

## DIFERENCIAS CITOLÓGICAS ENTRE EL CÁNCER IN SITU Y EL CÁNCER INFILTRANTE DEL CERVIX (\*)

DR. JORGE CAMPOS R. DE C. y DR. OSCAR MISAD (\*\*)

**E**L progreso alcanzado en el diagnóstico del cáncer del cérvix, durante los últimos 15 años, como consecuencia de la introducción del citodiagnóstico como un método de rutina en el examen ginecológico, ha permitido que los citólogos y patólogos se familiaricen con diversas modificaciones de la estructura del epitelio cervical distintas a las del cáncer infiltrante y acerca de cuyo significado, etiología y pronóstico no se ha logrado hasta el presente un acuerdo unánime de opinión. Tal es el caso de la hiperplasia o metaplasia atípica; diferentes "displasias" provocadas por *Trichomonas*, embarazo, etc. y genuino cáncer intraepitelial. Es por esta razón que constituye un motivo de interés para el citólogo, desde un punto de vista teórico y también práctico, aprender a reconocer en los frotises las características fundamentales de las células exfoliadas en un carcinoma infiltrante, en un cáncer in situ o en una "displasia" cervical carcinomimética, si esto es posible.

En la literatura existen publicados ya algunos estudios exploratorios en este sentido y de ellos se desprende que si bien es posible en la mayor parte de casos adelantar una opinión acerca de si el cáncer cervical es infiltrante o no, fundándose solamente en el examen de los frotises, esto tiene un valor práctico limitado ya que no existe un criterio celular específico que permita realizar objetivamente un diagnóstico citológico diferencial entre cáncer in situ y cáncer infiltrante (1, 2).

El presente trabajo lo hemos realizado con el objeto de conocer si existe algún elemento diagnóstico objetivo que permita distinguir las características morfológicas de la célula neoplásica cuando proviene de un cáncer infiltrante o cuando proviene de un cáncer intraepitelial.

### MATERIAL Y METODO

En este Instituto se ha reunido, durante los últimos 5 años, un grupo de 57 enfermas con cáncer in situ, comprobado por el estudio histológico del cono cervical o de la pieza operatoria de una histerectomía; la mayor parte de estas enfermas tuvieron frotises cervicales. Los primeros 50 casos de esta serie y 12 enfermas con cáncer cervical infiltrante, constituyen el material empleado en el estudio que ahora presentamos.

El procedimiento que hemos seguido, ha consistido en identificar hasta un máximo de 50 células por cada caso y en cada una de ellas describir las características de la célula en conjunto, del núcleo y del citoplasma, de acuer-

---

(\*) Trabajo presentado en el I Congreso Pan-Americano de Citología de Cáncer, abril 25, 1957, Miami.

(\*\*) Del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

do a lo que está señalado en los Cuadros I, II y III. Hemos sido especialmente meticulosos en no seleccionar las células neoplásicas que se estudiaban, para lo cual se comenzaba su búsqueda por uno de los extremos de la lámina, avanzando en forma rectilínea para alcanzar el extremo opuesto y luego volver de nuevo hacia el extremo original, recorriendo un sector diferente, procurando no volver por la zona ya estudiada; sin embargo, en algunos casos hubo que descartar algunas células neoplásicas debido a que no se identificaban con nitidez por hallarse superpuestas a otras células del frotis; igualmente, y esto es válido casi exclusivamente para los casos de cáncer infiltrante, tuvimos que descartar algunas células neoplásicas que mostraban signos degenerativos muy marcados, infiltración polinuclear masiva, etc., que no permitieron efectuar las mediciones nucleares. No en todos los casos pudimos contar 50 células, debido a que algunos frotises tenían pocas células o por las circunstancias arriba mencionadas. El total de células medidas fue de 2.420, de las que 1.900 corresponden a casos de cáncer in situ y 520 a cáncer infiltrante.

Todos los frotises fueron coloreados de acuerdo a la técnica original de Papanicolaou.

Para medir el diámetro celular y nuclear usamos un ocular de 6 x con una escala graduada, calibrado con un objetivo de 30 x.

Además de los datos que figuran en los Cuadros I, II y III, en cada caso describimos las características generales del frotis, tales como celularidad, presencia de hematíes, leucocitos, detritus celulares, parásitos, etc.

