

# Método del Diagnóstico en Carcinoma In Situ del Cuello Uterino

*Dr. ÓSCAR AUDALES (\*)*

Dr. CRISTÓBAL NUÑEZ

## *INTRODUCCIÓN*

Las razones que nos inducen a presentar este trabajo sobre los métodos existentes para el diagnóstico del Cáncer In Situ del Cuello Uterino son, desde luego, conocidas; sin embargo no está demás mencionarlas nuevamente:

- a) El Cáncer del Cuello Uterino es el más frecuente de todos los cánceres de la mujer en nuestro país. (336 casos solamente de la Clínica Detectora del Cáncer en un período de 3 1/2 años, con 9% In Situ).
- b) Es el tumor maligno más conocido y mejor estudiado en el ser humano.
- c) Que a pesar de su alta frecuencia, se haya localizado en un pequeño órgano.
- d) Que el diagnóstico temprano, en la etapa 0, es curable virtualmente en el cien por ciento de los casos. El invasor cura en el mejor de los casos, el 50% (12).
- e) Que el tumor uterino pasa por una serie de etapas progresivas que comienzan por la Cervicitis Crónica, Metaplasia Epidermoide, Displasia, Carcinoma In Situ e Invasor; lo cual permite detener este fenómeno progresivo en etapas tanto más curables cuanto más temprano sean diagnosticadas.
- f) Porque el In Situ es más frecuente que el invasor, posiblemente el doble, pero solo el 50% llega a invadir (13). Estos argumentos y otros de menor importancia justifican, ampliamente, la necesidad de afinar el diagnóstico de Cáncer Situ por los métodos conocidos.

## *DEFINICIÓN*

Antes de comenzar a analizar los métodos "de diagnóstico, es conveniente hacer una relación sobre lo que entendemos por Carcinoma In Situ y otras lesiones afines a él.

Se define el Cáncer In Situ, como un epitelio epidermoide, morfológicamente maligno, no invasor, que interesa la superficie y / o luz de las glándulas endocervicales (1) (Herting).

---

\* Patólogo de la Clínica Detectora del Cáncer Uterino.

Para Novak (8) (4), el Cáncer In Situ puede definirse como un aspecto microscópico en el que todo el espesor del epitelio estratificado queda substituido por células indiferenciadas anormales, morfológicamente imposibles de distinguir del Cáncer. Entre las denominaciones más comúnmente empleadas, aparte de la de Ca In Situ, están las siguientes: Carcinoma Intraepitelial, Carcinoma Preinvasor y Carcinoma Grado O, lo mismo que Displasia Grado III y Metaplasia Epidermoide maligna; estas dos últimas denominaciones son menos correctas pero muy prácticas, especialmente cuando se pretende ser muy preciso y riguroso en la graduación.

Otras denominaciones como enfermedad de Bowen, Carcinoma Incipiente, son incorrectas y no deben emplearse.

Es interesante mencionar que hay algunas lesiones de tipo precanceroso que han sido descritas bajo diversas denominaciones y que son particularmente interesantes porque pueden confundirse morfológicamente con el carcinoma in situ. Estas lesiones son motivo de frecuente controversia en cuanto a su graduación a causa de que no existe entre los Patólogos uniformidad de nomenclatura y de criterios; empleándose como términos más o menos sinónimos: (9) Metaplasia epidermoide benigna y atípica, hiperplasia de células basales y displasia grados I a II. (Ver tabla Ib). La razón de estas subdivisiones podría parecer excesiva y superflua, sin embargo no lo es, en vista de que estas lesiones son etapas previas al Cáncer o coexistentes con él (14) y pueden ser regresivas espontáneamente o por tratamiento. Eliminando estas etapas, se previene el desarrollo ulterior de posibles cánceres. En este aspecto el cáncer del cuello uterino se convierte en una enfermedad previsible y por lo tanto un problema de salud pública que justifica la existencia de clínicas de detección y prevención del cáncer. Fluhman afirma que no deben morir mujeres por cáncer del cuello uterino, porque debe hacerse diagnóstico temprano en el grado O (14).

Durante el embarazo los cambios de metaplasia epidermoide en el endocervix son más frecuentes (12) y adquieren un aspecto morfológico peculiar, que hacen parecer las lesiones más graves de lo que realmente son. Es por esta razón que se debe ser muy exigente antes de diagnosticar carcinoma in situ, porque frecuentemente algunas semanas después del parto, el aspecto anormal de atipia celular desaparece aunque no de una manera total; persistiendo durante embarazos sucesivos. Por lo tanto debe considerarse la posibilidad de que en cierto número de casos, esta lesión, que nosotros denominamos metaplasia epidermoide atípica del embarazo, se convierta en un carcinoma in situ.

En numerosas publicaciones es frecuente que se incluya dentro del carcinoma in situ algunos casos del microcarcinoma o carcinoma microinvasor, cosa que nosotros creemos inadecuada e incorrecta, no sólo por la propia definición del Ca in situ, sino por la capacidad del microcarcinoma a dar metástasis, en cambio el Ca in situ es incapaz de ésto, porque el epitelio del cervix carece de vasos sanguíneos y linfáticos que puedan ser vía para el transporte del tejido neoplasice a distancia.

Es conveniente recordar los factores etiológicos desencadenantes o coadyuvantes en el cáncer del cuello uterino, porque permiten comprender mejor su patogenia y con ésto, efectuar diagnósticos oportunos y llevar a cabo profilaxis del cáncer; estos factores son. a) trauma del coito; b) acción irritante del esmegma prepucial; c) trauma del parto (multiparidad); d) inflamaciones persistentes (cervicitis). Es de notar que el común denominador de todos estos factores es la existencia de fenómenos de denudación y reepitelización durante largos periodos, es-

pecialmente a nivel del orificio externo del cuello uterino. Es posible que el epitelio adquiriera características neoplásicas a causa de repetidos estímulos de regeneración que conviertan esta capacidad regenerativa en un proceso fuera del control normal del organismo. Entendiendo que es este fenómeno descrito del *primum movens* en la etiología del cáncer, se comprende que las medidas terapéuticas que eviten estos fenómenos, podrán considerarse como profilácticas del cáncer del cuello uterino.

### MÉTODOS DE DIAGNOSTICO A)

#### DIAGNOSTICO MACROSCÓPICO

En el examen físico ninguno de los hallazgos tiene características propias que permitan hacer el diagnóstico de carcinoma in situ. Por lo tanto el diagnóstico de este tumor sólo puede hacerse por los métodos que se analizarán más adelante, tales como: Colposcopia, Citología, Histopatología, etc. Aunque se menciona que el carcinoma in situ puede existir con un cuello aparentemente sano, esto no debe llevarnos a creer que esa es la regla, por el contrario lo que habitualmente sucede es que existe alguna patología que invite a una investigación especial, generalmente un examen colpocitológico o una biopsia. (4). Las lesiones más frecuentemente asociadas al Ca in situ son: erosiones, laceraciones y ulceraciones del cuello uterino (cervicitis), también eversionses de la mucosa endocervical y en el menor de los casos una inspección cercana revela irregularidades en la mucosa, presentándose ésta de aspecto granular (Tabla Ie). En conclusión debe quedar en la mente la impresión de que el carcinoma in situ no es diagnosticable macroscópicamente, por lo cual es necesario, siempre que haya alguna patología del cervix, recurrir de manera rutinaria a otros métodos de diagnóstico más precisos:

