

CITOLOGIA DEL CARCINOMA IN SITU DEL CUELLO UTERINO

Dr. PEDRO ALBUJAR B.

El carcinoma in situ del cuello uterino (estadio 0 del carcinoma de cérvix, carcinoma intraepitelial o carcinoma pre-invasivo) no tiene, como regla general, aspectos macroscópicos que permitan el diagnóstico clínico. El cuello uterino puede ser portador de un carcinoma intraepitelial y sin embargo al examen su aspecto puede ser sano y saludable. El descubrimiento del cáncer de cuello uterino en su etapa inicial silenciosa sí es posible mediante la citología exfoliativa.

Si bien la detección de células neoplásicas es de por sí una contribución fundamental en la lucha contra el cáncer, es posible sin embargo ir un poco más allá de la simple detección de las anomalías celulares. Sobre la base del trabajo de notables investigadores se pueden ahora efectuar interpretaciones más significativas en relación al tipo de lesión que se espera encontrar histológicamente en el cérvix. Con experiencia, es posible efectuar interpretaciones más acertadas de los preparados de citología exfoliativa ya que los cambios neoplásicos y no neoplásicos de la mucosa del cuello uterino se reflejan y manifiestan en las células que descaman.

En esta presentación se tienen dos propósitos: 1) Hacer una revisión de los aspectos citológicos del carcinoma in situ y 2) Exponer nuestras propias observaciones del carcinoma intraepitelial.

I. CARACTERISTICAS CITOLOGICAS DEL CARCINOMA IN SITU

1. Cantidad de células exfoliadas

Se ha observado un mayor número de células anormales exfoliadas en los frotises de carcinoma in situ que en los frotises de displasia. Reagan y Hamonic (7) hallaron más de 500 células anormales en los extendidos de carcinoma in situ; sólo en pocos casos de displasia el número de células anormales fue mayor de 500.

Por su parte Okagaki y colaboradores (6) estudiaron 93 casos de anaplasia (displasia) y 60 casos de carcinoma in situ. En cada extendido citológico hicieron el recuento de todas las células anormales y las clasificaron de acuerdo a la capa histológica correspondiente, es decir: basal, parabasal, intermedia y superficial. Ellos observaron que el factor más importante para diferenciación entre displasia y carcinoma in situ fue el % de células basales anormales en relación al total de la pobla-

ción celular de cada frotis. Cuando el recuento diferencial de células anormales reveló 30% o más de células basales anormales, la contraparte histológica correspondió a carcinoma in situ. A la inversa, si el recuento diferencial revelaba 29% o menos de células basales anormales, la lesión histológica del cérvix era displasia.

2. Características celulares

a) Tamaño celular

Reagan y Hamonic (7) observaron que las células del carcinoma in situ tenían un diámetro celular promedio de 20.8 micras, diámetro que era significativamente menor que el diámetro celular promedio de las células epiteliales normales y discarióticas. Estos mismos autores demostraron gráficamente que había una área de superposición de diámetros de células normales, displásicas, y de carcinoma in situ, lo que significaría que la descamación de células anormales no sólo se originan en el carcinoma in situ sino en cambios displásicos que pueden coexistir hasta en un 80% de los casos de carcinoma in situ. En nuestro medio, Campos y Misad (1) registraron un diámetro celular promedio de 20 a 25 micras. Comparativamente, no observaron diferencias significativas que permitiesen distinguir, por el tamaño celular, cáncer in situ de cáncer infiltrante.

b) Configuración celular

En la serie de Reagan (7) el 80.04% de las células del carcinoma in situ la forma predominante de las células fue redonda y oval. Sólo en los extendidos de mujeres post menopáusicas observaron formas celulares anormales que se-

gún ellos podría correlacionarse con el progresivo desarrollo y maduración del proceso neoplásico. En la serie de Campos (1) también se registró un alto porcentaje de formas celulares redonda u oval (85%), sólo hallaron 7.5% de células fibrilares, en renacuajo o formas monstruosas. El predominio de células neoplásicas ovoides reflejaría un persistente aumento de presión dentro de tejidos con alto grado de multiplicación.

