

95.4% DE APROXIMACION EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER  
UTERINO POR EL METODO DE PAPANICOLAOU EN 482  
PACIENTES SELECCIONADOS

ROBERTO GORDILLO DELBOY (\*)

*(Del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Inst. Sanidad de Aeronáutica)*

SEGUN el Boletín Estadístico Municipal (1) han ocurrido en la ciudad de Lima, durante el año de 1949, 604 muertes por cáncer, 9 por diez mil del total de la población. En la clasificación de las defunciones por enfermedades, las muertes por cáncer ocupan el séptimo lugar en la lista general. En primer lugar, están las enfermedades infecciosas y parasitarias, después las del aparato digestivo y siguen las enfermedades del aparato respiratorio, corazón, vasos, etc.

Estos datos tienen una mayor significación si consideramos estadísticas de valor reconocido. Se ha calculado que en 1950 han ocurrido en los Estados Unidos de América 200,000 muertes por cáncer (2), 13,3 por diez mil habitantes y que la causa de muerte por cáncer sigue en importancia a las enfermedades degenerativas del corazón, riñón y vasos. Sin ser comparables de manera rigurosa las estadísticas de los Estados Unidos con las nuestras, llama la atención la elevada mortalidad por cáncer en la ciudad de Lima.

Para juzgar la importancia del problema del cáncer en una localidad no son suficientes los datos de mortalidad. Es sabido que las cifras de mortalidad tienen un valor limitado ya que por lo general el diagnóstico final es exclusivamente clínico y solo en muy limitados casos hay la comprobación patológica de la causa de la defunción. En consecuencia la medida de la extensión de la enfermedad debe hacerse no solo con las cifras de mortalidad sino que también debe acompañarse las cifras de morbilidad. A este propósito, Tellez Sarzola (3), Jefe del Departamento de Bio-Estadística del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, en una comunicación personal, nos ha proporcionado datos de interés. En 1949, en la ciudad de Lima hubieron 2,851 casos de cáncer y otros tumores, de los cuales 58.7% corresponden a las mujeres y 41.3% a los hombres. De las 1,674 neoplasias halladas en las mujeres, 32.7% corresponden a tumores malignos del aparato genital femenino, 42.6% a diferentes tumores benignos del aparato genital femenino y 24.7% a otros tumores malignos no genitales.

Los resultados del tratamiento del cáncer dependen del diagnóstico precoz (4), toda demora es perjudicial al paciente. Entre los diversos procedimientos que se emplean en el diagnóstico precoz del Cáncer, el método de Papanicolaou ocupa posición central y de excepción. Si bien es cierto que

---

(\*) Con admiración y especial reconocimiento al Prof. Pedro Weiss, Director del Instituto de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Lima.

la biopsia es el método final en el diagnóstico del cáncer y le corresponde la última decisión (5), en ciertos casos, por ejemplo, en el Carcinoma Pre-invasivo del cuello uterino el método de Papanicolaou tiene una mayor aproximación en el diagnóstico que el método de la biopsia (6). Pero, en donde se demuestra el valor del método de Papanicolaou es en el control del cáncer en grandes colectividades. Ningún otro método lo aventaja en simplicidad de técnica, exactitud, prontitud y economía (7). Justo es señalar, desde ahora, el inconveniente que significa que los que se dedican al método deben ser patólogos entrenados (8).

El asunto que planteamos y tratamos de resolver en el presente trabajo es determinar el valor del estudio de las secreciones vaginales como procedimiento de rutina en el diagnóstico del cáncer uterino en pacientes con diversas condiciones ginecológicas antes de su hospitalización. En otras palabras, cual es la exactitud del método de Papanicolaou en nuestras manos.

Papanicolaou (8) en 3,014 mujeres adultas, la mayor parte de las cuales se encontraban en la edad del cáncer, halla 179 casos de cáncer uterino. Carcinoma de cuello, 127 casos. De estos, 107 eran de tipo epidermoide, 6 correspondían a la variedad de adenomas malignos, 12 adenocarcinomas de cuello, 2 adenoacantomas y 6 carcinomas pre-invasivos de cuello sin sintomatología clínica.

De los 127 casos comprobados de Cáncer de Cuello, 4 no fueron diagnosticados por el examen de las secreciones vaginales: 1 caso de recidiva, 2 casos tratados con Radium y el último un cáncer precoz. Si se excluyen los casos irradiados, la incidencia de "falsos negativos" es de 1.6% y si se consideran todas las equivocaciones el error es de 3.2%.

Estos resultados, en tanto se refieren al diagnóstico del Cáncer del Cuello, los reputa el autor como muy satisfactorios y juzga que el método en manos cuidadosas es valioso y aconsejable como procedimiento auxiliar en el diagnóstico de este tipo de cánceres, haciendo ciertas salvedades en cuanto se refieren al Adenoma Maligno y a las formas incipientes de Carcinoma de Cuello.

En la misma serie de 3,014 pacientes hay 53 carcinomas de fondo. Adenocarcinomas de forma papilar y tipo indiferenciado, 41. Carcinosarcoma, 1. Adenoacantomas, 5. Adenomas malignos bien diferenciados, 6. En estos 53 adenocarcinomas de fondo habían 8 formas incipientes con lesiones superficiales y bien circunscritos y 5 casos de carcinomas que habían sido sometidos a la radioterapia. En toda la serie de adenocarcinoma tuvo 7 resultados "falsos": 2 casos fueron examinados después de la radioterapia, 4 eran adenomas malignos y 1 caso de adenocarcinoma asociado a un piometra y cervix ocluido.

Si se excluyen los casos examinados después de la radiación, el porcentaje de error es de 9.3%.

Aún cuando el porcentaje de error es mucho más alto en los adenocarcinomas de fondo que en los cánceres de cuello, el autor llama la atención, a la importancia del estudio de las secreciones vaginales, hecho de manera rutinaria, en todos los casos de cáncer uterino y la posibilidad de descubrir

casos de cáncer que no se han sospechado y que no presentan sintomatología clínica.

Gates y Warren (9) en el diagnóstico del cáncer uterino tiene una aproximación de 96 a 99%.

Isbell y colaboradores (10) en 40 casos de carcinoma de cuello, encuentran 39 casos diagnosticados correctamente por el método de Papanicolaou y en 15 casos de adenocarcinoma de fondo, 12 positivos y 3 negativos. En total, tienen una aproximación de 98.5%.

Scheffey, Rakoff y Hoffman (11) en un estudio de 500 casos, comparando los resultados del método de Papanicolaou con el de la biopsia encuentran 94.8% de resultados correctos. Cánceres de cuello, 40. Adenocarcinoma de endometrio, 4. "Falsos negativos": 19, 17 de cervix y 2 de fondo. "Falsos positivos": 7 casos.

Fremont-Smith, Graham y Meigs (12) en un total de 5,621 observaciones comprendidas entre 1942 y 1947, en el Vincent Memorial Laboratory, encuentran 492 casos de cáncer uterino. En el Adenocarcinoma de Endometrio tienen un error de 26.5% y en el Cáncer del Cuello el error es de 10.5%.

Fremont-Smith, Graham y Meigs (13) en 30 casos de "cánceres pre-invasivos" de cuello, encuentran que el Papanicolaou inicial fué positivo en 23 casos. Se practicó la biopsia en 27 casos y los resultados fueron los siguientes: Biopsia positiva, 13 casos. Discutibles, 4. Biopsia negativa, 8 casos. En dos casos en donde el Papanicolaou fué negativo el resultado de la biopsia inicial fué correctamente positivo. Así, en esta serie de 30 casos, el Papanicolaou inicial probó ser mas exacto que la biopsia inicial en el diagnóstico del cáncer pre-invasivo.

En la serie de 181 casos de Graham, Sturgis y Mc Graw (14) de cánceres epidermoides de cuello, debidamente comprobados, comparando el Papanicolaou con la biopsia, encuentran: Biopsia inicial correcta, 90%. Papanicolaou inicial correcto, 91%. Los dos métodos combinados dan una aproximación de 99%.

Ayre (15) en 580 casos encuentra 6% de falsos negativos y 1.9% de falsos positivos.

Meigs, Graham y Fremont-Smith (16) en 1,015 casos encuentra 861 casos negativos, de los cuales 2.9% son "falsos positivos". Casos positivos, 154. Cánceres cervicales, 109. Cánceres de fondo, 39. "Falsos negativos", 16 casos (10.3%). Aproximación: 96%. Error: 4%.

Ortega (28), en el único trabajo que hay sobre este tema en la literatura médica nacional, usando el método de Papanicolaou en una serie de 200 pacientes encuentra 44 casos de cánceres de útero. Error: 12.6%.

#### MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado 482 pacientes procedentes del Consultorio Externo de Ginecología del Hospital Arzobispo Loayza de Lima. Concurrían por diversas condiciones patológicas. Se seleccionaban las pacientes de más de 35 años de edad y aquellas que presentaban al examen clínico erosiones cervica-

les, sospecha clínica de cáncer, úteros aumentados de volumen acompañados o nó de metrorragia, metrorragias de la post-menopausa, etc.

Rutinariamente se hacía la toma de la secreción del fondo de saco posterior de la vagina por medio de la pipeta de aspiración de Papanicolaou (5) y siguiendo las indicaciones del autor. Se preparaba una sola lámina. Después del examen de la secreción, en casos de duda o aquellos en que el resultado era positivo se procedía a nuevos y repetidos exámenes. La enferma era visitada por la Asistencia Social y citada al consultorio. En estos casos se procedía a una triple toma de secreción y por duplicado del fondo de saco posterior de la vagina (5), zona escamo-columnaria (17), empleando en estos casos ya sea la pipeta de aspiración o una espátula de madera, y canal endocervical (5).

De manera exigente se hacían las coloraciones. Se han usado los colorantes y tiempos que señala el autor (5). Por lo general, el contraste y transparencia obtenidos era satisfactorio. Ultimamente hemos estado usando colorantes de la casa Grübber con resultados igualmente buenos.

Las biopsias del cuello uterino se hacían por medio de la pinza de Gaylor y las del endometrio con la pipeta de Novak o raspado uterino. Los tejidos se preparaban según técnica conocida y coloreados con Hematoxilina-Eosina.

En todos los casos la biopsia ha seguido al Papanicolaou inicial. Se han practicado tantas biopsias como resultados positivos o dudosos resultaban del estudio de las secreciones vaginales. En unos pocos casos, cuando el diagnóstico clínico era evidente y correspondía a hallazgos inconfundibles de las láminas se omitió la biopsia.

#### RESULTADOS. DISCUSION.

##### A. Clínicos.

##### 1. Procedencia. Raza. Embarazos.

En el Cuadro I se indican estos datos.

CUADRO I

Procedencia		Raza			Embarazos	
Lima	Otra	Mestiza	India	Negra	Multi- paras	Nulí- paras
425	57	437	35	10	370	112
	(11.4%)					(23.2%)

El 11.4% de pacientes tienen una residencia de menos de seis meses en Lima. Casi todas son mestizas y hay un 23.2% de nulíparas. El elevado porcentaje de enfermas provenientes fuera de Lima, aproximadamente la décima parte, podría explicar los elevados índices de mortalidad y morbilidad del Cáncer en la ciudad de Lima (1) (3). No hay información suficiente que permita relacionar la incidencia del Cáncer con la raza y la condición de embarazo.

2. *Edad de los pacientes. Distribución por edades de las enfermas con Cáncer.*

EDAD DE LAS PACIENTES	
Edad	Nº
15 - 19	7
20 - 25	29
25 - 29	65
30 - 34	68
35 - 39	75
40 - 44	86
45 - 49	83
50 - 54	39
55 - 59	17
60 - 64	10
65 - 70	3
TOTAL: 482	

DISTRIBUCION POR EDADES DE LAS ENFERMAS CON CÁNCER	
Edad	Nº
30 - 34	2
35 - 39	15
40 - 44	12
45 - 49	13
50 - 54	6
55 - 59	2
60 -	1
TOTAL: 51	

Como se ve en el Cuadro II, el mayor número de pacientes seleccionados están después de los 35 años. El promedio de edad de las pacientes con Cáncer es 45.3 años. El mayor número de enfermas está comprendido entre los 35 y 50 años.

3. *Trastornos funcionales*

CUADRO IV CÁNCER Y TRASTORNOS FUNCIONALES

Trast. funcional	Nº	Nº pacientes cáncer
Sin sintomatología	1	1
Menopausa	90	3
Metrorragia	113	18
Dolor	35	—
Leucorrea	115	5
Asociados	142	26

Desde el punto de vista de trastornos funcionales hay 26 pacientes con trastornos funcionales asociados, 18 con metrorragia, etc. Hay un caso con Cáncer de Cuello sin ninguna sintomatología.

