

# SYMPOSIUM EN PROGRESOS DE DIAGNOSTICO GINECOLOGICO

## COLPOCITOLOGIA

Dr. JORGE CAMPOS R. DE C. (\*)

La utilidad del citodiagnóstico en la práctica médica, es tema que ya no se discute; abundante literatura acumulada en la cuarta y quinta décadas de este siglo, ha demostrado la exactitud del método y ha probado también que el citodiagnóstico ofrece posibilidades diferentes, según cual sea el territorio del organismo en el cual se lo aplica o el tipo de secreción o exudado que se examina. Todos los autores están de acuerdo que el método logra los mejores resultados cuando se lo aplica al territorio ginecológico.

En el campo ginecológico, dos son los objetivos fundamentales que el citólogo busca: a) el diagnóstico del cáncer; o b) el diagnóstico hormonal. Nosotros sólo nos ocuparemos ahora del primer aspecto.

**Nuevas técnicas en la obtención y remisión de muestras.**— Varios métodos se han propuesto para reemplazar a los ya clásicos procedimientos de obtención de muestras mediante la espátula de Ayre a la pipeta de Papanicolaou.

BRUNSCHWIG (1) ha diseñado un tapón vaginal de algodón prensado envuelto por material no absorbente, salvo por su extremo distal, que permite tomar muestras de secreción vaginal con un mínimo de personal, ya que las propias pacientes se colocan a sí mismas el tapón y luego personal auxiliar hace las extensiones en láminas.

DAVIS (2) ha ideado un procedimiento enteramente diferente; consiste en una pipeta de plástico descartable que contiene una solución preservante de células; la toma de la muestra se efectúa de manera similar a una ducha vaginal y luego se aspira el líquido que regresa a la pipeta, esta es entonces cubierta con una tapa hermética y enviada por correo al laboratorio; esta técnica permite que las mujeres se tomen a sí mismas las muestras, incluso en sus propios hogares. Con ambos procedimientos se obtienen láminas aceptables y se logra una exactitud diagnóstica apreciable, según sus propios autores; sin

---

(\*) Del Departamento de Morfología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

embargo ambos odolecen del defecto que privan a la mujer del beneficio de tener un examen ginecológico que no tiene sustituto.

Evitar que las láminas con los extendidos se sequen, antes de ser coloreadas, constituye uno de los principios del método que es celosamente preservado en todas las técnicas usadas; sin embargo, esto es un obstáculo para el envío de láminas sin colorear, desde lugares apartados, hasta los laboratorios que necesariamente se hallan en centros urbanos de importancia. Para vencer este obstáculo, recientemente se ha puesto en el mercado un dispositivo nebulizador que permite cubrir el extendido, después de fijado, con una fina película de material plástico, que es removida antes de colorear la lámina. Nosotros, desde hace varios años, hemos resuelto el problema del envío de láminas secas por correo, cubriendo los frotis, después de fijados en alcohol-éter, con una solución al 2% de resina sintética Harleco, (la misma que es usada para montar las lominillas) la cual se disuelve en xilol antes de empezar la coloración.

PAPANICOLAOU y BRIDGES (3) en 1957 publicaron un método semejante empleando Diaphane, que es también una resina sintética.

**Diagnóstico de cáncer cervical en etapa evolutiva muy precoz y diagnóstico de cambios epiteliales posibles precursores de cáncer.**— La introducción del citodiagnóstico en los exámenes de rutina de enfermas con procesos ginecológicos y los exámenes citológicos de grandes masas de población supuesto sana, mayor de treinta años, ha permitido descubrir cánceres cervicales en etapa precoz de su desarrollo. Es así como el diagnóstico de cáncer in situ del cérvix, que antes de la era del citodiagnóstico sólo se realizaba en forma casual y casi siempre en piezas operatorias, ha pasado a ser ahora un acontecimiento rutinario para el ginecólogo que trabaja auxiliado por el citólogo.

Pero, gracias a la citología exfoliativa, no sólo diagnosticamos —o somos capaces de diagnosticar— cáncer cervical levemente infiltrante o cáncer in situ, sino que también hemos aprendido a reconocer cuadros histológicos que, agrupados bajo el nombre genérico de displasias, constiuyen un conjunto de alteraciones del epitelio cervical que tienen en común actividad proliferativa anormal y alteraciones en la maduración celular; la real significación de las displasias y su vinculación con el cáncer in situ y con el cáncer infiltrante, es tema de actual investigación pero que desgraciadamente escapa de los linderos que tiene esta exposición.