##### a) *Prueba de Schiller*

En 1933 Schiller ideó la prueba que lleva su nombre, inicialmente con la intención de hacer diagnóstico de cáncer. La prueba persiste con marcadas limitaciones. Consiste en la aplicación de una solución de yodo (yodo una parte, yoduro de potasio dos partes y agua trescientas partes) al cuello uterino, previa la limpieza del exceso de moco. La base en la cual descansa este método, reside en el hecho de que el epitelio de la portio vaginal, como todos los epitelios epidermoides, contiene gran cantidad de glucógeno en el citoplasma de las células y es conocido que la aplicación de yodo hace virar el color del epitelio donde hay glucógeno, a caoba oscuro. La prueba se considera positiva cuando el tejido no se tiñe de ese color mencionado y negativa en caso contrario (Tabla If). En el cáncer se pensó que siendo el tejido tumoral glucogenolítico, esa carencia de glucógeno daría una prueba de Schiller positiva, que permitiría hacer el diagnóstico de tumor maligno. En la práctica se ha demostrado que hay demasiadas excepciones, a tal grado que algunos autores (Novak) consideran este método de poca utilidad. Entre las principales objeciones que pueden hacerse, se mencionan: a) Que aunque es positiva en el Ca in situ cuando éste está en la portio, en cambio no proporciona utilidad en la mayoría de los casos, cuando el carcinoma in situ se localiza preferentemente en el endocervix. b) Que el epitelio cilíndrico en las erosiones, eversionses y ectropiones, lo mismo que las zonas desnudas de epitelio son Schiller positivas (no se colorean) y es sabido que con mucha frecuencia, sobre todo las zonas de erosión del ectocervix son cubiertas rápidamente por el epitelio cilíndrico y no por el epitelio epidermoide como era de esperarse, porque el epitelio cilíndrico es de más rápida regeneración; estas zonas serán Schiller positivo a pesar de no ser lesiones malignas. Se afirma que el 95% de las lesiones Schiller positivas son benignas, c) Que en nuestro país la mayoría de las mujeres padecen de cervicitis y

por lo tanto la cifra de pruebas positivas es elevadísima, 60% según Clínica Detectora del Cáncer Uterino, d) Que la prueba es negativa en casos de carcinoma epidermoide bien diferenciado.

En conclusión y como única ventaja apreciable, ha quedado la prueba de Schiller para destacar los lugares del cuello uterino donde hay patología y ayudar , en esta forma en la toma de biopsia.

#### b) *Prueba del Azul de Toluidina*

Recientemente (1963) (5), se ha introducido un nuevo método para investigar la patología neoplásica incipiente del cuello uterino. Consiste en el empleo de una solución acuosa al 1% de azul de toluidina, colorante metacromático que se emplea en Histopatología. El método es muy similar a la prueba de Schiller. Se emplea una solución acuosa de ácido acético al 1% con el objeto de eliminar por disolución el moco cervical, una vez que se ha conseguido esto se seca el cuello con algodón, a continuación se aplica la solución de azul de toluidina que se deja actuar durante algunos minutos, quitando con algodón el exceso de colorante; puede aplicarse cuantas veces sea necesario la solución de ácido acético para quitar el exceso de moco que se haya producido. Los resultados de este método son así: el epitelio cilíndrico y las áreas inflamatorias se tiñen de azul-negro, las zonas de displasia color azul real pálido y el carcinoma in situ azul real intenso.

Tiene grandes ventajas, la principal es que permite diferenciar entre lesiones benignas y malignas. Este método es aparentemente más eficaz que la prueba de Schiller en lesiones precancerosas y carcinoma in situ; es de poca utilidad práctica en el carcinoma invasor. Este método es muy reciente y necesita someterse a comprobación, su autor afirma que es seguro.

### B) DIAGNOSTICO MICROSCÓPICO

#### á) *Colpocitología*

Papanicolaou y Traut introdujeron el método en 1941 (14) (11). Hace 20 años el diagnóstico de Ca in situ era hecho incidentalmente después de la histerectomía. En 1946 después de la II guerra mundial (13), se generalizó el uso de la citología; a partir de entonces el diagnóstico incidental cayó a 0. Actualmente casi siempre se hace antes de la intervención (12) (Free Hospital for Women Boston). La razón de esto es que las citologías sospechosas o positivas exigen más biopsias en mujeres asintomáticas. De los métodos empleados es este el principal en la detección (-9) por múltiples razones que se mencionarán brevemente: I) Porque permite la investigación en masa de grandes grupos de mujeres aparentemente sanas. II) Porque es el método que generalmente proporciona la primera pista de la existencia de un carcinoma in situ. III) Porque es barata. IV) El grado de certeza que pueda proporcionar es muy elevado, dependiendo por supuesto de la experiencia y de la acuciosidad del Citólogo. Según algunas estadísticas el Ca in situ se diagnostica en el 80 a 90% de los casos (3) (14). En este sentido es obvio que cuando se hace detección, la cifra de errores estará en función de la rapidez con que se haga este estudio; un Citólogo no debe examinar más de 25 frotis al día (14) y siempre exigirá datos suficientes para interpretar adecuadamente cada frotis (14): edad, fecha última regla embarazo, trastornos menstruales, hiperplasia endometrial radioterapia, etc. De los errores citológicos habituales, los falsos positivos son los menos frecuentes y raramente llegan a ser más del 2%; ese tipo de error es producido por lesiones muy cercanas al carcinoma in situ (hiperplasias), más raramente son lesiones inflamatorias como la

tricomoniasis las que hacen aparecer núcleos hiperactivos y finalmente por contaminación al colorear los frotis en recipientes que contienen células de casos positivos (14). En todo caso un resultado falso positivo implica menos riesgo que un falso negativo, porque los frotis positivos se someten siempre a la comprobación histológica; además algunas de estas lesiones están muy próximas al Ca in situ y su tratamiento es similar. Y aunque el falso-positivo apareciera persistentemente, es menor el daño de sobrestimar una lesión no neoplásica que dejar pasar inadvertida una lesión tumoral. En cuanto a los falsos negativos son mucho más numerosos, con grandes variaciones según los autores; habiendo aquí quien afirma que el porcentaje de falsos negativos puede ser de 30% o más y en el otro extremo quienes afirman que no es superior al 6%. Estas grandes diferencias dependen de factores variables como son: la mayor acuciosidad en la lectura de los frotis, el mayor tiempo dedicado a ellos, mejor entrenamiento del Citólogo, técnica de toma de la muestra, calidad de la tinción, etc. Es precisamente en los falsos negativos en que se debe ser más exigente, porque si estos suceden se pierde una oportunidad que puede ser única. V) Porque el diagnóstico es preciso en cuanto a que determina incluso el tipo histológico del tumor y su grado de diferenciación. VI) El frotis recoge células exfoliadas de la vagina, de la portio, del endocervix, del endometrio y aún de las trompas y en esta forma da información sobre lo que sucede en los epitelios que tapizan estos conductos. En esta forma complementa la información de la biopsia que sólo traduce lo que sucede en el sitio de donde se ha tomado el fragmento. Claro está que esta misma ventaja de informar sobre el estado de grandes superficies epiteliales, es a la vez una desventaja, puesto que no afirma el sitio preciso de la totalización de la lesión. VII) Es fácil de tomar y no necesita equipo especial para ello. VIII) Es un examen que se puede practicar rápidamente; un frotis puede ser reportado dentro de las dos horas en que se ha tomado.

