado, pero puede suceder la irrupción directamente de una lesión de alto grado. Las causas son variadas. Debe ser tenido en cuenta.

Imagen colposcópica de carcinoma obtenida por cámara de video acoplada al colposcopio Libro del Maestro Copolillo, de Argentina.



48



36 • Carcinoma de cuello uterino, imagen obtenida con cámara de video acoplada al colposcopio. La misma imagen, editada en tonos de grises para observar con mayor detalle aspectos de las papilas del carcinoma.

A continuación, fragmento de la Terminología clasificación colposcópica de Rio 2011 y tipos de tratamiento de escisión.

Terminología colposcópica del cuello uterino – apéndice de IFCPC 2011 ¹	
Tipos de tratamiento de escisión	Tipo de escisión 1,2,3
Medidas de la muestra de escisión	Largo – distancia del margen distal/externo al margen proximal/interno Grosor – distancia del margen estromal a la superficie de la muestra extirpada Circunferencia (Opcional)- el perímetro de la muestra extirpada.

La Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical, propone 3 tipos de escisión en lesiones histológicas de alto grado, siguiendo normativas sugeridas.

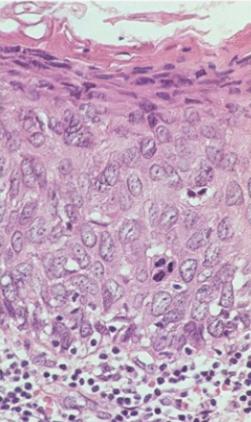
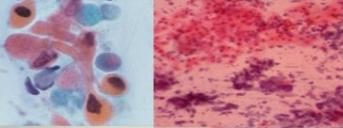
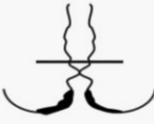
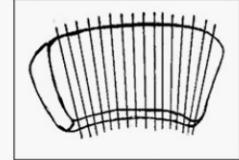
	Tipo de escisión 1: Se extirpa la zona de transformación ectocervical completa, sin incluir el canal endocervical, con un grosor no mayor de 8 mm.	Tipo de escisión 2: Se extirpa la zona de transformación, resecaando el epitelio endocervical que se observa en la colposcopia.	Tipo de escisión 3: Se extirpa una cantidad más alta y ancha que en los otros tratamientos y una cantidad significativa de epitelio endocervical.	
				
	Zona de transformación tipo 1	Zona de transformación tipo 2	Zona de transformación tipo 3	

Figura 23: Zonas de transformación y tipo de escisión. Modificado de: López C, Garelló N, Rosato O, Panzeri A. Ginecología: del docente al Alumno. Capítulo 13. Ed. Autor. 2015. IFCPC: (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy).

Es mandatorio al remitir el material del cono-leep, incluir los datos clínicos, citológicos, colposcópicos y biopsia. Recordar marcar hora 12 y nunca usar tijera al seccionar. Se incluye todo en cortes seriados.

Cono-leep: Como remitir el material

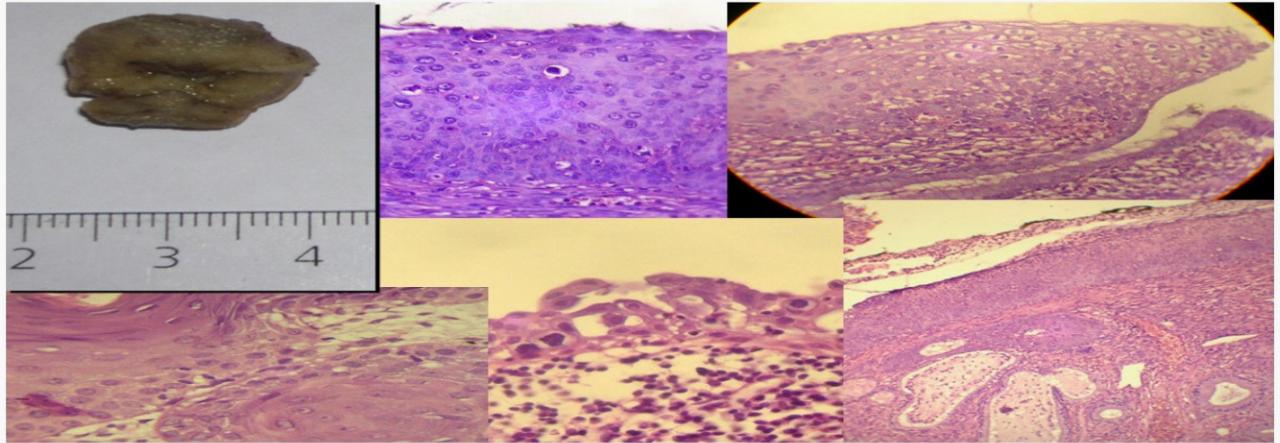
- Datos clínicos-citológicos-colposcópicos y biopsia.
- Cono ENTERO marcado en hora 12 con hilo de sutura.

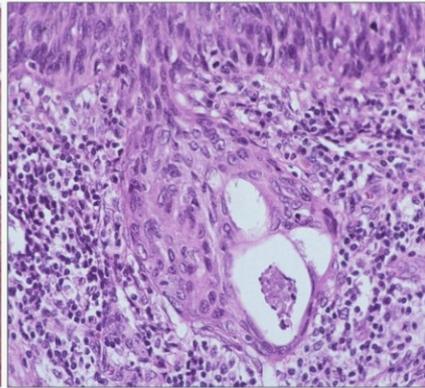
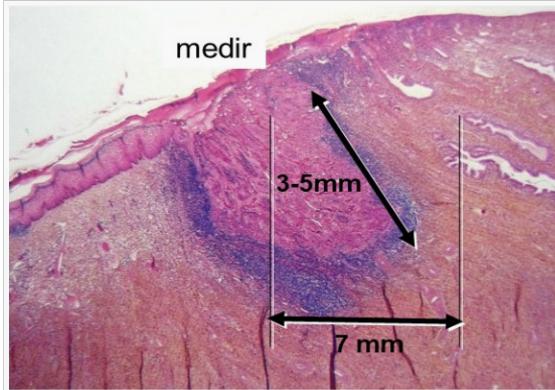


SIN SECCIONAR – NO USAR TIJERA

50 Ejemplo de una conización diagnóstica y al decir del maestro mexicano Jorge Ojeda, considerando a esta como mandataria cuando existe discrepancia de más de 2 grados entre la colpo-cito-histología.

