

Líderes de Opinión en Colposcopia



Sensibilidad y Especificidad de la Colposcopia

Héctor Gabriel Acosta Mesa

*Doctor en Ciencias por la Universidad de Sheffield, Inglaterra.
Maestro en Inteligencia Artificial por la Universidad Veracruzana.
Ingeniero en Sistemas Computacionales por el Instituto Tecnológico de Veracruz.
Profesor-Investigador de tiempo completo de la Facultad de Física e Inteligencia Artificial
de la Universidad Veracruzana. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel I.
heacosta@uv.mx www.uv.mx/heacosta*

El cáncer cervicouterino (CaCu) es una enfermedad previsible y cuando se detecta en etapas iniciales se pueden aplicar tratamientos terapéuticos con un buen pronóstico de sobrevivencia (Eggleston et al., 2007). La detección oportuna incide directamente en la calidad de vida de las mujeres afectadas. Por esta razón, resulta de vital importancia disponer de métodos de diagnóstico de lesiones precursoras de este tipo de cáncer, las cuales pueden tratarse a través de una variedad de métodos (Meyskens y Tully, 2005).

Desde hace varias décadas se han implementado programas para disminuir las tasas de incidencia y mortalidad por CaCu. Sin embargo, esta enfermedad aún constituye un serio problema de salud pública en mujeres de todo el mundo. Particularmente, es un reto en países de América Latina, África y Asia (OMS, 2007). En México se ubica como la segunda causa de muerte por tumores malignos (Palacio-Mejía et al., 2009).

Actualmente se cuenta con diferentes métodos de diagnóstico de CaCu tales como citología cervical convencional o en base líquida, colposcopia, prueba de ADN del Virus del Papiloma Humano (VPH), captura de híbridos y examen histopatológico. Pero la aplicación de los algunos de ellos depende de la capacidad diagnóstica de la prueba, la variabilidad en costo, así como la necesidad de determinada infraestructura, equipamiento y entrenamiento del recurso humano (Cortiñas et al., 2009).

En general, se utiliza como prueba de tamizaje la citología cervical convencional o frotis de

Papanicolaou. En los países desarrollados ha resultado una prueba efectiva y confiable con la que han conseguido disminuir las tasas de incidencia y mortalidad de manera significativa, lo cual no ha sucedido en países de bajos recursos (Schiffman et al., 2005). Sin embargo, la prueba presenta algunas limitaciones, uno de los errores de mayor impacto es la cantidad de casos “falsos negativos” (Van Raad y Bradley, 2004).

Un estudio sobre métodos de tamizaje reportó que la sensibilidad de la prueba citológica varía entre el 37 y el 84% y la especificidad se ha reportado entre el 86 y el 100% (AHCPR, 1999). En México, una investigación reveló que entre el 10 y 54% de las pruebas citológicas realizadas resultan falsos negativos, lo cual representa un problema importante en la capacidad diagnóstica de la prueba (Lazcano-Ponce et al., 1998).

Las evaluaciones realizadas acerca del Programa Nacional para la Detección Oportuna de Cáncer Cervical en México han descrito los problemas de cobertura, baja calidad en la obtención de las muestras y en el análisis de las mismas (Lazcano-Ponce et al., 1996a, 1996b, 2008). Sin embargo, hasta ahora nos se han logrado solucionar los problemas asociados con la accesibilidad a servicios de salud, seguimiento de las pacientes y la implementación de control de calidad en el procesamiento de las muestras (Madrigal et al., 2005).

El desarrollo de técnicas de biología molecular ha representado un importante avance en la investigación

y el diagnóstico clínico de enfermedades como el CaCu. Hasta ahora se conocen más de 100 tipos de VPH y se han categorizado en dos grupos principales: alto y bajo riesgo. Existe evidencia de que la infección persistente por uno o varios tipos de VPH de alto riesgo puede progresar y causar el desarrollo de CaCu. De manera que la identificación del ADN del virus a través de técnicas como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y la captura de híbridos (HC2) es una estrategia que está siendo adoptada en algunos países como herramienta de diagnóstico para prevenir este tipo de cáncer (Puig-Tintoré, 2006).