### *Métodos de Toma*

Hay varios métodos para tomar la muestra citológica, los tres más comúnmente empleados son los siguientes: a) Por medio de una pipeta especialmente diseñada (Papanicolaou), a uno de cuyos extremos se encuentra adaptada una perilla para la succión. Tiene las ventajas que proporciona muestra abundante y de que puede usarse indefinidamente con sólo esterilizarla después de cada toma; la desventaja apreciable es que la muestra debe ser de un fondo de saco vaginal, generalmente del fondo de saco posterior, y en estos sitios es frecuente la autólisis celular, b) Por medio de espátula, de las cuales hay una especialmente diseñada por Ayre, este método tiene la gran ventaja de que proporciona muestras excelentes para diagnosticar. Habitualmente se raspa suavemente el ostium externo y la portio. Es posiblemente el método de elección para el diagnóstico de Ca In Situ. G) Finalmente se menciona el método del Hisopo que es el más sencillo y fácil de improvisar, pero que proporciona muestras de inferior calidad a los dos métodos indicados anteriormente.

### *Sitios de la Toma*

Para una mejor y más completa información de lo que sucede en los epitelios del aparato genital femenino, se recomiendan tres sitios distintos de recolección: En el fondo de saco posterior se acumula mayor cantidad de secreción, en la cual se encuentran en suspensión células desprendidas de todos los epitelios genitales; proporciona por lo tanto una información difusa, poco precisa en cuanto a localización. La muestra de la portio que se toma con la espátula proporciona información exclusivamente de lo que sucede en ella; finalmente la muestra tomada del endocervix mediante raspado por rotación, es enguanto, a carcinoma in

situ se refiere, la mejor; en ella abundan las células que permiten hacer el diagnóstico de *in situ*. Cualquiera que sea el método y sitio de la toma, son condiciones básicas para la buena calidad de un frotis que este sea muy delgado y que jamás se deje desecar, porque es imprescindible que se introduzca aún húmedo en el líquido fijador. Si estos dos requisitos no se llenan, el frotis adolecerá de los dos defectos más frecuentes que imposibilitan el diagnóstico: a) Un grosor excesivo que impide el paso de la luz y no permite apreciar el detalle celular, b) Porque cuando un frotis se seca, sus afinidades tintoriales cambian a tal grado, que suelen no tomar los colorantes. Otras recomendaciones básicas son: que no se haya practicado ducha vaginal por lo menos 24 horas antes; no usar lubricante y talco al hacer el examen (9). El extendido mismo se hace frotando suavemente en forma circular con la pipeta, espátula o hisopo sobre la laminilla porta-objetos, que inmediatamente debe ser introducida en el líquido fijador. Este clásicamente ha sido una mezcla a partes iguales de éter y alcohol de 96 grados; sin embargo está demostrado que surte igual efecto el alcohol de 96 grados solo; 45 minutos en el fijador bastan para conseguir una fijación adecuada, después de este tiempo se puede sacar la laminilla y dejar que se seque; el frotis puede permanecer así sin alterarse, durante varios meses.

### *Criterios de Diagnóstico Citológico en el Ca In Situ*

Es necesario conocer antes las células que se encuentran normalmente en un frotis vaginal, que son las que a través de un factor etiológico más o menos conocido, se transformarán en células neoplásicas. Mencionaremos primero las células normales: comineadas, precornificadas, parabasales y basales yendo de la superficie a la profundidad, lo que equivale a decir de mayor a menor diferenciación. La célula cornificada es en efecto la más superficial y la que ha alcanzado mayor grado de diferenciación, su núcleo es pequeño, casi puntiforme, denso, contraído, es decir picnótico; el citoplasma es amplio, muy delgado, laminar, translúcido y plegado de su borde; esta célula es muy sensible a los efectos de los estrógenos, su existencia está condicionada por ellos. En la coloración por Papanicolaou el citoplasma es generalmente rosado.

La célula precornificada es una etapa previa a la anterior y se diferencia de ella en que el núcleo es un poco más grande (el doble o el triple del tamaño de un leucocito), menos denso y de aspecto vesiculoso, el citoplasma es generalmente verdoso con el Papanicolaou. Las dos células descritas corresponden a las capas superficiales y las dos células a describir, parabasales y basales, corresponden a las capas profundas. Las células basales y parabasales son parecidas entre sí y difieren solamente en grado. El núcleo es voluminoso en ambas, con una relación núcleo-citoplasma que puede llegar a corresponder a un tercio del diámetro de la célula | en las basales profundas; la cromatina es más densa y con pequeños grumos; en cuanto al citoplasma es más abundante en las basales superficiales y es tanto más denso, más basófilo o verde con el Papanicolaou, cuando más profundo es su origen. Son precisamente las células basales profundas las que tienen mayor semejanza con las células del carcinoma *in situ*; no existen en el frotis normal.

Sin entrar mucho en detalles mencionaremos dos clases de células anormales que se encuentran en los frotis, sobre todo Cuando hay lesiones inflamatorias; estas son las llamadas células de erosión y de metaplasia, ambas son de tipo basal con un mayor grado de actividad nuclear, con cromatina abundante, marcada desproporción núcleo-citoplasmática y un escaso ribete de citoplasma en las de erosión o citoplasma también escaso pero en picos y con vacuolas en las de metaplasia. Estas células son causa de error en el sentido de falsos positivos.

El diagnóstico citológico de carcinoma in situ es mucho más difícil de hacer que el diagnóstico de un frotis simplemente positivo de carcinoma invasor porque en este último caso y sobre todo cuanto más maligno es el tumor, más alejado está del aspecto normal; en cambio las células de carcinoma in situ han adquirido su carácter maligno recientemente y por lo tanto tienen grandes analogías con el epitelio normal. Vale la pena enfatizar en este momento que existen células de carcinoma in situ en muchos tumores que ya son invasores, coexistiendo con células de características malignas, pero diferentes del carcinoma intraepitelial. Por lo tanto, de lo expuesto se deduce que es posible afirmar frente a un estudio citológico, si se trata de un carcinoma in situ o por el contrario si el tumor ya es invasor.

Se trata de un carcinoma in situ cuando existen exclusivamente células neoplásicas con características de Ca in situ que describiremos más adelante. Se trata de un carcinoma invasor cuando existen además de las células de Ca in situ, cualquiera otro tipo de célula con características malignas distintas que las de in situ y por supuesto en aquellos frotis en que hay células malignas de distintos tipos, aunque no haya células de Ca in situ.

Características de la célula del Ca in situ: (2) El núcleo es grande y hay desproporción núcleo-citoplásmica por aumento relativo del tamaño del núcleo, la cromatina se agrupa en masas gruesas densamente teñidas, dando un aspecto de hiperromatismo (Tabla II a, b). Dos características diagnósticas muy importantes son: I.—El hecho casi constante de que el límite nuclear es bien definido y preciso. II.—Que el borde nuclear suele estar arrugado. En cuanto al citoplasma es condición necesaria para que una célula sea considerada típica, que contenga citoplasma y que el límite de éste sea bien definido; las células son generalmente redondeadas, no muy voluminosas y tienen tendencia a encontrarse aisladas. Las células benignas de displasia son de cromatina fina y borde nuclear no definido y en general con todos los otros caracteres menos acentuados (Tabla II c). En el otro extremo, las células de Ca invasor, suelen carecer de citoplasma, se encuentran en grupos o adquieren aspectos característicos: células fibroideas, en renacuajo o presentan monstruosidades evidentes (Tabla II d).