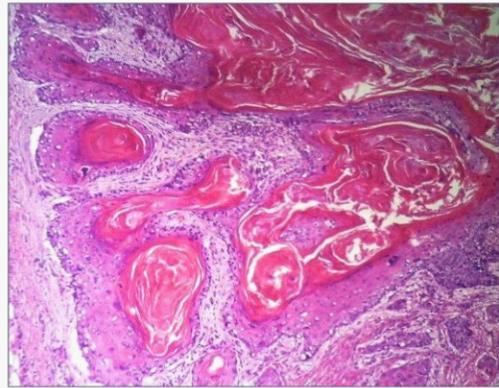
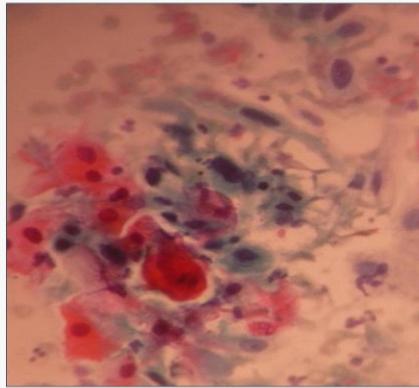
Conización diagnóstica es mandataria cuando existe discrepancia de más de 2 grados entre citología, colposcopia e histología. Enseñanzas MAESTRO Jorge Ojeda.





Vemos en esta imagen la representación de cómo se mide la invasión tumoral en un carcinoma micro invasor.

Representación cito / histológica de un carcinoma escamoso queratinizante de cuello uterino.



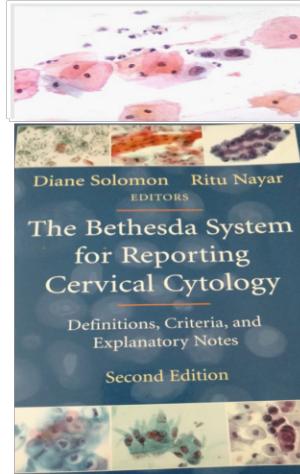
51

Frecuentemente los ginecólogos y patólogos preguntamos, ¿dónde está el SIL? ¿rol del ginecólogo? ¿rol del patólogo?



TBSystem

- La evidencia demuestra que L-SIL y H-SIL son reproducibles.
- La subdivisión de H-SIL en CIN-II y CIN-III no es reproducible.
- El efecto citopático del VPH no puede separarse del CIN-I.



La normatización del sistema de Bethesda nos demuestra que L-SIL y H-SIL son reproducibles, que La subdivisión de H-SIL en CIN II y III no es reproducible y que el efecto citopático del HPV no puede separarse del CIN I.

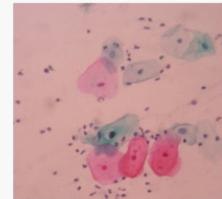
52

El término ASCUS fue introducido para intentar acotar con mayor precisión la “zona gris” entre los cambios celulares benignos y la lesión intraepitelial, por lo que representan a “Alteraciones citológicas sugestivas pero insuficientes para una interpretación definitiva”.

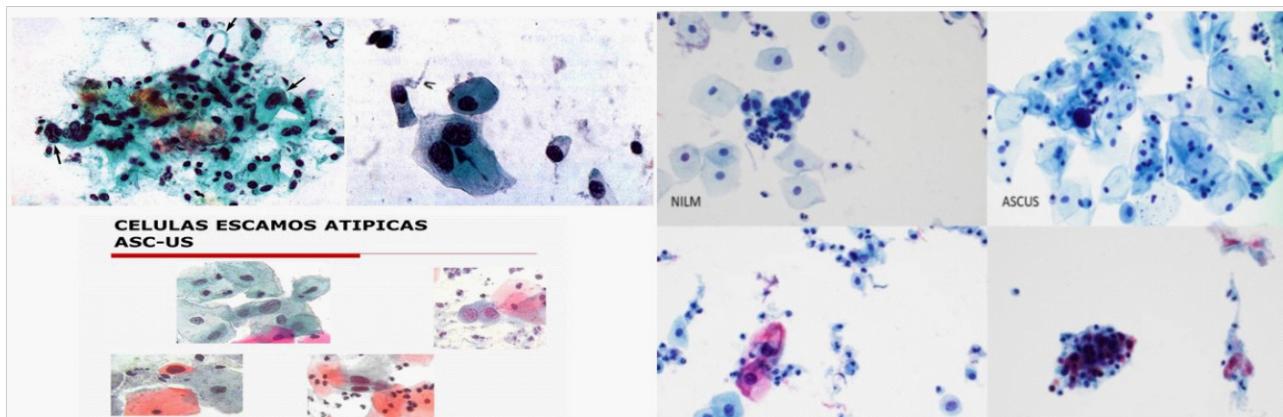
Atipia escamosa de significado indeterminado ASC-US

- El término fue introducido para intentar acotar con mayor precisión la “zona gris” entre los cambios celulares benignos y la lesión intraepitelial, por lo que la catalogación de un proceso como ASC-US debe hacerse por exclusión.
- “Alteraciones citológicas sugestivas de lesión intraepitelial pero cuantitativa y/o cualitativamente insuficientes para una interpretación definitiva”.

• **No es una categoría que protege de los falsos negativos.**



En la página siguiente imágenes citológicas variadas representando al ASCUS.



Con unificación de terminología y control de calidad, podemos solucionar nuestra Torre de Babel.

De Babel al lenguaje común...



Unificación y control de calidad

Estoy convencida que el beneficio de la colposcopia es claro: una reducción “drástica” de los procedimientos de escisión limitándolos a pacientes que verdaderamente lo necesiten.

Informes de amplio alcance sobre la colposcopia ASCCP, octubre 2017 :
Recomendaciones: Papel de la colposcopia; beneficios, potencial daños,
terminología (Khan et al; Working, Grupo 1).