4. *Condiciones patológicas.*

CUADRO V

Condición Patológica	Nº
Cervicitis	278
Endometritis	5
Salpingitis	15
Pólipo endometrial	2
Parametritis	1
Pólipos endocervicales	3
Fibroma uterino	21
Tumores de ovario	15
Embarazo ectópico	1
Embarazo	15
Prolapso genital	21
Retroversión uterina y otras mal posiciones	16
Hiperplasia Endometrio	2
Aborto	38

No hay la menor relación entre los casos de Cáncer encontrados y las afecciones del cuadro V.

5. *Diagnóstico clínico y Cáncer.*

CUADRO VI

Diagnosticados clínicamente				No sospechados y diagnosticados como Cervicitis	Ninguna sospecha clínica y diagnosticado como desgarro perineal		
Tipo	Forma	Nº	Total				
I	Ulcerosa	2	3	36	1		
	Coliflor	1					
II	Ulcera crateriforme	1	5				
	Nodular	1					
	Coliflor	3					
III	Coliflor	3	4				
	Crateriforme con extensión vaginal	1					
IV	Coliflor	1	2				
	Crateriforme con extensión vejiga y parametrio izquierdo	1					
						14	36
						36	1

B. *Resultados patológicos.*

1. *Resultados de las láminas. Resultados en pacientes con Cáncer. Pacientes sin Cáncer.*

CUADRO VII. RESULTADOS DE LAS LAMINAS

				Nota:	
		Nº	Total	%	
a.	Correctos				Correctos positivos: 40
	Positivos	40			Tipos histológicos:
	Negativos	420	460	95.4	I. <i>Cervical</i>
					Intraepitelial 1
					Epidermoide 38
					Adenocarcinoma —
b.	Incorrectos				II. <i>Cuerpo</i>
	"Falsos positivos"	12			Adenocarcinoma 1
	"Falsos negativos"	10	22	4.6	
		482			Total: 40

2.

CUADRO VIII. RESULTADOS EN PACIENTES CON CANCER. Nº: 50

	Cáncer Cervical: 48		Cáncer Fondo: 2		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Correctos Positivos	39	81.3	1	50	40	80.4
Falsos Negativos	9	18.7	1	50	10	19.6
		48	2	50		

## 3. CUADRO IX. RESULTADOS EN PACIENTES NEGATIVOS

	Nº	%
Correctos negativos	420	97.3
Falsos positivos	12	2.7
	432	

En el cuadro VII está el resultado de las láminas. Por medio del Papanicolaou inicial y confirmado posteriormente por la biopsia se ha diagnosticado correctamente 40 casos de Cáncer Uterino, 39 del Cuello y 1 del Cuerpo. La decisión final correspondió a la biopsia. En los 12 casos de falsos positivos, la biopsia fué negativa, posteriores estudios de la secreción vaginal y la evolución clínica comprobaron la corrección de los datos suministrados por el método de la biopsia. Hay diez casos falsos negativos.

No se han encontrado casos de Cáncer diagnosticados inicialmente por el método de Papanicolaou con biopsia negativa, lo contrario sí y corresponden a los casos "falsos negativos".

Los 22 casos incorrectos dan un error de 4.6%. Los casos falsos han sido desenmascarados por la biopsia.

En los 482 pacientes seleccionados hay 50 casos de Cáncer (Cuadro VIII); Correctos positivos, 40. Falsos negativos, 10.

En todos los casos de Cáncer la biopsia fué positiva, aparentemente una exactitud de 100%. En relación con la biopsia y el número de casos de Cáncer encontrados, el método de Papanicolaou tiene una aproximación de 81.3% en los cánceres de cuello y un 50% en los cánceres de cuerpo. En total la aproximación del método de Papanicolaou es de 80.4%. Sin quererlo hemos puesto frente a frente la biopsia y el método de Papanicolaou, el primero con una exactitud aparente de 100% y el segundo con una aproximación de 80.4%. El raciocinio es incompleto. Para determinar la aproximación de ambos métodos deben compararse el total de los casos correctos e incorrectos con el número de pacientes examinados. Si los 482 casos hubieran sido correctos la aproximación hubiera sido de 100%, pero solamente hay 460 casos correctos (Cuadro VII) y en relación con el número total significan una *aproximación de 95.4%* y comparando los casos incorrectos hay un *error de 4.6%*. Hay algo más, hemos dicho que la exactitud "aparente" de la biopsia es de 100%, efectivamente, no se ha agotado el estudio de los casos falsos negativos y mucho menos se ha practicado la biopsia inicial, ella ha seguido en todos los casos al Papanicolaou. De haber utilizado exclusivamente el método de la biopsia es muy probable que la aproximación hubiera sido otra y las cifras hubieran estado de acuerdo con la que dan los autores. En realidad, la aproximación de 100% de la biopsia se debe a que se han combinado los métodos. Graham (14) en un estudio de 181 casos de cánceres epidermoides de cuello debidamente comprobados, comparando el Papanicolaou con la biopsia, encuentra: Biopsia inicial correcta, 90%. Papanicolaou inicial correcto, 91%. Los dos métodos combinados dan una aproximación de 99%.

En los 50 pacientes con Cáncer hemos encontrado 1 caso de Cáncer Intraepitelial o "in situ", es decir, el 2%. La incidencia del Cáncer Intraepitelial en relación con los otros cánceres del cuello según Schiller (18) es de 3% y Pund (19) da el 3.9%.

Hay 38 cánceres Epidermoides de Cuello y ningún Adenocarcinoma de Cuello. La serie de cánceres de cuello que presentamos es relativamente pequeña, cosa que explicaría la ausencia del Adenocarcinoma de Cuello, que como se sabe se presenta con una frecuencia del 8 al 4% (8).

La relación de los cánceres de cuello con los de cuerpo es de 8 a 1 (8), sin embargo en las series de Isbell (10), Scheffey (11), Fremont-Smith (12) el número de adenocarcinomas de cuerpo en relación con los cánceres de cuello es mucho más elevado y están en la relación de 1 á 3 y 1 á 4 aproximadamente. Nosotros solo hemos hallado 1 caso de Adenocarcinoma de Cuerpo, es decir, la relación con los cánceres de cuello es de 1 a 39 (!) y un error de 50% en el diagnóstico (Cuadro VIII).

## B. Discusión de láminas

### 1. Cánceres de Cuello.

#### a. Cáncer Intraepitelial ó Carcinoma Pre-invasivo de Cuello, etc. (19)

Caso 0286. 5-II-50. Z. B. G. 41 años. Mestiza. Procede Hospital Loayza. Pab. 5-1. Cama N<sup>o</sup> 6. Múltipara. Menstruaciones regulares; intervalos de 29 a 27 días; duración: 3 días; cantidad: moderada. Última menstruación: 18-I-50. Día del ciclo en la fecha del examen: 19. No presenta metrorragia, ni leucorrea ni dolor pelviano. Años que presenta desgarramiento perineal. Discreto colpocele anterior y rectocele. Cuello uterino de aspecto normal. Orificio externo con pequeños desgarramientos transversales. Movable. No se observan erosiones, granulaciones o especial tipo de tumoración. Consistencia normal, no hay particular endurecimiento alrededor del orificio externo u otro sitio del mismo. Utero de dimensiones normales en anteversión y ligeramente descendido. Fácilmente desplazable. Diagnóstico Clínico: Antiguo desgarramiento perineal. Colpocele anterior y rectocele. Secreción Vaginal (M. Papanicolaou): Cáncer Epidermoide del Cuello uterino de tipo diferenciado. No se practicó biopsia. Tratamiento: Panhisterectomía. Examen histológico de la pieza operatoria: Cáncer Intraepitelial del Cuello Uterino.

*Mediano aumento* (Fig. 1). Hay dos células malignas diferenciadas. Los bordes celulares de la mas grande son precisos y definidos y el núcleo es hiper cromático. Células superficiales con núcleo picnótico. Leucocitos. Moco.

*Gran aumento* (Fig. 2). Protoplasma: Bordes celulares bien delimitados. La cantidad de protoplasma es moderada en relación con el tamaño del núcleo. Basófilo. Discretamente vacuolado. Núcleo: Muy aumentado de volumen. Redondeado. Neto. Bordes ligeramente irregulares. Cromatina desigualmente distribuída en pequeñas masas e intensamente coloreadas.



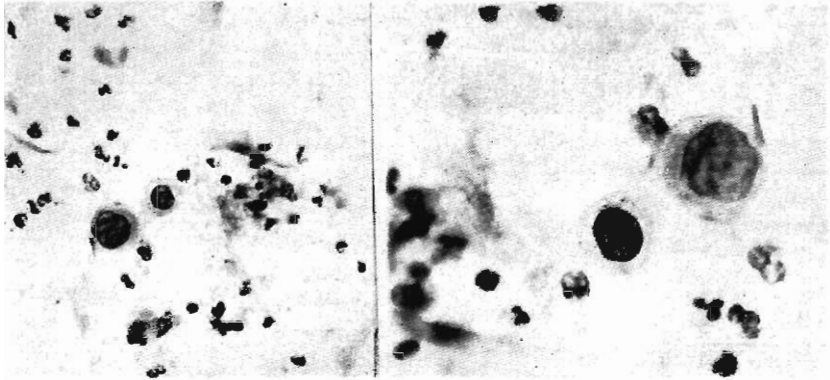


FIG. 1

FIG. 2

Hay zonas en donde la cromatina casi no se dibuja o es muy delicada, lo que induciría a pensar que el núcleo está en vías de degeneración (20). La forma del núcleo es redondeada pero los bordes no son completamente regulares, se notan pequeñas escotaduras que le dan en conjunto un aspecto ligeramente dentellado. Relación núcleo citoplasmática invertida.

Nº 1154. (Fig. 3). Sección Cuello Uterino. Corresponde al caso 0286. En la vecindad de la zona escamo-columnaria hay proliferación anormal de las células del epitelio pluriestratificado del cervix y dispuestas en forma de palizada (21). Anaplasia celular. Anisocitosis. Anisonucleosis. Hiperchromatosis. Mayor número de mitosis. Basal indemne. Tejido conjuntivo

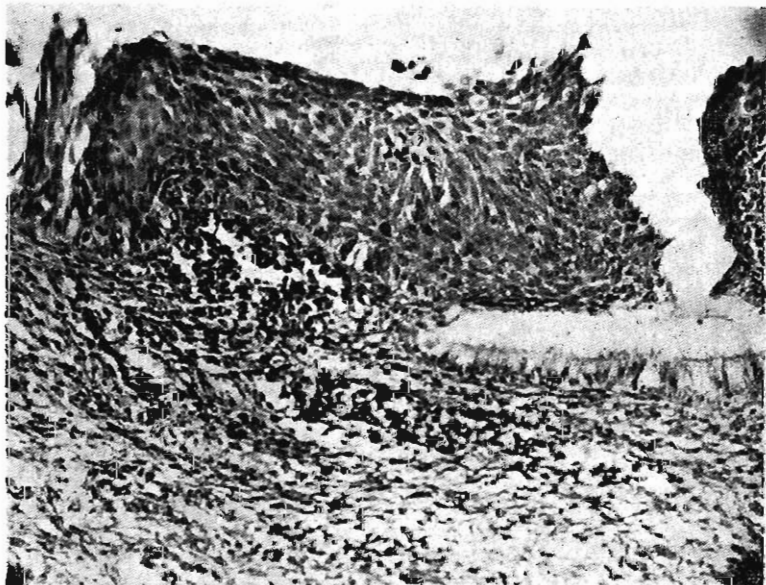


FIG. 3

infiltrado con células redondas y polimorfonucleares. Se observa la sección longitudinal de una glándula cervical, con las típicas "picket cells" de aspecto absolutamente normal.

El caso 0286 es de particular interés. Se trata de una forma asintomática de Cáncer, no fué descubierto ni tan siquiera sospechado clínicamente, y se le diagnosticó casualmente por el Método de Papanicolaou. No se hizo biopsia. El cirujano practicó la Panhisterectomía sin esperar la confirmación histopatológica. En toda la lámina se encontraron seis células malignas que no daban lugar a mayores dudas sobre su naturaleza, especialmente la que presentamos en la microfotografía tomada a mediano y gran aumento. Después de la Panhisterectomía se hizo un estudio prolijo de los ovarios, trompa, cuerpo de útero y cuello. El único hallazgo fué el Cáncer Pre-invasivo del Cuello (Nº 1154). Dado el origen multicéntrico de los cánceres epidermoides del cuello (22) nos obligaron hacer tantas secciones de cuello como la pieza lo permitió. El resultado fué uniforme, en una pequeña zona de escasos milímetros de diámetro en la región escamo-columnaria, sólo se encontró el Carcinoma Intraepitelial, sin la menor traza de invasión.