3. Características nucleares

a) Tamaño nuclear

En la serie de Reagan (7) el diámetro nuclear promedio de las células neoplásicas del carcinoma in situ fue de 11.67 micras, que es el doble del diámetro nuclear promedio de las células escamosas superficiales. Campos (1) halló un promedio nuclear de 10 a 12 micras en las células neoplásicas del carcinoma intraepitelial predominando los núcleos de tamaño mediano o grande.

b) Relación núcleo citoplasma

En opinión de Reagan (7), más importante que el tamaño nuclear absoluto es la relación entre el área nuclear y el área celular. En el carcinoma in situ el valor promedio hallado fue de $31.96 \pm 6.04\%$, valor que es mayor que el de las células normales, metaplásicas y displásicas. En la serie de Campos (1) la relación núcleo/citoplasma dió los siguientes resultados: hubo predominio del núcleo en el 80.3% de los casos, predominio del citoplasma en el 2.7% e igual relación en el 17.0%. En el carcinoma infiltrante el predominio del núcleo se observó en el 44.5%.

c) Cromatina nuclear

En la serie de Reagan (7) en el 71.57% de los núcleos de células neoplásicas la cromatina se dispuso en forma de grumos gruesos y en el 21.98% estuvo dispersa en forma granular. En las células del cáncer in situ Campos (1) observó que la cromatina estaba distribuida en forma de mallas delgadas con una fina estructura que daba al núcleo un aspecto vesiculoso.

d) Nucleolos

Se observaron nucleolos en el 4.77% de las células del carcinoma in situ en la serie de Reagan (7). Por su parte Campos (1) observó nitidamente nucleolos en número de 1 a 2, a diferencia de los núcleos de células neoplásicas de carcinoma infiltrantes en los que la cromatina formaba una masa compacta en la que no era posible distinguir nucleolos.

e) Multinucleación

En los casos estudiados por Reagan (7) se observó células multinucleadas en el 1.40% de las células del carcinoma in situ. En las observaciones de Campos (1) predominaron las células mononucleadas tanto en el carcinoma in situ como en el invasivo, pero las células multinucleadas fueron más frecuentes en los carcinomas invasivos.

4. Características del Citoplasma

En la serie de Reagan (7) el 87.43% de las células fueron basófilas, el 8.94% fueron acidófilas y en 3.63% la coloración fue indeterminable. En la serie de Campos (1) el 64.9% de las células neoplásicas de cáncer in situ mostraron afinidad tintoreal basófila.

5. Agrupamiento celular

Entre 10,000 células neoplásicas de carcinoma in situ, Reagan (7) observó 72.08% de células aisladas y 27.92% de células neoplásicas que formaban parte de grupos celulares. El agrupamiento fue con más frecuencia de tipo sincicial en el carcinoma in situ.

6. Inflamación

En la serie de Reagan (7) y Spjut (8) se observó inflamación en grado significativo en los frotises de carcinoma in situ. En la serie de Campos (1) llamó la atención la limpieza de los extendidos de carcinoma in situ, la falta de polinucleares, de hematíes y de detritus celulares que fueron más constantes en el cáncer infiltrante.

7. Aspecto general de los extendidos citológicos de carcinoma in situ

En algunas series (1, 7), el cuadro citológico del carcinoma in situ se caracterizó por su limpieza, sin leucocitos, hematíes, ni detritus celulares; las células neoplásicas exhibían isomorfismo y tenían semejanza a las células basales primitivas no diferenciadas.

Para Koss (5) y Donat (2) el carcinoma epidermoide in situ se manifiesta en los extendidos citológicos por una mezcla de células discarióticas y cancerosas. Las células cancerosas son numerosas y generalmente tienden a formar grupos. El número de elementos discarióticos tiende a disminuir a medida que aumenta el grado de anaplasia epitelial. La exfoliación de células parabasales discarióticas es constante en cualesquiera de las variedades de carcinoma in situ. Las células neoplásicas del car-

cinoma in situ se corresponden con las variedades histológicas diferenciada e indiferenciada del carcinoma in situ. Los extendidos generalmente tienen un fondo limpio sin detritus celular ni sangre, a menos que el cérvix haya sido traumatizado. En los casos de carcinoma in situ en pacientes gestantes generalmente se observa extensa citolisis notándose entonces núcleos cancerosos desnudos.