#### DIFERENCIAS DE LA CELULA EN CONJUNTO

A) *Forma*.—Las células del cáncer in situ y las del cáncer infiltrante pueden adoptar formas muy diferentes en uno u otro caso y si bien no tienen una forma peculiar o patognomónica para cada uno de ellos, sin embargo, encontramos que en el cáncer intra-epitelial las células casi siempre (85 por ciento) tienen forma redonda o más o menos ovalada. En cambio, el frotis del cáncer infiltrante se caracteriza por su pleomorfismo; al lado de las células de forma redonda u oval se encuentran formas fibrilares, poligonales y aún bizarras, en una proporción semejante para cada una de estas formas. En el cáncer in situ es excepcional (7.5 por ciento) hallar células fibrilares o en racuajo y células monstruosas, de modo que mientras que el frotis del cáncer in situ es monótono el del cáncer infiltrante es pleomórfico. En ningún caso de cáncer in situ hemos hallado grupos de células neoplásicas dispuestas concéntricamente en forma de globos córneos, su hallazgo apoya el diagnóstico de cáncer infiltrante.

B) *Tamaño*.—En ambos casos se pueden encontrar células de diámetro pequeño, mediano o grande, sin que exista una diferencia saltante o predominio de determinado tamaño celular (Cuadro I). Es decir que, el tamaño celular no constituye un criterio que nos permita diferenciar el cáncer in situ del infiltrante.

CUADRO I. DIFERENCIAS EN LA FORMA, TAMAÑO Y LÍMITES DE LAS CELULAS DEL CANCER IN SITU Y DE LAS DEL CANCER INFILTRANTE

		Cáncer In Situ %	Cáncer Infiltrante %
CELULA	FORMA	Redonda	57.5
		Oval	27.6
		Poligonal	7.5
		Rracuajo o f.brilar	3.3
	TAMAÑO	Bizarra	4.2
		Pequeño (Menos de 10 mic.)	13.9
		Mediano (10 a 20 micras)	44.1
	LÍMITES	Grande (Más de 20 micras)	42.0
		Netos	91.1
		Difusos	8.9
		85.1	22.3
		7.5	38.5
			40.1
			24.5
			42.0
			33.5
			64.0
			36.0

C) *Límites.*—En el cáncer in situ las células neoplásicas casi siempre (91.1 por ciento) tienen bordes nítidos, precisos, mientras que en el cáncer infiltrante si bien esta característica celular está presente en el 64 por ciento de los casos, sin embargo, hay una tercera parte de células que tienen sus bordes difusos e irregulares, tal vez debido a procesos degenerativos celulares que se producen como consecuencia de la necrosis y ulceración del tumor cervical (Cuadro I).

#### DIFERENCIAS EN EL NUCLEO

A) *Forma.*—Con la forma del núcleo ocurre un hecho semejante a lo descrito con la forma de la célula; es decir que en los dos tipos de cáncer se puede encontrar núcleos celulares de forma redonda, oval, irregulares o bizarros, de modo que no existe una forma nuclear característica del cáncer in situ, pero se observa que la inmensa mayoría (93 por ciento) de células del cáncer intra-epitelial tienen un núcleo redondo u oval mientras que casi el 40 por ciento de las células del cáncer invasivo tienen núcleos irregulares o bizarros. Luego pues, el hallazgo de células con estas características nucleares nos debe inducir a pensar en cáncer infiltrante y a deja las posibilidades de un cáncer in situ (Cuadro II).

B) *Tamaño.*—No constituye diferencia fundamental entre los dos tipos de cáncer que venimos estudiando. En la forma intra-epitelial predominan los núcleos de tamaño mediano o grande mientras que en el cáncer infiltrante hay mayor variación en el tamaño nuclear; al lado de células con núcleos picnóticos, pequeños, se encuentra otros vesiculosos, de gran tamaño; es decir hay mayor anisocariosis, pero sin que esto sea una característica propia de los cánceres infiltrantes (Cuadro II).

C) *Número*.—En ambas formas de cáncer predominan las células mononucleadas, siendo algo más frecuentes las células multinucleadas en los cánceres invasivos en relación con la mayor anarquía celular que hemos observado en ellos (Cuadro II).

CUADRO II. DIFERENCIAS EN LA MORFOLOGIA NUCLEAR DEL CANCER IN SITU Y DEL CANCER INFILTRANTE DEL CERVIX.