En realidad estas descripciones tienen un valor relativo, puesto que va de por medio un alto grado de apreciación subjetiva y esto puede demostrarse fácilmente al observar que una misma lesión es diagnosticada como displasia o Ca in situ en distintos laboratorios; tan difícil resulta la estandarización de los criterios de diagnóstico que existen múltiples clasificaciones, entre las que destaca la de cinco grados de Papanicolaou y que sin embargo se refiere solo a positividad, sospechosa o negatividad; sin afirmar el grado de extensión del tumor o invasión. En vista de lo cual es necesario al hacer reportes citológicos, además de dar el grado de certeza y de tipo histológico del tumor, sugerir o afirmar además, si se trata de un tumor intraepitelial o invasor. (Tabla II e, f). Este último concepto de la posibilidad citológica de poder, con un grado razonable de certeza, separar al Ca in situ del invasor, es negado por algunos autores, especialmente Patólogos, sin embargo, se está acumulando una evidencia masiva en la literatura en pro de este diagnóstico diferencial.

#### b) *Microscopía de Luz Fluorescente*

En los últimos años se ha empleado extensamente la observación de frotis con microscopio de luz fluorescente (Von Bertalanffy). Es posible que el gran auge alcanzado por este método se deba en gran parte a la belleza de imágenes que da esta luz. El principio en el cual se basa, procede del hecho de que hay cuerpos

que reflejan con una luz característica (luz fluorescente), los rayos incidentes de una longitud de onda menor aproximadamente de 20 a 400 milimicras (luz ultravioleta). Sin embargo, la mayoría de los cuerpos carecen de esta propiedad (auto fluorescencia) y para poder comunicarles la propiedad de reflejar luz ultravioleta, se ha introducido el empleo de los colorantes fluorescentes, entre los cuales el más empleado en Citología es la Acridina anaranjada. Las ideas básicas que estimularon los trabajos en torno a este método son dos: I. La brillantez de la luz fluorescente, por ser tan llamativa .evitaría los falsos negativos; II. Por la misma razón el examen de un frotis sería mucho más breve que por el método habitual de Papanicolaou. Incluso se pretendió idear un procedimiento que permitiera por métodos electrónicos, sin la participación humana, separar aquellos frotis cuyo grado de fluorescencia fuese considerado anormal y someterlos al examen del Citólogo. El método es sencillo y rápido de realizar, tres minutos por frotis; pero tiene algunos inconvenientes tales como: I. Tener un mayor porcentaje de falsos negativos; II. Que los frotis no son archivables por tiempo prolongado; III. Que siempre o casi siempre se someten los mismos frotis, previa decoloración en alcohol, al método de tinción de Papanicolaou y IV. No da más detalles que el método clásico en Citología.

c) *Examen por Contraste de Fase*

Algunos autores suponen, (6) que en virtud de la acción de los fijadores y de los reactivos empleados en la coloración de los frotis, se producen alteraciones de tal magnitud que lo que se observa con los métodos habituales (Papanicolaou), no son sino los artificios producidos por los métodos empleados. Por otra parte se afirma y ello parece demostrado, que en el proceso de fijación y coloración, se desprende un cierto número de células con la consiguiente disminución de las pro- I habilidades de diagnóstico. Aunque estas dos objeciones son verdaderas parece que han sido exageradas; para subsanar esto, se ha ensayado el examen de la secreción vaginal en fresco por medio de la microscopía por contraste de fase. El método no ha respondido a las esperanzas que de él se tuvieron, por algunos defectos insalvables como son: el hecho de no poder archivar el material, el inconveniente de la desecación rápida de la muestra y la necesidad de que el examen se haga inmediatamente después de la toma.

El método en sí es sencillo: La secreción vaginal se coloca en un porta objetos, se le agrega una solución isotónica (suero fisiológico o suero dextrosado al 5%), se le pone un cubreobjetos y se observa con un microscopio que tenga contraste de fase. Los criterios de diagnóstico son los habituales de la Colpocitología.

d) *Colpomicroscopia*

El empleo del colpomicroscopio no se ha difundido, apenas se emplea en algunos países europeos y sudamericanos. La intención al idear este método era la de hacer verdaderos diagnósticos histológicos in vivo, sin causar con ésto lesiones a los tejidos; con el colpomicroscopio se consiguen aumentos hasta de 300 diámetros.

Las razones por las cuales el método no se ha difundido son: I. Es difícil la observación con grandes aumentos en un sujeto vivo, debido a que bastan pequeños movimientos para que se pierda el foco del objetivo (respiración); II. Que la observación es prolongada y fatigante tanto para el paciente como para el médico, por la posición forzada durante la observación; III. Porque no proporciona I mejores resultados, ni siquiera aproximados que la Citología o la Biopsia.

e) *Colposcopia*

Este procedimiento introducido por Hinselmann (1924) no ha alcanzado difusión, quizás porque la nomenclatura empleada es confusa y porque las ventajas que proporciona pueden ser suplidas con otros métodos. El colposcopio es un microscopio de poco aumento, generalmente de 10 a 20 diámetros, con sistema de iluminación propio y cámara fotográfica. Se proyecta en un Haz sobre el cuello y se observa a una distancia de 20 centímetros; el cuello se limpia del moco que produce reelección de la luz, con ácido acético al 2%; después se aplica el Schiller y se observa nuevamente. Se describen 2 imágenes normales: ectopia y zona de trans- formación y 4 anormales: leucoplaquia, base, mosaico y epitelio atípico avanzado. Estas cuatro lesiones ameritan la toma de biopsia que en el 10% de casos corresponde a Ca in situ o invasor.

Los detractores del método encuentran que los demás procedimientos lo suplen totalmente (prueba de Schiller y citología) y que no permite hacer diagnósticos concretos, nadie iniciaría un tratamiento en base de un diagnóstico colposcópico. Los colposcopistas afirman que tiene ventajas definidas: precisa el sitio de toma de la biopsia, no causa daño a la paciente, se realiza rápidamente (3 minutos) y en un porcentaje alto da la pista de una lesión inicial. Una actitud ecléctica está justificada.

f) *Autorradiografía*

En el momento actual es posible mediante el uso de isótopos radioactivos (10), marcar substancias que pueden ser localizadas por su capacidad de impresionar la película fotográfica. En el caso particular del Ca intraepitelial del cuello uterino, se ha intentado determinar el grado de actividad mitótica y utilizar su frecuencia, y la existencia de divisiones celulares aún en las capas superficiales, como criterio para determinar si una lesión ha rebasado ya el límite de regeneración normal. Para esto se marca una substancia denominada Timidina, que utiliza la célula para la formación de ácido desoxirribonucleico (DNA), con Tricio (H3). En esta forma la timidina que se incorpora al núcleo puede localizarse y medirse mediante una emulsión fotográfica. Los epitelios neoplásicos fijan una gran cantidad de timidina al núcleo. Este método es muy preciso, pero excesivamente laborioso, utilizable más bien en trabajos de investigación.