En este caso (0286) sólo encontramos células diferenciadas tal como se observa en el Cáncer Escamoso de Cuello y correspondientes al tipo III de la clasificación de Graham (20) y pensamos que se trataba de un cáncer de poca malignidad.

Papanicolaou (5) y Graham (20) suponen que la malignidad del cáncer uterino está en relación con el grado de diferenciación celular y cuando en una preparación solo hay células diferenciadas hay que suponer que la malignidad del tumor es reducida, en otros términos, hay una cierta relación entre el hallazgo exclusivo de células diferenciadas y la tendencia poco o no invasiva del tumor y señalan el hecho de que en el "Carcinoma in-situ" del cuello uterino, por lo general, se presentan exclusivamente células de este tipo.

Desde luego, el diagnóstico de Carcinoma in-situ, no es ni puede ser citológico, es un diagnóstico arquitectural. En el caso que comentamos solo hemos encontrado células bien diferenciadas correspondientes al tipo III de Graham (20) y pensamos que se trataba de un Cáncer de poca malignidad y que podía ser referido al tipo I ó II de Broders.

Martzloff (24) ha establecido la correspondencia de los tipos histológicos de Broders con el grado de diferenciación celular. Los tipos I y II de Broders corresponden a los cánceres maduros, diferenciados o espino celular de la clasificación de Martzloff. El tipo III Broders corresponde al Cáncer Epidermoide de Cuello transicional o mixto y en donde el número de células diferenciadas é indiferenciadas está balanceado. El tipo IV de Broders corresponde al cáncer inmaduro o fuso celular y en donde se encontrarían células indiferenciadas casi exclusivamente. Papanicolaou (5) relaciona las células diferenciadas encontradas en las secreciones vaginales a los tipos I y II de Broders y a los tipos maduros o diferenciados de la clasificación de Martzloff y las células indiferenciadas de las secreciones vaginales corresponderían al tipo IV Broders o a los cánceres inmaduros, embrionarios o fuso celulares de

Martzloff. El tipo III Broders, transicional o mixto, sería muy difícil de determinar en la práctica por el método citológico (5).

Establecida la correspondencia de los tipos citológicos con los grados histológicos de malignidad, el método de Papanicolaou no sólo se limita hacer el diagnóstico sino que también conjetura sobre la evolución y porvenir de la enfermedad.

En resumen, tanto desde el punto de vista citológico como histológico se trata de relacionar el grado de malignidad a los diferentes tipos de células. La malignidad en función de la diferenciación celular. Los tumores de células mas diferenciadas son menos malignos y aquellos en donde las células son menos diferenciadas o embrionarias son mas malignos. Infortunadamente no ha sido posible establecer, de manera clara y precisa, la correlación entre la malignidad clínica de un tumor y su grado de malignidad histológico (8), es valledera esta observación, muy especialmente, al método citológico. Hay varios motivos. La estimación del tipo celular no siempre es posible. La apreciación numérica está en relación con el fragmento de tejido y cantidad de secreción. Hay porciones de tejido en donde se encuentran exclusivamente determinado tipo de células. Mas importante aún, se presentan en clínica casos avanzados de cáncer en donde el tipo de células halladas en los tejidos es bien diferenciado. Al contrario, las células pueden ser muy anaplásicas y el crecimiento tumoral lento y confinado exclusivamente al Cervix, forzosamente el pronóstico de estos casos tiene que ser bueno. De lo dicho se desprende que con mucha reserva debe considerarse el valor del método de Papanicolaou en la determinación del grado de malignidad de un tumor.

#### b. *Cáncer Epidermoide*

Caso 0200. *Pequeño aumento* (Fig. 4). Nueve células malignas no diferenciadas en un campo en donde hay células superficiales de núcleo picnótico. Leucocitos. Moco.

*Mediano aumento*. (Fig. 5). Las mismas células con grandes núcleos hiperromáticos de contornos definidos y ligeramente irregulares.

*Gran aumento*. (Fig. 6). Núcleo. Bordes definidos, ligeramente irregulares. Hiperromáticos. Masas de cromatina distribuida desigualmente e intensamente coloreada. No se observan nucleólos. Discreta anisonucleosis. Protoplasma. Las células presentan poco protoplasma. Bordes celulares imprecisos. Basofilia. En algunas células discreto halo perinuclear.

FIG. 4

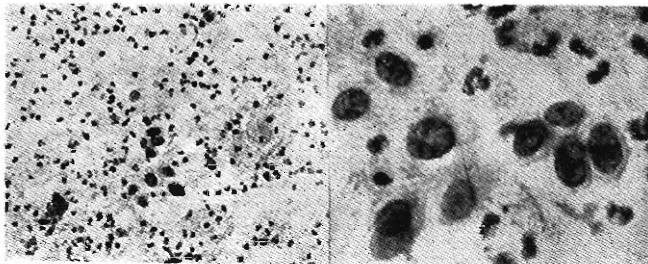


FIG. 5

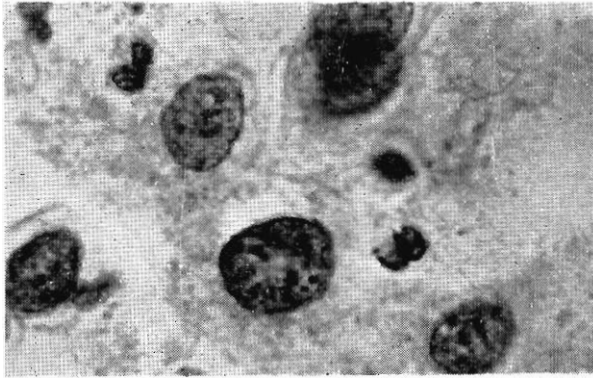


FIG. 6

2. *Células indiferenciadas malignas con extrema hiper cromasia y variaciones en tamaño.*

0218. *Pequeño aumento.* (Fig. 7). Grupos de células malignas en donde se observan núcleos intensamente coloreados.

*Gran aumento.* (Fig. 8). Hay núcleos que exhiben un gran aumento en la cantidad de cromatina y distribuída irregularmente. Además de las variaciones de tamaño se observan masas de cromatina fuertemente teñidas. Los bordes celulares son imprecisos.

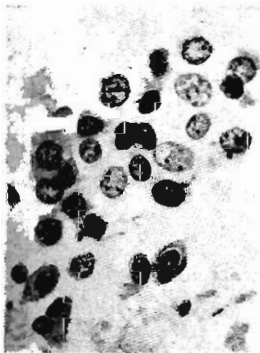


FIG. 7

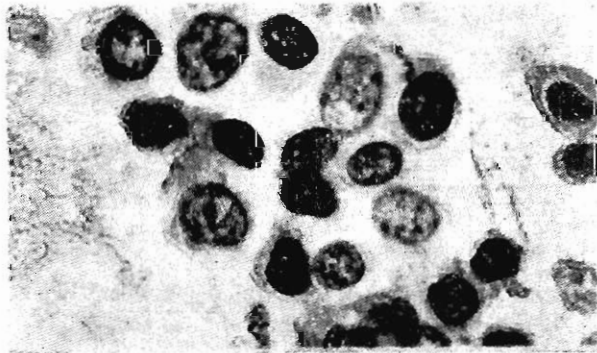


FIG. 8

3. *Células malignas con condensación de cromatina.*

210-5. (Fig. 9). (x 625). Grupo de células malignas indiferenciadas. Anisonucleosis. Anisocitosis. Discreta variación en la forma. La cromatina se dispone en pequeñas masas intensamente coloreadas y el resto del núcleo es claro. Además del halo perinuclear que se observa en algunas células, en una, el protoplasma está fuertemente vacuolizado.

4. *Variaciones en tamaño.*

210-1. *Pequeño aumento.* (Fig. 10). Grupo de doce células malignas indife-

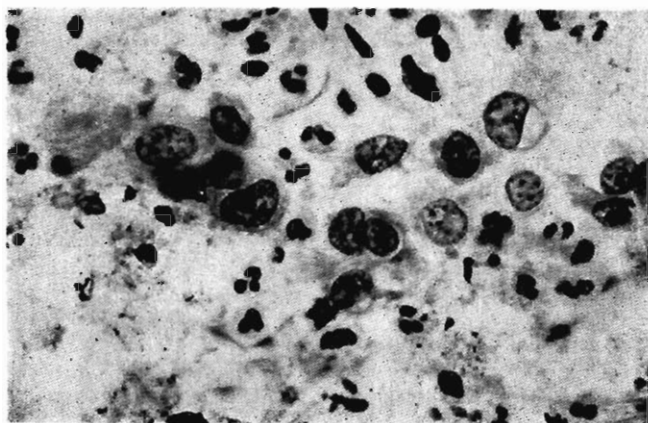


FIG. 9

renciadas en donde hay manifiesta variación en el tamaño de los núcleos. Condensación de cromatina. Hiperchromasia.

**Gran aumento.** (Fig. 11). Núcleo. Las variaciones en el tamaño son más significativas que las variaciones en la forma. Bordes definidos y regulares. Ovais o redondeados. Abundante cromatina dispuesta en pequeñas masas distribuidas de manera irregular e intensamente coloreadas. Protoplasma. Basófilo. Impreciso y contornos mal definidos.

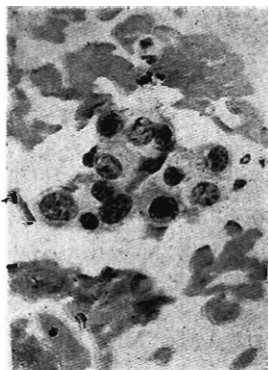


FIG. 10



FIG. 11

5. *Fenómeno de fagocitosis en células malignas indiferenciadas.*

210-3. **Pequeño aumento.** (Fig. 12). Gran cantidad de elementos celulares. Células malignas indiferenciadas. Leucocitos. Hematíes. Moco. En el centro se distingue una célula maligna con material fagocitado.

**Gran aumento.** (Fig. 13). Hermosa microfotografía que muestra cinco células malignas indiferenciadas. Anisonucleosis. Anisocitosis. Condensación de la cromatina y distribuida en masas y cordones irregulares. Llama la atención una gran célula maligna, núcleo en media luna, jugoso y de gran actividad rechazado a la periferia por una gran vacuola que contiene un núcleo, igualmente maligno, fagocitado. Leucocitos. Hematíes.

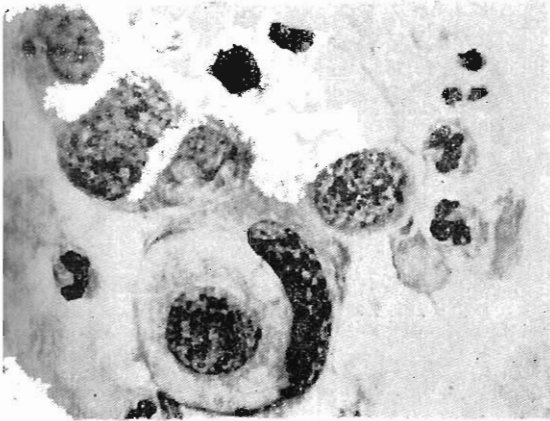


FIG. 12

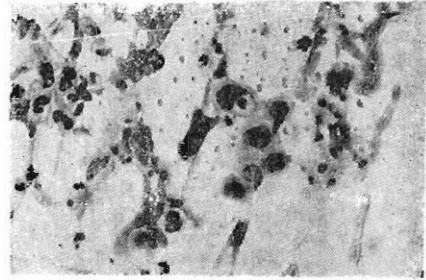


FIG. 13

B. CELULAS MALIGNAS DIFERENCIADAS. CANCER EPIDERMÓIDE DE CUELLO

1. *Células malignas diferenciadas en forma de fibras: "Fiber Cells"*

0210-7. *Pequeño aumento.* (Fig. 14) Grupo de "Fiber Cells" con núcleos alargados. Células indiferenciadas malignas. Leucocitos.