El beneficio estratégico de la colposcopia es claro: una reducción “drástica” de los procedimientos de escisión limitándolos a pacientes en los que se han confirmado precursores del cáncer que presentan un alto riesgo de transformación en carcinoma.



Gentileza: Dr. Alejandro Eiriz - Uruguay

54

En el año 2012, una reunión entre grupo del CAP, y Sociedades Americanas de Colposcopia y Patología Cervical estandarizaron lesiones del HPV en epitelios escamosos del tracto anogenital llamándolo PROYECTO LAST.

LAST (LOWER ANOGENITAL SQUAMOUS TERMINOLOGY)

- Reunión grupo Consenso del CAP, y Sociedades Americanas de Colposcopia y Patología Cervical. (año 2012).
- Cinco grupos de trabajo.
- Estandarización de lesiones asociadas a HPV y epitelio escamoso del tracto ano genital escamoso basados en hallazgos histopatológicos y marcadores biológicos.

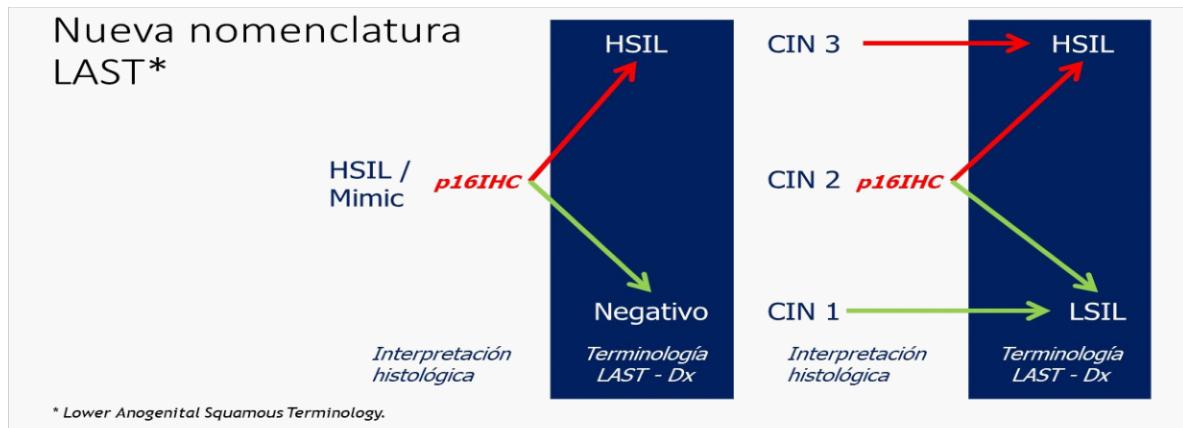
En 2014 la principal recomendación dada por la OMS fue adoptar sistema dual L-SIL y H-SIL de Bethesda pero incorporando además el uso de marcador IHQ de p16 como el más útil.

Evolución de la Nomenclatura y Nuevos Paradigmas

- A partir 2012, con el Consenso de Colegio Americano Patólogos, y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical, se unieron para crear sistema de nomenclatura histopatológico aplicable a todo tracto anogenital, creándose el proyecto LAST.
- En 2014 la principal recomendación dada por la OMS fue adoptar sistema dual L-SIL y H-SIL de Bethesda pero incorporando además el uso de marcador IHQ de p16.

“proyecto LAST”

Surge así la nueva terminología LAST para arribar a diagnóstico más exacto de lesiones bajo y alto grado.



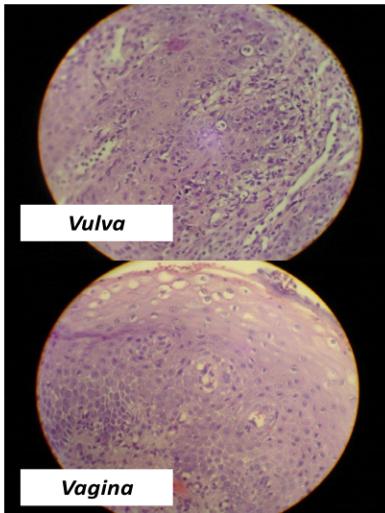
Dado que tanto la colposcopia como la biopsia tienen limitada reproductibilidad, El consenso LAST recomienda el uso de biomarcadores que ayuden a disminuir errores.

RECOMENDACIONES – CONSENSO LAST

- El rol de la colposcopia y la biopsia persigue identificar lesiones de Alto Riesgo. Ambas tienen limitada reproductibilidad.
- Los biomarcadores ayudan a disminuir errores.
- La habilidad para mejorarlas está en nuestras manos.

Si revisamos biopsias sin conocer sexo o sitio de la biopsia, es imposible distinguir uno de otro, acá una representación de lo que digo, y la utilidad de terminología LAST.

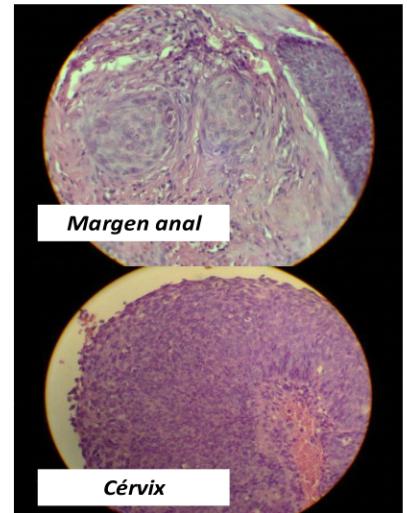
56



La similitud de la morfología entre sitios LAST y entre sexos existe.

Ejemplo de lesiones precancerosas de Alto grado (H-SIL).

Si revisamos biopsias sin conocer sitio de biopsia o sexo del paciente, es imposible distinguir uno de otro.



Y el HPV afecta también otros lugares como epitelio escamoso de boca, laringe, faringe, imágenes gentileza Dra. María Clara Bicho, ginecóloga portuguesa (página siguiente).

No sólo se afecta zona genital, sino también boca, laringe, faringe.



Gentileza de Maria Clara Bicho (Portugal)

Imágenes propias de p16 en un cáncer de cuello uterino, y bibliografía italiana.