## C) DIAGNOSTICO ANATÓMICO

La comprobación histopatológica es un paso indispensable en el diagnóstico del Ca in situ, tanto es así que sin este método, el diagnóstico de carcinoma intraepitelial no puede sostenerse, puesto que el concepto básico que se tiene de este tumor es su localización topográfica. Es muy importante tener siempre in mente que el diagnóstico definitivo del carcinoma in situ, se hace casi siempre a posteriori; ya que es imposible determinar la extensión de una lesión sin examinar campo por campo todo el tejido sospechoso. También es necesario reconocer que el diagnóstico histológico tiene grandes variaciones de índole subjetiva y que por lo tanto en el mismo concepto morfológico no hay un acuerdo unánime, por lo que suele incluirse dentro de los términos carcinoma in situ o displasia, lesiones morfológicamente muy parecidas, tanto que a veces pueden intercambiarse y más aún, un mismo Patólogo puede hacer alternativamente uno u otro diagnóstico sobre la misma imagen microscópica, según su estado anímico.

Desde el punto de vista macroscópico es poco, por no decir nada, lo que puede servir en el diagnóstico; lo habitual es un cuello con erosiones o cervicitis que no sugieren nada neoplásico (Tabla I e, f).

En el aspecto microscópico es necesario tener presente que existen dos superficies epiteliales diferentes: I. Epitelio epidermoide y II, epitelio cilíndrico (Tabla I d). El epitelio epidermoide como lo sugiere su nombre se parece a la epidermis de la piel y está constituido por múltiples capas de células, cuya forma y actividad varía según su posición. A este *epitelio* pueden describirse tres *capas*: superficial, intermedia y basal, con características morfológicas y funcionales diferentes. La capa más superficial está constituida por células aplanadas, de citoplasma abundante, lleno de glucógeno, núcleo pequeño y central; estas son las células que han alcanzado mayor diferenciación y su aspecto morfológico es el más distante de las imágenes malignas; corresponden a las células comineadas y precornificadas de la citología. La capa intermedia está constituida por células de núcleo más grande, vesiculoso y citoplasma menos abundante y basófilo; corresponden a las células parabasales de la citología. Y finalmente la capa basal que es la más interesante desde nuestro punto de vista, ya que en ella habitualmente se inician las alteraciones que conducen al carcinoma in situ; sus células son pequeñas, de núcleo grande, muy cromático, activo, con imágenes de mitosis relativamente frecuentes; o citoplasma escaso e intensamente basófilo; este epitelio epidermoide cubre la vagina y el ectocervix.

El epitelio cilíndrico tapiza el endocervix y se introduce en el espesor de la musculatura del cuello uterino para formar glándulas de tipo racemoso (Tabla I d). Tanto en las glándulas como en la superficie (endocervix) este epitelio cilíndrico es de una sola hilera de células altas, de citoplasma claro y núcleo basal; este epitelio es productor de moco. El punto de unión entre estos dos epitelios suele coincidir con el orificio externo del cuello y es en esta unión y sobre todo del lado endocervical, donde se localiza con mayor frecuencia el Ca in situ. En la porción inicial del endocervix es habitual encontrar alteraciones de metaplasia epidermoide, es decir la sustitución del epitelio cilíndrico por uno epidermoide.

Las características microscópicas que permiten hacer el diagnóstico de carcinoma in situ son las habituales para cáncer (Tabla III c. d. e), generalmente se encuentran en el núcleo: hipercromatismo, aumento en el número de las mitosis, con algunas de ellas atípicas (mitosis tripolar, monstruosidades nucleares, núcleos dobles o triples), pérdida de la polaridad, que equivale a decir pérdida de la ordenación en capas como se ha descrito antes. Hay algunas características importantes para la diferenciación del carcinoma in situ y lesiones afines (displasia de Fluhman). La diferenciación básica es que en el carcinoma in situ el epitelio ha llegado a un estado de desdiferenciación que incluye todas las capas incluso las superficiales, (Tabla III d), en cambio en la displasia se conserva aunque en grado mínimo cierta estratificación, sobre todo en las capas superficiales; a pesar de todo este carácter no es constante (14), hay carcinoma in situ con diferenciación. (Prosoplasia de Fluhman). Es necesario también comprender que es casi constante la coexistencia de carcinoma in situ con diferentes estadios de displasia que pueden encontrarse irregularmente distribuidos en distintos sitios de la parte lesionada, rodeando al Ca in situ; lo que hace suponer que el mecanismo etiológico es el mismo para ambos. (Tabla III a). El último concepto y el primordial para el diagnóstico de este tumor es el hecho que debe encontrarse exclusivamente limitado al epitelio (Tabla III a, d). Hay una estructura poco perceptible que se tiñe en rojo por la eosina, de un grosor de unas dos mieras que separa el epitelio del corion, es decir los derivados ectodérmicos de los mesodérmicos, esta es la llamada membrana basal. Separa tanto el epitelio cilíndrico como el epidermoide del corion subyacente. Es indispensable que se conserve la integridad de esta membrana para hablar de carcinoma in situ; cualquier ruptura de la misma convierte el tumor en invasor aunque uno se resiste a creer que una invasión microscópica cambie tan radicalmente el panorama. Es necesario enfatizar este aspecto porque existe, difundida

la tendencia a incluir dentro de los carcinomas intraepiteliales algunos casos en que apenas se inicia la invasión (microcarcinoma) (Tabla III f); este concepto es erróneo y debe descartarse porque las implicaciones de diagnóstico y tratamiento son diferentes sobre todo si se recuerda que el carcinoma in situ carece de vasos linfáticos y sanguíneos. Está más o menos generalizada la creencia de que la extensión a la luz de las glándulas endocervicales o la sustitución de su epitelio por tejido neoplásico significa invasión; sin embargo esto se ha descartado porque las glándulas tienen su propia membrana basal que las separa del corion (Tabla III b).

La secuencia habitual en el diagnóstico anatómico es la siguiente: a) biopsia; b) legrado endocervical; c) conización; e) amputación; f) histerectomía y, g) autopsia.

a) La Biopsia.—Fue introducido por Ruge (14) en 1878, para el diagnóstico de lesiones del cuello uterino y aunque parezca paradójico los patólogos la rechazaban. Posteriormente se ha demostrado que es positiva, cuando hay Cá, en el 90% de los casos desde la primera muestra (13). Es el método anatómico más corrientemente empleado por ser el más sencillo, puesto que basta con tomar un pequeño fragmento con una pinza específicamente diseñada para tal fin; existen varios modelos que toman fragmentos redondeados o rectangulares, los fragmentos miden habitualmente de 6 a 8 milímetros. Es conveniente tomar varios fragmentos de distintos sitios ayudándose con la prueba de Schiller o con el colposcopio. Los fragmentos se fijan en formol al 10%. Jamás usar bisturí eléctrico porque hace imposible toda interpretación. Es necesario recordar que las interacciones encontradas en un pequeño fragmento informan de lo que sucede en ese fragmento y no en todo el cuello uterino, esto es especialmente importante si tomamos en consideración que existen carcinomas intraepiteliales en la periferia de tumores invasores; lo que vale decir que la existencia de un carcinoma in situ no elimina la posibilidad de un cáncer invasor. Finalmente los sitios más adecuados para la biopsia son a nivel del ostium externo, en el sitio de unión del endocervix con el ectocervix. Sus indicaciones son: frotis atípico o positivo, cuello Schiller positivo y todo cuello anormal.

b) Legrado endocervical.—En muchos laboratorios el legrado endocervical es un método preferido para el diagnóstico de carcinoma in situ porque aporta información de lo que sucede en el endocervix, que es donde suele comenzar dicho cáncer. Nuestra experiencia con este método es muy limitada.