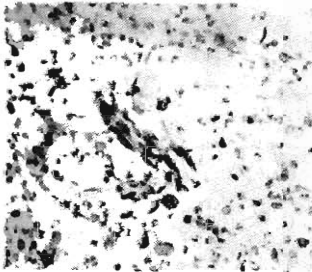


FIG. 14

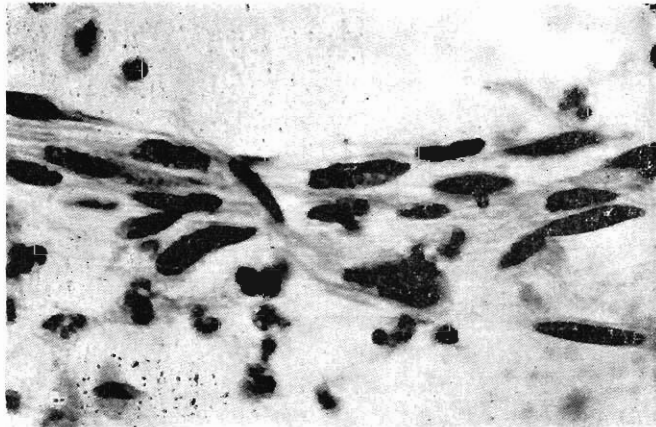


FIG. 15

*Gran aumento* (Fig. 15). Núcleos de Bordes definidos. Hiper cromáticos. Algunos exhiben pequeñas masas de cromatina. Forma de cigarro puro. Bordes celulares definidos. En conjunto las células tienen aspecto de fibras, algunas se entrecruzan, y dispuestas formando un manojo. Leucocitos. Histiocitos.

2. *Célula aislada en forma de fibra.*

0210-3. (Fig. 16). *Pequeño aumento.* Célula de protoplasma y núcleo alargado. Hematíes.

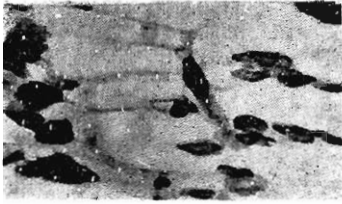


FIG. 16



FIG. 17

*Gran aumento.* (Fig. 17). Núcleo bizarro de bordes definidos y contornos irregulares. El núcleo está fuertemente teñido y destacan abundantes masas de cromatina irregularmente distribuída.

Protoplasma. Se extiende en forma de fibra. Basófilo. Ligeramente vacuolizado. Bordes definidos.

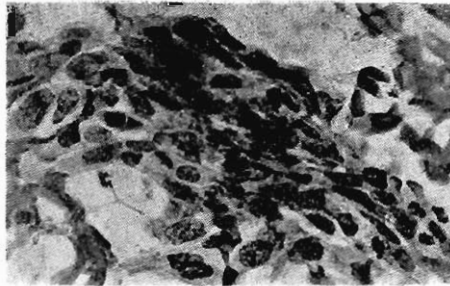


FIG. 18

3. *Grupo de células de Cáncer Epidermoide de Cuello cuyo grado de maduración no puede determinarse.*

0210-1. (Fig. 18). *Mediano aumento.* Grupo de células cuyo grado de diferenciación no es posible determinar con exactitud. Anisonucleosis. Aniso-

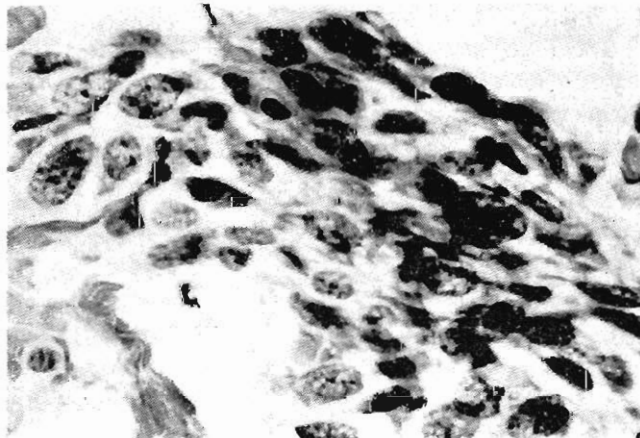


FIG. 19

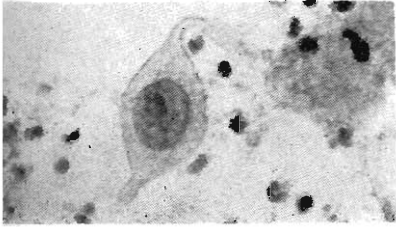


FIG. 20

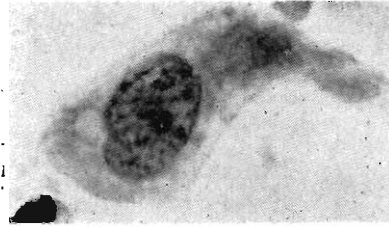


FIG. 21

citosis. Hiperchromatosis. Núcleos de bordes bien definidos. Condensaciones de cromatina. En algunas células el protoplasma parece alargado y los núcleos tienen la forma de cigarro puro. Otro grupo de células, la mayoría, presentan definitivamente todo el aspecto de células malignas indiferenciadas con protoplasma escaso y bordes celulares imprecisos.

*Gran aumento.* (Fig. 19). Se trata de un grupo de células cuyo grado de maduración no puede determinarse con exactitud.

4. *Células malignas diferenciadas en forma de renacuajo "Tad Pole Cells".*

0877. (Fig. 20). Célula maligna de bordes definidos y protoplasma alargado a manera de renacuajo. Núcleo activo y fuertemente coloreado.

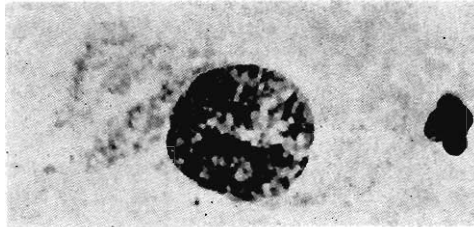


FIG. 22

0774. (Fig. 21). Célula maligna diferenciada tipo "Tad Pole". Bordes celulares precisos. Gran núcleo ligeramente ovalado con abundante cromatina fuertemente coloreada.

5. *Tercer tipo de células malignas diferenciadas. (20)*

En este grupo están las células malignas de bordes definidos y cuya forma no es comparable a los renacuajos y fibras. La denominación "tercer tipo" (20) no es descriptiva. Las células pueden tener las mas variadas y caprichosas formas.

0761. (Fig. 22). Celula alargada, cuadrangular y de bordes definidos. Presenta un gran núcleo notable, sobre todo, por el aumento de cromatina dispuesta en grandes masas distribuidas irregularmente y fuertemente coloreadas. Fué el único elemento que se encontró en la preparación y fué suficiente para hacer el diagnóstico de Cáncer Epidermoide de Cuello de tipo diferenciado y que correspondería al grado II de Broders.



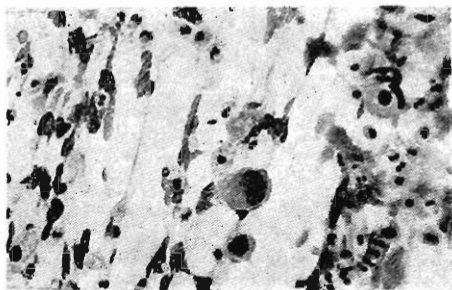


FIG. 23

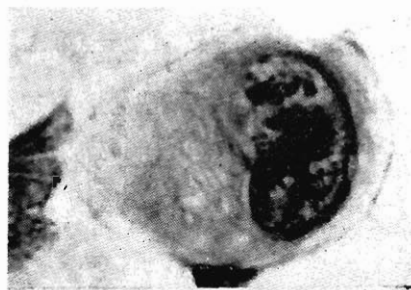


FIG. 24

Diagnóstico Clínico: Cáncer de Cuello Tipo II. Biopsia N° 1696: Cáncer Epidermoide de Cuello. Grado II Broders.

210-3. *Pequeño aumento* (Fig. 23). Abundantes células malignas diferenciadas y no diferenciadas. En el centro de la preparación un elemento mediano con un gran núcleo excéntrico y fuertemente coloreado.

*Gran aumento*. (Fig. 24). El núcleo es de forma ligeramente arriñonada, bordes precisos, abundante cromatina, dispuesta en masas y cordones muy coloreados. Abundante protoplasma de contornos definidos.

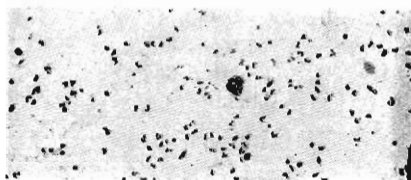


FIG. 25

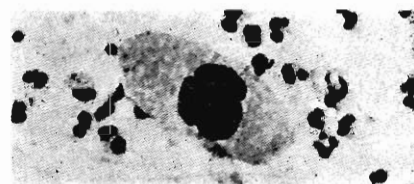


FIG. 26

*Pequeño aumento* (Fig. 25). En el centro del campo hay una gran célula ovalada de bordes definidos y núcleo irregular e intensamente coloreado. Leucocitos.

*Mediano aumento* (Fig. 26). Se aprecian mejor los caracteres de la célula maligna diferenciada.

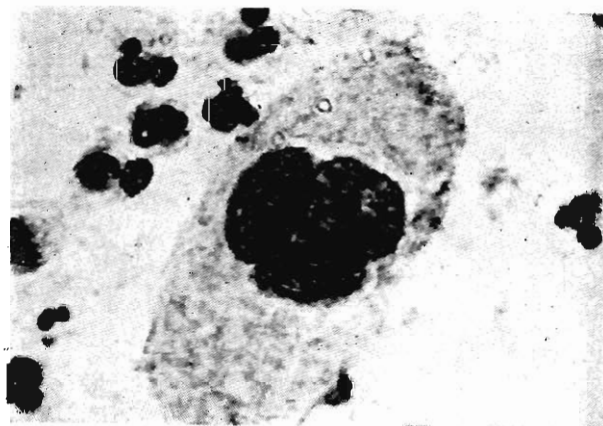


FIG. 27

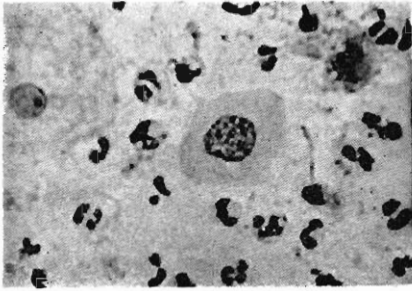


FIG. 28

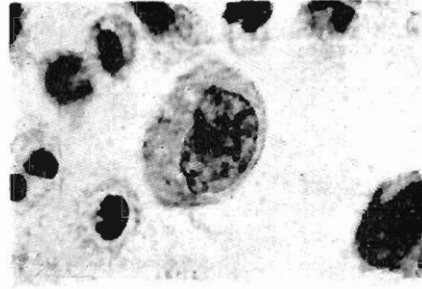


FIG. 29

*Gran aumento* (Fig. 27). Núcleo. Hay tres núcleos próximos que sugieren una división amitótica atípica. Gran cantidad de cromatina intensamente coloreada dispuesta en masas distribuídas desigualmente. Los bordes nucleares son definidos. No hay nucleolos.

Protoplasma. Basófilo. Ligeramente vacuolizado. Bordes celulares definidos.

Esta célula maligna diferenciada se encontró en una mujer de 44 años de edad que presentaba metrorragia después de las relaciones sexuales. Diagnóstico Clínico. Cáncer de Cuello Tipo II. Papanicolaou: Cáncer Epidermoide de Cuello de tipo diferenciado. Biopsia: Cáncer Epidermoide de Cuello. Grado II Broders.

0564. (Fig. 28). Célula maligna diferenciada del tipo III de Graham. Clínicamente era un Cáncer tipo II. Biopsia. C. E. C. II.

0690. (Fig. 29). Célula maligna diferenciada. Bordes celulares definidos. Diagnóstico Clínico: T. III. Biopsia: C. E. C. Grado II Broders.

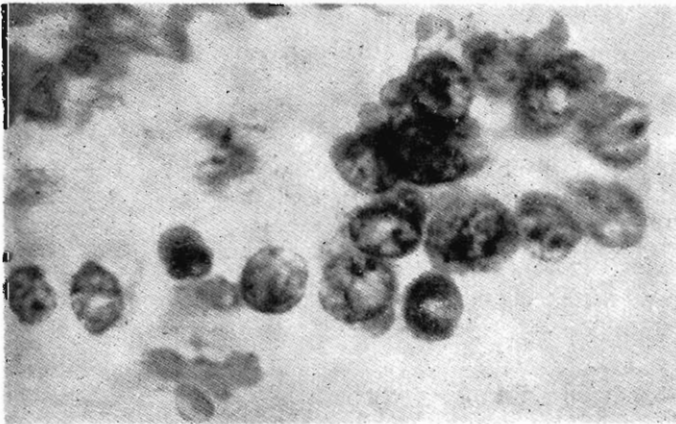


FIG. 30

#### D. RESULTADOS INCORRECTOS

Hay dos clases de resultados incorrectos: "Falsos Positivos" y "Falsos Negativos".