La prueba de PCR permite conocer el tipo del virus y la prueba de captura de híbridos detecta de manera genérica los tipos de alto y bajo riesgo. La ventaja de estas pruebas es su alta sensibilidad. Sin embargo, las pruebas no aportan información en términos del tipo de lesión y tienen un costo mayor a la citología cervical convencional. Por lo que en países de bajos recursos no es factible utilizarlas como método de tamizaje (Dzul-Rosado et al., 2004).

En este sentido, la prueba de colposcopia adquiere un papel fundamental en el manejo clínico para realizar el diagnóstico de lesiones precursoras de CaCu debido que las pacientes se remiten a este servicio cuando la prueba de citología cervical reporta anormalidades (Jolley, 2004). La colposcopia consiste en la visualización del cérvix mediante el colposcopio y la observación del cambio de tonalidad del epitelio a un color blanquecino después de la aplicación de una solución de ácido acético al 3-5%. Esta reacción se conoce como acetoblanqueamiento. Durante la prueba también se evalúan algunas características del epitelio cervical tales como la arquitectura de los vasos sanguíneos para identificar puntillado, mosaico y vasos anormales (Alonso de Ruiz et al., 2005).

La colposcopia tiene la ventaja de que permite observar si existe la presencia de una zona sospechosa lesión, así como delimitar la extensión y probable severidad de la misma para orientar la obtención de una biopsia. El análisis histopatológico de la muestra establece el diagnóstico final. La utilización de la colposcopia ha reportado valores de sensibilidad entre el 83 y 98% y especificidad que varía entre 48 y 66% (Vlastos et al., 2002; Zamudio-Andrade et al., 2001). Por lo que se ha mencionado que la prueba colposcópica puede reducir la cantidad de falsos negativos de la citología cervical convencional (Pete et al., 1998).

Sin embargo, una de las desventajas de la prueba

colposcópica es la baja especificidad, lo cual genera falsos positivos. De manera que lesiones acetoblancas indicativas de cervicitis crónica o metaplasia escamosa se pueden confundir con lesiones producidas por VPH o una lesión intraepitelial (Ceccini et al., 1997). Es necesario mencionar que la colposcopia es una prueba cualitativa en la cual influye la experiencia del colposcopista. Por ejemplo, para la identificación de una región acetoblanca es difícil determinar el grado máximo de cambio de tonalidad debido a la velocidad de la reacción. Además no existen criterios cuantitativos que asocien el cambio de tonalidad con el grado de la lesión (Anderson et al., 1993).

La subjetividad inherente en la prueba colposcópica ha motivado numerosas investigaciones relacionadas con el desarrollo de métodos de diagnóstico automático. Para ello se ha aprovechado la tecnología existente, la cual ha permitido almacenar imágenes digitales y esto ha posibilitado su análisis mediante algoritmos y programas computacionales (Van Raad y Bradly, 2004).

