

## LA CITOLOGIA EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

Dr. ATILIO SILVA (\*)

Aunque la citología se conocía desde fines del siglo pasado, su uso como medio auxiliar útil en el diagnóstico del cáncer fue introducido en 1928 por Papanicolaou (4). Durante una década el método fue olvidado hasta que en 1941 nuevamente Papanicolaou sentó las bases para su utilización práctica (5). A él se deben los principios técnicos, los criterios de diagnóstico y en gran parte su instrumentación en la detección masiva del cáncer (7).

El diagnóstico citológico del cáncer se basa en que las células de los tumores malignos son morfológicamente diferentes de las células normales y consiste en el examen de las células que las neoplasias malignas exfolian espontáneamente, así como de las que no descaman por sí solas y son obtenidas mediante diversos procedimientos como el raspado, la aspiración con aguja, etc.

El desarrollo que ha alcanzado la citología en los últimos años permite afirmar que prácticamente no hay órgano en el cual no pueda hacerse el diagnóstico de neoplasia maligna con una

adecuada correlación cito-histológica. Sin embargo, el citodiagnóstico no establece un diagnóstico definitivo. Sus resultados deben tomarse con espíritu crítico y en base de las posibilidades y limitaciones que tiene el método en los diferentes órganos. La comprobación histológica debe ser siempre el siguiente paso en el diagnóstico del cáncer.

Para obtener resultados satisfactorios los siguientes requisitos son indispensables:

**Primero:** La muestra debe obtenerse del sitio donde se sospecha existe la neoplasia. Así por ejemplo, el examen de células de los fondos de saco de la vagina es de muy escaso valor para el diagnóstico del cáncer de cuello uterino.

**Segundo:** La muestra obtenida, debe contener en lo posible las diferentes células superficiales y profundas de una lesión. En otras palabras la muestra para el diagnóstico citológico debe ser una verdadera "micro-biopsia", obtenida por raspado, escarificación o cepillado. Las células exfoliadas o que descaman espontáneamente pueden no ser sufi-

---

(\*) Jefe del Programa de Control de Cáncer Uterino Lima-Perú.

cientes, pues representan sólo la superficie de la lesión.

#### LA CITOLOGIA EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER ASINTOMATICO

La mayor importancia del citodiagnóstico radica en que posibilita el diagnóstico del cáncer asintomático en órganos accesibles al examen clínico directo. En el momento presente es el único método conocido, que se usa ampliamente para la detección del cáncer de cuello uterino y permite el diagnóstico de esta enfermedad en sus etapas más iniciales, mientras es asintomático, cuando no tiene posibilidad de producir metástasis y cuando es 100% curable. En los órganos no accesibles "al ojo" del examinador, la citología así como los otros métodos de detección no permite un diagnóstico oportuno. Un informe reciente de Estados Unidos señala que usando los sistemas de detección actualmente disponibles: inmunológicos (antígeno carcinoembrionario), bioquímicos (hormonas y metabolitos tumorales), de captación de imagen (rayos X, isótopos radiactivos, ultrasonido, termografía), endoscópicos y citológicos, aproximadamente el 66% de pacientes tienen metástasis muy pequeñas que no son encontradas por los procedimientos corrientes, en el momento en que se hace el diagnóstico de cáncer (1).

La citología es pues el método más seguro, eficaz, fácil de realizar y económico para la detección del cáncer cervical. Estas ventajas han permitido la implementación y desarrollo de programas de control de cáncer uterino, que tienen como primera etapa fundamental el despistaje masivo por el método citológico de Papanicolaou. Se debe igualmente a la citología el concepto

actual de la morfogénesis del cáncer de cuello uterino que ha servido a su vez para una mejor comprensión del cáncer en general. Hasta hace muy pocos años se consideraba que una neoplasia debía ser invasora para ser considerada como maligna. La citología ha permitido comprobar que la invasión no es esencial para el diagnóstico del cáncer y que las neoplasias infiltrantes tienen una etapa inicial "in situ", localizada, no invasora ni metastatizante. Esta etapa que en el cuello uterino es intraepitelial, puede ser fácil, económica y seguramente diagnosticada por la citología, con la ventaja práctica de ser curada en el 100% de casos.