**Diagnóstico citológico diferencial entre Displasias, Cáncer in situ y Cáncer infiltrante del cuello uterino.**— Hoy acuerdo unánime en que el diagnóstico de cualquiera de estas alteraciones del epitelio cervical es a la postre jurisdicción de la histopatología; sin embargo, el progreso realizado en el campo

de la citología permite, en la mayoría de casos, sugerir o señalar la posibilidad diagnóstica de displasia, de cáncer in situ o de cáncer infiltrante, por procedimientos puramente citológicos.

KOSS (4) pone énfasis especial en que el criterio que debe normar el diagnóstico citológico de las alteraciones del epitelio cervical que discutimos, es que el aspecto general de la lámina es más importante que la anormalidad de determinadas células en particular; dicho esto en otras palabras, no hay células patognomónicas para cada lesión cervical determinada; todo lo contrario, el espectro de las modificaciones celulares es amplio para cada lesión y se superpone parcialmente con los espectros de otras lesiones. Si consideramos en forma de gradiente las diferentes lesiones cervicales —lo cual no quiere decir necesariamente que demos por aceptada la transformación obligada de una lesión en otra, en forma progresiva— en el orden siguiente: **Epitelio normal, Displasia, Cáncer in situ y Cáncer infiltrante**, se encuentra que conforme nos desplazamos a la derecha, las células tienden a ser más pequeñas y los núcleos a ser más grandes; paralelamente hay un aumento progresivo en el número de células con forma anormal (5, 6, 7 y 8).

En resumen, el citopatólogo en la mayor parte de casos, puede diferenciar una displasia, un cáncer in situ o un cáncer infiltrante, pero hay circunstancias en las que, sea porque coexisten dos a tres de estas lesiones en el mismo cuello o por que hay lesiones fronterizas (borderline), el diagnóstico puede ser difícil o incluso erráneo. Es verdad que en la mayoría de casos tiene poca utilidad práctica conocer la predicción que ha hecho el citólogo, ya que, por el sólo hecho que él nos comunica el hallazgo de células anormales y/o neoplásicas, estamos obligadas a tomar biopsias o hacer conización; sin embargo en determinadas circunstancias (gestación, controles en la evolución de una paciente operada, etc.), el informe citológico por sí sólo es extremadamente útil.

**Citología y pronóstico del cáncer del cérvix irradiado.**— A los GRAHAM les cabe, sin lugar a duda, el mérito de haber abierto una polémica, que todavía no ha sido cerrada, sobre la posibilidad de predecir con cierto grado de seguridad la evolución que seguirá determinado caso de cáncer del cérvix tratado por cirugía o por radioterapia.

Es conocido que hay variaciones individuales en la respuesta de pacientes con cáncer cervical del mismo estado clínico y del mismo tipo histológico, tratados en forma idéntica. En 1953, los GRAHAM (9) describieron signos citológicos de radiosensibilidad (RS) que, según estos autores, cuando se encuentran antes del tratamiento en más del diez por ciento de las células epiteliales normales, permiten predecir que ocurrirá una buena respuesta del tumor que se va a irradiar. Al contrario, cuando menos del diez por ciento de las células muestran signos de RS, el pronóstico es sombrío.

En 1947, R. GRAHAM (11) describió cambios citológicos, que cuando están presentes en por lo menos 75 por ciento de las células no tumorales, indican buena respuesta del tejido tumoral a la radioterapia (R.R.).

Numerosos autores han repetido las observaciones de las GRAHAM, con resultados contradictorios (12, 13, 14); ello explica la actitud de escepticismo o duda que predomina en la mayor parte de centros cancerológicos acerca del valor práctico de estos índices; sin embargo, es importante señalar que las observaciones de los GRAHAM tienen el gran mérito de haber puesto de manifiesto que la respuesta del tejido tumoral a las radiaciones es un fenómeno biológico individual, que varía de una persona o otra, y cuya esencia íntima desconocemos por lo que merece estudiarse más profundamente.

