

# Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001)

César Lacruz Pelea

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

—Entonces, deberías decir lo que piensas— prosiguió la Liebre de Marzo.

—Ya lo hago— se apresuro a contestar Alicia. —Al menos..., al menos pienso lo que digo... que es lo es lo mismo, ¿no?—

—De ningún modo— dijo el Sombrero. —¡Así también podrías decir que «veo lo que como» es lo mismo que «como lo que veo»!

Lewis Carrol

(De «Alicia en el País de las Maravillas»)

El problema básico de la comunicación es una elección correcta de las palabras por lo que todo lo concerniente a la nomenclatura de las lesiones cervicales no es un asunto banal. La importancia de este hecho esta perfectamente ejemplificada por la inacabable controversia respecto a los términos que deben ser utilizados para designarlas lo que ha originado, con el paso del tiempo, una amplia y a veces confusa terminología, utilizandose diferentes denominaciones para una misma lesión o, mas rara vez, nombrando con el mismo término lesiones diferentes.

Por otra parte, si exceptuamos la **Clasificación numérica de Papanicolaou en 5 clases o grados progresivos (I, II, III, IV, V)**, por ser exclusivamente citológica (1), la nomenclatura de los hallazgos en citología ha ido siempre estrechamente ligada a la histológica, de manera que, con esta excepción comentada, la evolución histórica de ambas puede abordarse conjuntamente y esquematizarse de la siguiente manera:

## CONCEPTOS PRECURSORES

En 1910, Rubin (Nueva York) habla de **cáncer incipiente** para nominar el concepto de transformación neoplásica confinada al espesor del epite-

lio (2). En 1912, Schottländer y Kermauner (Berlín) utilizan el término de **carcinoma temprano** para designar los cambios que observaban en el epitelio adyacente al carcinoma cervical invasor (3). Veinte años mas tarde, Broders (Nueva York), basandose en su experiencia en Dermatopatología, emplea el de **carcinoma in situ (CIS)** al describir este cuadro histológico (4). Otros terminos utilizados fueron el de **enfermedad de Bowen cervical** por Lecène (París), también en 1932 (5), y el de **carcinoma intraepitelial no invasor** por Galvin y Te Linde (Nueva York) en 1933 (6). Pese a la proliferación de estos y otros muchos sinónimos, el término acuñado por Broders es el que ha permanecido para designar estas lesiones caracterizadas por la completa sustitución del epitelio por células anómalas semejantes a las células del carcinoma invasivo. Es de resaltar que, de forma paradójica, en el trabajo inicial del afortunado Broders no figuraba la localización cervical dentro de los ejemplos de **CIS** (4).

## SISTEMA DISPLASIA-CARCINOMA IN SITU

Con la progresiva introducción de la citología y biopsia sistemáticas se vio con claridad que el espectro de anomalías del epitelio cervical era

mucho más amplio, siendo frecuentes otros cambios epiteliales menos severos que el CIS. En 1949, Papanicolaou introduce los términos de «displasia» en histopatología y «discariosis» en citología para designar dichos cambios. Posteriormente, en 1953, Reagan (Cleveland) consagra el término en histopatología cervical al denominar a estas lesiones, menos severas que el CIS, hiperplasias atípicas o displasias, señalando que la mayoría de ellas, dejadas a su evolución, regresan o permanecen inalteradas por mucho tiempo (7). Así pues, contrariamente a lo que se piensa y como bien señala Peluffo en su revisión del tema (8), es Papanicolaou y no Reagan el que introduce por primera vez el término «displasia» en patología cervical. En 1961, en el Primer Congreso Internacional de Citología celebrado en Viena, se acuerda que los términos para designar citológicamente las tres lesiones cervicales mayores sean: carcinoma invasor, carcinoma in situ y **displasia**. Esta última fue graduada como **leve, moderada, y severa o grave**, a las que habría que añadir el **CIS** ya definido. La clasificación, utilizada tanto en material histológico como citológico, tuvo dos problemas fundamentales; por un lado, el gran desacuerdo respecto a cuándo una lesión debía ser considerada displasia grave o CIS, y por otro, el que muchos clínicos asumían que el CIS y la displasia eran dos lesiones biológicamente distintas e independientes, con distinto potencial maligno, no requiriendo tratamiento las lesiones displásicas.

### NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (NIC-CIN)

Para solventar estos problemas Richart (Nueva York), en 1967, propuso el término de **neoplasia intraepitelial cervical (NIC-CIN) con tres grados progresivos** (1,2,3), incluyéndose en el grado 3 la displasia grave y el CIS de la clasificación anterior (9,10). La ventaja principal, sobre esta, es el reconocimiento de la unidad del proceso patológico lo cual conlleva una relación con las técnicas terapéuticas. Esta clasificación ha sido considerada bastante adecuada durante más de 20 años y por lo tanto la más utilizada internacionalmente. No obstante, un número cre-

ciente de publicaciones señalaron el hecho de la sorprendentemente baja seguridad diagnóstica, tanto en material cito como histológico, en la parte menos severa del espectro. Se sugirió, por lo tanto, que este sistema de gradación debía ser modificado y sustituido por un sistema binario que segregara los procesos con atíпия celular muy discreta de aquellos con atíпия franca.

### LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA (ALTO-BAJO GRADO)

Las razones anteriormente expuestas, junto con los avances en el conocimiento de la carcinogénesis cervical y en el diagnóstico citológico, motivaron una reunión de representantes de organismos internacionales, científicos y profesionales, en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos en Bethesda (Maryland). Fruto de dicha reunión fue un nuevo sistema de nomenclatura para informes citológicos ginecológicos (Sistema o Clasificación de Bethesda), en el que se unificaron criterios y se adoptaron recomendaciones que la experiencia general acumulada aconsejaban. La parte fundamental de esta nueva clasificación fue la elaboración de un sistema binario para catalogar las anomalías

celulares preneoplásicas en el extendido citológico, denominándolas **lesiones intraepiteliales escamosas de alto o bajo grado (L.I.P.-S.I.L.)**. El término «alto grado» incluye el CIN 2 y CIN 3 de la clasificación de Richardt, y el término «bajo grado» el CIN 1 y las alteraciones celulares producidas por papilomavirus (PVH). Esta clasificación fue difundida en 1988 (11,12), mínimamente modificada en 1991 (13,14), y actualizada recientemente en 2001(15).

Es preciso comentar aquí que el sistema Bethesda, aunque universalmente conocido y ampliamente utilizado, no ha sido adoptado en todos los países. Así, en Inglaterra, se sigue utilizando la nomenclatura «B.S.C.C.»; en los países de habla alemana, el «sistema Munich»; en Australia, una modificación del propio sistema Bethesda. Etc. La Sociedad Española de Citología (SEC), consciente de la necesidad de unificar criterios y considerando que son más las ventajas que aporta que los inconvenientes que

suscita, adoptó esta clasificación como su nomenclatura oficial aconsejando su utilización a todos sus miembros.

Aparte de los datos de identificación y de localización de la toma, la clasificación de Bethesda en su versión de 2001 tiene los siguientes apartados por lo que respecta a las lesiones cervicales (15):

**Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad** (*Se utiliza esta categoría cuando no hay evidencia de neoplasia, independientemente de si se observan, o no, microorganismos u otros hallazgos no neoplásicos*).

### Anomalías celulares epiteliales

#### \* EN CÉLULAS ESCAMOSAS

- *Células escamosas atípicas (ASC)*
  - de significado indeterminado (ASC-US)
  - no puede excluirse H-SIL (ASC-H)
- *Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL)*, comprendiendo:
  - displasia leve/CIN 1
  - PVH
- *Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL)*, comprendiendo:
  - displasia moderada, severa y CIS/CIN 2 y 3
  - con características sugestivas de invasión (*si se sospecha invasión*)
- *Carcinoma epidermoide*

#### \* EN CÉLULAS GLANDULARES

- > *Células glandulares atípicas (AGC)*
  - endocervicales (*NOS o especificar en comentarios*)
  - endometriales (*NOS o especificar en comentarios*)
  - glandulares (*NOS o especificar en comentarios*)
- *Células atípicas, sugestivas de neoplasia*
  - endocervicales
  - glandulares
- *Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)*
- *Adenocarcinoma*
  - endocervical
  - endometrial
  - extrauterino
  - no específico (*NOS*)

#### \* OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS (*especificar*)

Como se observa en la clasificación, el apartado «lesión de alto grado» incluye el término de displasia moderada (CIN 2) y los de displasia severa y carcinoma in situ (CIN 3), recogiendo-se, de esta forma, la premisa básica sugerida para simplificar el sistema de tres grados propuesto por Richardt. Por otra parte, en el apartado «lesión de bajo grado» se incluye la displasia leve (CIN1) y los cambios celulares asociados a infección por PVH, existiendo sólidos argumentos a favor de esta agrupación ya que ambas lesiones presentan la misma tasa de progresión y regresión y, también en ambas, los tipos de PVH aislados son similares. Estos resultados son lógicos ya que la mayoría de las lesiones de bajo grado, especialmente en mujeres jóvenes, representan una infección por PVH autolimitada.

El término «lesión» en lugar de «neoplasia», aunque etimológicamente es poco específico (significa «cualquier daño»), es utilizado para resaltar el potencial biológico incierto del proceso.