El examen citológico debe ser realizado en toda mujer, sobre todo en la población de alto riesgo de padecer cáncer cérvico-uterino.

Los estudios epidemiológicos y los datos estadísticos derivados de ellos señalan que esta población en "alto riesgo" tiene como denominador común el subdesarrollo. El cáncer de cuello uterino es mucho más frecuente en las mujeres que inician sus relaciones sexuales a temprana edad, tienen promiscuidad sexual, elevado número de hijos y abortos, enfermedades venereas frecuentes y carecen de hábitos higiénicos y atención gineco-obstétrica adecuada. Este grupo de mujeres pertenece a las clases mayoritarias en los países subdesarrollados y debe ser preferentemente examinado.

De otro lado, en cuanto a la edad, los datos obtenidos por el Programa de Control de Cáncer Uterino del Ministerio de Salud sobre más de 200,000 mujeres examinadas por encima de los 15 años, muestra que esta enfermedad empieza en mujeres muy jóvenes, no sien-

do infrecuente sus formas más iniciales, aún por debajo de los 20 años.

#### LA CITOLOGIA EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER SINTOMATICO

En nuestro medio la mayoría de los pacientes son sintomáticos y acuden a la consulta con cáncer avanzado. En esta etapa la citología es de utilidad cuando la biopsia no da una información adecuada o cuando no es posible obtener tejidos para el examen histopatológico. El hallazgo de células tumorales documenta y permite confirmar la presunción clínica. Igualmente útil es la citología para evaluar los resultados del tratamiento y adecuadamente usada, permite determinar la persistencia o la curación de la enfermedad y en éste último caso es un buen indicador si hay recidiva del tumor.

#### CRITERIOS DE DIAGNOSTICO

Los cambios cito-plásmaticos, nucleares y del extendido en general en el carcinoma invasor han sido bien descritos por Papanicolaou y pueden encontrarse en cualquier texto sobre la especialidad (3, 9). En cambio los criterios para el diagnóstico de las diferentes formas de neoplasia intraepitelial y el carmicroinvasor se han desarrollado en los últimos años. Estos criterios son de orden cuantitativo y cualitativo. Como el compromiso del epitelio es progresivamente mayor a medida que la neoplasia es más avanzada, el número de células que descaman de una lesión muy inicial, es relativamente escaso y aumenta a medida que ésta se agrava. De otro lado, las células anormales que comprometen parcialmente el epitelio maduran hacia las capas más superficiales originando células con diferen-

ciación citoplásmatica pero que mantienen todavía la alteración nuclear. Esta alteración nuclear con buena maduración citoplasmática es la que se conoce como discariosis. El término es equívoco y en sentido estricto corresponde a cualquier alteración del núcleo sea benigna o maligna. No obstante, es usado para designar aquellas células con buena diferenciación citoplasmática pero que tiene grados variables de alteración nuclear. La discariosis corresponde a un normal incremento en la cantidad de ADN nuclear. Pero el ADN nuclear también aumenta en la regeneración celular benigna. En estos casos el contenido de ADN nuclear es euploide y el proceso de poliploidización es reversible. En los procesos de multiplicación tumoral ya sea ésta intraepitelial o invasora, ésta multiplicación es aneuploide e irreversible. El punto crítico en el diagnóstico citológico es que este método, en bases puramente morfológicas y en etapas más iniciales de la enfermedad (displasias leve y moderada), no permite establecer si un núcleo aumentado de tamaño es euploide, es decir si corresponde a una célula benigna o a una discariótica, sobre todo cuando la discariosis es leve. En otras palabras, en las formas más iniciales de neoplasia intraepitelial, como las displasias leve y moderada, una forma más segura de saber si la célula discariótica corresponde o no a un proceso tumoral, irreversible sería el análisis microespectrofotométrico a fin de determinar si el contenido de ADN nuclear es o no aneuploide. En la práctica como las lesiones benignas son reversibles, el control seriado de las pacientes después de tratamiento permitirá obtener una citolo-