57

**NUOVI BIOMARCATORI
NELLA DIAGNOSTICA CERVICALE:
ASPETTI CLINICI DELL'UTILIZZO
DI p16^{INK4a} E Ki-67**

Futuri scenari nello screening

2011

A cura di
INIG
Italian HPV Study Group

Silvano Costa
Paolo Ciarrocca
Luciano Mariani
Massimo Orsini
Marco Piro
Marco Sisti

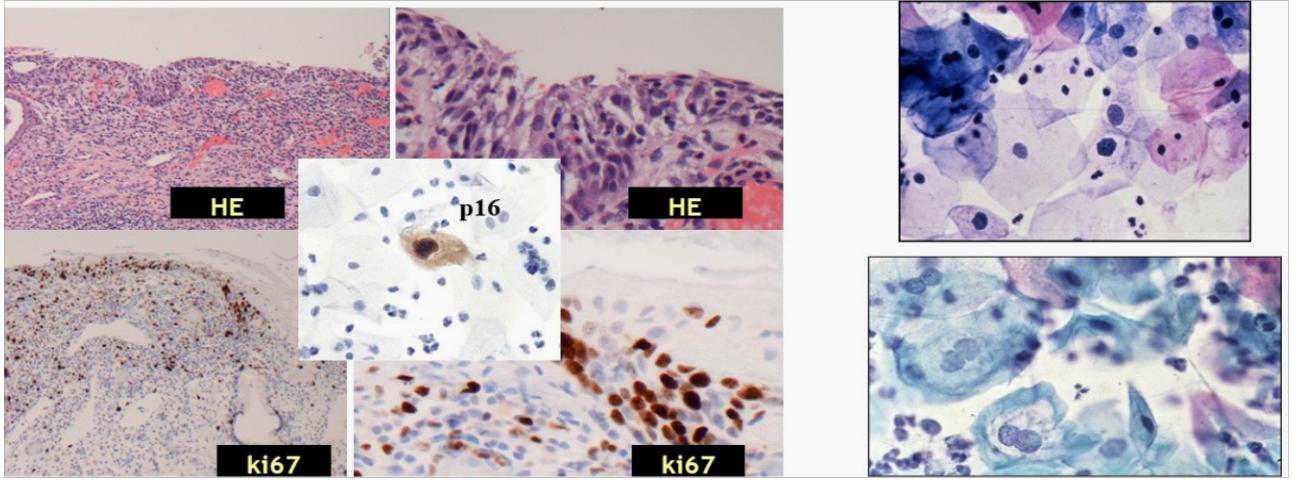
Con la collaborazione di
Bruno Chiavaglio

**RUOLO DELLA PROTEINA p16^{INK4a}
NELLA GESTIONE DELLA CITOLOGIA
BORDERLINE (ASC-US)**

capitolo 3

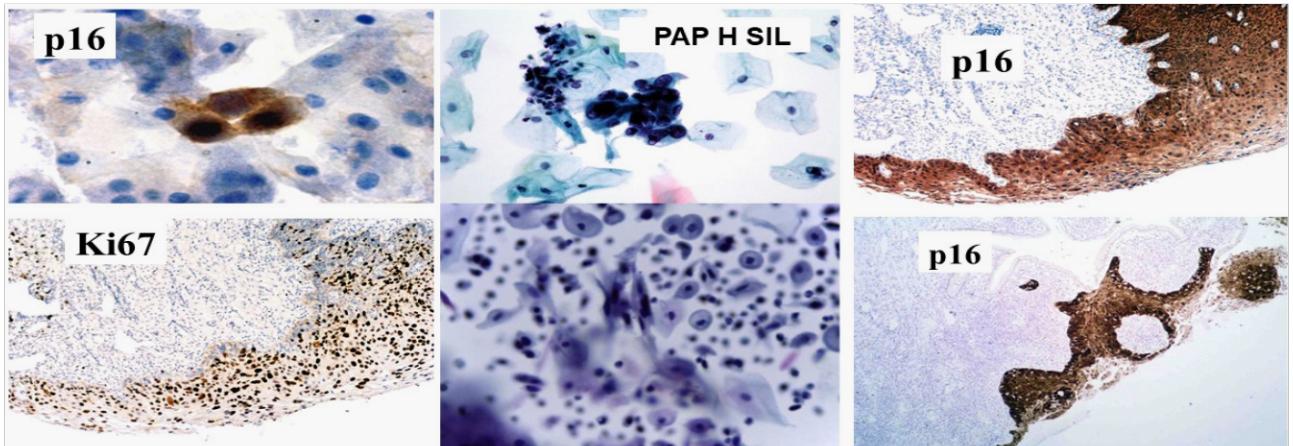
- L'ASC-US rappresenta il 4-5% di tutti gli strisci cervicali eseguiti ed il 50% circa di quelli anomali e comprende uno spettro ampio di alterazioni cellulari che necessitano di ulteriori accertamenti per il rischio CIN2-3.
- Per superare il dualismo colposcopio/ripetizione pap test sono stati suggeriti test "intermedi", in grado di selezionare le pazienti a rischio per lesione di alto grado con risparmio di costi economici e sociali.
- La proteina p16^{INK4a} viene iper-espressa nelle cellule displastiche in cui l'oncogene E7 di HR-HPV ha interferito con i meccanismi di regolazione cellulare.
- Dall'European CINtec® Study Group emerge che la specificità nel triage ASC-US per CIN2+ appare significativamente superiore con p16^{INK4a} rispetto all'HPV-DNA test (83.2% vs 37.8%).
- La specificità di due biomarkers combinati, p16^{INK4a} e Ki-67 (indice di proliferazione cellulare) nella citologia ASC-US dimezzano l'invio in colposcopia rispetto al solo HR HPV test.

Aplicando inmunomarcadores en lesiones de bajo grado, tanto en citología como en biopsias.



58

Aquí observamos resultados en el uso de biomarcadores ki67 y p16, pero en lesiones de alto grado.



Conocimientos recientes sugieren que la NIC 1 positiva para p16 tiene un mayor riesgo de progresión a NIC 3 en comparación con la NIC 1 negativa para p16.