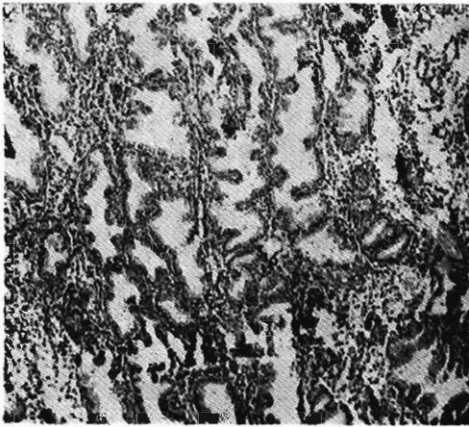


FIG. 31

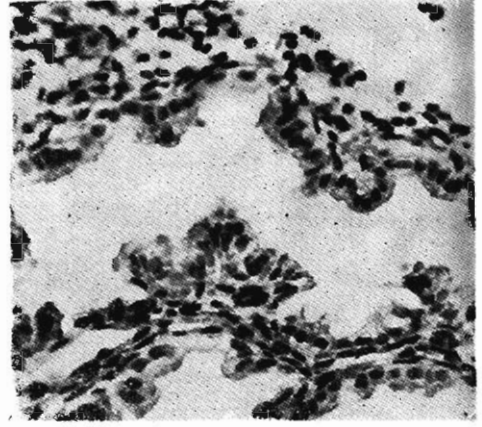


FIG. 32

## 1. "Falsos Positivos".

Hay dos grupos:

Adenocarcinoma de Endometrio, 1 caso

Cáncer Escamoso de Cuello, 11 casos.

0260. A. S. 39 años. Mestiza. Tres meses de metrorragia y leucorrea. Utero ligeramente aumentado de volumen. Cuello de múltipara sin erosiones. Diagnóstico Clínico: Observación. Papanicolaou inicial: Adenocarcinoma de Endometrio.

Biopsia de Endometrio: Endometrio en Fase Secretoria.

0260. *Gran aumento* (Fig. 30). Grupo de células edometriales normales que se consideraron malignas. El grupo de células de la derecha, con discretos signos de degeneración y fuertemente coloreadas fueron las que indujeron al diagnóstico equivocado.

El carácter de las células es definitivamente benigno.

**Núcleo:** Bordes definidos. Cromatina formando pequeñas masas que dan a los núcleos apariencia de cierta actividad. El tamaño de los núcleos es relativamente pequeño—compararlos con los Hematíes de la preparación. Redondeados o ligeramente ovalados. Tendencia al cabalgamiento. No hay grandes variaciones en el tamaño y forma de los núcleos.

**Protoplasma:** No se observa protoplasma en la mayor parte de las células, en una que otra, tiene el aspecto de un reducido anillo.

1057. Biopsia de Endometrio correspondiente al 0260. (Fig. 31) (x80) Abundantes glándulas de aspecto tortuoso. La sección transversal del ángulo inferior derecho presenta el aspecto de "sierra dentada". Regular cantidad de estroma que en algunos sitios se presenta a manera de tabiques interglandulares.

1057-a (Fig. 32). (x350). A un mayor aumento se distingue con toda claridad el epitelio glandular que es cúbico o plano, bordes libres deshilachados y en algunos sitios como si estuviera en un proceso de fusión. Núcleos

FIG. 33



en posición basal. Hay una proyección intrapapilar que corresponde a la torsión de la glándula.

Escaso conjuntivo que a manera de tabique se encuentra entre las glándulas. Las células casi no tienen protoplasma. Discreta infiltración leucocitaria.

0341. A. F. 38 años. Mestiza. Multípara. Dos años de abundante leucorrea y dolores pelvianos. Cuello uterino erosionado, los bordes de la erosión son ligeramente duros y sangrantes. Diagnóstico Clínico: Cervicitis Crónica. Neo del Cuello. Papanicolaou inicial: Cáncer Escamoso de Cuello. Biopsia (se practicaron dos): Cervicitis crónica. Panhisterectomía. Resultado del examen histológico de los órganos: Metaplasia escamosa del cervix.

0341. (Fig. 33). (x 727). En la microfotografía que presentamos se exhibe el elemento mas significativo. Célula redondeada. Anormal relación núcleo citoplasmática. Bordes nucleares definidos y regulares. Protoplasma escaso y vacuolizado. Contorno celular preciso. Una célula con núcleo picnótico. Leucocitos. Histiocitos. Moco.

Se consideró este elemento como una célula maligna diferenciada. En realidad, se trata de una célula que probablemente procede de la basal interna no diferenciada.

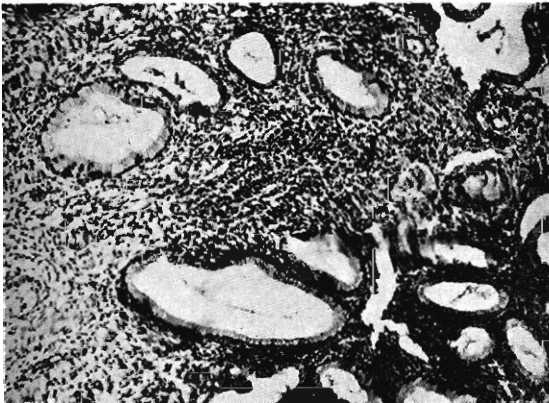


FIG. 34

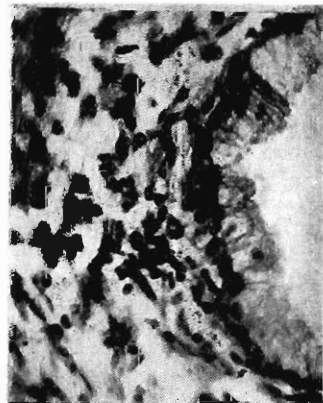


FIG. 35

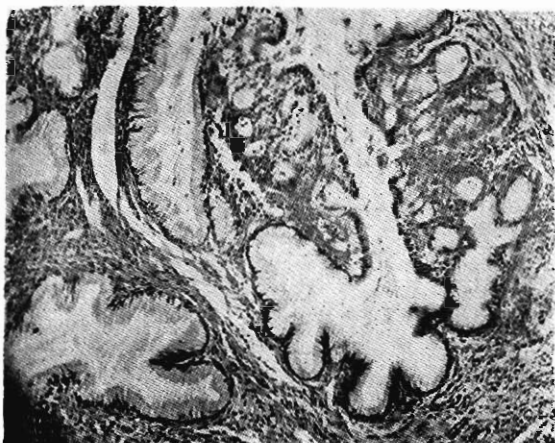


FIG. 36

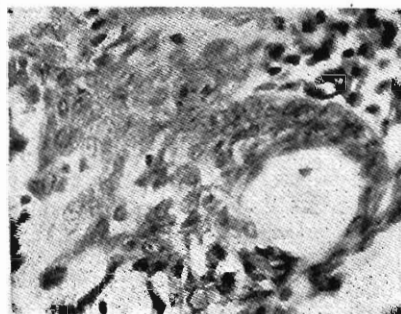


FIG. 37

1342. (Fig. 34). (x 80). Biopsia de Cervix correspondiente al caso 0341. Glándulas del cuello uterino de aspecto mas o menos normal. Abundante estroma fuertemente teñido y con zonas de infiltración y necrosis.

1342-a (Fig. 35). (x350). A mayor aumento la preparación anterior. Cerca de una glándula cuya basal está indemne y en donde las células cilíndricas presentan manifiesto aspecto secretorio, hay polimorfonucleares, células redondas y células plasmáticas.

Diagnóstico: Cervicitis crónica.

1444. *Pequeño aumento* (Fig. 36). (x 80) Sección de cuello uterino después de la Panhisterectomía.

En la vecindad de una glándula cervical que se encuentra, en el centro de la preparación hay masas de epitelio escamoso que presentan pequeñas cavidades pseudo-glandulares y debidas a fenómenos de degeneración. El epitelio cilíndrico de las glándulas es completamente normal. Estroma bien teñido con ligera infiltración leucocitaria.

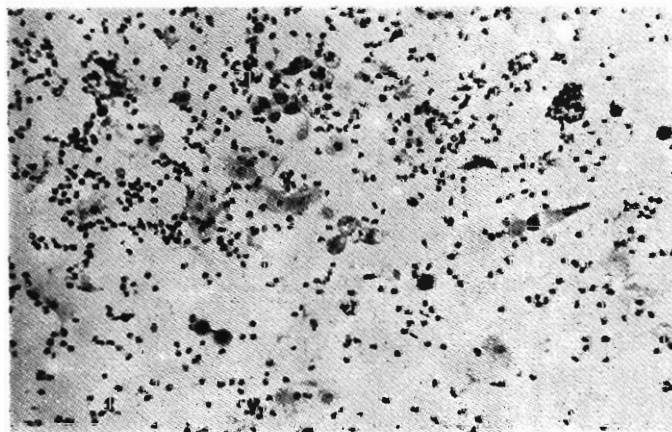


FIG. 38

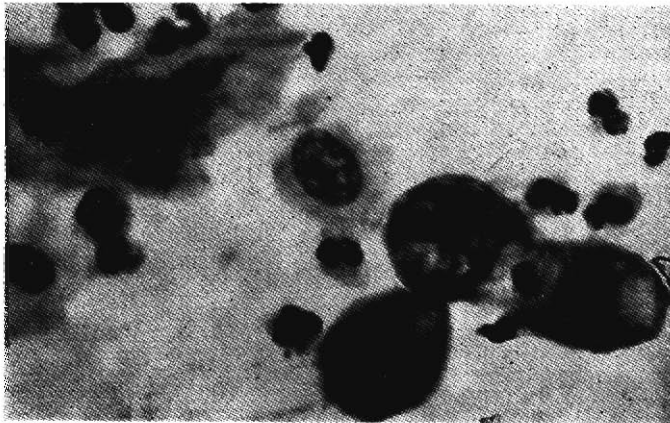


FIG. 39

1444-a (Fig. 37). (x 350). A mayor aumento una zona de células escamosas y una pseudocavidad glandular. Las células de tipo escamoso son poligonales y de protoplasma acidófilo, hay uniformidad en el tamaño y forma de los núcleos y sin signos de actividad. Leucocitos. Células plasmáticas. Diagnóstico: Metaplasia de Cervix. Cervicitis Crónica.

0207. E. C. 40 años de edad. Mestiza. Múltipara. Seis meses con leucorrea y metrorragia. Erosión cervical.

Diagnóstico Clínico: Cervicitis Crónica.

Papanicolaou inicial: Cáncer Escamoso de Cuello.

Biopsia: Se practicaron tres biopsias, el resultado fué uniforme, cervicitis crónica.

0207. *Pequeño aumento* (Fig. 38). Numerosas células simples y agrupadas, fuertemente coloreadas. Al centro hay un grupo de tres células con el protoplasma vacuolizado. Algunas células superficiales con núcleo picnótico. Leucocitos.

0207-a *Gran aumento* (Fig. 39). Grupo de tres células de tipo cervical (5) con citoplasma vacuolizado y núcleos excéntricos e hipercoloreados. El examen cuidadoso del núcleo no revela actividad. Hay uniformidad en el tamaño y forma de los núcleos.

El elemento que se encuentra entre el grupo de células que acabamos de describir y dos células cornificadas que se hallan a la izquierda de la preparación, nos pareció en un previo examen y antes de toda biopsia, una célula maligna. Célula pequeña de contornos poco precisos, núcleo ovalado y bordes definidos. Cromatina dispuesta regularmente en pequeñas masas bien coloreadas y variaciones muy ligeras. El tamaño del núcleo excede dos o tres veces al tamaño del núcleo de los leucocitos vecinos.

0207-b. *Gran aumento* (Fig. 40). Cuatro células de tipo cervical con núcleos picnóticos y cuya forma y tamaño son uniformes.

Protoplasma ligeramente vacuolizado y basófilo. Se trata de un grupo de células benignas y que vistas a pequeño aumento parecen sospechosas. Leucocitos.

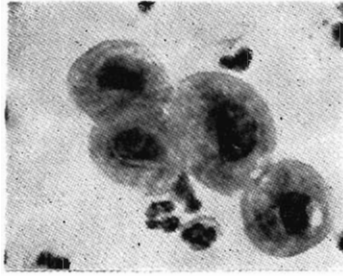


FIG. 40

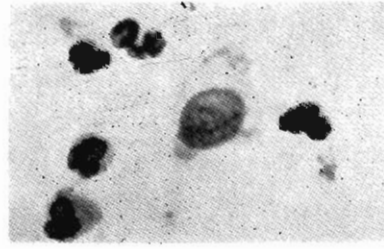


FIG. 41

0207-c. *Gran aumento* (Fig. 41). Elemento que por su forma recuerda a las células "tipo renacuajo" del Cáncer Epidermoide de Cuello. La que tenemos a la vista exhibe un aspecto bizarro con una prolongación a manera de cola. Núcleo oval de contornos definidos y cuyo tamaño no excede al que se observa en otras células del resto de la preparación, cromatina escasa y finamente granular. Si solo tuviéramos presente la forma de la célula podríamos equivocadamente confundirla con una célula maligna diferenciada, tal como sucedió en un previo examen. El aspecto granular y delicado de la cromatina, la ausencia de cordones y distribución irregular de la misma, determinan su verdadera naturaleza, y corresponden a una célula benigna derivada de la basal externa caracterizada por una forma anormal, tal como se observa en ciertas células "aberrantes" provenientes de las capas profundas del epitelio pluriestratificado del cervix.