Otra de las aportaciones importantes del sistema Bethesda es el concepto de «atíпия escamosa» que en la reciente modificación de 2001 incluye los dos apartados siguientes:

#### **Atíпия escamosa de significado indeterminado (ASC-US)**

ASC-US son las siglas de «*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*» ó células escamosas atípicas de significado indeterminado o incierto. El término fue introducido para intentar acotar con más precisión la «zona gris» entre los cambios celulares benignos y la lesión intraepitelial, por lo que la catalogación de un proceso como ASCUS se realiza por exclusión. Es decir: los cambios observados pueden deberse a un proceso benigno, pero intenso, o a una lesión potencialmente grave; por lo tanto, y debido a que no pueden ser inequívocamente clasificados, son interpretados como de significado indeterminado o incierto. Desde el punto de vista morfológico, estos cambios deben ser más acusados que los de un proceso reactivo pero, bien cuantitativamente o cualitativamente, insuficientes para clasificarlos con seguridad como SIL. Como se puede deducir de la definición,

esta categoría no es reproducible y algunos autores piensan que es una invención norteamericana como parte de una práctica citológica a la defensiva para evitar, en la medida de lo posible, falsos negativos que puedan conllevar acciones legales. No obstante, se ha comprobado que un 10/20% de casos de ASCUS corresponden realmente a una lesión intraepitelial, incluso de alto grado, que no se ha puesto en evidencia en el extendido citológico, por lo que eliminar el término no parece prudente. Todos estos datos han sido contemplados en la versión 2001 de Bethesda en la que el término ASCUS pasa a ser definido como «alteraciones citológicas sugestivas de una LIP pero cuantitativamente y/o cualitativamente insuficientes para una interpretación definitiva». Es decir, se elimina el ASCUS- probablemente reactivo, reservándose el término únicamente para cuando exista sospecha de lesión intraepitelial. Como consecuencia, no debe malograrse el interés práctico del mismo siendo exageradamente utilizado. Como guía de frecuencia, se recomienda que no debería exceder en 2-3 veces la tasa de SIL de un laboratorio determinado (16).

### ***Atipia escamosa. No puede excluirse H-SIL (ASC-H)***

Este término sustituye al previo «ASCUS- posible SIL». En él se recogen aquellos casos en los que las alteraciones celulares son bastante acusadas pero, bien por las características de la extensión (inflamación, hemorragia, etc.) o bien por la escasez de estas células, no pueden considerarse totalmente conclusivas.

Como se comprueba también en el apartado de «anomalías celulares epiteliales», el término «AGUS» (células glandulares atípicas de significado indeterminado) de la versión anterior, ha sido sustituido en la de 2001 por el de «*células glandulares atípicas*» solamente, con ello desaparece esta sigla de sonido gutural no demasiado eufónico, lo cual es un motivo de satisfacción, evitándose su confusión con ASCUS

Por último, es preciso comentar que aparte de la elaboración de este sistema de nomenclatura, la opinión unánime de los expertos reunidos en

Bethesda fue indicar que **el informe citológico es un acto médico cuyo responsable final es el especialista citopatólogo.**

En esta evolución histórica de las clasificaciones podemos comprobar la tendencia marcadamente reduccionista y simplificatoria de las mismas, ya que de los cuatro grados de la primera se ha llegado a las dos categorías del Sistema Bethesda pasando por los tres grados de Richardt, con una duración media de unos 20 años para cada una de ellas (ver cuadro). También podemos intuir que la tercera modificación de dicho Sistema Bethesda no va a ser probablemente la última, abriéndonos el camino a la especulación sobre su evolución en el futuro.

Como es sabido, las lesiones intraepiteliales son clasificadas como de «alto o bajo grado» atendiendo al potencial relativo de las mismas para desarrollar una lesión infiltrante. En dos recientes trabajos publicados en esta Revista en los que se utiliza material biopsico de dos regiones distintas de nuestro País, Ciudad Real y Madrid (17,18), se comprueba que los tipos de PVH mas frecuentemente implicados en todo tipo de lesiones cervicales, tanto de alto como de bajo grado, son los denominados de alto riesgo oncogénico, por lo que sugeríamos la conveniencia de incluir la tipificación de PVH a los estudios de rutina (18). Esto estaría especialmente indicado en lesiones de potencial evolutivo incierto como pueden ser las de bajo grado y las etiquetadas como «ASCUS». Por lo tanto y volviendo a la evolución histórica de las Clasificaciones, no sería descabellado pensar que en el futuro estas puedan ser de tipo mixto o «morfológico-molecular» especificándose, junto al grado de la lesión, el tipo de PVH implicado en ella, la carga viral e, idealmente, la presencia de ARNm de los genes E6 y E7 y/o de las oncoproteínas virales, inhibidoras de los genes celulares P53 y Rb, expresadas por ellos. La presencia de uno y otras indicarían que la maquinaria oncogénica ya se ha puesto en marcha. De esta forma, aunque existan otros factores no objetivables en el material cito-histológico (sobreinfecciones, estado inmunitario de la paciente, cocarcinógenos...) que pueden influir en su evolución, se podría acotar con mas precisión el riesgo potencial de una lesión determinada.