Según Graham (13) cuando en los extendidos se observan un 80% o más de células del "tercer tipo", lo que ocurre en una minoría de casos, el diagnóstico de carcinoma in situ es presumible.

En 47 casos de carcinoma in situ estudiados por Tsakiris (6), el 80 a 90% de los extendidos citológicos mostraron células discarióticas del estrato parabasal o del endocervix. Las células neoplásicas eran pequeñas, con citoplasma generalmente basófilo, y núcleo hiper Cromático como tinta china. Los extendidos eran limpios, generalmente sin elementos inflamatorios.

En la serie de Valenzuela (11) en los extendidos cervicales de carcinoma in situ se observó células con características uniformes, sin forma definida, por lo general alargadas, de diferentes tamaños, con citoplasma muy escaso cianófilo y núcleos de diferentes formas y tamaño, hiper Cromáticos con la cromatina dispuesta en gránulos gruesos.

8. El cuadro citológico del carcinoma in situ en mujeres post menopáusicas

Con cierta frecuencia se ha observado discrepancia entre el diagnóstico citológico e histológico de carcinoma in si-

tu particularmente en mujeres post menopáusicas: casos que histológicamente eran carcinoma in situ han sido a veces interpretados como carcinomas invasivos en la citología exfoliativa (7).

Los estudios de los extendidos de carcinoma in situ en mujeres post menopáusicas han puesto de manifiesto el predominio de células neoplásicas diferenciadas queratinizantes (3, 10) lo que guardaba concordancia con modelos histológicos de carcinoma in situ bien diferenciados. El cuadro citológico del carcinoma in situ puede pues confundirse con el de un carcinoma invasivo. Esto pone de relieve la importancia de conocer la edad de la paciente cuando se evalúan extendidos citológicos cervico vaginales.

Como fenómenos asociados se ha observado que los extendidos citológicos de mujeres post menopáusicas tienen un aspecto "sucio" (3, 7). Este aspecto sucio se debe probablemente a la retención de secreciones y de células exfoliativas normales y carcinomatosas que se autolisan. En la serie de Tweendale (10) se observó sangre en los extendidos de mujeres jóvenes y de mujeres post menopáusicas con carcinoma in situ; el sangrado podría explicarse por procesos de tipo inflamatorio pero con más probabilidad se debería a trauma de capilares contenidos dentro del carcinoma, capilares que pueden llegar hasta la superficie luminal del epitelio.

II. OBSERVACIONES CITOLOGICAS DEL CARCINOMA IN SITU EN TRUJILLO

Con el propósito de conocer las características morfológicas de los extendidos de citología exfoliativa, que nos per-

mitan anticipar el diagnóstico histológico de carcinoma in situ, se ha estudiado una serie de 22 casos. Las observaciones citológicas han sido correlacionadas con observaciones histopatológicas con el fin de demostrar el origen y significado de los cambios celulares.

MATERIAL Y METODOS

En el Departamento de Patología del Hospital Belén de la ciudad de Trujillo, se han registrado 108 casos de carcinoma in situ de cuello uterino, entre Enero de 1960 y Junio de 1974. El presente estudio se ha efectuado con los frotises citológicos cervicales y preparados histológicos de 22 casos confirmados en el cono cervical o en la pieza operatoria de una histerectomía.

El procedimiento que hemos seguido consistió en identificar 100 células anormales por frotis, considerándose como anormales a las células epiteliales que exhibían cambios discarióticos y anaplásicos. En 6 casos, debido a la poca celularidad de los extendidos, el recuento fue menor de 100. El examen microscópico de los extendidos citológicos se efectuó en planos verticales paralelos y diferentes. Se tuvo cuidado de descartar elementos celulares superpuestos y degenerados. En total se estudiaron 2,055 células anormales de las cuales el 63% fueron células cancerosas y el 37% fueron células discarióticas. En este estudio se determinó la distribución porcentual de células neoplásicas y el predominio del tipo celular maligno por caso. Las células neoplásicas y los aspectos histomorfológicos del carcinoma in situ fueron clasificados de acuerdo a los criterios sugere-

dos por Koss. Las células neoplásicas fueron clasificadas en dos tipos: indiferenciadas (Fig. 1) y diferenciadas (Fig. 3). Las células diferenciadas se subdividieron en las variedades queratinizante, en renacuajo y fibrilares.