gía normal si la alternación nuclear correspondía a una célula euploide, en cambio si la célula fue aneuploide, el cuadro citológico será también irreversible. Por lo tanto, no tiene valor diagnóstico un solo examen citológico para determinar si una paciente tiene o no una forma inicial de neoplasia intraepitelial (displasia leve o displasia moderada). En estos casos es necesario consolidar el diagnóstico citológico repitiendo los exámenes en la forma señalado. En la displasia severa y el carcinoma 'in situ', que son formas avanzadas de la neoplasia intraepitelial se obtienen células parabasales discarióticas y células basales poco diferenciadas, isodiamétricas con citoplasma escaso o ausente, con engrosamiento definido de la membrana nuclear y cromocentros prominentes. En estos casos

prácticamente no hay posibilidad de confusión con una lesión regenerativa. Como en esta etapa el cuello uterino puede estar sano, bien epitelizado o con escasa erosión, las láminas son limpias y la diátesis tumoral (presencia de restos citoplasmáticos y nucleares, elementos inflamatorios, hematíes, hemosiderina, etc.), es mínima o está ausente. Esta diátesis tumoral aumenta en el carcinoma microinvasor y al lado de la presencia de células tumorales, poco diferenciadas, semejantes a las del carcinoma 'in situ', que descaman formando a veces sincicios, permiten hacer el diagnóstico de invasión inicial. En el carcinoma invasor la diátesis tumoral es máxima y la población celular está casi íntegramente constituida por células tumorales de diversos tamaños y formas, con escasas células normales.

| NEOPLASIA CERVICAL     | CARACTERES CITOLÓGICOS Y DEL EXTENDIDO  |
|------------------------|---|
| DISPLASIA LEVE         | Células discarióticas de tipo superficial. Diátesis tumoral ausente.  |
| DISPLASIA MODERADA     | Células discarióticas de tipo superficial e <b>intermedio</b> . Pocas células discarióticas parabasales.  |
| DISPLASIA SEVERA       | Células discarióticas de tipo <b>parabasal</b> . Pueden haber células intermedias y superficiales discarióticas. No hay diátesis tumoral.   |
| CARCINOMA "IN SITU"    | Células tumorales de tipo <b>basal</b> que se disponen aisladamente. Pueden haber células discarióticas parabasales, intermedias y superficiales.   |
| CARCINOMA MICROINVASOR | Células tumorales de tipo basal que se disponen en grupos o formando sincicios.<br><b>Diátesis tumoral presente.</b>  |
| CARCINOMA INVASOR      | Células tumorales de tipo basal, parabasal intermedio o superficial, de acuerdo con el grado de diferenciación del carcinoma.<br><b>Citología pleomórfica.</b><br><b>Diátesis tumoral máxima.</b> |

## INFORME CITOLOGICO

Hasta hace unos años la terminología para el informe citológico se basaba en la clasificación usada por Papanicolaou:

---

|           |   |   |
|-----------|---|---|
| CLASE I   | : | Ausencia de células atípicas o anormales.               |
| CLASE II  | : | Citología atípica pero sin evidencia de malignidad.     |
| CLASE III | : | Citología sugestiva, pero no concluyente de malignidad. |
| CLASE IV  | : | Citología fuertemente sugestiva de malignidad.          |
| CLASE V   | : | Citología concluyente de malignidad.                    |

---

Esta clasificación útil en los inicios de la citología exfoliativa tienen en la actualidad solamente un valor histórico.

La citología cervicovaginal permite hacer un diagnóstico con presunción histológica y es esta presunción histológica la que debe contener el informe citológico.

La neoplasia cervical es un proceso continuo que compromete gradualmente el epitelio y luego invade el estroma. En las etapas más iniciales conocidas como displasias, el epitelio cervical está solo parcialmente comprometido. Cuando todo el espesor del epitelio es reemplazado por células tumorales, la enfermedad se llama carcinoma "in situ". En una siguiente etapa, el tumor infiltra microscópicamente el estroma, es el carcinoma microinvasor y finalmente se hace francamente invasor. Desde la etapa de displasia hasta la etapa de carcinoma microinvasor la neoplasia cervical es asintomática y pre-clínica. Su diagnóstico es exclusivamente de orden microscópico. La citología obtenida mediante el raspado de epitelio cervical permite el diagnóstico de estas dife-

rentes etapa de la neoplasia cervical, tanto intraepitelial como invasora y además es un método útil para el diagnóstico de algunas lesiones cervicales no tumorales vg: trichomoniasis, candidiasis, cervicitis herpética, etc., por eso, el informe citológico debe ser lo suficientemente explícito como para permitir un juicio cabal y certero de la condición del cuello uterino y en los casos no concluyentes el citopatólogo debe explicar las dificultades y hacer las indicaciones necesarias para aclarar el diagnóstico en un siguiente examen.

