

Dificultades en el diagnóstico citológico de cáncer de cuello uterino. A propósito de un caso

Dres. Morelva C Toro de Méndez,¹ Jesús E Guaithero Rivas,² Ana B Azuaje de Inglessis.³

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar las posibles dificultades en el diagnóstico de cáncer de cuello uterino durante la pesquisa, se presenta el caso clínico de una paciente de 40 años con ectopia polipoidea amplia y friable y posterior diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma endocervical bien diferenciado, cuya citología previa fue considerada insatisfactoria para estudio citológico. Se discuten los posibles factores interferentes en la interpretación citológica definitiva de neoplasia invasora. Existen dificultades que pueden entorpecer la correcta interpretación citológica de neoplasia, las cuales siempre deben considerarse durante la pesquisa, a fin de evitar errores que imposibilitan un diagnóstico definitivo de malignidad.

Palabras clave: Citología de cuello uterino insatisfactoria, Control de calidad, Revaluación y correlación cito-histológica.

SUMMARY

The aim was to evaluate the possible difficulties in the diagnosis of cervical cancer during the routine investigation, a clinical case of a 40-year-old patient with wide friable polypoid ectopia and subsequent histopathological diagnosis of squamous cell carcinoma and well-differentiated endocervical adenocarcinoma is presented and whose previous cytology was considered unsatisfactory for cytological study. Possible interfering factors in the definitive cytological interpretation of invasive neoplasia are discussed. There are difficulties that can interfere in correct cytological interpretation of neoplasia, which should always be considered during the routine investigation, in order to avoid errors that make a definitive diagnosis of malignancy impossible.

Keywords: Unsatisfactory Pap test, Quality control, Revaluation and cytohistological correlation.

INTRODUCCIÓN

Las estrategias de control de calidad en el laboratorio de citología permiten evaluar los posibles errores de muestreo, interpretación o de pesquisa, que conllevan a fallos en el diagnóstico citológico definitivo. El conocimiento de dichos errores podría contribuir en

el mejoramiento de la eficacia del análisis citológico en la detección de la neoplasia premaligna o maligna del cuello uterino y la optimización del servicio de laboratorio, al poder sugerir mejoras en la rutina diaria, basadas en la educación continua (1). Entre las estrategias de control de calidad se aplican, con frecuencia, la correlación cito-histológica y/o la revaluación de los extendidos citológicos previos al diagnóstico histopatológico definitivo de cáncer, para explorar deficiencias existentes o percibidas durante la pesquisa de rutina (2 - 4).

La citología es la herramienta utilizada a nivel mundial para la pesquisa de cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras, las cuales se incluyen bajo el término de lesión intraepitelial escamosa (LIE). La evaluación de la calidad de la muestra citológica para este fin, es considerada el principal aporte de garantía

¹Bioanalista-Especialista en Citología Ginecológica y Mamaria. Doctora en Patología de los Tumores Humanos. Profesora Titular y Coordinadora del Grupo de Investigaciones Citológicas de la Cátedra de Citología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. tmorelva@ula.ve. ²Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Centro Médico Sigma. Mérida. Venezuela. cheche_doc@hotmail.com. ³Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Citóloga, Profesora Titular, Jubilada del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

de calidad del Sistema Bethesda, clasificación que se utiliza para el informe de los hallazgos citológicos de ese órgano. Este sistema de clasificación citológica incluye dos categorías de adecuación de la muestra (5):

1. Satisfactoria para estudio citológico. Se debe describir la presencia/ausencia de material celular endocervical y de la zona de transformación (metaplasia), así como cualquier otro indicador de calidad como la presencia de factores de obscurecimiento (< 75 %): sangre, inflamación, etc.
2. Insatisfactoria para estudio citológico. Que incluye:
 - 2.1. Muestra rechazada y no procesada debido a: especificar razón.
 - 2.2. Muestra procesada y analizada pero inadecuada por: especificar razón.