c) Conización.—Amputación (Tabla I a, c).—Estos métodos requieren hospitalización y anestesia general (13). Como se mencionó anteriormente el diagnóstico de Ca in situ es topográfico y a posteriori, por lo cual existe la costumbre de hacer múltiples cortes del cuello uterino con el propósito de determinar la extensión del tumor y eliminar la posibilidad de invasión. Las indicaciones son: (14): frotis positivo, biopsia positiva de in situ, para determinar invasión y para descartar in situ en casos de atipia o displasia. Por regla general se hacen doce cortes del cuello uterino, según las horas del reloj (Tabla I a, c, d); los cortes incluyen todo el ectocervix, la unión con el endocervix y aproximadamente dos centímetros del epitelio endocervical; este método se aplica rutinariamente. Solo después de un estudio en esta forma es posible tener un razonable grado de seguridad de que el carcinoma es solamente intraepitelial; a este propósito vale la pena mencionar que algunos autores (Sorig y Turner) han analizado 198 casos de carcinoma in situ por res métodos arriba mencionados y al hacer una revisión de cortes semiseriados, a veces hasta 5.000 por caso, demostraron que un 2% eran microinvasores. El 9% de Ca in situ crece exclusivamente en el endocervix (13) y solo con legrado endocervical o conización pueden diagnosticarse porque no son accesibles a la pinza. En con-

clusión los métodos de diagnóstico anatómico son progresivamente más eficaces y seguros cuando mayor es la pieza que se estudia y mayor el número de secciones que se analizan.

#### D) INFORME DE UN CASO

A. Z. R., mujer de 45 años, casada, originaria de Valle de Angeles, Francisco Morazán; ingreso el 9 de septiembre de 1963 al servicio de Cirugía de Mujeres por dolor dorsolumbar que padece desde unos años antes, ese dolor fue localizado entre primera y segunda vértebras lumbares, se le hizo diagnóstico de ingreso, de hernia de núcleo pulposo, sin que esto fuera confirmado posteriormente. Antecedentes ginecológicos; menarquía a los 15 años, regla 28/3, última regla 6 meses antes de su ingreso, primera relación sexual a los 16 años, grávida 3 y para 3. Al examen ginecológico se palpa a las 11 una zona dura, cuello erosionado y violáceo en la mitad superior; el Interno del Servicio sospechó Ca de cervix en su diagnóstico de impresión. Evolución. El 12-IX-63 interconsulta a Ginecología por el problema del cuello uterino: cuello con desgarramiento a las 3, con brida que se extiende al fornix vaginal izquierdo, erosión periorificial con mínimo sangrado al contacto. Diagnóstico: cervicitis crónica con pequeña laceración a las 3, cistocele grado 1, rectocele grado 2, desgarramiento perineal grado 2. Se toma frotis cervical para el estudio citológico de Papanicolaou (Dr. Zavala). 18-IX-63. Citología N° 71 (Tabla II a, b, c, d, e, f). Se observa frotis hemorrágico con VE de aproximadamente 60%. Las alteraciones más importantes se encuentran en el epitelio epidermoide, en el cual se observan núcleos voluminosos, hiper cromático, con pérdida de la relación núcleo-citoplasma y cromatina dispuesta en grumos. Estas células son muy sugestivas de neoplasia. Diagnóstico: frotis vaginal sospechoso IV (Laguna), posible carcinoma in situ con invasión temprana. Nota: Se ruega enviar producto de conización en frío, para investigar proceso neoplásico en cortes seriados. Caso transferido al Servicio de Ginecología, donde el 21-IX-63 se le practica conización (B-5109 (Tabla III b, d): la pieza operatoria corresponde a un cuello uterino de 3.5 por 3 cms. El endocervix, la portio y el orificio externo muestran zonas de erosión. Microscópicamente: en los nueve cortes examinados se encuentra intenso proceso inflamatorio crónico. Algunas glándulas están dilatadas y llenas de secreción acidófila. Las alteraciones principales consisten en cambios del epitelio epidermoide; este epitelio en algunos sitios está constituido por células de núcleo hiper cromático, desigual, voluminoso y con la polaridad casi totalmente perdida, en él hay numerosas mitosis. Este tejido invade la luz de las glándulas, sin embargo no hay indicio de ruptura de la membrana basal.

Diagnóstico: Carcinoma in situ del cuello uterino. (En revisión posterior, visto el reporte citológico, se encuentra una zona muy sospechosa de invasión).

5-X-63.—Se le practicó panhisterectomía y apendicectomía profiláctica. No se practicó estudio anatómico de la pieza operatoria. El 12-X-63, alta aparentemente curada.

#### E) TRATAMIENTO

El tratamiento del Ca in situ debe ser quirúrgico. Lo problemático es la decisión en cuanto a la extensión del método; la manera más breve y más burda es la cauterización, que debe ser abandonada por ciega e ineficaz, a menos que se hicieran cauterizaciones excesivamente amplias y aún así, no sería más eficaz que los demás métodos que se analizaran a continuación;/ por otra parte con este método se elimina la posibilidad de la comprobación diagnóstica por los métodos anatómicos habituales, lo que debe ser condición indispensable para poder afirmar que se trata de un carcinoma in situ.

La conización y la amputación del cuello son dos métodos más o menos similares varían solamente en el tamaño de la pieza operatoria, que resulta más grande en la amputación (Tabla I a, e, f). Es posible hacer un tratamiento curativo con estos dos métodos, pero es indispensable que la paciente pueda ser sometida a control citológico mensual durante seis meses; luego cada tres meses durante un año y después cada seis meses o cada año. La razón de esto, es que la extirpación del tumor pueda ser incompleta y necesitar reintervención para una cirugía más radical y la única manera aceptable para diagnosticar el tumor residual actualmente es la citología, y la biopsia si aquella lo sugiere.

La histerectomía simple con resección del tercio superior de la vagina es el tratamiento ideal en nuestro concepto porque: I. Elimina con bastante margen la posibilidad de tumor residual. II. Porque a veces lo que se creía un tumor in situ, ya era invasor, ameritando una intervención más amplia que una conización. III. Porque con frecuencia las pacientes no pueden controlarse posteriormente a la intervención, ya sea por falta de asistencia a las citas, por carencia de medios adecuados para el diagnóstico o porque la paciente viva en lugares distantes, etc.