## RESULTADOS OBTENIDOS

Cuando las muestras son representativas y contienen células tanto de la superficie como de la profundidad, del acto y endocérnix, la correlación citohistológica es muy alta sobre todo en las lesiones más avanzadas. El análisis de los primeros exámenes citológicos realizados por el Programa de Control del Cáncer Uterino del Ministerio de Salud, en el período de 1972 - 1974, que tuvieron comprobación histológica mostró los siguientes resultados:

## PROGRAMA DE CONTROL DEL CANCER UTERINO

CENTRO DE CITODIAGNOSTICO

ENERO 1972 — AGOSTO 1974

NUMERO TOTAL DE EXAMENES CITOLOGICOS : 146,000

| Diagnóstico Citológico de Neoplasia |                                  | Diagnóstico Citológico de Neoplasia   |                                |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Intraepitelial Inicial<br>(DL - DM) | : 1,057 (702 x 10 <sup>5</sup> ) | Intraepitelial Avanzada<br>(DS - CIS) | : 401 (274 x 10 <sup>5</sup> ) |
| Diagnósticos Histológicos           | : 334 (32 %)                     | Diagnósticos Histológicos             | : 346 (86.28 %)                |

## RESULTADOS OBTENIDOS

|                                      |                 |                                      |                 |
|--------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|-----------------|
| Control Histológico<br>Confirmatorio | : 152 (45.50 %) | Control Histológico<br>Confirmatorio | : 336 (97.10 %) |
| Control Histológico<br>Superior      | : 149 (44.62 %) | Control Histológico<br>Superior      | : 6 ( 1.78 %)   |
| Control Histológico<br>Negativo      | : 33 (9.88 %)   | Control Histológico<br>Inferior      | : 3 ( 0.89 %)   |
|                                      |                 | Control Histológico<br>Negativo      | : 1 ( 0.23 %)   |

El hecho de que un elevado número de pacientes con citología de displasia leve (DL) y moderada (DM) se haya encontrado histológicamente una lesión superior: displasia severa (DS), carcinoma "in situ" (CIS) o aun carcinoma invasor (CI), se debe a que muchas de estas muestras fueron tomadas "a ciegas", es decir mediante el tacto digital, sin el uso del espéculo, lo cual representa solamente citología exfoliativa y por lo tanto muy superficial. En otros casos aun habiéndose obtenido la muestra por raspado, bajo visión directa del cuello uterino, no se llegó a la unión escamo-columnar y el endocérnix, siendo las muestras únicamente de origen ectocervical. Se debe tener presente que la neoplasia intraepitelial tiene una distribución geográfica en el cuello uterino y se presenta en sus diversos estadíos evolutivos coexistiendo zonas de displasia leve, displasia moderada, dis-

plasia severa, carcinoma "in situ", etc. Esto debe obligar a emplear todos los recursos necesarios para descartar una lesión superior frente a cualquier diagnóstico citológico anormal.

Un porcentaje pequeño de casos con citología anormal tuvo un diagnóstico histológico negativo. Las alteraciones discarióticas que se producen en los extendidos fuertemente atróficos de la post-menopausia y el puerperio, el tratamiento prolongado con anovulatorios, la administración de digital por largo tiempo, el uso de agentes alquilantes, drogas inmuno-supresoras, la deficiencia de ácido fólico, etc., pueden llevar un diagnóstico citológico erróneo de neoplasia cervical. En estos casos la anormalidad citológica es reversible y suprimida la causa la citología se hace normal. Sin embargo, en la mayor parte de veces no se encontró lesión his-

