

FUNDAMENTOS DE LA CITOLOGIA DIAGNOSTICA EN LA NEOPLASIA CERVICAL PRECLINICA

Servicio de Citopatología y Control de Cáncer. Universidad de Chile.

Dr. ALFREDO DABANCENS OPAZO

Los distintos tejidos que componen el organismo humano han sido clasificados por Bizzozero en perennes, estables y lábiles, de acuerdo al ciclo vital de las células que contienen. Los tejidos perennes están constituidos por células altamente diferenciadas que aparecen durante el crecimiento embrionario y fetal y que en condiciones fisiológicas no se multiplican ni mueren durante toda la vida extrauterina del individuo. Las neuronas del sistema nervioso central son representativas de este tipo de tejido que también han recibido el nombre de poblaciones celulares estáticas, porque la cantidad total de ADN que contienen, permanece constante durante la vida (2).

Los tejidos estables están constituidos por células de vida media muy prolongada por lo que es difícil detectar mitosis en condiciones normales. Sin embargo, estos tejidos mantienen la capacidad de multiplicación celular y presentan fenómenos regenerativos intensos si alguna noxa destruye parte de su población (3). La cantidad total de ADN que estos tejidos contienen aumenta paralelamente con el crecimiento general del organismo y por eso han recibido también el nombre de tejidos en expansión. El hígado es un ejemplo característico de este tipo de tejido.

Otro tipo de tejidos, representado por las mucosas de revestimiento, los órganos hematopoyéticos y otros, presentan en condiciones fisiológicas, un grado considerable de descamación o muerte celular porque sus componentes tienen un ciclo vital relativamente corto. Estos tejidos lábiles han sido llamados también poblaciones celulares en renovación, porque mantienen una actividad mitótica permanente. La morfología del tejido se establece por un equilibrio dinámico entre la destrucción

celular y la producción de nuevos elementos. En estos casos, la síntesis de ADN excede con creces el incremento de masa tisular derivado del crecimiento del organismo.

Las células descamadas de cada uno de estos tejidos de revestimiento tienen una morfología propia que es representativa del tipo y grado de diferenciación tisular alcanzado, como también de los trastornos de diferenciación que puedan presentar. La citología exfoliativa utiliza diversos métodos de recolección de este material y los procesa en forma adecuada para analizar las características morfológicas del núcleo y del citoplasma, permitiendo reconocer la normalidad o las alteraciones patológicas del tejido de origen.

Los estudios sobre dinámica de recambio del ectocervix normal humano basados en los índices de marcación con timidina H³ que fluctúa entre 2 y 4%, (9, 10, 12), sugieren que la vida media de las células del epitelio escamoso cervical varían entre 5 y 10 días de tal modo que 10 a 20% de ellas son exfoliadas y reemplazadas cada 24 horas. Estos son los elementos que aprovecha la citología exfoliativa cervical como material de estudio.

Los tejidos cancerosos descaman células de su superficie con mayor facilidad incluso, que los tejidos normales, debido a ciertas condiciones propias de las neoplasias malignas. Una de ellas se refiere a la menor adhesividad que tienen las células neoplásicas entre sí (6), y por tal razón, la exfoliación espontánea se ve favorecida. La menor vida media de las células cancerosas en relación a las normales (7) es otro factor que facilita la descamación celular. El índice de marcación con timidina H³ varía entre el 50 y 70% en el carcinoma in situ del cuello uterino y se

ha calculado que la vida media de sus células es ligeramente inferior a 12 horas (10). Esto significa que en un foco de carcinoma in situ, el recambio celular puede ser 20 veces más activo que en una mucosa normal y este hecho facilita el reconocimiento citológico de lesiones muy pequeñas.

Al evaluar la capacidad diagnóstica de la citología exfoliativa en los estados iniciales del cáncer de cuello uterino, es necesario considerar diversos factores que influyen de manera importante en el resultado final. Marcada influencia en el resultado final tiene la técnica empleada al tomar la muestra citológica. Este aspecto fue analizado por Richart (11), demostrando que la aspiración de fondo de saco vaginal presenta entre 45 y 63% de falsos negativos; el raspado de la mucosa ectocervical con espátula de Ayre presenta 6 y 28% de falsos negativos y la aspiración del canal endocervical, entre un 4 y 17% de falsos negativos, según se trate de pacientes con carcinoma in situ o displasia, respectivamente. El método combinado de aspiración endocervical y raspado con espátula de Ayre de la unión escamo columnar de la portio vaginalis, presenta sólo 1,8% de falsos negativos (13), permitiendo además una importante economía de tiempo y de material en comparación con otros métodos que utilizan 2 y 3 láminas por paciente (18).

Otro factor de importancia al considerar la capacidad diagnóstica de la citología exfoliativa se refiere a los procedimientos de fijación y tinción de los extendidos. La fijación debe ser suficiente y precoz para evitar fenómenos degenerativos derivados de la desecación (5) y de la heterólisis ocasionadas por los polimorfonucleares sobre las células vecinas. Los defectos de fijación se reflejan en tumefacción celular y alteraciones del núcleo, y se pueden evidenciar en los acúmulos celulares del frotis. Si la fijación no ha sido inmediata,

la porción periférica de estos acúmulos alcanza a desecarse y las células aisladas se ven degeneradas. Si la fijación ha sido insuficiente, la parte central de los conglomerados celulares presenta alteraciones degenerativas, mientras la periferia se conserva bien. Aunque existen diversos métodos de fijación adecuados, resulta conveniente el empleo de un pulverizador en base a alcohol, lo que facilita el transporte e identificación de los extendidos. Se puede emplear para este fin y con buenos resultados, laca para el pelo. (4).