2321. (Fig. 42). (x 80). Biopsia correspondiente al caso 0207. Cuello de estructura polipoides. Glándulas ligeramente dilatadas y quísticas. Basal indemne, se distinguen las "picket cells" con sus caracteres normales. Abundante tejido conjuntivo fuertemente teñido é infiltrado.

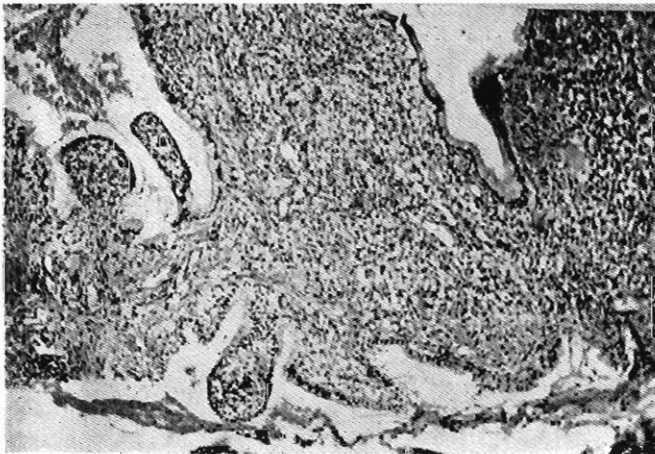


FIG. 42



FIG. 43

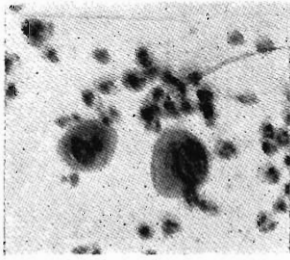


FIG. 44

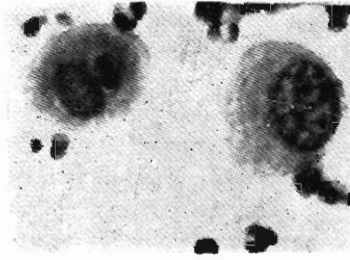


FIG. 45

2321-a (Fig. 43). (x 350). Mayor aumento de la preparación anterior. Masiva infiltración de leucocitos, especialmente de células redondas, algunas células plasmáticas.

Diagnóstico: Cervicitis sub-aguda.

En un previo informe el caso 0207 fué considerado como un Cáncer Escamoso de Cuello. Las repetidas biopsias negativas y la revisión cuidadosa de la misma preparación corrige la equivocación. Se trata de un grupo de células provenientes de la basal externa con hinchazón del núcleo, presencia de formas aberrantes, etc., que han sufrido un intenso fenómeno de degeneración y que se interpretaron de manera equivocada.

A. Z. 43 años. Mestiza. Múltipara. Años con metrorragia y leucorrea.

Diagnóstico clínico: Cervicitis crónica.

Papanicolaou inicial: Cáncer Escamoso de Cuello.

Varias biopsias: Cervicitis crónica.

0795. *Mediano aumento* (Fig. 44). Hay dos células, mediana una y pequeña la otra. Núcleos hipercoloreados. Bordes celulares definidos. En un primer examen dieron la impresión de células malignas diferenciadas.

0795-a. *Gran aumento* (Fig. 45). La célula mediana de la derecha tiene un núcleo grande, oval, excéntrico, contornos definidos y regulares, abundante cromatina separada en gruesos granos regularmente distribuídos y fuertemente coloreados. Protoplasma basófilo, vacuolizado y de aspecto ligeramente espumoso. Bordes celulares definidos.

Comparando este elemento con las células malignas diferenciadas correspondientes al Cáncer Epidermoide de Cuello que describe Papanicolaou en su atlas, en cierta forma se parece a las células 18 y 22 (5). Esta célula puede corresponder al tercer tipo de las células malignas diferenciadas de la clasificación de Graham (20). Sin embargo las repetidas biopsias que siguieron a esta primera interpretación fueron negativas y nuevos exámenes de la secreción vaginal por el método de Papanicolaou no revelaron nuevamente la presencia de este tipo de células. Seriamente había que desechar la malignidad de esta célula y pensar en nuevas interpretaciones.

En un segundo empeño, pensamos que hay células normales de la basal interna que se confunden con la célula que estudiamos. La distinción se



hace por el aspecto de la cromatina nuclear. En las células basales la cromatina es delicada, finamente granular, ocasionalmente se encuentran acúmulos de cromatina y el borde nuclear no es tan marcado. En la célula que estudiamos (0975) la cromatina es regular y se distribuye en masas perfectamente discernibles. De las células basales el núcleo tiene la forma, tamaño y contorno aún cuando el aspecto de la cromatina es diferente. Descartamos la posibilidad que esta célula sea un elemento maligno de la basal con un aumento anormal del núcleo debido a fenómenos de degeneración. Las células malignas con fenómenos de degeneración nuclear presentan el núcleo liso y cromatina sumamente delicada (20).

Puede suponerse, así mismo, que esta célula corresponda a una célula normal de la basal con cambios nucleares (20). En este tipo de células el núcleo está muy aumentado de volumen y las masas de cromatina son mas prominentes que usualmente y se distribuyen regularmente. En la célula 0795-a hay una mayor cantidad de cromatina fuertemente coloreada dispuesta en pequeñas masas que se distribuyen regularmente, bastante diferente a lo que sucede con la distribución de la cromatina en las células malignas. En este momento de la discusión pensamos en la *benignidad de esta célula* por la distribución regular y uniforme de la cromatina, a pesar de la evidente actividad nuclear e hiperchromasia. Esta interpretación nos parece verosímil, esta célula puede corresponder a un elemento de basal con núcleo activo. Hay más, en la preparación se han encontrado células de tipo cervical (5) y capa intermedia que tienen bastante parecido en algunos aspectos. Así por ejemplo, hay células de tipo cervical con núcleo picnótico y aspecto espumoso del citoplasma. De otro lado la mayor condensación de la cromatina de la célula 0795-a podría significar un claro fenómeno de rhexis, indudable en la célula intermedia de la microfotografía 0795-b.

En resumen, pensamos que esta célula es benigna, procede de la basal y que ha experimentado cambios nucleares de especial actividad debido a la infección y tricomoniasis (se han encontrado Tricomonas en la preparación) y en donde muy posiblemente se inician fenómenos de degeneración. Lo dicho es suficiente para distinguirlas de las células malignas, cuya descripción es conocida, y otros elementos benignos como los Histiocitos. Si alguna duda queda es ya no para confundirla con células malignas diferenciadas sino con Histiocitos de gran tamaño, algo que no es imposible. En los Histiocitos el núcleo es excéntrico, el protoplasma de aspecto espumoso, gruesos granos de cromatina dispuestos regularmente y la presencia de material fagocitado— en la célula de la izquierda con núcleo picnótico (0795-a) hay indudablemente un leucocito fagocitado. De no parecerse bastante a las células de tipo cervical que se encuentran en toda la preparación, no nos hubiéramos atrevido a distinguirla entre un elemento de la basal y un Histiocito.

Célula de la basal con cambios nucleares debido a una tricomoniasis evidente o Histiocito de grandes dimensiones es indiferente, antes que nada es una célula benigna y la preparación corresponde a un resultado "Falso Positivo" demostrado por las repetidas biopsias y la evolución del proceso.

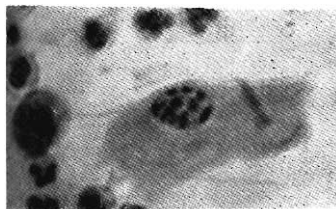


FIG. 46

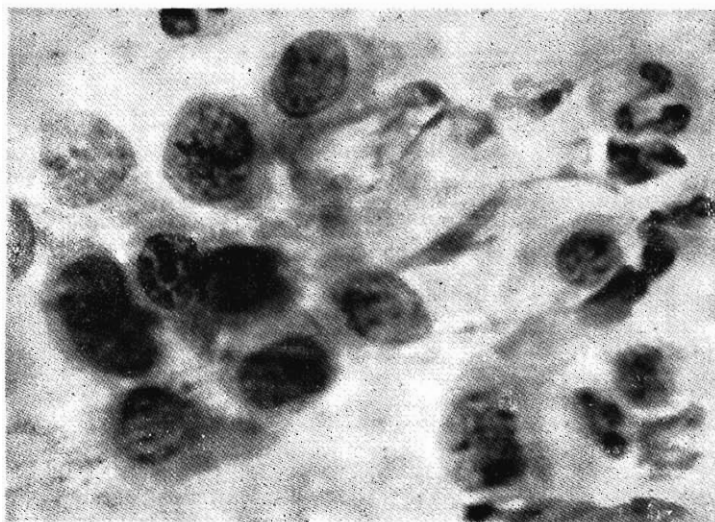


FIG. 47

0795-b (Fig. 46). Célula de la capa intermedia en cariorhexis.

Repetidas biopsias. Negativas. Diagnóstico: Cervicitis crónica (Nº 1750, etc).

0767. E. Z. 36 años de edad. Mestiza. Multípara. Metrorragias desde hace cuatro meses. Discreta leucorrea. Utero ligeramente aumentado de volumen, globuloso y movable. Cuello de multípara ligeramente erosionado. Diagnóstico clínico: Hemorragia funcional. Cervicitis crónica.

Papanicolaou inicial: Adenocarcinoma de Endometrio.

Biopsia de Endometrio: Endometrio Proliferativo.

Tercer control Papanicolaou: Negativo.

0767. *Gran aumento* (Fig. 47). Hay un grupo de once células a la izquierda de la microfotografía y tres aisladas a la derecha. Discreta anisonucleosis. Moderada variación en la forma de los núcleos. Núcleos excéntricos de bordes definidos y regulares, el tamaño de los núcleos no excede a los de un leucócito. Cromatina finamente granular y distribuída en algunos núcleos, en pequeñas masas, no hay aumento en cantidad, formación de cordones, ni anormal condensación de la cromatina en la periferia de los núcleos. El aspecto hiperromático de algunos núcleos se debe probablemente, mas que a un aumento de la cantidad de cromatina a fenómenos de picnosis que se inician, como ejemplo de degeneración un poco mas avanzada, hay un núcleo en donde la cromatina está distribuída en masas compactas y poco numerosas y que da la impresión de un fenómeno de rhexis que comienza. Núcleos excéntricos. Protoplasma escaso, en algunas células no se observa.

Primitivamente estas células se consideraron malignas y correspondientes a un Adenocarcinoma de Endometrio. Repetidas biopsias fueron negativas, otros exámenes de secreción vaginal igualmente fueron negativos.

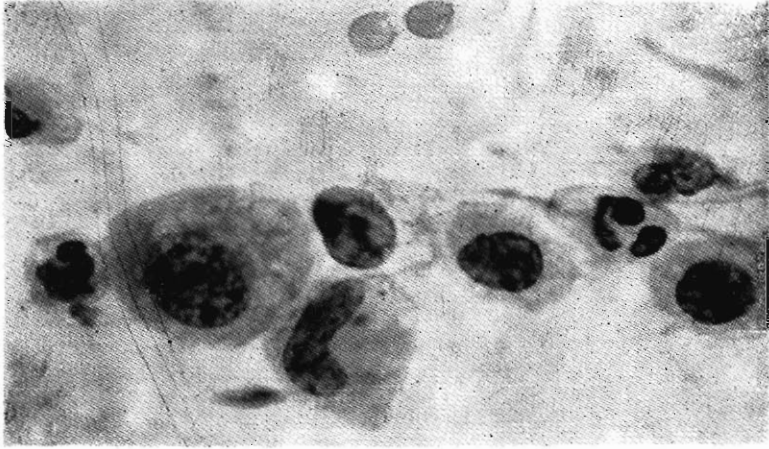


FIG. 48

Efectivamente, se trata de un grupo de células benignas, son *células endocervicales* con cierto grado de degeneración. Estas células no pueden ni deben ser consideradas malignas, faltan las marcadas irregularidades en el contenido de la cromatina que se observa en las células neoplásicas. (20) Muchas veces la identificación de células endocervicales aisladas y benignas es dificultosa. En casos de severa endocervicitis crónica, las células endocervicales presentan grandes variaciones en tamaño, pueden ser hasta diez veces mayor (!), tan desproporcionado aumento del tamaño del núcleo puede llevar a la equivocada interpretación de células malignas. Sinembargo, en estos casos, *la variación de la cromatina es muy ligera*, granular y sin condensaciones, va acompañada de poca o ninguna variación de las formas de los núcleos.