DAVIS y col. (15) en 1960 describieron un nuevo procedimiento para conocer el grado de radiosensibilidad del carcinoma cervical. Estos autores encontraron que si se aplica 1500 r, en una sola dosis, en la mucosa del carrillo de una enferma con cáncer cervical que va a ser irradiada y, luego, diariamente durante tres semanas, se toma muestras por escarificación de la mucosa y se investiga el aumento en el área de las células epiteliales y el porcentaje de células multinucleadas; se encuentra correlación entre la radio-respuesta del tumor cervical y el incremento en el área celular y en el número de células epiteliales orales multinucleadas. Dicho esto en otras palabras, las enfermas que respondieron favorablemente a la radioterapia aplicada al tumor uterino, mostraron signos celulares en la mucosa oral que se interpretaron como indicativos de radiosensibilidad. Los autores juzgan que este remarkable paralelismo puede ser explicado por una matriz genética común de los dos epitelio —oral y cervical— y que la "configuración similar de los macromoléculas del ácido deoxiribonucleico de la cromatina de las células normales y de las malignas" puede explicar la respuesta paralela favorable o desfavorable que en un mismo individuo, presentan dos tejidos epiteliales geográficamente alejados entre sí.

Julieto LAGUNA (16) en 1957 señaló la importancia de la persistencia de los cambios citológicos característicos de radio-respuesta. En la serie de la autora, cuando estos cambios desaparecieron dentro de los seis meses siguientes al final del tratamiento, sólo se logró 26 por ciento de curaciones; en cambio, cuando hay persistencia de la radio-respuesta por un período de tiempo mayor de siete meses, se obtuvo 95 por ciento de curaciones. Este nuevo criterio es llamado RP (radio-persistencia). Las observaciones de J. LAGUNA no han merecido toda la atención que merecen habiendo muy pocos comentarios en la literatura. ZIMMER (17) ha encontrado persistencia de los cambios citológicos en el área cervico-vaginal, hasta catorce años después de haber concluido la radioterapia; este autor supone que este cambio morfológico de las

células exfoliadas podría explicarse por una mutación en las células de la capa germinativa y advierte del peligro de confundir estos elementos con células neoplásicas, incurriendo en errores diagnósticos.

Ruth y John GRAHAM (18, 19, 20, 21) han sugerido que una radio respuesta citológica pobre puede mejorarse si se trata al paciente con propionato de testosterona o con alfa-tocoferol y que esta mejora en la respuesta de la citología vaginal implica mejores resultados en el tratamiento del cáncer cervical. Sin embargo, otros autores (22) no han logrado reproducir estos hallazgos.

**Cáncer in situ cérvico-vaginal después de radioterapia.**— KOSS (23) en 1961 publicó siete casos de cáncer in situ situado en el área cérvico-vaginal, en pacientes que habían sido irradiadas por cáncer infiltrante del cuello uterino, varios años antes. El lapso transcurrido entre la radioterapia y el diagnóstico del cáncer in situ varió entre quince meses y 17 años. El autor señala que no es posible en el momento presente, establecer la relación que pudiera existir —si es que existe alguna— entre la radioterapia previa y la aparición del cáncer in situ; una explicación podría ser que el mismo agente cancerígeno que provocó el primer cáncer, es también responsable de la aparición de un nuevo foco tardío, en un área más o menos alejada del primer foco; otra posibilidad sería atribuir a la radioterapia el efecto cancerígeno responsable por el segundo tumor.

En la literatura no hay información acerca de la frecuencia con que sucede el fenómeno descrito por KOSS; la observación de este autor invita a observar mejor la evolución alejada de las enfermas que han recibido con éxito radioterapia por cáncer cervical y a investigar los cambios citológicos e histológicos tardíos que ocurren en la mucosa vaginal y uterina.