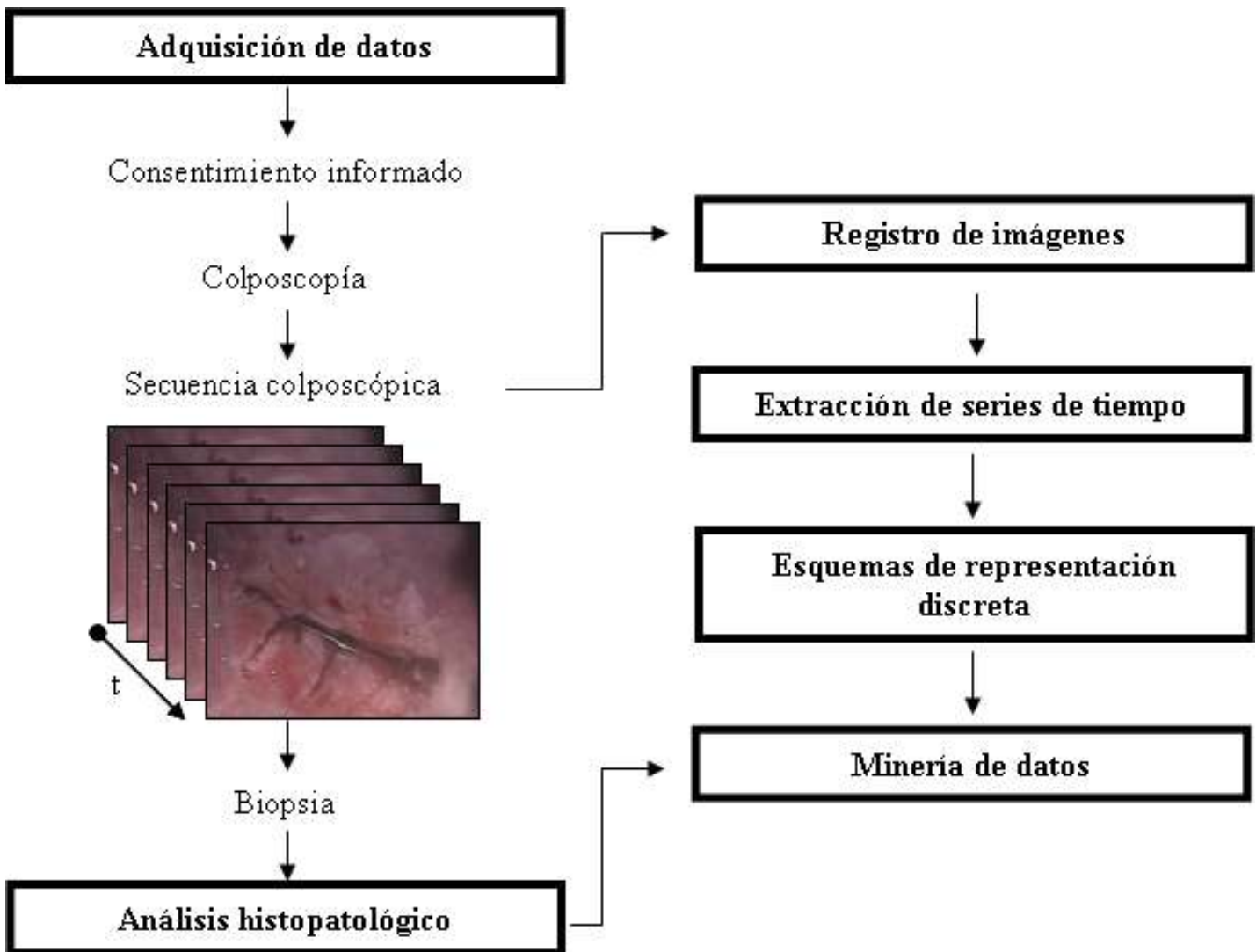
Una de las áreas de investigación mas prometedoras en este respecto es el estudio de la dinámica de la reacción acetoblanca, es decir, la utilización de imágenes colposcópicas digitales para estudiar la velocidad de cambio de la reacción de acetoblanqueamiento desde el punto de vista temporal. En este enfoque, se considera el análisis del conjunto de valores en escala de grises de un pixel a través de una secuencia de imágenes obtenidas durante la prueba de colposcopia para construir una serie de tiempo. La representación temporal de la reacción de acetoblanqueamiento obtenida a partir de imágenes colposcópicas fue propuesta inicialmente por el investigador griego Costas Balas (Balas et al., 1999) y a partir de su trabajo se han realizado varias investigaciones con este enfoque (Pogue et al., 2001; Schmid-Saugeon et al., 2004). Este enfoque ha permitido identificar patrones temporales característicos que se han asociado a ciertos tipos de epitelio cervical, lo cual podría ser utilizado como una medida cuantitativa que ayude a la detección oportuna de lesiones precursoras de CaCu (Acosta-Mesa et al., 2005, 2006, 2007, 2008, 2010).