Razones: lámina rota que no puede ser reparada, identificación de la lámina que no coincide con la solicitud del examen, muestra con fijación y/o coloración defectuosa, hipo/acelular, excesiva sangre y/o inflamación que obscurecen el material celular en más del 75 %.

Las muestras celulares insatisfactorias consumen un tiempo considerable durante su análisis y requieren de gran esfuerzo y evaluación detallada, ya que las anomalías en células epiteliales no pueden ser excluidas en tales muestras. Al respecto, se ha publicado que una proporción significativa de las pacientes con LIE y, especialmente con cáncer, tienen con frecuencia citologías insatisfactorias previas al diagnóstico definitivo (5, 6).

Debido a que existe discrepancia cito-histológica en un número importante de casos de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino, siempre se ha buscado identificar las posibles causas y, en la actualidad, la principal causa de esta discordancia sigue siendo un error de muestra, que incluye factores asociados al propio tumor, entre muchos otros (4, 7, 8).

La exposición de este caso particular de cáncer de cuello uterino se realiza con el objetivo de evaluar las posibles dificultades o los factores que podrían interferir

en el diagnóstico definitivo de esta neoplasia durante la pesquisa de rutina, a fin de mejorar las evaluaciones citológicas futuras.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, 40 años de edad, II gestas, I para, I cesárea (esterilización quirúrgica) quien consultó en octubre de 2017 por flujo vaginal verde-amarillento de moderada cantidad, fétido, acompañado de dolor y sangrado con la relación sexual. Fue sometida a examen ginecológico y valoración cito-colposcópica, concluyendo diagnóstico de: 1) Ectopia polipoidea amplia y friable. 2) Leucorrea de etiología a precisar. 3) Infección de tracto urinario. Se realizó la toma de muestra para citología exfoliativa, video-colposcopia, ultrasonido transvaginal, cultivo de secreción vaginal y perfil de sepsis. La paciente acudió a revaloración a principios del mes de febrero de 2018, con resultado citológico cuyo análisis, considerando las pautas del Sistema Bethesda 2014 para el informe de los hallazgos citológicos del cuello uterino, demostró ser no adecuado o insatisfactorio, con categorización general diferida, según se describe a continuación: muestra sanguinolenta e inflamatoria (no se aprecia agente causal ni signos que lo sugieran), en la que se logró observar algunas células escamosas superficiales e intermedias de apariencia normal. Grupos celulares de origen glandular con cambios probablemente inflamatorios y/o degenerativos. Se recomienda vigilancia periódica según criterio clínico.

El cultivo vaginal fue positivo para *Candida albicans* (micosis) indicándose tratamiento específico. Debido a la persistencia y reaparición de dicho flujo vaginal (respondió parcialmente a tratamiento antimicrobiano con moxifloxacina), acudió nuevamente a la consulta a finales de febrero de 2018, procediéndose a realizar, de forma ambulatoria, una biopsia de cuello uterino con asa diatérmica, bajo anestesia local infiltrativa, la cual fue informada en marzo 2018, concluyendo: Carcinoma epidermoide. Adenocarcinoma endocervical bien diferenciado. Además, la paciente tenía una prueba molecular para virus de papiloma humano (VPH) 16 positiva. Como antecedente familiar, había una hermana con cáncer de cuello uterino. Con este diagnóstico, se le practicó tratamiento quirúrgico previa estadificación, y en julio de 2018 acudió nuevamente a la consulta

para control, hallándose una cúpula vaginal sana y granuloma. También le fue extirpado un carcinoma epidermoide en labio superior.

Luego de conocerse el resultado histopatológico de coexistencia de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma endocervical bien diferenciado, la citología previa de cuello uterino fue sometida a reevaluación, confirmándose la inexistencia de células epiteliales de origen escamoso y/o glandular con características claras de malignidad (acelularidad tumoral) en la misma. Un segundo observador ratifica que la interpretación citológica inicial era inadecuada para análisis morfológico, por ser excesivamente sanguinolenta e inflamatoria así como la inexistencia de criterios cito-morfológicos evidentes neoplásicos.