El uso de **p16** permitirá que las lesiones con pruebas de **p16** positivas se manejen como lesiones de alto grado (H-SIL).

- Estudios recientes muestran que la adición de inmunotinción de p16 mejora significativamente la confiabilidad del diagnóstico de lesión de alto grado en comparación con la morfología de hematoxilina- eosina solas, especialmente cuando se usa p16 como complemento del diagnóstico de CIN 2. *Negra G, Vittadello F, Romano F, Kasal A, Rivasi F, Girlando S, et al. Expresión de p16INK4a y riesgo de progresión de neoplasia intraepitelial de bajo grado del cuello uterino. Arco de Virchows. 2004; 445 : 616-20*
- La inmunotinción con p16 positiva de las células escamosas en todo el espesor del epitelio se correlaciona bien con los diagnósticos de consenso de HSIL. *Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk M, Keller T, Ridder*

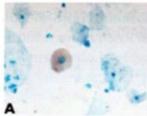
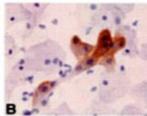
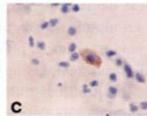
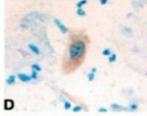
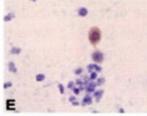
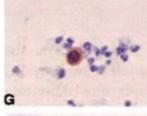
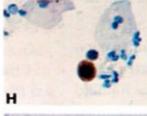
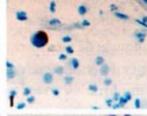
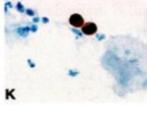
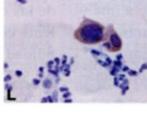
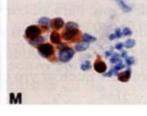
59

Una inmunotinción con p16 positiva de las células escamosas en todo el espesor del epitelio se correlaciona bien con los diagnósticos de consenso de HSIL.

El uso de **p16** permitirá que las lesiones con pruebas de **p16** negativas se manejen como lesiones de bajo grado (L-SIL).

- En el ÚLTIMO Proyecto LAST se planteó una preocupación considerable por el posible uso excesivo de p16. Las recomendaciones indican explícitamente no utilizar p16 con biopsias que morfológicamente se considerarían CIN 1 o CIN 3.
- Conocimientos recientes sugieren que la NIC 1 positiva para p16 tiene un mayor riesgo de progresión a NIC 3 en comparación con la NIC 1 negativa para p16. *Darragh TM, Colgan T, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al.*

En la tabla se aprecia el score de marcación con p16 y la morfología celular.

- SCORE p16INK4a
- A-C → 1
- D-F → 2
- G-I → 3
- K-M → 4

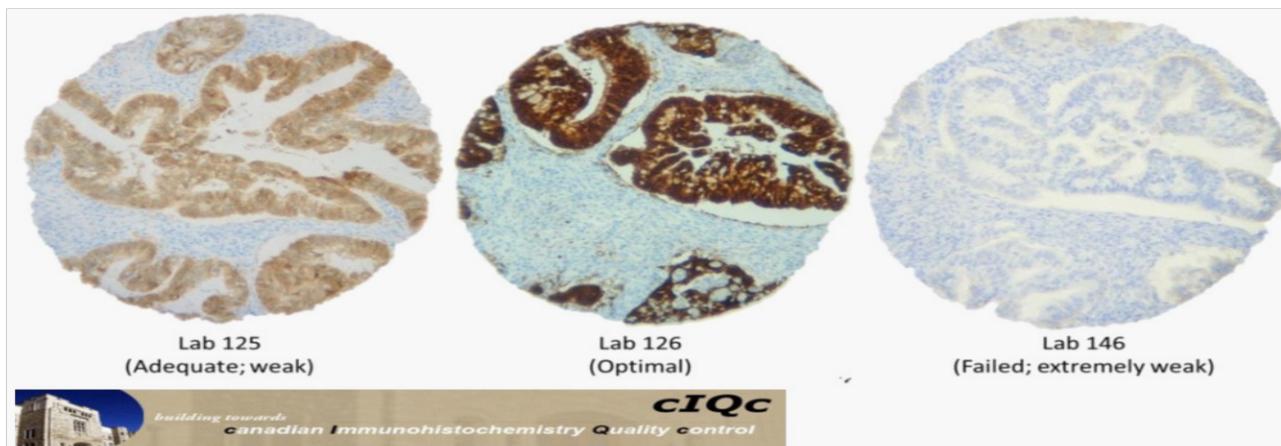


Tabla 1. Correlación entre la marcación p16INK4a y la morfología celular para determinar el score.

Score 0: células normales sin marcación para p16.
Score 1: algunas células normales con marcación para p16.
Score 2: células con aumento de la relación núcleo-citoplasmática mayor al 50% o con irregularidad de la membrana nuclear o hiperchromasia o anisonucleosis, marcadas con p16.
Score 3: células con aumento de la relación núcleo-citoplasmática mayor al 50% y una de las otras alteraciones nucleares descritas en el score 2, marcadas con p16.
Score 4: células con aumento de la relación núcleo-citoplasmática mayor al 50% y dos de las otras alteraciones nucleares descritas en el score 2, marcadas con p16.