Las células discarióticas fueron asignadas a la capa de origen y se las clasificó en superficiales, intermedias y parabasales. Siguiendo a Koss (5) hemos

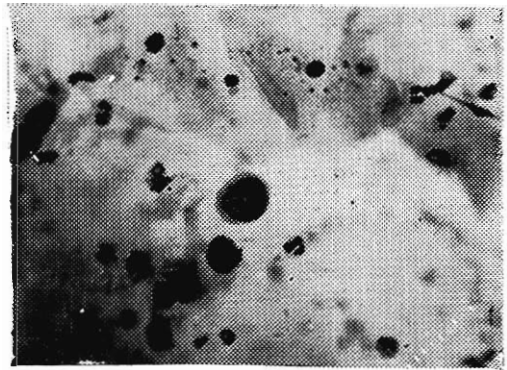


Fig. 1.—Célula neoplásica del tipo indiferenciada. El núcleo ocupa casi la totalidad del área celular dejando al citoplasma (basófilo) reducido a un delgado halo. (Papanicolaou x 45).

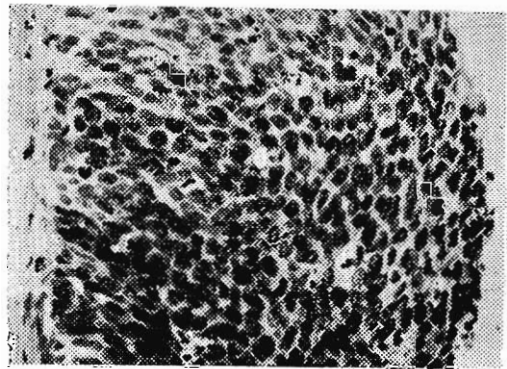


Fig. 2.—Carcinoma in situ del tipo no queratinizante. Todo el espesor del epitelio está reemplazado por células anaplásicas sin tendencia a la maduración. (H.E. x 25).

preferido la denominación de célula discariótica a las células provenientes de procesos de displasia epitelial.

El carcinoma in situ fue clasificado histológicamente en un tipo queratinizante (Fig. 4) y otro no queratinizante o anaplásico (Fig. 2). En cada caso se documentó además la presencia de displasia. Entre varios grados de displasia en un mismo caso se registró el mayor grado observado.

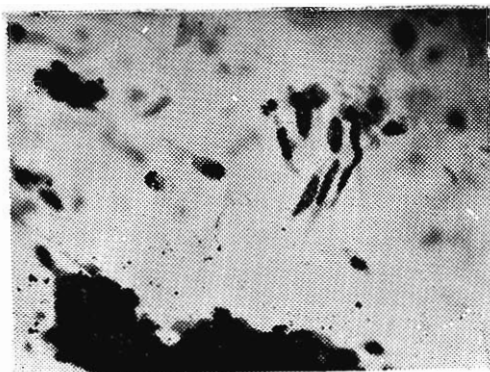


Fig. 3.— Células neoplásicas del tipo diferenciado. Los núcleos son marcadamente hiper Cromáticos e irregulares; el citoplasma (anaranjado) es denso. Algunas células son fibrilares. Se observa un apretado agrupamiento de células neoplásicas. (Papanicolaou x 45).

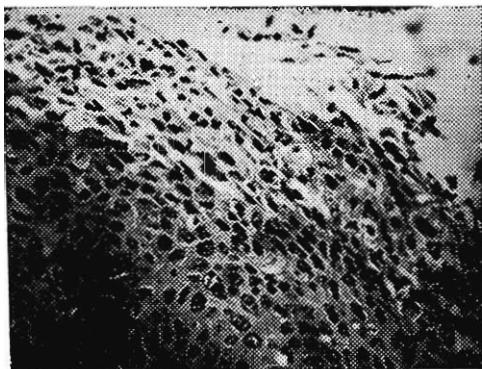


Fig. 4.— Carcinoma in situ queratinizante. Las células más superficiales son similares a las del correspondiente extendido citológico. (H.E. x 25).