DISCUSIÓN

La reevaluación de las muestras citológicas previas, inmediatas al diagnóstico histopatológico definitivo de cáncer, permite determinar las posibles causas de fallos en la detección neoplásica durante la pesquisa citológica. La reevaluación del extendido citológico del caso que se presenta, con el objetivo de 10X, manifestó un panorama general sanguinolento del extendido celular, reflejo microscópico del cérvix sangrante. Luego, mediante revisión minuciosa con el objetivo de 40X, focalmente, quizás el fondo podría ser diatésico, sin embargo, al no observarse células malignas es muy difícil aseverarlo o diferenciarlo del pigmento sanguíneo producto de la degeneración de los glóbulos rojos. Además, los grupos celulares de origen glandular mostraban más bien cambios degenerativos o quizás atipias asociadas a la proliferación polipoidea, más que características morfológicas evidentes de malignidad. Según lo anteriormente descrito, ante un hallazgo de cuello uterino sangrante al tacto, siempre debe tenerse presente la posibilidad de que esté asociado a la existencia de una lesión clínicamente significativa, de naturaleza premaligna o maligna (9). Por ello, en el caso que se presenta, se recomendó vigilancia periódica según criterio clínico, en ausencia de un cuadro cito-morfológico definitivo de neoplasia. Los lineamientos para el seguimiento de pacientes con citología de cuello uterino no satisfactoria recomiendan repetir la citología a los 2-4 meses, con la posibilidad de identificarse casos de neoplasia enmascarada (10, 11).

Por otra parte, es importante señalar que la proporción de citologías insatisfactorias es variable en pacientes con cáncer de cuello uterino y es posible que esta sea la causa que impidió realizar la interpretación citológica definitiva de cáncer (8, 11). Un frotis citológico insatisfactorio (por hipocelularidad o acelularidad, con excesivo obscurecimiento por sangre e inflamación) no se considera confiable para la evaluación de posibles anormalidades celulares asociadas a lesiones premalignas o malignas (5, 11). Sin embargo, al ser procesado y analizado en el laboratorio podría proporcionar alguna información de interés como reacción inflamatoria, organismos patógenos, sangre y probablemente también, la presencia de anormalidades o atipias que pudieran ser sospechosas de neoplasia (5, 8). Los frotis citológicos insatisfactorios corresponden con mayor frecuencia a pacientes de alto riesgo y presentan significativamente más LIE/cáncer, en comparación con aquellas cuyos extendidos citológicos son satisfactorios (6). Cabe destacar también que las muestras citológicas provenientes de tejidos neoplásicos son frecuentemente sanguinolentas/inflamatorias y podrían contener pocas células malignas mal preservadas, con diátesis tumoral sutil o imperceptible. Por ello, es importante revisar cuidadosamente estas muestras no óptimas, para asegurarse de que una lesión significativa no sea malinterpretada o pase desapercibida (8, 12, 13), especialmente con la presencia de un fondo de frotis necrótico, como se puede inferir a partir del caso que se presenta.

La revisión microscópica de los extendidos citológicos discordantes ofrece la oportunidad de detectar y comprender los errores interpretativos humanos y también permite identificar si el error es de muestreo, específicamente por ausencia de celularidad neoplásica (4). En el caso que se presenta, la reevaluación posterior del extendido citológico previo al diagnóstico definitivo de malignidad, permitió confirmar la inexistencia de células evidentemente malignas (Figura 1). En cuanto a los grupos de células glandulares presentes eran difíciles de identificar con seguridad como endocervicales, debido a que en su mayoría, mostraban cambios reactivos probablemente degenerativos (Figura 2). En la reevaluación del extendido y con conocimiento del resultado histopatológico de neoplasia escamosa y glandular, se identificaron algunos grupos de células glandulares mostrando ciertos criterios morfológicos

DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO.
A PROPÓSITO DE UN CASO

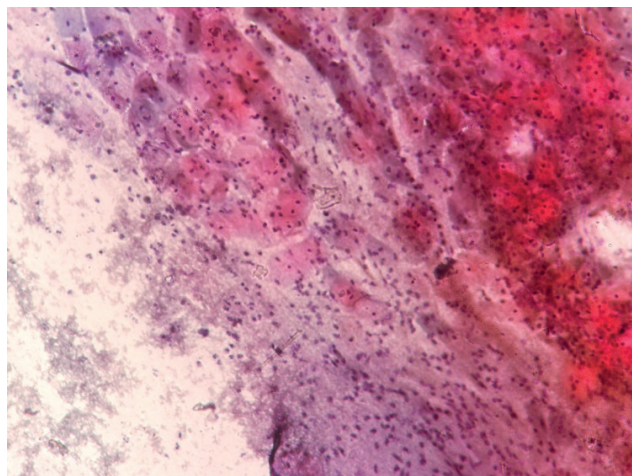


Figura 1. Panorama general de la muestra citológica previa al diagnóstico histopatológico de cáncer de cuello uterino. Nótese la presencia de excesiva sangre en forma de pigmentos y células inflamatorias en el fondo del frotis, en medio del cual se lograron apreciar algunas células escamosas maduras superficiales e intermedias de apariencia normal (flecha). 10X. Coloración de Papanicolau.

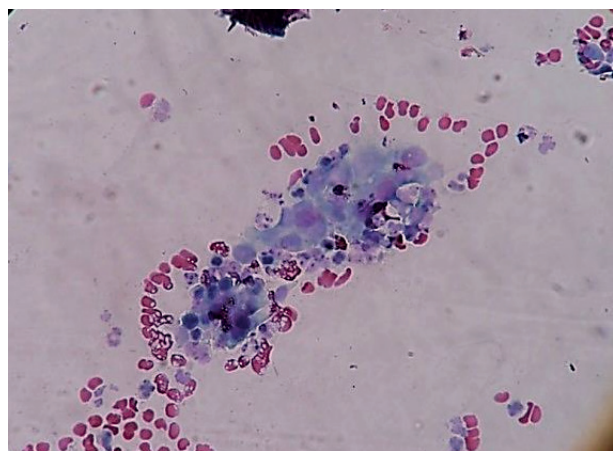


Figura 2. Grupo de células glandulares, posiblemente de origen endocervical, con cambios celulares reactivos probablemente degenerativos; en el fondo, detritus celular y sangre en forma de eritrocitos bien preservados o degenerativos. 40X. Coloración de Papanicolau.

de malignidad descritos para adenocarcinoma, como anisocariosis, nucléolos prominentes y moderado desorden arquitectural (Figura 3 a y b), pero insuficientes para declarar con total seguridad la existencia de adenocarcinoma, si se considera el contexto citológico general. Quizás la excesiva sangre e inflamación impidió percibir las pocas alteraciones celulares presentes y suponerlas significativas y posiblemente neoplásicas.