60

Imágenes representativas de p16 IHC en laboratorios seleccionados con problemas de tinción notados en comparación con la tinción óptima. Esto infiere la necesidad de optimizar los recursos. (Control de Calidad)

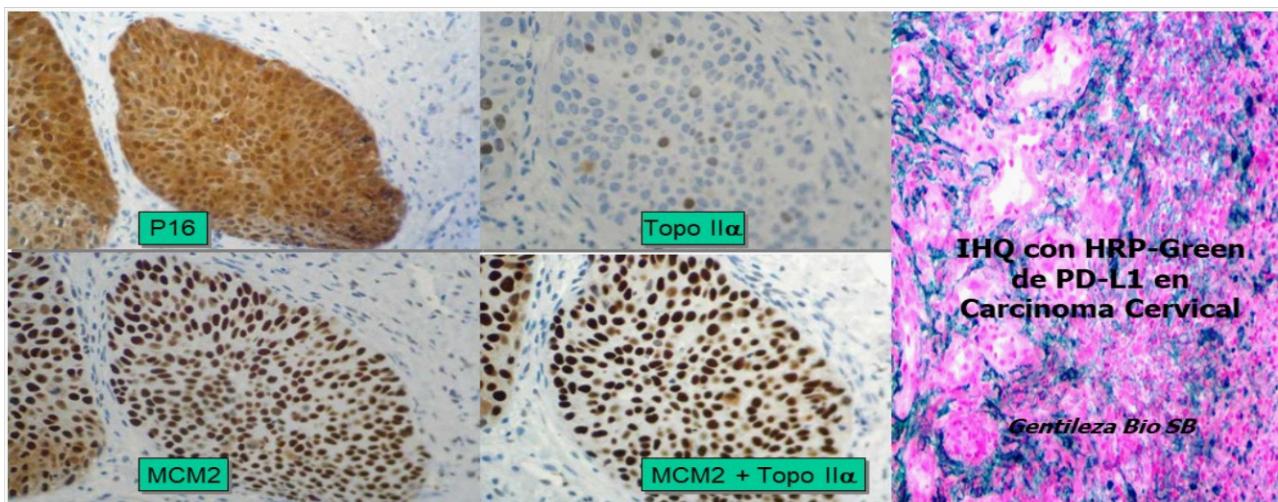


Hay otros marcadores útiles para medir el valor predictivo positivo en cito-histología.

**Usando nuevos marcadores
para probar reproducibilidad y
el VPP (Valor Predictivo
Positivo) de cito-histología.**

Entre ellos, MCM2, topo 2 alfa, cóctel de ambos, y PDL1 en un cáncer de cuello uterino, gentileza Bio SB® en biopsias provistas por nuestro laboratorio.

61



Lo más importante es no saltar ningún escalón. Les muestro manual de implementación en programa nacional cáncer cuello uterino, aplicando el test de VPH en algunas provincias de argentina.

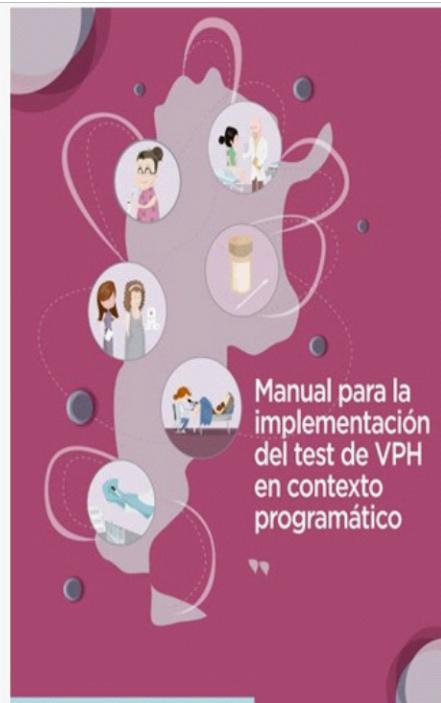
62

Infección por el VPH	+
Prueba de Pap y prueba del VPH	+
Pautas para los exámenes de detección: Cuándo deberá hacerse las pruebas	+
Resultados de la prueba de Pap: ASC-US, AGC, LSIL, ASC-H, HSIL, AIS o células cancerosas de cuello uterino	+
Resultados de la prueba conjunta	+
Resultados de la prueba del VPH	+
Pruebas y procedimientos de seguimiento	+
Tratamientos para los cambios en las células del cuello uterino	+
Vacuna contra el VPH	+
Recursos relacionados	+

1 ¿POR QUÉ Y CÓMO INCORPORAR EL TEST DE VPH A LOS PROGRAMAS DE PREVENCIÓN DE CÁNCER CERVICOUTERINO?

MENSAJES CLAVE

- El test de VPH es una tecnología estandarizada, automatizada y que posee una alta sensibilidad para detectar lesiones precancerosas.
- El test de VPH es un método de tamizaje eficaz para prevenir el CC pero no suplanta al trabajo organizado que los programas deben realizar con los servicios, efectores de salud y la comunidad.
- La incorporación del test de VPH debe realizarse en el marco de una política y estrategia explícita de salud pública, que debe contar con el aval de las autoridades sanitarias y del personal de salud involucrado con la prevención del CC.



Una reflexión que nos debemos hacer, **errar es humano**, pero echarle la culpa al otro, es más humano todavía.

Los errores se deben a sistemas imperfectos.




**Errar es humano,
pero echarle la culpa al otro
es mas humano todavía.**

Alguna bibliografía útil, siempre tanto para leer.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE: CERVIX AND HI

2019 ASCCP Risk-Based Management Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors

Roberta B. Perkins, MD, MSc,¹ Richard S. Goads, MD,² Philip E. Castle, PhD,¹ Mark H. Einstein, MD, MS,³ Francisco Garcia, MD, MPH,⁴ Warner K. Hink, MD,⁵ Anna-Barbara Mosconi, MD,⁶ Ritu Nayak, MD,¹⁰ Mona Saraiya, MD, MPH,¹¹ Ge. Nicolas Wentzen, MD, PhD, MS,¹² and Mark Schiffman, MD, MPH¹³

ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Comm

Key Words: cervical cytology, HPV testing, management of abnormal cervical cancer screening tests, guidelines
J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-131

REVIEW ARTICLE

Immunohistochemical Pitfalls in Genitourinary Pathology: 2018 Update

Roni M. Cox, MD, Cristina Magi-Galluzzi, MD, PhD, and Jesse K. McKenney, MD

Abstract: Immunohistochemistry may be a very useful adjunct to morphologic diagnosis in many areas of surgical pathology, including genitourinary pathology. In this review, we address common diagnostic dilemmas where immunohistochemical analysis may be utilized and we highlight pitfalls specific to each scenario. For prostate, we review the diagnosis of limited prostatic adenocarcinoma and the detection of high-grade prostatic adenocarcinoma from urethral carcinoma. We also cover markers of urethral lineage in the diagnosis of metastatic carcinoma of unknown primary site. In the kidney, distinction of poorly differentiated renal cell carcinoma from urethelial carcinoma and cy-

metastatic renal cell carcinoma (RCC), (6) diagnosing metastatic urethelial carcinoma, (7) surrogate testing for hereditary renal neoplasia, and (8) efficient use in the diagnosis of testicular neoplasms.