**CUADRO COMPARATIVO DE CLASIFICACIONES**

DISPLASIA/CIS Años 49-69	¿HPV?	DISPLASIA LEVE	DISPLASIA MODERADA	DISPLASIA GRAVE	CIS
CIN-NIC (Richart) Años 69-89	HPV (1976)	CIN-NIC 1	CIN-NIC 2	CIN-NIC 3	
SIL-LIP (Bethesda) Desde 1989	SIL-LIP BAJO GRADO (L-SIL)		SIL-LIP ALTO GRADO (H-SIL)		

**BIBLIOGRAFÍA**

- Papanicolaou GN. Atlas of Exfoliative Cytology. Cambridge, Mass. The Commonwealth Found by Harvard University Press. 1954.
- Rubin JC. The pathological diagnosis of incipient carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol*, 62: 668. 1910.
- Schottlander J, Kermauner F. Zur Kenntnis des Uteruskarzinoms: monographische Studien über Morphologie Entwicklung, Wachstum, nebst Beiträgen zur Klinik der Erkrankung. Berlin, Verlag von S Karger, 1912.
- Brodere AC. Carcinoma in situ contrasting with benign infiltrating epithelium. *JAMA*, 99: 1670- 1932.
- Lecene P. Les diagnostiques anatomocliniques. Appareil genital de la femme. Paris. Masson. 1932.
- Galvin GA, Te Linde RW. Present day status of non-invasive cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynec*. 57: 15. 1949.
- Reagan JW, Setdeman IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*, 6: 224. 1953.
- Peluffo M. Revoluciones conceptuales en patología cervical. Buenos Aires. Ascune Hnos, 1999.
- Richart RM. A Theory of Cervical Carcinogenesis. *Ostet and Gynec Surv*, 24: 874. 1969
- Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pat-hol Ann*, 8: 301. 1973.
- National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA*, 262: 931. 1989.
- Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Standardization of the surgical report. *Am J Surg Pathol*, 16: 84. 1989.
- Editorial Commitee of Acta Cytol. The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytology Diagnoses. *Acta Cytol*, 37: 115. 1993.
- Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. New York. Springer Verlag, 1994.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, et al. The 2001 Bethesda System. *JAMA*, 287: 2114, 2002.
- Schenk U, Herbert A, Solomon D, y cols. Terminology. IAC Task Force Summary. *Acta Cytol*, 42: 5. 1998.
- Puig AM, Guerra P, Martínez C, Cuesta P, Millana C y Fariña J. Subtipos de virus del papiloma humano y lesiones intraepiteliales e invasoras de cérvix uterino en mujeres de la provincia de Ciudad Real. *Rev Esp Patol*, 34: 311. 2001.
- Lacruz C, Di Martino B y Álvarez E. Incidencia de los diferentes tipos de HPV en las lesiones escamosas de cérvix uterino. *Rev Esp Patol*, (en prensa).

ANUNCIO DE CONVOCATORIAS CIENTÍFICAS

**21 Congreso de la Sociedad Española  
de Anatomía Patológica**

**Madrid, del 29 al 31 de mayo de 2003**

E-mail: [patologia@pgmacline.es](mailto:patologia@pgmacline.es)

Fecha límite para la recepción de Comunicaciones: 15 de marzo de 2003.

**Sede del Congreso:**

AUDITORIUM MADRID HOTEL\*\*\*\*superior  
Centro de Congresos Príncipe Felipe  
Avda. de Aragón, 400 - 28022 Madrid  
Tel.: 91 400 44 00 - Fax: 91 400 44 59  
[www.hotelauditorium.com](http://www.hotelauditorium.com)  
[comercial@hotelauditorium.com](mailto:comercial@hotelauditorium.com)

**Información y reservas:**



**Viajes Austral**

Calle Ibiza, 36. 28009 Madrid  
Tel. 91 409 31 93 - Fax 91 409 41 39  
E-mail: [seap@viajesaustral.com](mailto:seap@viajesaustral.com)

Información sobre Alojamientos: <http://www.viajesaustral.com/>

**Secretaría del Congreso:**

Servicio de Anatomía Patológica - Hospital Universitario Gregorio Marañón  
Calle Dr. Esquerdo, 47. 28007 Madrid  
*Secretario: Dr. Miguel López de la Riva*  
<http://www.pgmacline.es/patologia> E-mail: [patologia@pgmacline.es](mailto:patologia@pgmacline.es)