Cuando las lesiones neoplásicas son invasoras, la diátesis tumoral está presente en la citología. En los frotis citológicos convencionales, el material diatéxico se reparte en el fondo del frotis y corresponde a un precipitado granular, cianófilo o eosinófilo, compuesto por detritus celular, restos de fibrina, eritrocitos y leucocitos polimorfonucleares necrosados. También puede manifestarse como sangre necrosada y pigmentos. Una variedad de condiciones no neoplásicas podrían simular un exudado diatéxico como ocurre, por ejemplo, en la vaginitis atrófica, presencia de lubricante y en los pólipos irritados; estos últimos, frecuentemente, tienen áreas de ulceración superficial que se refleja como necrosis e inflamación, fondo que podría ser difícil de distinguir de la verdadera diátesis tumoral (13). Aunque teóricamente la presencia de diátesis tumoral es un criterio citológico de neoplasia invasora, es posible que esta no sea tan frecuente en el carcinoma epidermoide queratinizante y también en ciertos tipos histológicos de adenocarcinoma (8, 14). En el presente caso, la interpretación clínica de ectopia friable podría correlacionarse con el fondo excesivamente sanguinolento (pigmentos y eritrocitos rotos) e inflamatorio y con la degeneración celular existente, por lo que, en ausencia de células claramente malignas, este fondo de frotis fue más bien asociado a la existencia de pólipos y no a neoplasia (Figura 3 b y c). Sin embargo, por ser un hallazgo colposcópico significativo y la citología insatisfactoria, se recomendó vigilancia periódica, sugerido en estos casos de citología de cuello uterino no apta para interpretación definitiva. En la Figura 4 se muestra una imagen citológica de cuello uterino correspondiente al segundo día del ciclo menstrual normal para recordar, siempre que se desee diferenciar de diátesis tumoral, especialmente cuando se esté ante un fondo de frotis sanguinolento. En esta destacan los eritrocitos bien preservados, histiocitos y discreto precipitado granular, probablemente pigmentos (sangre vieja), con celularidad epitelial escamosa y glandular morfológicamente normal. Nótese que aun cuando existe el componente sanguíneo, este no interfiere en el análisis morfológico.

Finalmente, el cáncer de cuello uterino se está detectando cada vez más, en pacientes jóvenes, que mantienen una pesquisa de cáncer regular pero tienen más resultados falsos negativos, más para adenocarcinoma cervical

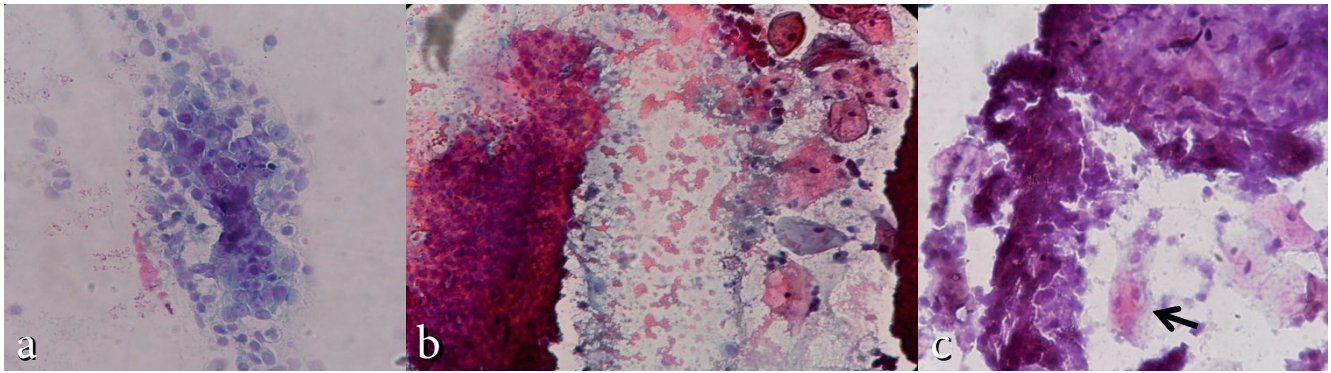


Figura 3. Revaluación del extendido citológico: a. Grupo de células glandulares, probablemente de origen endocervical, con algunas alteraciones morfológicas asociadas a adenocarcinoma: anisocariosis, superposición nuclear y nucléolos prominentes, así como núcleos irregulares desprovistos de citoplasma. En el fondo, detritus celular y un precipitado granular que podría ser diatéstico (40X). b. Grupo de células glandulares, probablemente metaplásico, con algunas alteraciones morfológicas asociadas a adenocarcinoma: anisocariosis, superposición nuclear e hiperchromasia variable. En el fondo, detritus celular y sangre (¿diátesis tumoral?). Este grupo celular atípico también pudo desprenderse del pólipo existente. Además, se aprecian células escamosas maduras de apariencia normal (10X). c. Llamativo grupo de células glandulares con cambios celulares reactivos probablemente degenerativos. En el fondo, detritus celulares. Este grupo celular atípico también pudo desprenderse del pólipo existente. Células escamosas maduras con cambios celulares reactivos probablemente degenerativos y/o inflamatorios (flecha). 40X. Coloración de Papanicolau.