		Cáncer In Situ %	Cáncer Infiltrante %			
NUCLEO	FORMA	Redonda	60.6	92.7	29.5	61.7
		Oval	32.1			
		Irregular	4.4	7.3	21.3	38.3
		Bizarra	2.9			
	TAMAÑO	Pequeño (1 a 5 mics.)	3.5	16.1		
		Mediano (6 a 10 mics.)	43.5	52.3		
		Grande (11 o más)	53.0	31.6		
	NUMERO	Unico	96.8	90.2		
		Dos o Tres	3.0	8.5		
		Más de Tres	0.2	1.2		
	NUCLEOS	No Visible	21.0	67.5		
		Uno o Dos	72.8	27.5		
		Más de Tres	6.2	5.0		
	CROMATINA	Finas Mallas	67.3	23.3		
		Gruesas Mallas	18.8	42.6		
		Compacta	13.8	34.1		
	RELACION NUCLEO/CITOPL.	Pred. de Núcleo	80.3	44.5		
		Pred. de Citopl.	2.7	35.0		
Igual Relación		17.0	20.5			

D) *Nucleolos* y E) *Cromatina*.—El estudio del nucleolo así como el de la cromatina nuclear, constituyen un elemento de juicio de gran importancia para el diagnóstico diferencial de los dos tipos de cáncer que venimos estudiando.

En las células del cáncer in situ la membrana nuclear está engrosada, es visible nítidamente y la cromatina se distribuye en mallas delgadas con una fina estructura que da al núcleo un aspecto vesiculoso; los nucleolos en número de 1 o 2 se perciben con nitidez. En cambio en el cáncer infiltrante predominan los núcleos con cromatina en gruesos grumos o masa compactas que le dan el aspecto de una esfera opaca en la que no es posible identificar membrana nuclear ni nucleolos. Sin embargo, hay cierto número de células (23.3 por ciento) de cánceres infiltrantes que corresponden a formas indiferenciadas, con poca o ninguna tendencia a la maduración córnea, en los que se pueden encontrar células neoplásicas semejantes a las células del cáncer in situ, de modo que las diferencias que hemos señalado constituyen una ten-

dencia más que una característica exclusiva de cada tipo de cáncer (Cuadro II).

F) *Relación núcleo-citoplasmática.*—El citoplasma de la célula del cáncer in situ es generalmente escaso, forma un delgado halo o anillo peri-nuclear y sólo por excepción (2.70 por ciento) predomina sobre el núcleo. En cambio en el cáncer infiltrante la relación núcleo-citoplasmática está a favor de éste en el 35 por ciento de los casos, mantiene igual proporción en el 20.5 por ciento, y el núcleo predomina en el 44.5 por ciento (Cuadro II).

CUADRO III. DIFERENCIAS EN LAS CARACTERISTICAS CITOPLASMATICAS DEL CANCER IN SITU Y DEL CANCER INFILTRANTE DEL CERVIX

		Cáncer In Situ %	Cáncer Infiltrante %	
CITOPLASMA	AFINIDAD TINTOREAL	Acidófila	31.7	50.6
		Basófila	64.9	45.2
		Intermedia	3.4	4.2
	INFILTRACION LEUCOCIT.	Si	2.2	11.0
		No	97.8	89.0
	VACUOLAS	Si	3.2	16.2
		No	96.8	83.8
	GRANULACIONES	Si	0.1	0.5
		No	99.9	99.5

#### DIFERENCIAS EN EL CITOPLASMA

A) *Afinidad tintorial.*—Salvo una mayor tendencia a la acidofilia del citoplasma en el cáncer infiltrante y consecuentemente menor frecuencia en la basofilia del mismo, no se observan diferencias significativas entre los 2 tipos de cáncer.

B) *Infiltración leucocitaria* y C) *Vacuolización, del citoplasma.*—Aquí tampoco se encuentra diferencias sustantivas. La discreta mayor frecuencia de infiltración leucocitaria y de vacuolización citoplasmática pueden explicar porque muchas de las células del cáncer infiltrante que se estudian en los frotises, se encuentran en proceso degenerativo, en lisis, como resultante de la ulceración sobre-agregada, que ocurre en los cánceres infiltrantes, especialmente en las formas avanzadas. En cambio la célula del cáncer in situ es una célula mejor conservada, probablemente con un metabolismo menos alterado como consecuencia de su proximidad con los capilares del corion.

#### ASPECTO GENERAL DEL FROTIS

Los frotises de un cáncer in situ son un tanto diferentes de los del cáncer infiltrante, como Wied (2) ha señalado. Lo que más llama la atención cuando uno examina una lámina de cáncer in situ es la limpieza de la exten-

sión, la falta de polinucleares, de hematíes y de detritus celulares que son constantes en el cáncer infiltrante.