Debe tenerse en cuenta que los métodos anteriores pueden seleccionarse según el caso, según las facilidades de diagnóstico y tratamiento con que se cuente; especialmente si hay un laboratorio de citología eficaz que pueda informar adecuadamente sobre si el tumor es in situ o invasor y después de la operación si hay recidiva o tumor residual. Para finalizar, mencionaremos solo para descartarlos los métodos que emplean la radiación ionizante: radium terapia, roentgen-terapia, cobaltoterapia, etc. Las razones son las siguientes: a) Porque no permiten hacer el diagnóstico anatómico de la lesión a posteriori; b) Porque se han rescrito cánceres nacidos del mismo poder ionizante; c) Porque el control citológico después de la radiación es difícil, en vista de las alteraciones celulares post-radiación.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1) Herfig, A. T. and Gore, H.: Atlas of tumor Pathology. Tumors of the female sex organ. Part 2. Tumors of the vulva, *vagina* and uterus. Section IX, fascicle 33. AFIP.
- 2) Graham, R.: The Cytologic Diagnosis of Cancer. Saunders Co. 1950.
- 3) Ashe, J. R.; Arey, J. V.; Williams, J. O.: The Abnormal Cytological Smear. Am. J. Obst. and Gynec. 87:320-25, Octubre 1963.
- 4) Herbut, P. A.: Gynecological and Obstretical Pathology. Lea and Febiger, 1953.
- 5) Richart, R. M.: A Clinical Staining Test for the in vivo- Delineation of Dysplasia and Carcinoma In Situ. Am. J. of Obst. and Gynec. 86:703-12-July 15, 1963.
- 6) Hirjt, D. V.: Office examination of Fresh Cancer Cells by Interference phase Microscopy. Am. J. Obst. and Gynec. 81:138139—Jan. 1961.
- 7) Obon, A. W.; Nichols, E. E.: Leucoplakia of the Cervix-Mosaic and Papillary Pattern. Am. J. Obst. and Gynec. 82:895-902—Oct. 1961.
- 8) Novak, E. y Novak, E. R.: Tratado de Ginecología. Quinta Edición M. V. Fresneda. La Habana, 1958.
- 9) Montgomery, J. B.; Long, J. P.: Diagnoses and Management of Cervical Atypic. Clinical Obst. and Gynec. 6:357-64, June 63.
- 10) Richart, R. M.: A radiouatographic Analysis of Cellular Prolifiration in Dysplasia and Carcinoma In Situ of the Uterine Cervix. Am. J. Obst. and Gynec. 86:925-30—Aug. 1-63.
- 11) Papanicolaou, G. N.: Atlas of Exfoliative Cytology. Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1954.
- 12) Kevorkian, A. Y.; Younge, P. A.: Contemporary means of evolution of the Uterine Cervix. Clinical Obst. and Gynec. 63:334-43, Jun. 63.
- 13) Graham, J. B.; Sotto, L. S. J.; Paloucek, F. P.: Carcinoma of the Cervix. Saunders Co. 1962. Philadelphia.
- 14) Fluhmann, C. F.: The Cervix Uteri and Its Diseases. Saunders Co. 1961-Philadelphia.
- 15) Song, J.; Turner, J.: Lymphatic Spread of Carcinoma In Situ of Uterine Cervix: Archives of Pathology 75: 1-7 Jan. 63.

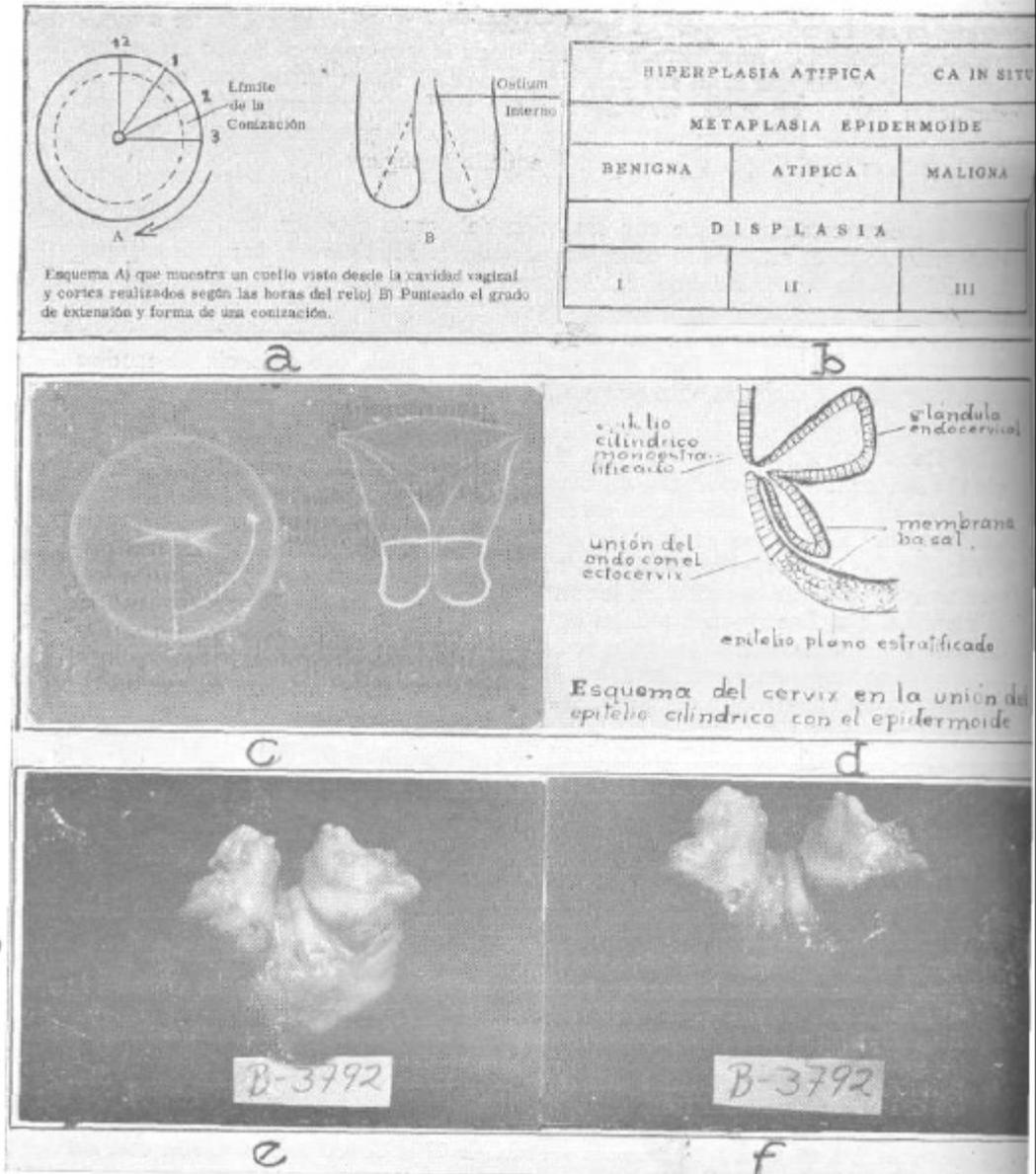


TABLA I

Cuadro de algunas denominaciones en relación al Ca In Situ. c) Esquema que explica la extensión, dirección y número de cortes realizados rutinariamente en el estudio histológico del cuello uterino. d) Esquema de la forma y extensión del cuello para cortes histológicos. e) Amputación del cuello. f) Idem con Schiller.