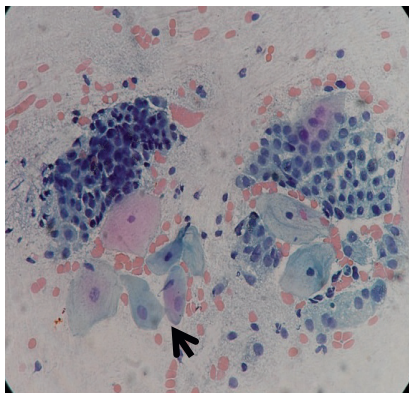


Figura 4. Para comparar, citología de cuello uterino tomada en el 2do día del ciclo menstrual, con células escamosas maduras superficiales e intermedias, grupos de células glandulares, origen endometrial (izquierda) y endocervical (derecha) y una célula metaplásica madura (flecha), todas morfológicamente normales. En el fondo, sangre en forma de eritrocitos bien preservados, histiocitos y discreto precipitado granular, probablemente pigmentos (40X). Categorización general: Negativa para lesión intraepitelial o malignidad. Coloración de Papanicolau.

que para carcinoma epidermoide, por lo que el examen citológico es insuficiente para el despistaje de cáncer de cuello uterino, especialmente cuando se trata de adenocarcinoma, requiriéndose de otros métodos

complementarios para la detección y prevención de las neoplasias cervicales, que incluyen la prueba molecular para VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) así como el tratamiento oportuno de las lesiones detectadas (8, 15, 16). En este caso, ante datos clínicos importantes como edad (cuarta década) y hallazgos colposcópicos anormales especificados, y debido a la persistencia de colposcopia anormal y flujo vaginal, aunado a la existencia de un informe citológico no concluyente, motivó a realizar biopsia de cuello uterino con el posterior diagnóstico histopatológico concluyente de neoplasia.

CONCLUSIONES

El conocimiento de las diferentes causas de los fallos y su corrección permitirán mejorar el procedimiento de detección de lesiones clínicamente significativas del cuello uterino y por ende, la disminución de la mortalidad por esta neoplasia. Existen dificultades que pueden obstaculizar la correcta interpretación citológica de neoplasia en cuello uterino; dichas dificultades pueden ser factores interferentes y/o también aquellos relacionados con características particulares de presentación de cada tumor, las cuales siempre deben considerarse durante la pesquisa de rutina, a fin de evitar

DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO.
A PROPÓSITO DE UN CASO

errores que imposibilitan un diagnóstico definitivo de malignidad, contribuyendo además en la eficacia de las evaluaciones citológicas futuras. El principal objetivo de la citología de cuello uterino es identificar a la paciente que requiere de una mayor evaluación clínica, por lo que, ante un extendido citológico insatisfactorio, se recomienda que el clínico realice procedimientos como el estudio histopatológico, previa correlación con hallazgos colposcópicos y epidemiológicos (edad, antecedentes, estatus de infección por VPH-AR, etc.). La experiencia (intuición) clínica o citológica favorecería la detección oportuna de neoplasias, además de la comunicación permanente entre el clínico y el citólogo, lo cual es fundamental para la detección de lesiones que requieren diagnóstico y tratamiento oportuno, así como para mejorar la eficacia de la práctica médica y de laboratorio.