0767-a. *Gran aumento* (Fig. 48). En la preparación correspondiente a la enferma 0767 se ha encontrado este grupo de Histiocitos. Ligeramente más

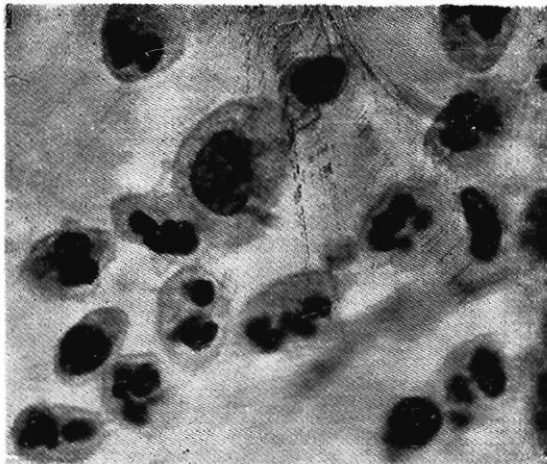


FIG. 49

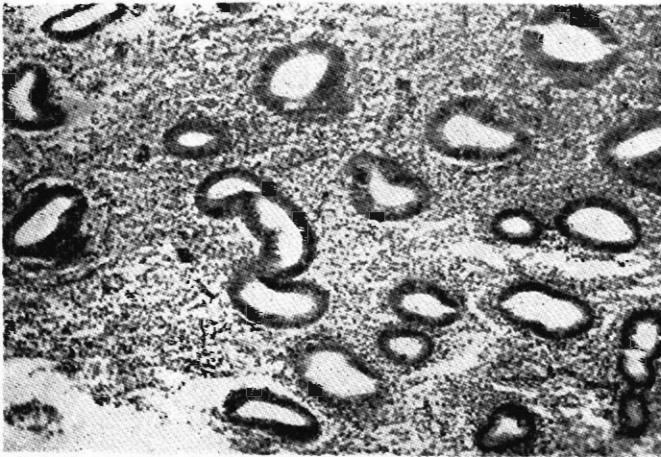


FIG. 50

grandes que los leucocitos vecinos. Redondos ú ovalados. Bordes celulares mas o menos definidos. Núcleos redondos ú ovals y excéntricos. Las variaciones nucleares son de forma más que de tamaño: redondeados, ligeramente ovalados y en forma de bastón. El borde nuclear es definido. Cromatina finamente granular con pequeñas condensaciones. Primitivamente estos elementos se confundieron con *células vacuoladas del Adenocarcinoma de Endometrio*, aquí, los núcleos son excéntricos, la cromatina es irregular y la vacuolización del protoplasma es como si hubiera sido hecha con sacabocados.

0767-b. *Gran aumento* (Fig. 49). Otro grupo de *Histiocitos* de la misma preparación.

1151 (Fig. 50). (x 80). Biopsia de Endometrio correspondiente al 0767. Numerosas glándulas cuyas secciones transversales son sensiblemente iguales y ligeramente ovaladas. El epitelio glandular no muestra la menor traza de actividad secretoria. Abundante estroma en algunas zonas denso y en otras laxo.

1151-a (Fig. 51). (x 350). Se observa a gran aumento la preparación anterior. Epitelio glandular cilíndrico y dispuesto en una sola capa de células. Protoplasma ligeramente acidófilo. Núcleos redondeados, ovalados y en forma de cigarro puro dispuestos sobre la basal o en posición mediana. Cromatina finamente granular. No hay actividad secretoria. Estroma más bien laxo y con ligero edema. Discreta infiltración leucocitaria.

## 2. "Falsos Negativos".

En el Cuadro VIII (Pag. 7) se encuentran los resultados de los casos "Falsos Negativos" en pacientes con Cáncer. Hay 10 casos de Cáncer que pasaron desapercibidos por el estudio de las secreciones vaginales y que posteriormente fueron descubiertos por medio de la biopsia. Adenocarcinoma de Endometrio, 1 caso. Cáncer Epidermoide de Cuello, 9 casos.



FIG. 51

## CAUSAS DE ERROR

a. *Toma de muestras.*

A consecuencia de la defectuosa e incorrecta manera de tomar las muestras hay siete casos de "Falsos Negativos". Cuando tratamos de la técnica y manera de tomar las secreciones, dijimos que en forma rutinaria se sacaba únicamente la secreción del fondo de saco posterior de la vagina. Error del que no estamos suficientemente arrepentidos. La secreción debió tomarse, en todos los casos y sin ninguna excepción, del fondo de saco posterior de la vagina, zona escamo-columnaria —empleando incluso, en este caso, la espátula de madera de Ayre (17)— y canal endocervical.

La técnica defectuosa seguida por nosotros, explica en estos siete casos "falsos negativos" una burda equivocación. Efectivamente, seis de estos casos fueron diagnosticados como cánceres de cuello no solamente por la biopsia sino que clínicamente fueron considerados como cánceres de cuello de Tipo II (!). Cuando personalmente hemos tomado secreción vaginal, siguiendo la técnica de manera exigente, en todos los casos de cánceres de cuello de los tipos clínicos IV, III y II el estudio de la secreción demostró ser positivo. Hubo un caso de Adenocarcinoma de Endometrio.

Confirmado el diagnóstico de estos siete casos como "falsos negativos" se hicieron revisiones cuidadosas de las láminas, sin haber encontrado, en los 7 casos, células malignas. Indudablemente el error se debió a la inadecuada técnica de la toma de las muestras.

b. *Número de láminas examinadas.*

Es frecuente observar que cuando se toma secreción vaginal de determinado sitio y se preparan varias láminas en caso de cánceres de cuello debidamente confirmados, no en todas las láminas el resultado es uniformemente

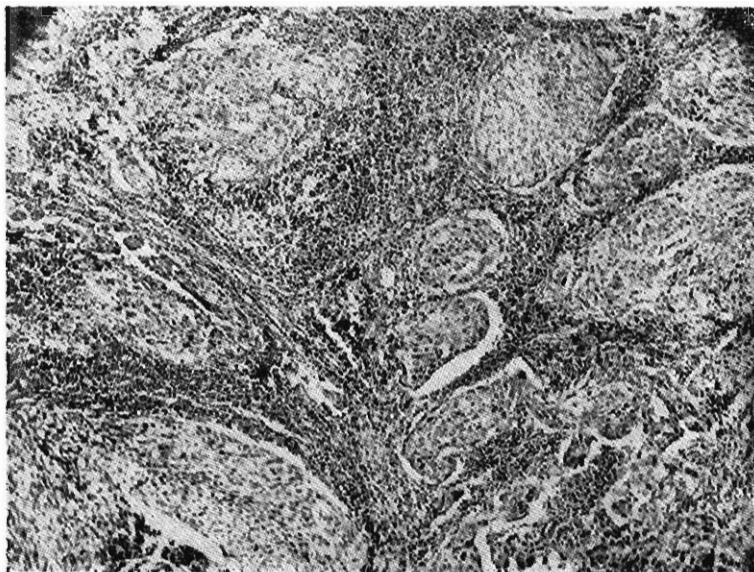


FIG. 52

positivo, muchas veces en una sola preparación se encuentran las células malignas. El haber preparado rutinariamente una lámina en cada caso es un error de técnica que se agrega al anterior.

*c. Tiempo empleado en el estudio de las láminas.*

Revisando las láminas de los casos "falsos negativos", en tres casos hemos encontrado células malignas, verdad que pocas, y que en un primer examen pasaron desapercibidas. Esta equivocación la atribuimos a la falta de una mejor y sistemática revisión de las láminas. Cada lámina debe ser estudiada totalmente durante unos 30 minutos (20).

0800. C. H. 40 años Mestiza. Multípara. Ocho meses de Metrorragia, leucorrea y dolor.

Diagnóstico clínico: Cáncer del cuello uterino Tipo II.

Papanicolaou inicial: Negativo.

Biopsia posterior: Cáncer Escamoso de Cuello Tipo II Broders.

2455. (Fig. 52). (x 80). El epitelio maligno ha roto la basal, de tal manera que se exhibe el modelo invasivo de Cáncer. Las columnas de células neoplásicas han penetrado profundamente en el estroma y cuya secciones transversales dan el aspecto de nidos que invaden y destruyen las glándulas. El modelo general es de desorden y cambio total de la arquitectura normal. El estroma invadido por las células neoplásicas presenta diferentes grados de infiltración de polimorfonucleares.

2455-a (Fig. 53). (x 350). A un mayor aumento es posible apreciar las grandes variaciones celulares. Falta la normal estratificación y la gran multi-

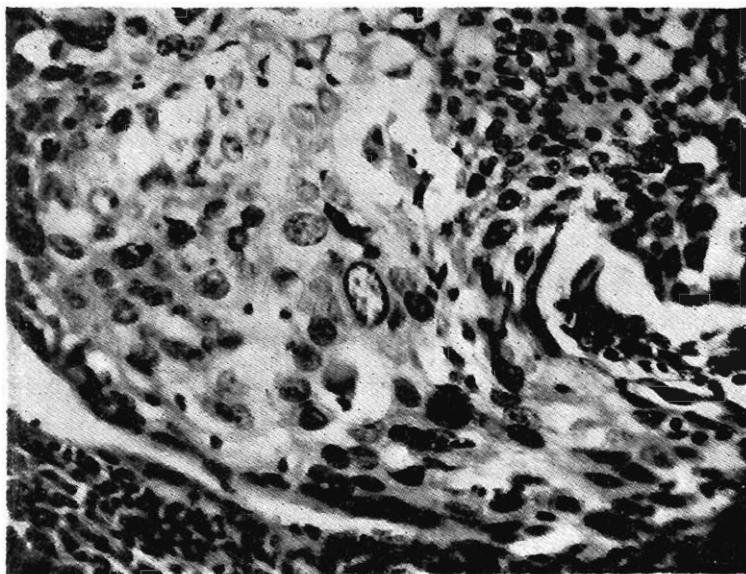


FIG. 53

plicación celular da la impresión de masa compacta. El grado de madurez es variable, en el centro de la preparación hay células maduras bien diferenciadas y próximas, hay grupo de células inmaduras. Anisonucleosis. Anisocitosis. Hiperchromatosis. Mitosis. Zonas de degeneración. Por su grado de madurez y diferenciación celular parece corresponder al tipo transicional o al Grado II Broders.

d. *Condición del paciente.*

Por lo general la lectura de las láminas se hacía sin conocer la condición del paciente, de haber sido acompañada de suficiente y cuidadosa información, no dudamos que los resultados hubieran sido otros.

e. *Factor personal.*

Antes de iniciar el trabajo sobre Cáncer Uterino por el Método de Papanicolaou hemos dedicado nuestro esfuerzo al estudio de las secreciones normales y diversas condiciones patológicas (25) (26). La experiencia es un factor importante e indiscutible en la obtención de resultados. Morton (8) y Foote (27) piensan que el método de Papanicolaou no es el más aconsejable como medio de diagnóstico en la práctica general, entre otras razones, por la dificultad que significa llegar a tener personal bien entrenado.

A este propósito y en relación con las dificultades del Método de Papanicolaou en el diagnóstico del Cáncer no seríamos sinceros sino presentamos, entre nuestras muchas dudas, dos casos que a la fecha y en el momento de hacer este trabajo, nos inquietan.

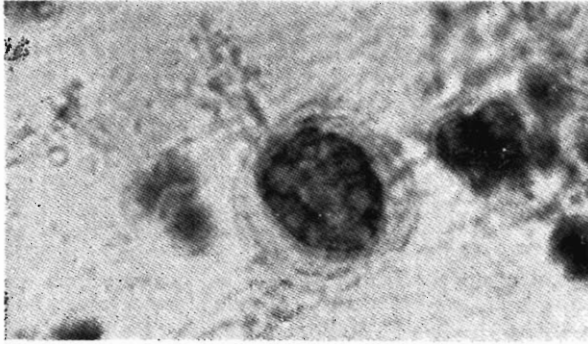


FIG. 54

0925. (Fig. 54). A. J. 42 años. Mestiza. Multípara. Meno-metrorragia, leucorrea y dolor desde hace meses. Utero de dimensiones normales en ligera anteversión y movable. Cuello de aspecto normal.