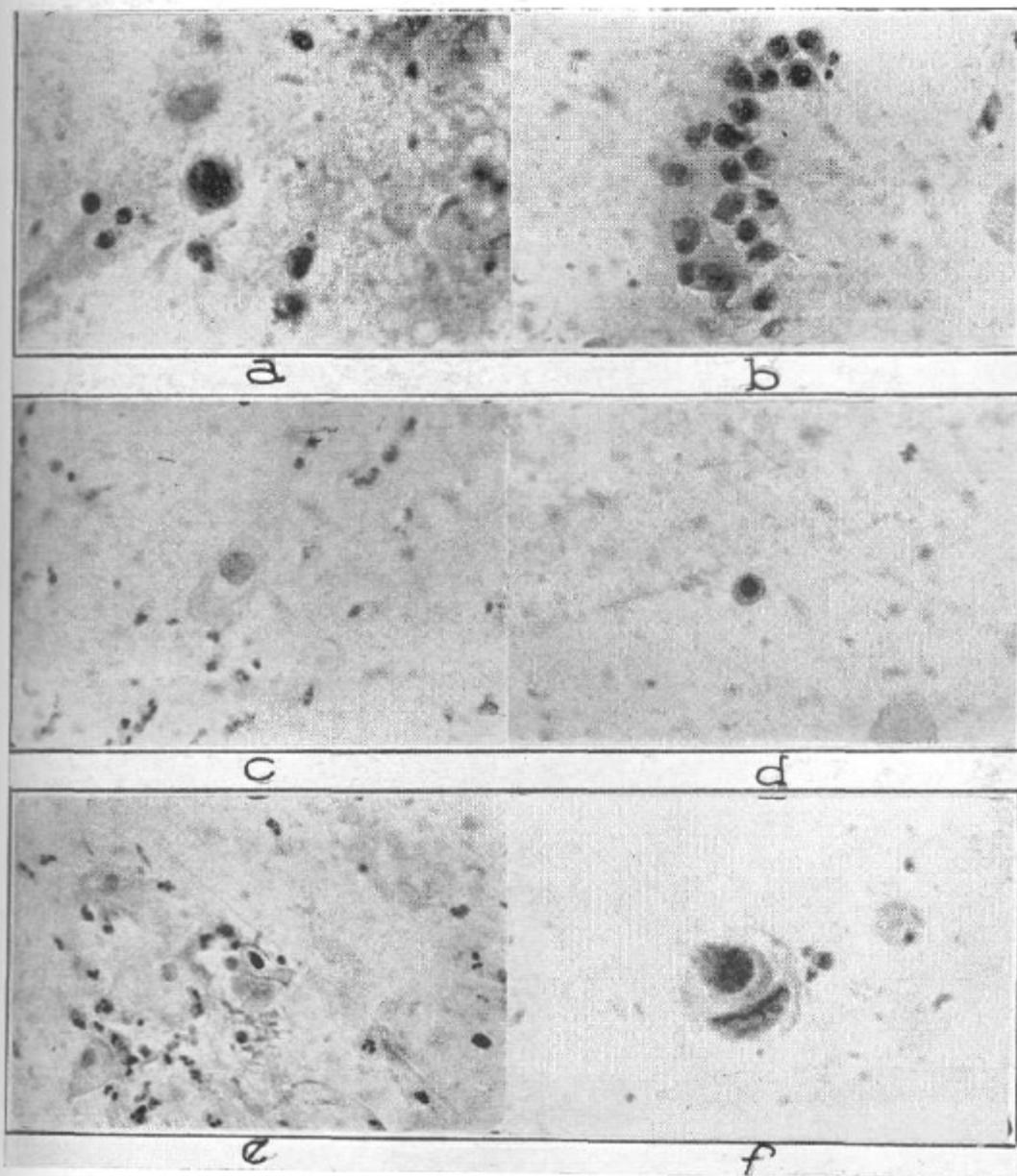


TABLA II

a) Célula característica de Ca In Situ, con núcleo grande, hiper cromático, cromatina en masas y con citoplasma escaso pero bien definido X 450. b) Grupo de células de Ca In Situ X 450. c) Célula de núcleo hiper cromático, grande; citoplasma bien definido, amplio. Esta célula corresponde a una displasia II X 450. d) Célula de núcleo picnótico, cromática rota y citoplasma escaso bien definido, muy sospechosa de invasión X 450. e) Célula de "invación": Núcleo picnótico, bien definido, citoplasma abundante intensamente acidófilo X 450. f) Célula neoplásica fagocítica, posiblemente invasora X 1000.

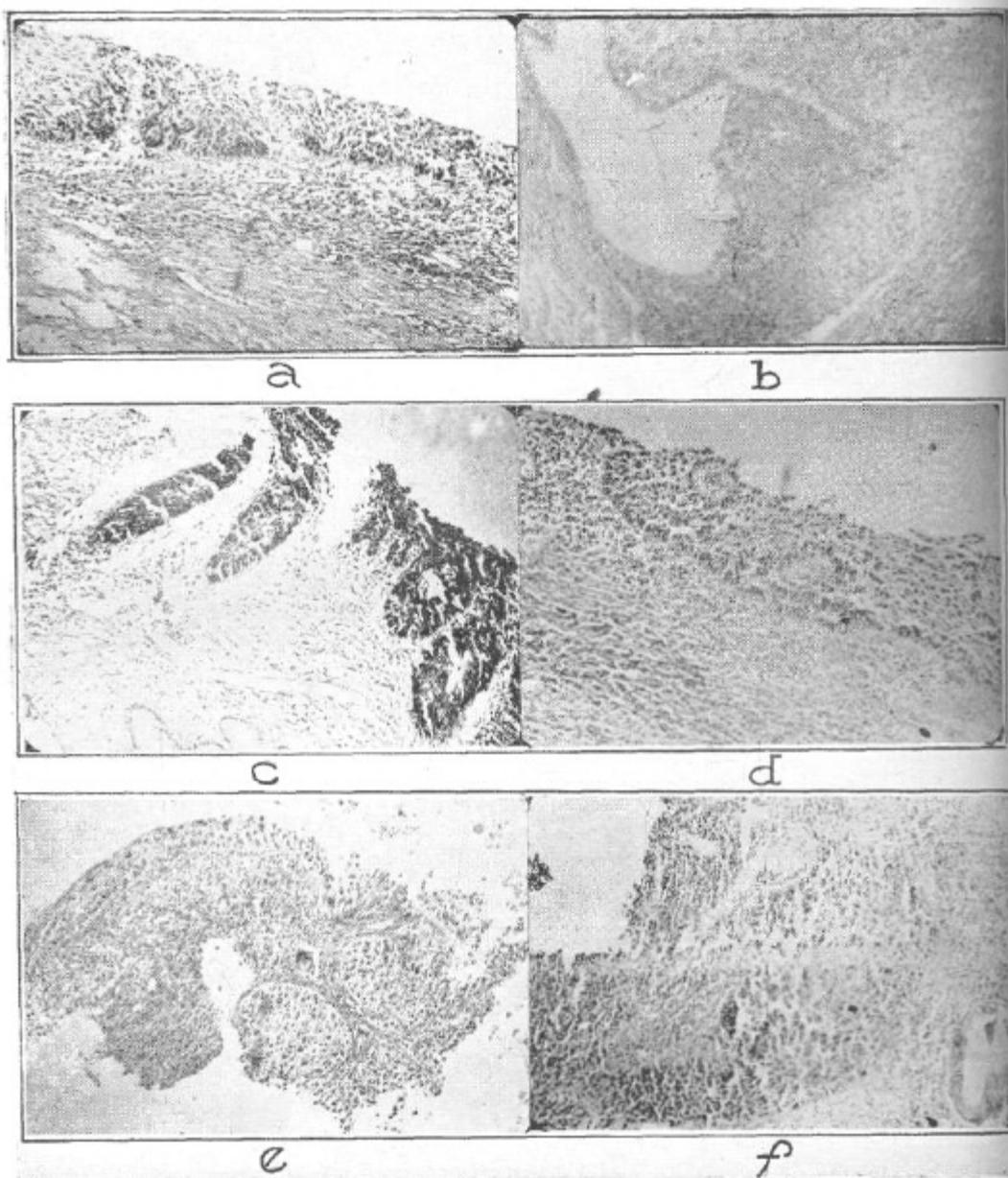


TABLA III

a) Zona de transición entre epitelio epidermoide normal y neoplásico, con crónicamente inflamado X 100. b) Invasión glandular por tejido metaplásico atípico, pero con maligno X 100. c) Invasión de glándulas por Ca In Situ X 100. d) Ca In Situ en superficie X 100. e) Ca In Situ en superficie y extensión a glándulas X 100. f) Glándula invadida por tumor con área sospechosa de invasión X 100.