REFERENCIAS

1. Gullo CE, Dami AL, Barbosa AP, Marques AM, Palmejani MA, de Lima LG, *et al.* Results of a control quality strategy in cervical cytology. *Einstein* (Sao Paulo). 2012; 10 (1): 86 - 91.
2. Moss EL, Moran A, Douce G, Parkes J, Todd RW, Redman CW. Cervical cytology/histology discrepancy: a 4-year review of patient outcome. *Cytopathology*. 2010; 21 (6): 389 – 394.
3. Raab SS, Jones BA, Souers R, Tworek JA. The effect of continuous monitoring of cytologic-histologic correlation data on cervical cancer screening performance. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132 (1): 16 – 22.
4. Crothers BA, Jones BA, Cahill LA, Moriarty AT, Mody DR, Tench WD, *et al.* Quality improvement opportunities in gynecologic cytologic - histologic correlations: findings from the College of American Pathologists Gynecologic Cytopathologic Quality Consensus Conference Working Group 4. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137 (2): 199 - 213.
5. Birdsong GG, Davey DD. Cap 1. Specimen adequacy. En: Nayar R, Wilbur D, editores. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 3° ed. Switzerland: Springer; 2015. p. 2 - 28.
6. Ransdell JS, Davey DD, Zaleski S. Clinicopathologic correlation of the unsatisfactory Papanicolaou smear. *Cancer*. 1997; 81 (3): 139 - 143.
7. Jones BA, Novis DA. Cervical biopsy-cytology correlation. A College of American Pathologists Q-Probes study of 22 439 correlations in 348 laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. 1996; 120 (6): 523 – 531.
8. Conrad RD, M, Liu AH, Wentzensen N, Zhang RR, Dunn T, Wang SS, *et al.* Cytologic Patterns of Cervical Adenocarcinomas With Emphasis on Factors Associated With Underdiagnosis. *Cancer Cytopathol*. 2018; 126 (11): 950 – 958.
9. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Cap 8. Colposcopic diagnosis of preclinical invasive carcinoma of the cervix and glandular neoplasia. En: Sellors JW, Sankaranarayanan R, editores. *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2003. p. 69 - 77.
10. Davey DD, Austin RM, Birdsong G, Buck HW, Cox JT, Darragh TM, *et al.* ASCCP Patient Management Guidelines: Pap Test Specimen Adequacy and Quality Indicators. *J Low Genit Tract Dis*. 2002; 6 (3): 195 - 199.
11. Zhao L, Wentzensen N, Zhang RR, Dunn ST, Gold MA, Wang SS, *et al.* Factors associated with reduced accuracy in Papanicolaou tests for patients with invasive cervical cancer. *Cancer Cytopathol*. 2014; 122 (9): 694 - 701.
12. Champ M, Pirog EC, Panico VJ, D Meritens AB, Holcomb K, Hoda R. Detection of in situ and invasive endocervical adenocarcinoma on ThinPrep Pap Test: Morphologic analysis of false negative cases. *Cytojournal*. 2016; 13: 28.
13. Henry MR, Russell DK, Luff RD, Prey MU, Wright TC, Nayar R. Cap 5: Epithelial Cell Abnormalities Squamous. En: Nayar R, Wilbur D, editores. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 3° ed. Switzerland: Springer; 2015. p. 185 - 187.
14. Atkinson BF. *Atlas de diagnóstico citológico*. 2da ed. Madrid: Editorial Elsevier; 2005.
15. Zhao C, Austin RM. High-risk human papillomavirus DNA test results are useful for disease risk stratification in women with unsatisfactory liquid-based cytology pap test results. *J Low Genit Tract Dis*. 2009; 13 (2): 79 - 84.
16. Chiang YC, Chen YY, Hsieh SF, Chiang CJ, You SL, Cheng WF, *et al.* Screening frequency and histologic type influence the efficacy of cervical cancer screening: A nationwide cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017; 56 (4): 442 - 448.

Recibido enero de 2019
Aprobado febrero de 2019