Diagnóstico Clínico: Climaterio. Cervicitis crónica.

Papanicolaou inicial: Cáncer Epidermoide de Cuello. Tres biopsias de cuello y una biopsia de Endometrio: Cervicitis crónica. Fase Secretaria.

El Papanicolaou inicial hizo el diagnóstico de Cáncer Epidermoide de Cuello. Se practicaron tres biopsias de Cervix y una de Endometrio y el resultado fué negativo. Tuvimos que rendirnos a la evidencia, descartar el caso como Cáncer de Cuello y considerarlo en el grupo de los "falsos positivos". Así y todo creemos que esta célula es maligna y parece corresponder al tercer tipo de la clasificación de Graham (20). Es el único elemento en toda la preparación con un gran núcleo hiperchromatico, la cromatina está distribuída irregularmente. Pasará algún tiempo para que este caso se aclare, la enferma dió una dirección falsa y actualmente está fuera de todo control.

0779. (Fig. 55). R. A. 34 años. Mestiza. Multípara. Procede del Consultorio Externo de Ginecología del Hospital Arzobispo Loayza de Lima. Desde hace dos meses presenta metrorragias después del coito. Ciclos menstruales comprendidos entre 39 y 35 días, siete días de duración y

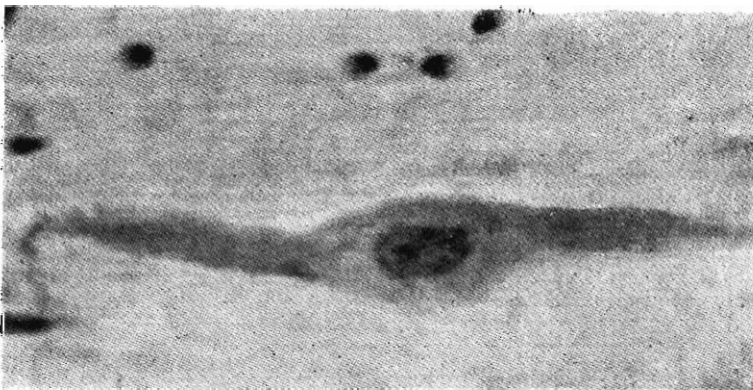


FIG. 55



cantidad moderada. Examen de la secreción vaginal en 25 días del ciclo.  
Cuello de múltipara y erosionado. Movable.  
Diagnóstico clínico: Cáncer de Cuello Tipo I.  
Papanicolaou inicial: Cáncer Epidermoide de Cuello.  
Biopsia: No se practicó.

En toda la preparación se encuentra esta única célula, alargada, fusiforme de extremos finos y ligeramente doblados. Protoplasma basófilo y discretamente vacuolizado. Presenta un gran núcleo ovalado, mucho mayor que el correspondiente al resto de las células, de bordes netos y regulares. Sobre un fondo de escasa cromatina granular destacan dos pequeñas masas ligeramente coloreadas. La forma de la célula, de manera especial, y el tamaño del núcleo nos hacen pensar que esta célula corresponde al tipo de renacuajo que describe Papanicolaou (5). Así y todo, el núcleo no exhibe signos de actividad. Queda la duda. ¿Célula normal de la basal del tipo "aberrante" (20) con anormales prolongaciones del citoplasma?. ¿Célula maligna diferenciada de tipo "renacuajo"? Aun en el caso de biopsia positiva, no sabríamos decir si esta célula es maligna o nó.

#### RESUMEN

1. Se han estudiado 482 pacientes procedentes del Consultorio Externo de Ginecología del Hospital Arzobispo Loayza de Lima, seleccionadas por la edad y determinadas condiciones ginecológicas. La toma de las secreciones se hicieron del fondo de saco posterior de la vagina. Coloración de Papanicolaou.

2. El 11.4% de pacientes tienen una residencia de menos de seis meses en Lima. Edad media: 45.3 años y comprendida entre los 30 y 60 años. No hay información suficiente que permita relacionar la raza y condición de embarazo con la incidencia del Cáncer. En las enfermas con Cáncer los trastornos funcionales se presentaban, por lo general, asociados.

3. En los 482 pacientes seleccionados hay 50 casos de cáncer confirmados por la biopsia. Diagnosticados clínicamente, 14. No sospechados y diagnosticados como cervicitis, 36. Ninguna sospecha clínica y diagnosticado casualmente, 1.

4. El resultado del examen de las láminas fué el siguiente: Correctos: 460 casos. Positivos, 40. Negativos, 420. Incorrectos: "Falsos positivos", 12. "Falsos negativos", 10. Aproximación: 95.4%. Error: 4.6%.

5. Casualmente y sin que acusara la menor sintomatología clínica se diagnosticó por el Método de Papanicolaou 1 caso de Carcinoma Preinvasivo de cuello, 2% del total de cánceres. No se han encontrado casos de Adenocarcinoma de Cuello. Hay un caso de Adenocarcinoma de Endometrio y un error de 50% en el diagnóstico de este tipo de cáncer uterino.

6. En el Carcinoma Pre-invasivo de cuello uterino se encontraron células malignas diferenciadas que según los autores corresponderían a las formas menos malignas de cáncer. A este respecto, juzgamos que con mucha re-

serva debe considerarse el valor del método de Papanicolaou en la determinación del grado de malignidad de un tumor por la falta de concordancia entre la malignidad clínica y la malignidad apreciada histológica o citológicamente.

7. Desde el punto de vista morfológico se describen células malignas indiferenciadas y diferenciadas. En los casos de células malignas indiferenciadas se describen y presentan los fenómenos de hiperchromasia, condensaciones de cromatina, variaciones en tamaño, fenómenos de fagocitosis, etc. Se consideran los tres tipos de células diferenciadas: "Fiber Cells", forma tipo "renacuajo" y el llamado "tercer tipo" de la clasificación de Graham.

8. Los casos "falsos positivos" se debieron a una equivocada interpretación de los elementos celulares. La confusión provino de células endometriales con signos de degeneración, células aberrantes provenientes de la basal externa con formas caprichosas, células de tipo cervical con diversos fenómenos de degeneración, células benignas provenientes de la basal interna con cromatina delicada y núcleo grande, células provenientes igualmente de la basal que han experimentado cambios nucleares debido a la infección o tricomoniasis, células endocervicales y cierto tipo de histiocitos.

9. Hay 10 casos "falsos negativos". Adenocarcinoma de Endometrio, 1. Cáncer Epidermoide de Cuello, 9 casos. Las causas de error se deberían a la inadecuada técnica en la toma de las muestras, insuficiente número de láminas preparadas en cada caso, precipitación en la lectura de las láminas, falta de conocimiento de las condiciones del paciente y al factor personal.

#### CONCLUSIONES

1. El Método de Papanicolaou es un procedimiento auxiliar muy valioso en el diagnóstico del cáncer uterino cuando se le utiliza de manera rutinaria en pacientes con diversas afecciones ginecológicas antes de su hospitalización.

2. Usando el Método de Papanicolaou en 482 pacientes seleccionadas, hemos tenido una aproximación de 95.4%.

3. Los resultados incorrectos (4.6%) se han dividido en "falsos negativos" y "falsos positivos". Los casos "falsos positivos" se deben a defectuosa interpretación de los elementos celulares y que una mayor experiencia puede corregir. No se justifican los casos "falsos negativos" por groseros errores de técnica. Los verdaderos "falsos negativos", numerosos en la práctica, están en relación con el complejo mecanismo de la exfoliación celular.

4. Los casos dudosos, no estudiados de manera sistemática por nosotros, deben ser controlados por el estudio seriado de las secreciones vaginales y biopsias.

Lima, 12 de Julio de 1951.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Boletín Estadístico Municipal. Departamento de Estadística y Demografía del Consejo Provincial de Lima. Lima, 1951.
2. Ackerman, L. V., and Regato, J. A. Cancer Diagnosis, Treatment, and Prognosis. St. Louis. The C. V. Mosby Company. 1947.

3. Tellez, Sarzola O. La demografía de las principales ciudades peruana, 1949. Jefe del Departamento de Bio-Estadística del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Comunicación personal. Lima.
4. Regaud, C.: Comment éviter et comment guerir les cancers de l'utérus, *Rev. de path. comparée* 32:1196, 1932.
5. Papanicolaou, G., and Traut. *Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smer.* New York. The Commonwealth Fund. 1943.
6. Fremont Smith, M., Graham, R. M., and Meigs, J. Early diagnosis of Cancer by study of exfoliated cells. *J. A. M. A.* 138: 7, 470-474, 1948.
7. Meigs, J. V., Graham, R. M. and Fremont-Smith, M. The value of the vaginal smear in the diagnosis of uterine cancer. *Sur. Gyn. and Obst.* 81: 337-341, 1945.
8. Morton, D. *Gynecology and Obstetric.* Edited by Carl Henry Davis Hageostowa, Maryland W. F. Prior Company, Inc. 1949.
9. Gates, O., and Warren, S.: *A Handbook for the Diagnosis of Cancer the Uterus by the Use of Vaginal Smears,* Cambridge, Mass. Harvard University Press, 1947, p. 8.
10. Isbell, N. P., Jewtt, J. F., Allan, M. S., and Hertig, A. T.: A Correlation Between Vaginal Smear and Tissue Diagnosis in 1045 Operated Gynecological Cases. *Am. J. Obst. and Gynec.* 54:576, 1947.
11. Scheffey, L. C.; Rakoff, A. E., and Hoffman, J.: An Evaluation of the Vaginal Smear Method for the Diagnosis of Uterine Cnacer. *Am. J. Obst. and Gynec.* 55: 453-460, 1948.
12. Fremont-Smith, M.; Graham, H. M., and Meigs, J.: Early Diagnosis of Cancer by Study of Exfoliated Cells. *J. A. M. A.* 138: 7, 470-474, 1948.
13. Fremont-Smith, M.; Graham, R. M., and Meigs, J. V.: Vaginal Smears as an Aid in the Diagnosis of Early Carcinoma of the Cervix. *New England J. Med.* 237: 302-304, 1947.
14. Fremont-Smith, M.; Graham, R. M., and Meigs, J.: Early Diagnosis of Cancer by Study of Exfoliated Cella. *J. A. M. A.* 138: 7, 470-474, 1948 (Graham, Sturgis and Mc Graw citado).
15. Ayre, J. E. *Am. J. Obst. and Gynec.* 51: 743, 1946.
16. Meigs, J. V.; Graham, R. M.; Fremont-Smith, M.; Janzen, L. T., and Nelson, C. B.: The Value of the Vaginal Smear in the Diagnosis of Uterine Cancer. *Sur. Gynec. and Obstetric.* 81: 337-335, 1945.
17. Ayre, J. E.: Diagnosis of Preclinical Cancer of the Cervix. Cervical Cone Knife: Its Use in Patients with a Positive Vaginal Smear. *J. A. M. A.* 138: 1, 11-13, 1948.
18. Schiller, W.: Early Diagnosis of Carcinoma of Cervix. *Sur. Gyn. and Obstet.* 56: 210-222, 1933.
19. Pund, E. R., and Auerbach, S. H.: Preinvasive Carcinoma of the Cervix Uteri. *J. A. M. A.* 131: 960-963 (July 20), 1946.
20. Graham, R. M.; Mc Kinney, D.; Pheanet, W.; Soule, W.; Rudolf, K.; Gray, E.; Burke, A., and Bradford, W.: *The Cytological Diagnosis of Cancer.* W. B. Saunders Company Philadelphia, London, 1950.
21. Novak, E. *Gynecological and Obstetrical Pathology.* W. B. Saunders Company. 1947.
22. Knigh, R. and D.: Superficial Noninvasive Intraepithelial Tumors of the Cervix. *Am. J. Obst. and Gyn.* 46: 333-349, 1943.
23. Schiller, W.: Leukoplakia, Leucokeratosis and Carcinoma of the Cervix. *Am. J. Obst. and Gyn.* 35: 17-38, 1938.
24. Martzloff, K. C.: Grading of Cancer Cells. *John Hopkins Hosp. Bull March.* 1927.
25. Gordillo, Delboy Roberto: Estudio del Ciclo Menstrual Normal por el Método de Papanicolaou. *Actas del IV Congreso Peruano de Cirugía.* Marzo 1950. Lima.
26. Foote, F. W., and Li, K.: Smear Diagnosis of in Situ Carcinoma of the Cervix *Am. J. Obst. and Gyn.* 56: 335, 1948.
27. Ortega, C.: Diagnostico precoz del Cáncer Uterino por la citología de la secreción vaginal. Tesis para bachillerato. Lima. 1948.