El método de tinción más conveniente para estudios citológicos es la tinción de Papanicolaou, porque es una tinción estable y definitiva con la cual se pueden apreciar nítidamente la estructura nuclear y la textura del citoplasma.

Los fluorocromos así como otros procedimientos de tinción nuclear rápida no permiten apreciar adecuadamente los detalles citológicos y no se puede conservar el extendido para una revisión ulterior.

Otra fuente de falsos negativos está dada por un examen incompleto del material citológico extendido. Para obviar este inconveniente, se recomienda utilizar cubreobjetos de 24 x 50 mm. para cubrir toda la superficie del frotis y examinar metódicamente el 100% de los campos microscópicos con un gran campo de 15 aumentos.

En el terreno de la interpretación diagnóstica, la citología ha tenido una evolución considerable. Las cinco clases de Papanicolaou que reflejaban un grado mayor o menor de seguridad del citólogo, han sido reemplazadas por el diagnóstico de entidades patológicas definidas. El material citológico se considera en la actualidad como una microbiopsia, y si se compara con la cantidad de tejido obtenido por punción biopsia renal o hepática, se puede comprobar que un frotis citológico contiene mayor cantidad de células que estas últimas. Como micro biopsia que es, tiene

limitaciones en su capacidad diagnóstica, y en este sentido los informes citológicos deben considerarse como elementos de orientación diagnóstica que deben ser reforzados por la histopatología antes de cualquier decisión terapéutica.

La revisión permanente de la correlación citohistológica es indispensable para perfeccionar la exactitud diagnóstica del citopatólogo e incrementar su experiencia. Por esta razón, la citología como disciplina, debe tener conexiones expeditas con un servicio de patología.

Para considerar un diagnóstico citológico cervical como erróneo, es indispensable contar con un estudio histopatológico completo del cuello uterino, dado que ha sido demostrado que la biopsia parcial establece diagnósticos insuficientes en cerca del 50% de las neoplasias preclínicas del cuello uterino (1). Sólo un estudio subseriado completo de múltiples bloques radiados de un cono de cuello uterino, puede considerarse como diagnóstico definitivo en la cual se sustente una decisión terapéutica y con el cual se puedan comparar los hallazgos citológicos.

REFERENCIAS

- 1.—Dabancens, A.O.; Prado, R.B.; Salas, O.R.; Guijon, F. B.; y Larraguibel, R. P. - "La biopsia de Cono en el Diagnóstico de la Neoplasia Cérvico Uterina". En preparación.
- 2.—De Robertis, E.D.P., M.D.; Nowinski, W.W., Ph.D.; Saez, F.A., Ph.D. - (1965) *Cell Biology*. 4rd. Ed., pp: 345. W.B. Saunders Co. Philadelphia and London.
- 3.—Fitzgerald, P. - (1970) "Biochemical Mechanisms Involved in Regeneration". *Fed. Proc.* 29: 1429.
- 4.—Freeman, Y.A. - (1969) "Hair Spray as an Inexpensive Acrosol Fixative for Cytodiagnosis" - *Acta Cytol.* 14: 416
- 5.—Frost, Y.K., M.D. - (1969) "Diagnostic Accuracy of Cervical Smears". *Obst. & Gynec. Survey* 24: 893.
- 6.—Loewenstein, W. & Kanno, Y. (1967) "Intercellular Communication and Tissue Growth" *J. Cell. Biol.* 33: 225.
- 7.—Osgood, E.E. (1957) "An Unifying Concept of the Etiology of the Leukemias, Lymphomas and Cancers". *J. Nat. Cancer Inst.* 18: 155.
- 8.—Parker, R.T. (1969 - "The Clinical Problems of Early Cervical Neoplasia". *Obst. & Gynec. Survey* 24: 684.
- 9.—Rashad, A.L., M.D. & Evans, C.A., M.D. (1970) - "Significance of Abnormal Sites of DNA Synthesis in Certain Lesions of the Human Uterine Cervix". *Am. J. Obst. Gynec.*, V. 108: 435.
- 10.—Richart, R.M., M.D. (1963) - "A radioautographic Analysis of Cellular Proliferation in Displasia and Carcinoma in Situ of the Uterine Cervix". *Am. J. Obst. Gynec.*, V. 86: 925.
- 11.—Richart, R.M., M.D. & Vaillant, H.W.; M.D. (1965) - "The influence of Cell Collection Techniques Upon Cytologic Diagnosis". *Cancer* 18: 1474.
- 12.—Schellhas, H.F., M.D. (1969) - "Cell Renewal in the Human Cervix Uteri". *Am. J. Obst. Gynec.*, 104: 617.
- 13.—Wilbanks, G.D.; Ikomi, E.; Prado, R.; Richart, R.M. (1968). "An Evaluation of a One Slide Cervical Cytology Method for the Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia". *Acta Cytol.*, 12: 157.