Este hecho, unido a la anisocitosis, anisocariosis y poiquilocitosis que hemos descrito en el frotis del cáncer infiltrante, le confieren un aspecto peculiar que, visto en conjunto, contrasta con el aspecto general del frotis del cáncer in situ, en el que llama la atención la monotonía en la forma de la célula y de su núcleo, la rareza de formas bizarras o en renacuajo, las características de la cromatina y la falta de leucocitos, hematíes y detritus celulares.

Sin embargo, hay casos de cáncer in situ en los que puede encontrarse algunos polinucleares por infección o parasitismo asociados, pero esto no es observación frecuente.

El método de Papanicolaou probablemente encuentra su mejor indicación como instrumento para la selección, despistaje o "filtrado" de pacientes, debiendo quedar el diagnóstico definitivo para el método histológico clásico; sin embargo, cuando se adquiere experiencia en la lectura de frotises cervicales se comprende que es necesario que el citólogo se familiarice con los diversos cuadros morfológicos celulares, tratando en lo posible de establecer una adecuada correlación entre las estructuras histológicas que pueden encontrarse en el cervix y los diversos cuadros citológicos que se observan en los frotises cervicales. Precisamente una hipótesis de trabajo semejante fué la que permitió a Papanicolaou desarrollar su método.

De la descripción de las características morfológicas celulares que hemos hecho se desprende que no es posible diagnosticar con seguridad cáncer in situ por el método de Papanicolaou, pero que el cito-diagnóstico sí permite, en la mayoría de casos, avanzar una posibilidad diagnóstica que deberá ser confirmada por medios histológicos.

Resumiendo, la célula neoplásica que exfolia un cáncer in situ cervical se caracteriza por ser un elemento de tamaño mediano o grande, que generalmente está aislada, con un diámetro promedio de 20 a 25  $\mu$ , con una forma redonda u oval, con bordes nítidos; el citoplasma es generalmente escaso, basófilo, sin vacuolas y sin infiltración leucocitaria. El núcleo es grande, predomina sobre el citoplasma y mide de 10 a 12  $\mu$  de promedio, es de forma vesicular, redondo u oval, con una cromatina dispuesta en finos o gruesos granulos, generalmente con 1 ó 2 nucleolos. El frotis del cáncer in situ se caracteriza, además, por su tendencia al isomorfismo celular y la ausencia de leucocitos, hematíes y detritus celulares que contiene, características que están en correlación con el aspecto histológico del cáncer in situ, en la que destaca, entre otras cosas, el aspecto homogéneo de sus células, la falta de estratificación o maduración de las células superficiales y el parecido que guardan con las células basales primitivas. Es esta precisamente la característica fundamental de las células del frotis del cáncer in situ, la de corresponder a células primitivas no diferenciadas, que semejan a la célula basal; de aquí que el mayor contraste se presenta precisamente con las células exfoliadas por los carcino-

mas escamosos bien diferenciados y explica la confusión con algunos cánceres infiltrantes a células indiferenciadas.

#### SUMARIO

Se ha estudiado 1900 células de frotises de 50 casos de cáncer in situ cervical y de 520 células de frotises de 12 casos de cáncer infiltrante del cervix, todos confirmados histológicamente. Se ha realizado mediciones de cada célula y de su núcleo y se ha descrito las características morfológicas y tintoriales del núcleo y del citoplasma. Se concluye afirmando que si bien no existen células neoplásicas patognomónicas de cáncer in situ, que permitan efectuar ese diagnóstico por medios puramente citológicos, en cambio el frotis del carcinoma intra-epitelial es usualmente muy sugestivo y le permite al citólogo, en la mayoría de los casos, adelantar la posibilidad de tal diagnóstico, el cual deberá ser confirmado histológicamente.

#### SUMMARY

1900 cells of uterine cervix smears from 50 cases of cancer in situ and 520 cells of smears from 12 cases of infiltrating cancer of the cervix, all histologically confirmed, have been studied. Measurements of each cell and its nucleus have been made and the morphologic characteristics of the nucleus and of the cytoplasm have been described. The authors conclude assuring that although there are no pathognomonic neoplastic cells of cancer in situ which permits to make that diagnosis by purely cytologic means, on the other hand the smear of the intraepithelial carcinoma is usually highly suggestive and allows the pathologist, in most cases, to anticipate the possibility of such diagnosis which must be histologically confirmed in every case.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Reagan, James W. and Harmon, Marcel J.: The Cellular Pathology in Carcinoma in Situ. Cancer 1956, 9: 385.
2. Wied, George L.: The Potentialities of the smear Technique for the Differentiation of Noninvasive and Invasive Cervical Carcinoma. Am. J. Obst Gyn. 1956, 71: 793.