**Palabras finales.**— Considero que una revisión sumaria del progreso alcanzado por la citología exfoliativa en el campo ginecológico no puede dejar de mencionar la valiosa contribución que ha significado la fundación de la Academia Internacional de Citología y la publicación de su órgano oficial, el *Acta Cytológica*, que, bajo la dirección de George WIED, constituye actualmente una publicación de obligada consulta para todos los que están interesados en esta disciplina. La organización de la Academia Internacional ha significado el final de la adolescencia de la citología y su ingreso en la edad de la madurez; el próximo Congreso Internacional que se reunirá en París en 1965 significará, sin duda alguna, un acontecimiento de definida trascendencia científica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—BRUNSCHWING, A.— A. Method for Mass Screening for Cytological Detection of Carcinoma of the Cervix Uteri. *Cancer* 1954, 7: 1182.
- 2.—DAVIS, HUGH J.— The Irrigation Smear: Accuracy in Detection of Cervical Cancer. *Acta Cytol.* 1962, 6: 459.
- 3.—PAPANICOLAU, G. N. and BRIDGES, E.L.— Simple Method for Protecting Fresh Smears from Drying and Deterioration during Mailing. *J.A.M.A.* 1957, 164: 1330.
- 4.—KOSS, LEOPOLD G.— Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases, J. B. Lippincott Co. 1961.
- 5.—REAGAN, J.W., SEIDEMANN, I.L. and SARACUSA, Y.— Cellular Morphology of Carcinoma in Situ and Dysplasia or Atypical Hyperplasia of Uterine Cervix. *Cancer* 1953, 6: 224.
- 6.—REAGAN, J.W.—and HAMONIC, M.J.— Cellular Pathology in Carcinoma in Situ; Cytopathological Correlation. *Cancer* 1956, 9: 385.
- 7.—FORAKER, A.G. and REAGAN, J.W.— Nuclear Size and Nuclear: Cytoplasmatic Ratio in Delineation of Atypical Hyperplasia of Uterine Cervix. *Cancer* 1956, 9: 470.
- 8.—FORAKER, A.G. and REAGAN, J.W.— Nuclear Mass and Allied Phenomena in Normal Exocervical Mucosa, Squamous Metaplasia, Atypical Hyperplasia, Intraepithelial Carcinoma and Invasive Squamous Cell Carcinoma of Uterine Cervix. *Cancer* 1959, 12: 894.
- 9.—GRAHAM, R.M. and GRAHAM, J.B.— Cellular Index of Sensitivity to Ionizing Radiation; Sensitization Response. *Cancer* 1953, 6: 215.
- 10.—GRAHAM, H.B., GRAHAM, R.M. and LIU, W.— Prognosis in Cancer of the Uterine Cervix Based on Vaginal Smear Before Treatment. S.R. Sensitization Response. *Surg. Gyn. & Obst.* 1954, 99: 555.
- 11.—GRAHAM, R.M.— The Effect of Radiation on Vaginal Cells in Cervical Carcinoma. *Surg. Gynec. & Obst.* 1947, 84: 153-165, 166-173.
- 12.—KJELLGREN, O.— The Radiation Reaction in the Vaginal Smear and its Prognostic Significance. *Acta Radiol. Suppl.* 1958, 168, 1-170.
- 13.—LAGUNA, J., GRAHAM, J.C., URRUTIA RUIZ, M., GARCIA GARCIA, G. y MUNGIA, M.H.— Importancia de los signos RS (radiosensibilidad) y RR (radiorespuesta) en el tratamiento y pronóstico del carcinoma cervicouterino. *ev. Inst. Nac. Cancerol.* 1958, 1: 331.
- 14.—KAUFMANN, W. and KHAN, B.— Evaluation of Cytology as Aid in Prognosis of Treatment of Cancer of Cervix Uteri. *Am. J. Obst. & Gynec.* 1960, 79: 470.
- 15.—DAVIS, H.J., JONES, H.W. Jr. and DICKSON, R.J. Bioassay of Host Radiosensitivity; Index of Radiocurability applied to Cervical Carcinoma. *Cancer* 1960, 13: 358.
- 16.—LAGUNA, J. Persistencia de los signos citológicos de radiación, RP, como dato pronóstico en el carcinoma cervicouterino tratado por radiaciones. *Rev. Inst. Nac. Cancerol.* 1957, 1: 218.
- 17.—ZIMMER, T.S.: Late Irradiation Changes; Cytological Study of Cervical and Vaginal Smears. *Cancer* 1959, 12: 193-196.
- 18.—GRAHAM, J.B. and GRAHAM R.M.— Pharmacological Modification of Resistance to Radiation: A Preliminary Report. *Proc. Nat. Acad. Sc.* 1949, 35: 102.
- 19.—GRAHAM, J.B., GRAHAM, R.M. and GRAFFEO, A.J.— The Influence of Adrenal Cortical Hormones on Sensitivity of Mice to Ionizing Radiation. *Endocrinology* 1950, 46: 434.
- 20.—GRAHAM, J.B. and GRAHAM, R.M.— Modification of Resistance to Ionizing Radiation by Hormonal Agents. *Cancer* 1950, 3: 709.
- 21.—GRAHAM, J. B. and GRAHAM, R.M.— A Method of Enhancing the Effectiveness of Radiotherapy in Cancer of the Uterine Cervix. *Cancer* 1953, 6: 68.
- 22.—KJELLGREN, OLLE.— Enhanced Radiation Reaction in the Vaginal Smear by Hormonal Agents and Surgical Spaying. *Acta Cytol.* 1962, 6: 455.
- 23.—KOSS, L.G., MELAMED, M.R. and DANIEL, W.W.— In Situ Epidermoid Carcinoma of the Cervix and Vagina Following Radiotherapy for Cervical Cancer. *Cancer* 1961, 14: 353.