tológica, luego de una citología anormal, debido a defectos en el procedimiento, en el número de cortes o en la orientación de los fragmentos que se obtuvieron en la conización o la histerectomía. Si hay una citología anormal, se deben estudiar meticulosamente los especímenes enviados para exámenes histo-patológicos, a fin de encontrar en ellos la neoplasia de donde provienen las células anormales. Solamente cortes seriados del cuello uterino pueden descubrir neoplasias cervicales focales y pequeñas. Finalmente, en algunos casos el tumor puede estar en el endometrio, en las trompas, los ovarios, los órganos genitales externos, algunos órganos vecinos como son la vejiga y el recto y aún órganos distantes que metastatizan al fondo de saco de Douglas.

En la mayoría de casos la citología atrófica es fácilmente identificable como tal. Sin embargo, ocasionalmente, se presentan cuadros citológicos de interpretación difícil aun para el observador más experimentado, especialmente cuando se encuentra un extendido degenerativo o autolítico no tumoral, que semeja a las células degenerativas que descaman de la superficie necrótica de un carcinoma. En estos casos la administración de estrógenos, siempre que no hay contraindicación por otras razones, produce maduración de las células epiteliales normales, en tanto que hay una aparente "sordera hormonal" de las células tumorales. Después de la prueba de estrógenos, si la paciente tiene un carcinoma se encontrarán células tumorales al lado de abundantes células epiteliales maduras. Si las atípias observadas fueron solo de tipo atrófico, se obtendrá un extendido normal. Se puede elegir cualquier forma

de administración hormonal, como en los siguientes ejemplos:

1. Dietilestilbestrol, 1mg. diario por vía oral, durante 5 días.  
Repetir el examen citológico a los 2 días de terminada la prueba.
2. Estrógenos conjugados (Ayerogen) 1.25 mg tres veces al día por vía oral, durante 5 días. Repetir el examen citológico dos días después de terminado el tratamiento.
3. Dietilestilbestrol, 0.5 mg. diarios, administración local (supositorios vaginales) durante tres días. Repetir la citología dos días después de terminado el tratamiento.
4. Estrógenos de acción prolongada, 20 mg. por vía intramuscular. Repetir el examen citológico al sétimo día de la administración parenteral (2).

La falla de la citología para detectar una neoplasia cervical (casos falsos-negativos) resulta de dos deficiencias: o no se tomó la muestra del sitio adecuado, o las células anormales presentes en el extendido no fueron vistas o fueron mal interpretadas por el citólogo. Ningún control de calidad por muy exigente que sea ha podido evitar esta dificultad, por esta razón, es aconsejable repetir el examen citológico por dos o aun tres veces sucesivas a intervalos cortos, sobre todo en las mujeres en "alto riesgo". Una vez consolidado el diagnóstico negativo, los controles periódicos de estas pacientes pueden hacerse a intervalos muy largos, aun de 4 ó 5 años en vista de la prolongada historia natural de la neoplasia cervical.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) END RESULTS IN CANCER: Report N° 4, DHEW Publication N° (NIH) 73 - 272, 1972.
- 2) KLEEBER, C.M. - WIED, G.L.: The estrogen test: an aid in differential cytodiagnosis. *Acta Cytol.* 18: 482-493, 1974.
- 3) KOSS, L.G.: *Diagnostic*. J.B. Lippincott Co., Philad., 1968.
- 4) PAPANICOLAOU, G.N.: New Cancer Diagnosis. Proceedings of the Third Race Betterment Conference, 1928.
- 5) PAPANICOLAOU, G.N.: - TRAUT, H.F.: The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus *Am. J. Obstet. Gynec.* 42: 193-206, 1941.
- 6) PAPANICOLAOU, G.N.: A new procedure for staining vaginal smears. *Science*, 95, 438-439, 1942.
- 7) PAPANICOLAOU, G.N. - TRAUT, H.F.: *Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear*. The Commonwealth Fund, New York, 1943.
- 8) RICHART, R.M. VALIANT, H.V.: Influence of cell collection technique upon cytological diagnosis. *Cancer* 11: 1474-1478, 1865.
- 9) TAKAHASKI, M.: *Atlas en color de Citología del Cáncer*. Ed. Científico Médica, Barcelona, España, 1973.