Los preparados citológicos fueron coloreados por el método de Papanicolaou y las secciones histológicas con la técnica usual de hematoxilina-eosina.

RESULTADOS

1. Tipo de células neoplásicas (Tabla 1)

Entre 1282 células neoplásicas, el 60% fueron células de tipo indiferenciado y el 40% de tipo diferenciado. En 13 casos las células neoplásicas indiferenciadas representaron más del 50% del total de células neoplásicas; en este grupo hubieron 6 casos con más del 90% de células indiferenciadas.

TABLA N° 1

TIPOS DE CELULAS NEOPLASICAS EN 22 CASOS DE CARCINOMA IN SITU (1282 células)

	N° de células	Percent.
TIPO INDIFERENCIADO	774	60
TIPO DIFERENCIADO	508	40
Variedad		
queratinizante	96.6%	
en renacuajo	1.9%	
fibrilar	1.5%	

Dentro del grupo de 508 células diferenciadas se observó 96.6% de células queratinizantes, 1.9% de células en renacuajo y 1.5% de células fibrilares.

2. Tipo de células discarióticas

Entre 773 células discarióticas el 28% fueron de tipo superficial, el 41% de tipo intermedio y el 31% de tipo parabasal.

3. Relación entre células neoplásicas y discarióticas

En 15 casos de carcinoma in situ las células neoplásicas constituyeron más del 50% de células epiteliales anormales,

con variaciones que oscilaron entre 14% y 99%. Las células discarióticas representaron más del 50% de la población de células anormales en 7 casos.

Los tipos predominantes de células discarióticas en 13 casos, con mayoría de células indiferenciadas, se distribuyeron de la siguiente manera: en 4 predominaron las células discarióticas parabasales, en 4 las células intermedias, en una las células superficiales y en 4 no hubo diferencia significativa entre los 3 tipos de células discarióticas.

En 9 extendidos en los que la mayoría de células neoplásicas fueron diferenciadas se observó predominio de células discarióticas superficiales en 5 casos de células intermedias en dos, de células parabasales en uno y no se observó diferencia significativa entre los tres tipos en un caso.

4. Exudado inflamatorio y hemorragia

En todos menos un caso se observó exudado inflamatorio leucocitario. En 11 casos, es decir la mitad de los casos de esta serie se observó sangre en los extendidos.

5. Asociación de carcinoma in situ con displasias (Tabla 2)

La revisión de los preparados histológicos de los 22 casos de carcinoma in situ reveló displasia de algún grado en 20 de ellos. En más de la mitad de los casos la displasia fue de grado severo.

El estudio histológico de los tres tipos de carcinoma puso de manifiesto que en la mayoría, (14 casos), había concomitancia de los tipos queratinizante y no queratinizante; en 5 se observó sólo carcinoma queratinizante y en 3 sólo carcinoma no queratinizante.

TABLA Nº 2

ASOCIACION DE DISPLASIAS A CARCINOMA IN SITU DE CUELLO UTERINO (*)

	Nº de Casos
DISPLASIAS	20
Leve: 1	
moderada: 5	
severa: 14	
CARCINOMA IN SITU	22
No queratinizante + queratinizante: 14	
Queratinizante: 5	
no queratinizante: 3	

(*) 22 casos examinados en material de cono ó histerectomío.

DISCUSION

En la serie que se ha presentado, el cuadro citológico de carcinoma in situ ha mostrado constante asociación de células discarióticas y neoplásicas. Esta observación coincide con las características citológicas del carcinoma in situ señaladas por Koss (5) y Donat (2). En otras series se ha señalado más bien isomorfismo de células indiferenciadas.

Siendo la descamación celular un fiel reflejo de los cambios epiteliales no es de extrañar que histológicamente se haya observado un alto grado de asociación de carcinoma in situ con displasia.

De otro lado, la descamación de células neoplásicas del tipo diferenciado e indiferenciado sugería que el carcinoma in situ no era histológicamente homogéneo. El análisis histológico reveló, en 14 de los 22 casos, concomitancia de carcinoma queratinizante y no queratinizante.