Aún cuando los resultados en esta área son prometedores, existe mucho trabajo por hacer ya que los trabajos reportados generalmente consideran una cantidad reducida de casos, no se incorporan pacientes con los diferentes tipos de tejido y/o lesiones precursoras de CaCu, no presentan una metodología completa que describa desde el proceso de adquisición de las imágenes hasta el análisis de las mismas por lo en muchos casos no son reproducibles y en algunos

trabajos no se menciona el desempeño del método en términos su sensibilidad y especificidad.

Sin embargo, el estudio de la relación entre los patrones temporales acetoblanqueos y las características del epitelio cervical puede contribuir en la obtención de un mejor entendimiento de la dinámica de la reacción de

acetoblanqueamiento y su asociación con los diferentes tipos de tejido, por lo que constituye la actual directriz de trabajo de nuestro grupo de investigación. La estrategia metodológica a través de la cual consideramos se posibilita la realización de ese estudio incluye seis módulos, los cuales se muestran en la figura 1 y continúan en experimentación.



De acuerdo con la figura 1, el análisis de la secuencia de imágenes colposcópicas obtenidas durante la colposcopia incluye la aplicación de técnicas para registrar o alinear el conjunto de imágenes, extraer las series de tiempo y representarlas en una forma discreta para facilitar su procesamiento computacional. De esta manera, los datos del análisis histopatológico y las series de tiempo discretizadas se utilizan como insumos en un proceso de minería de datos.

Minería de datos es un campo que se enfoca en la exploración y análisis de grandes cantidades de datos por medios semi o automáticos para descubrir patrones significativos, una de las tareas para las que se aplica es la clasificación. Esta clasificación se logra mediante técnicas de aprendizaje automático, las cuales construyen modelos matemáticos a partir de ejemplos. Es decir, se utilizan algunas variables para predecir valores desconocidos o futuros con base en los observados.

El objetivo de estas técnicas es predecir la etiqueta de la clase de una "nueva" observación dado que se extrajo conocimiento de un conjunto de datos de entrenamiento; estos últimos se pueden ver como una base de datos que contiene observaciones (casos) y sus correspondientes etiquetas o clases (por ejemplo, epitelio normal o anormal). Cuando el valor de la clase es una categoría, el proceso se conoce como clasificación. Existen diferentes métodos para realizarlo tales como Naïve Bayes, ID3, k- vecinos cercanos, entre otros. Uno de los más exitosos son las redes neuronales artificiales.

El proceso de comparar las series de tiempo y clasificarlas de acuerdo con una métrica de similitud permite agruparlas de tal manera que las categorías se pueden mapear a una imagen colposcópica. Es decir, este método permite segmentar la imagen con base en las series de tiempo etiquetadas con los diferentes tipos de tejido presentes en el cérvix de la paciente. El potencial desarrollo de una herramienta de este tipo para el ambiente clínico permitirá al colposcopista realizar un mejor muestreo para la obtención de una biopsia, debido a que le ofrece un panorama general del estado del epitelio cervical y además evitará que el resultado de la prueba dependa de un criterio subjetivo.

El proyecto de investigación que estamos desarrollando muestra resultados promisorios y actualmente se está trabajando en la obtención de una mayor cantidad de casos. En este sentido, es necesario destacar que la investigación en torno a métodos de diagnóstico automático para la detección oportuna de lesiones precursoras de CaCu, es un campo multidisciplinario muy dinámico que se mantiene abierto con la intención de aportar herramientas que permitan mejorar la calidad de vida de las mujeres que alrededor del mundo están en riesgo de desarrollar este tipo de enfermedad.

Agradecimientos

El autor agradece al Consejo Nacional de Ciencia y

Tecnología por el apoyo económico brindado para el desarrollo del proyecto bajo el subsidio de investigación: Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SSA/IMSS/ISSSTE-CONACYT (Salud-2008-86566).