PROSTATE

Evaluation of Small Glandular Lesions on Needle Core Biopsy

In most cases, prostatic adenocarcinoma is easily diag-

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Journal homepage: www.jlgtc.org

2019 ASCCP Risk-Based Management Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors

MD¹, Barbara Crothers, DO², MD³, Carol Eisenhut, MD⁴, D, PhD⁵, Sana O. Tabbara, MD⁶

Screening for Individuals at Average Risk: Update from the American Cancer Society

H, DrPH¹; Andrew M. D. Wolf, MD²; Timothy R. Church, PhD³; Ruth Etzioni, PhD^{4,5}; MS⁶; Abbe Herzig, PhD⁷; Carmen E. Guerra, MD⁸; Kevin C. Oeffinger, MD⁹; Louise C. Walter, MD^{10,11}; Jane J. Kim, PhD¹²; Kimberly S. Andrews, BA¹³; Stacey A. Fedewa, PhD, MPH¹⁴; Deana Manassaram-Bapteste, PhD, MPH¹⁵; Iow, PhD¹⁶; Richard C. Wender, MD¹⁷; Robert A. Smith, PhD¹⁸

ASCP Improving Lives Through the Prevention & Treatment of Anogenital & HPV-Related Diseases

Sociedad Americana para el estudio de las enfermedades del tracto genital inferior

Guía provisoria de la ASCCP para el momento de los procedimientos de diagnóstico y tratamiento de las pacientes con pruebas de detección cervical anormales

• 19 de marzo de 2020 •

Modelo de colposcopia digital, propuesta por el Maestro Copolillo.

HOSPITAL DE CLÍNICAS "José de San Martín"
CÁTEDRA DE OBSTETRICIA
CONSULTORIO DE PATOLOGÍA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

PROTOCOLO DE COLPOSCOPIA DIGITAL

Apellido y nombre: _____
Fecha: ____/____/____ Ficha N° _____

INFORME COLPOSCÓPICO



DIMENSIONES: Altura: _____
Ancho: _____

INFORME VULVOVAGINOSCÓPICO

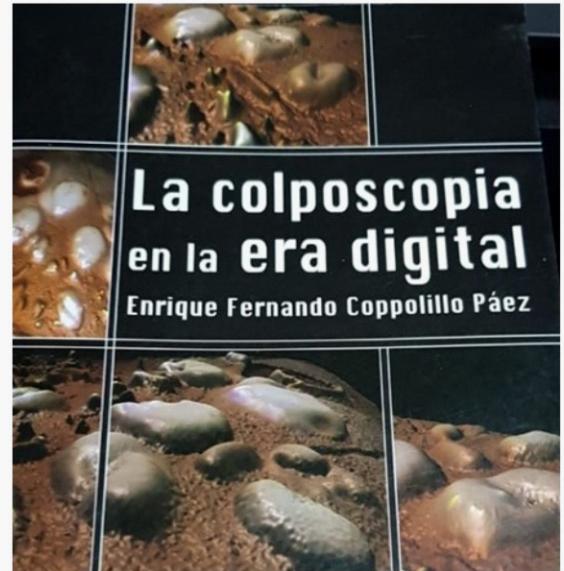


DIMENSIONES: Altura: _____
Ancho: _____

INFORME CITOLÓGICO

N° _____
Observaciones: _____

21 • Informe digital con imágenes incluidas de hallazgos colposcópicos del tracto genital inferior realizado con un protocolo del Hospital de Clínicas.



64

Protocolo de colposcopia propuesto por el Programa Argentino de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino.

FICHA PARA EL REGISTRO DE COLPOSCOPIA 

DATOS PERSONALES

Fecha: ____/____/____
Nombre: _____ Apellido: _____
DNI: _____ INCU (Instituto para el cuidado de la salud) N° de HC: _____
Dirección: _____ Localidad: _____

RESPONSABLE DEL EXAMEN COLPOSCÓPICO

Nombre: _____ Apellido: _____
Nombre del establecimiento: _____ Localidad del establecimiento: _____

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Resultado Test VPH: _____ Resultado de la citología: _____
Negativo: ABC-UIB L-UI ABC-14 HSE CA OTROS: _____
Positivo:

OBSERVACIONES

EQUIPO DE SALUD

Recordar que es muy importante que consulten con letra clara todos los datos de contacto de su institución para facilitar la entrega de resultados y garantizar el seguimiento y tratamiento adecuado y oportuno.

ARGENTINA NOS INCLUYE 

FICHA PARA EL REGISTRO DE COLPOSCOPIA 

COLPOSCOPIA

Evaluación General: Adecuada Inadecuada
Zona de Transformación: 1 2 3
(E) Uterino (Extramamario) (E) completamente visible
(P) UEC parcialmente visible
(N) UEC no visible

HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS (FCPC 2011)*

Malpuzgos Normales:
Anomalías Glándulas (Emanar): Biopsia SI NO
ECC: Grado I (Emanar) Grado II (Emanar) EDC: Involución Conducto Cervical SI NO
Sospecha de Invasión: Test de Schiller: + -
Malpuzgos Varios:

RESULTADOS BIOPSIA

Negativo: CIN I CIN II CIN III CIS
Ca Invasor: Adenocarc. Adeno Ca Invasor Otros:

TRATAMIENTO

Exclusión: tipo 1 tipo 2 tipo 3

SEGUIMIENTO

ARGENTINA NOS INCLUYE 

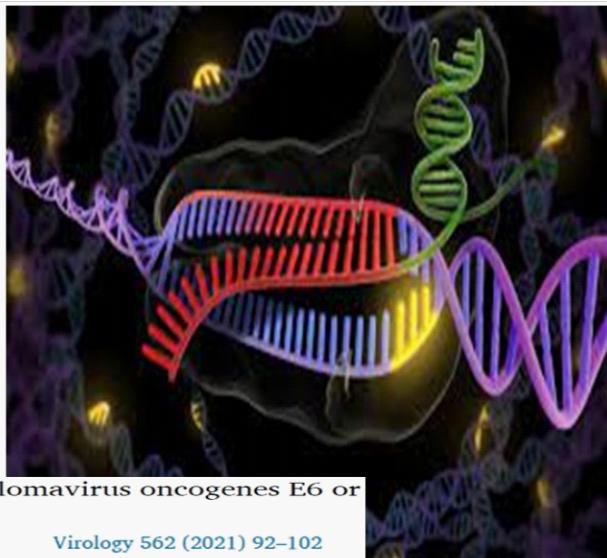
Concluyendo, hay Innovaciones en cáncer y otras enfermedades. Apodada “tijeras genéticas” y “corta-pega genético”, CRISPR es una herramienta sencilla y barata que permite cortar y pegar ADN.

La tecnología CRISPR /Cas9 es considerada una herramienta molecular que sirve para corregir y editar los genomas de cualquier célula.

Su función es cortar la secuencia de ADN de manera precisa para modificarla, bien sea eliminando la porción cortada o insertando un nuevo ADN. En este sentido, los genes son modificados.

CRISPR/Cas9-based inactivation of human papillomavirus oncogenes E6 or E7 induces senescence in cervical cancer cells

Raviteja Inturi¹, Per Jemth¹



Virology 562 (2021) 92–102

65

Las galardonadas por el Nobel de Química 2020: Jennifer Anne Doudna, bioquímica estadounidense nacida en Washington, EE.UU. y Emmanuelle Charpentier microbióloga, genetista y bioquímica de Francia.

Elas definieron a la tecnología CRISPR como una herramienta molecular utilizada para “editar” o “corregir” el genoma de cualquier célula.

El knockout basado en CRISPR / Cas9 de E6 o E7 pudiera desencadenar la senescencia celular en células HeLa immortalizadas con HPV18.

Una herramienta molecular utilizada para “editar” o “corregir” el genoma de cualquier célula.

El knockout basado en CRISPR / Cas9 de E6 o E7 pudiera desencadenar la senescencia celular en células HeLa inmortalizadas con HPV18

Los virus del papiloma humano (VPH) son virus pequeños sin envoltura con genoma circular de ADN bicatenario. Las infecciones por VPH son principalmente transmitidos sexualmente y el virus exhibe tropismo parasuperficie cutánea o epitelio escamoso de la mucosa (Zur Hausen, 1996). Son los VPH de alto riesgo.



Las galardonadas por el Nobel de Química 2020:

- Jennifer Anne Doudna es una bioquímica estadounidense nacida en 1964 en Washington, Estados Unidos.
- Emmanuelle Charpentier es microbióloga, genetista y bioquímica nacida en 1968 en Juvisy-sur-Orge, Francia.

CRISPR/Cas9-based inactivation of human papillomavirus oncogenes E6 or E7 induces senescence in cervical cancer cells

Raviteja Inturi^{1,2}, Per Jemth¹

Virology 562 (2021) 92–102

Por fin, tengamos siempre en cuenta que para comprender el significado de una innovación científica es necesario conocer a fondo el estado de la ciencia en cuestión, antes de dicha innovación.

Revoluciones conceptuales en patología cervical

Para comprender el significado de una innovación científica es necesario conocer a fondo el estado de la ciencia en cuestión, antes de dicha innovación.

Para finalizar, algo de poesía...

Los Conjurados ...

*Se trata de hombres de diversas
estirpes que profesan diversas
religiones y que hablan en
distintos idiomas.*

*Han tomado la extraña resolución
de ser razonables.*

*Han resuelto olvidar sus diferencias
y acentuar sus afinidades.*

.....

*Acaso lo que digo no es verdadero;
ojalá sea profético.*

Jorge Luis Borges (1985)



67

***“Si me preguntas para que vine a este mundo, te responderé:
para vivir en voz alta.”***

Emile Zola

Médica Cirujana Facultad Ciencias Médicas UNC.

Especialista en Anatomía Patológica y Citología Exfoliativa, otorgado por el Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba.

Directora del laboratorio Privado de Patología e Investigación GHIRARDI.

Asistente, disertante y directora de Congresos en Argentina y en el exterior.

Coordinadora de la Comisión de Protocolo sobre Cáncer de Pulmón como representante del Consejo Médico Provincia de Córdoba. Año 2020.

Autora sobre numerosos trabajos de investigación científica presentados en congresos del país y en el extranjero.

Jefa de Residentes de Anatomía Patológica del Hospital Córdoba.

Creadora del Servicio Anatomía Patológica en Hospital Arturo Illia de Alta Gracia, Córdoba.

Fue Miembro staff por concurso y Jefe Servicio Anatomía Patológica Hospital Córdoba.

Fue Patóloga Salud Pública Municipalidad y Lalcec de Alta Gracia, Córdoba.

Coordinadora Proaps (programa cáncer cuello uterino de Córdoba) 4 años.

Fue Presidente Gremial Hospital Córdoba.

Premio Aaron Kaminsky 2001 a mejor comunicación "Angioma en Penacho". 2001.

Premio al mejor trabajo Libre Congreso Latinoamericano de Patología, Ecuador, "Expresión de Telomerasa y Ki67 en cáncer cervical". 2003.

Premio Pathos a la Mirada Social, y Mirada de los Usuarios, San Sebastián, España, 2010.

Visitante Ilustre UNLAR, La Rioja, por dirección Jornadas Patólogos 2007

Designada Profesor Honorario otorgado por Campus Universitario Siglo XXI Licenciatura en Médico Cirujano Incorporada a la Universidad Autónoma de México. 2014.

Huésped Distinguida Ciudad de Managua, Nicaragua, 20 de noviembre 2014.

Coordinadora permanente del taller de Cuba, en cáncer cérvico-uterino y ano-rectal desde 2016.

Colaboradora como patóloga independiente "ad honorem" de Bio.SB, Santa Bárbara, California, USA.



ISBN 978-987-4056-38-2



recursos
fotográficos
Editorial científica a medida