En nuestra serie no se ha observado asociación significativa de algún tipo de célula discariótica con células neoplásicas indiferenciadas. Sí parece haber mayor correlación entre discariosis de células superficiales y descamación de células neoplásicas diferenciadas.

La presencia de células discarióticas intermedias y superficiales indicarían una buena diferenciación de áreas de carcinoma in situ o corresponderían a áreas de displasia adyacentes.

El aspecto "limpio" de los extendidos citológicos de carcinoma in situ, observado en algunas series, ha sido observado sólo en un caso. Los extendidos han mostrado exudado inflamatorio casi constantemente, en concordancia con la alta frecuencia de cervicitis crónica. En la mitad de los casos los extendidos mostraron además evidencia de sangrado.

Estas observaciones coinciden con Graham (4) en el sentido de que es posible diagnosticar citológicamente un carcinoma in situ cuando los extendidos están constituidos exclusiva o predominantemente por células neoplásicas indiferenciadas. Cuando en los extendidos hay predominio de células neoplásicas diferenciadas, es difícil distin-

guir un carcinoma in situ de un carcinoma invasivo por el pleromorfismo de las células cancerosas. Esta dificultad parece ser más evidente en los extendidos citológicos de mujeres postmenopáusicas en las que se ha observado predominio de modelos histológicos queratinizantes (3).

CONCLUSIONES:

1. El cuadro citológico del carcinoma in situ se caracterizó por la exfoliación de células discarióticas y neoplásicas.
2. La exfoliación de células discarióticas se correlacionó con los cambios displásicos del epitelio cervical.
3. La frecuente descamación de células neoplásicas diferenciadas e indiferenciadas se explica por la combinación histológica de áreas de carcinoma in situ queratinizante y no queratinizante.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) CAMPOS, R. DE C., J. MISAD, O.: Diferencias citológicas entre el Cáncer In situ y el Cáncer infiltrante del Cérnix. *Ginecología y Obst.* (Lima) 3: 81-87, 1957.
- 2) DONAT, EVA: Displasia and Carcinoma In situ of the cervix. A cytological and histological correlation. *Canadian J. Med. Tech.* 28: 125-31, 1966.
- 3) GARD, P.D.; FIELDS, MARY J.; NOBLE, EULA J.; y TWEENDALE, D.N.: Comparative cytopathology of squamous carcinoma in situ of the cervix in the Aged. *Acta Cytologica* 13: 27-35, 1969.
- 4) GRAHAM, RUTH M.: Diagnóstico Citológico del Cáncer. Trad. 2ª Ed. inglesa por Juan Díaz Vásquez. Edit. Científico Médico 1966, p. 75.
- 5) KOSS, L.G. y DURFEE, GRACE R.: Diagnostic cytology on its histopathologic bases. J.B. Lippincott. 1961, pp. 81-121.
- 6) OKAGAKI, T.; LERCH, VIRGINIA; YOUNGE, P.A.; MCKAY, D.G. y KEVORKIAN, A.Y.: Diagnosis of anaplasia and carcinoma in situ by differential Counts. *Acta Cytologica.* 6: 343-347, 1967.
- 7) REAGAN, J.W. y HAMONIC, M.J.: The Cellular Pathology in Carcinoma In situ. A cytohistopathological correlation *Cancer* 9: 385-402, 1956.
- 8) SPJUT, H.J. y FECHNER, R.E.: Cytologic Diagnosis of Cervical Dysplasia and Carcinoma In situ. *Clinical Obstetrics Gynec* 10: 785-807, 1967.
- 9) TSAKIRIS-COUTIFARIS, LINA: Cytological Criteria of the Intraepithelial (in situ) Carcinoma of the Uterine Cervix. *Acta Cytologica* 11: 25-27, 1967.
- 10) TWEENDALE D.N.: Cytopathology of Cervical Squamous Carcinoma In situ in Post menopausal Women. *Acta Cytologica* 14: 363-69, 1970.
- 11) VALENZUELA, ELIANA y GUZMAN A.: Correlación Cito-histológica en la displasia y en el Carcinoma Intraepitelial del Cuello Uterino. *Rev. Chilena Obst. Gynec.* 34: 48-52, 1969.