Colaboradores del grupo de investigación

Karina Gutiérrez Fragoso. Doctorante en Ciencias Biomédicas. Universidad Veracruzana. Xalapa, Ver.
 Nicandro Cruz Ramírez. Profesor Investigador de la Universidad Veracruzana. Xalapa, Ver.
 Rodolfo Jiménez Hernández. Ginecólogo y Obstetra. Diego Leño # 22, Col. Centro. Xalapa, Ver.
 Antonio Alberto Martínez Virues. Ginecólogo y Obstetra del Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz (CEMEV), Xalapa, Ver.
 Luis Landero López. Unidad de Anatomía Patológica del CEME V, Xalapa, Ver.

Referencias

- Acosta-Mesa, H.G., Zítova B., Ríos-Figueroa H.V., Cruz-Ramírez N., Marín-Hernández A., Hernández-Jiménez R. et al. (2005). Cervical cancer detection using colposcopic images: a temporal approach. In: Sixth Mexican International Conference on Computer Science (ENC'05), 158-64.
- Acosta-Mesa, H.G., Llaguno-Roque J.L., Hernández-Jiménez R. y Cocotle-Ronzón B. E. (2006). Assessing cervical cancer lesion predictability using aceto-white temporal patterns with Bayesian network learning. Avances en la Ciencia de la Computación VII Encuentro Internacional de Computación ENC'06.
- Acosta-Mesa, H.G., Cruz-Ramírez N., Hernández-Jiménez R. y García-López D.A. (2007). Modeling aceto-white temporal patterns to segment colposcopic images. In: Berlin/Heidelberg, editor. Pattern Recognition and Image Analysis: SpringerLink; 548-555.
- Acosta-Mesa, H.G., Hernández-Jiménez R. y Cocotle-Ronzón B. E. (2008). Aceto-white temporal patterns classification using k-NN to identify precancerous cervical lesion in colposcopic images. Journal of Computation and Systems.
- Acosta-Mesa, H.G., Cruz-Ramírez N., Gutiérrez-Fragoso K., Barrientos-Martínez R. y Hernández-Jiménez R. (2010). Assessing the possibility of identifying precancerous cervical lesions using acetowhite temporal patterns in Decision support systems advances, GER Devlin (Ed), ISBN:978-953-307-069-8.
- Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (1999). Evaluation of Cervical Cytology.

Evidence Report/Technology Assessment, No. 5. Rockville, MD.

· Alonso de Ruiz, P., Lazcano Ponce E. C., Hernández Ávila, M. (2005). *Cáncer cervicouterino. Diagnóstico, prevención y control*. 2ª Edición, México.

· Anderson M., Jordan A.M., Sharp F. (1993). *A Text and Atlas of Integrated Colposcopy*. Mosby.

· Balas, C., Themelis G.C., Prokopakis E.P., Orfanudaki I., Koumantakis E. y Helidonis E.S. (1999). In vivo detection and staging of epithelial dysplasias and malignancies based on the quantitative assesment of acetic acid tissue interaction kinetics. *Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 53, 153–157.

· Ceccini, S., Bonardi R., Lossa A., Zapata M., Ciatto S. (1997). Colposcopy as a primary screening test for cervical cancer. *Tumori*, 83, 810–813.

· Cortiñas, P., Ríos K. y Sánchez-Lander J. (2008). Citología cervical como pesquisa: factores para mejorar la sensibilidad. *Gac Méd Caracas*, 116(1), 37–40.

· Dzul-Rosado, K.R., Puerto-Solis M. y González-Losa M.R. (2004). Cáncer cervicouterino: métodos actuales para su detección. *Rev Biomed*, 15, 233–241.

· Eggleston, K.S., Coker A.L., Das I.P., Corday S.T. y Luchock K.J. (2007). Understanding barriers for adherence to follow-up care for abnormal pap tests. *Journal of Women's Health*, 16, 311–329.

· Jolley, S. (2004) Quality in colposcopy. *Nursing Standard*, 18(23), 39–44.

· Lazcano-Ponce, E.C., Nájera-Águilar P., Alonso de Ruiz P., Buiatti E. y Hernández-Ávila M. (1996). Programa de detección oportuna de cáncer cervical en México. I. Diagnóstico situacional. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)*, 42(3), 123–140.

· Lazcano-Ponce, E.C., Buiatti E., Nájera-Aguilar P., Alonso de Ruiz P. y Hernández-Ávila M. (1998). Evaluation model of the Mexican national program for early cervical cancer detection and proposals for a new approach. *Cancer Causes and Control*, 9, 241–251.

· Lazcano-Ponce, E.C., Palacio-Mejía L.S., Allen-Leigh B., Yunes-Díaz E., Alonso P., Schiavon R. y Hernández-Ávila M. (2008) Decreasing Cervical Cancer Mortality in Mexico: Effect of Papanicolaou Coverage, Birthrate, and the Importance of Diagnostic Validity of Cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(10), 2808–2817.

· Madrigal de la Campa, M.A., Lazcano-Ponce E. e Infante-Castañeda C. (2005). Sobreutilización del servicio de colposcopia en México. *Ginecol Obstet Mex*, 73, 637–47.

· Meyskens, F.L. y Tully P. (2005). Principles of cancer prevention. *Seminars in Oncology Nursing*, 21, 229–235.

· Organización Mundial de la Salud (OMS), OPS, Sabin Vaccine Institute, CDC (2008). Investigadores

informan que mejoras en detección y tratamiento, junto con vacunas más asequibles, pueden evitar que las muertes por cáncer de cuello uterino se multipliquen por dos en Latinoamérica y el Caribe. Comunicado de Prensa. México, D. F.

· Palacio-Mejía, L.S., Lazcano-Ponce E.C., Allen-Leigh B. y Hernández-Ávila M. (2009). Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Pública de México. Diferencias en mortalidad por cánceres ginecológicos*, 51(2), 208–219.

· Pete, I., Toth V. y Bosze P. (1998). The value of colposcopy in screening cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*, 19, 120–122.

· Pogue, B.W., Kaufman H.B., Zelenchuk A., Harper W., Burke E.E. y Harper D.M. (2001). Analysis of acetic acid-induced whitening of high-grade squamous intraepithelial lesions. *Journal of Biomedical Optics*, 6(4), 397–403.

· Puig-Tintoré (2006). Utilización del Test de VPH en el cribado primario del cáncer de cérvix. XVIII Congreso de la AEPC-Granada. Sesión I Epidemiología y cribado del cáncer de cuello uterino.

· Salmerón-Castro, J., Lazcano-Ponce E.C. y Hernández-Ávila M. (1996). Programa de detección oportuna de cáncer en instituciones de seguridad social. Una alternativa organizacional. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)*, 42(3), 159–165.

· Schiffman, M. y Castle, P.E. (2005). The Promise of Global Cervical-Cancer Prevention. *The new England Journal of Medicine*, 353(20), 2101–2104.

· Schmid-Saugeon, P., Pitts J.D., Kaufman H.B., Zelenchuk A. y Harper D.M. (2004) Time-resolved imaging of cervical acetowhitening. *DRAFT 2004*, 1–42.

· Van Raad, V. y Bradley A. B. (2004). Emerging technologies, signal processing and statistical methods for screening of cervical cancer in vivo-are they good candidates for cervical screening?

· Vlastos, A.T., Richards-Kortum R., Zuluaga A. y Follen M. (2002). New approaches to cervical cancer screening. *Contemporary Ob/Gyn*, 87–103.

· Zamudio-Andrade, A., Zepeda-Zaragoza J., Rodríguez-Blanco B. y Tenorio-Marañón R. (2001). Evaluación del Papanicolaou y la colposcopia en el diagnóstico de la infección por el virus del papiloma humano. *Rev Fac Med UNAM*, 44(1).

