

Instituto Nacional de Radium.—Curso Libre de Cancerología.—Director del Instituto: doctor César A. Pantoja. Profesor Titular Alfonso Esguerra Gómez.

## DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CANCER CERVICAL UTERINO

Prof. Agr. *Arturo Aparicio J.* (1).

El útero presenta dos porciones que hoy día se consideran totalmente distintas y prácticamente independientes porque biológica, funcional y patológicamente son diferentes; la distinción entre esas dos porciones se marca en todas y cada una de las entidades ginecológicas y tiene una raíz embriológica perfectamente clara: tales porciones son el cuerpo y el cuello.

Esta advertencia nos permite concretarnos al estudio del cáncer del cuello uterino, con exclusión de los neoplasmas corporales. Por otra parte, al hablar de diagnóstico precoz del cáncer del cuello entendemos la palabra precoz en su sentido estricto: diagnóstico precoz es aquel que se adelanta a la enfermedad por diagnosticar, es decir, que la reconoce antes de que ella se haya instalado totalmente, o por lo menos cuando ella se encuentra en sus fases más iniciales.

Con esta segunda observación podríamos dejar a un lado los métodos de diagnóstico temprano, que sólo se preocupan por lesiones que han evolucionado ya durante algún tiempo, pero que, al menos clínicamente, son todavía procesos netamente locales; pero “No debe olvidarse que los estados diagnosticados y publicados hasta ahora como precoces, ya poseen en más del 70% una evolución de meses y una infiltración de más de 5 m|m.” (Jakob), y, además, nada garantiza que un neoplasma de pequeño tamaño no haya dado metástasis tempranas, máxime cuando se trata de una neoplasia de tipo hemófilo cuya avidéz vascular es conocida; a este propósito dice Jakob lo siguiente: “queremos dejar sentada una aclaración definitiva, tanto más consciente y seria cuanto que está respaldada en el estudio del miles de enfermas, habiéndose practicado decenas de miles de cortes seriados”. “Las profilaxis del cáncer del cuello, realizada en la forma común, con el dedo y a simple vista, es un fracaso rotundo”.

(1) Reconstrucción de Luis M. Borrero.

En fin, debe recordarse que la posibilidad de éxito terapéutico varía en proporción inversa al tiempo de evolución de la neoplasia; *sólo el cáncer tempranamente diagnosticado es susceptible de curación estable* y, según Bigelow, cada semana que transcurra disminuye en un 4% las posibilidades de curación.

Más aún, es posible diagnosticar alteraciones cervicales que no son todavía cancerosas pero que lo serán relativamente pronto: con un diagnóstico de este tipo puede evitarse la aparición del neoplasma, cosa que constituye la verdadera profilaxia y cuya importancia es tal, que hacerla no es sólo labor útil sino verdadero imperativo normal. Es cierto que la facilidad del diagnóstico crece paralelamente al tiempo de evolución de la neoplasia y que, por lo tanto, el diagnóstico precoz suele ser algo difícil y requiere personal e instrumentos especializados, pero "si se gastan muchas decenas de miles en una instalación de rayo X, cuyos efectos en la terapéutica (del cáncer del cuello, se entiende) todavía son dudosos, bien puede disponerse de \$ 500 para un aparato colposcópico" (Jakob).

A pesar de lo dicho, es en general raro el diagnóstico precoz, poco frecuente el temprano y demasiado abundante el tardío; esta consideración obliga a decir algo sobre el diagnóstico temprano, ideal mediocre pero ideal en todo caso, y por éllo dividiremos este estudio en dos partes: diagnóstico temprano (ya un poco tardío, pese al nombre) y diagnóstico precoz.

#### A—DIAGNOSTICO TEMPRANO

El tema general del diagnóstico temprano del cáncer cervical uterino puede presentarse como sigue, con miras a la exposición didáctica:

- a) Diagnóstico según la topografía.
- b) Diagnóstico según el crecimiento.
- c) Diagnóstico según el tipo histológico.
- d) Diagnóstico según la propagación.

##### a) Diagnóstico según la topografía:

Precisa el sitio en que aparece la lesión, cosa interesante porque el cuello tiene un revestimiento externo (revestimiento de la cara vaginal, ectocervix) constituido por epitelio escamoso estratificado y un revestimiento interno (revestimiento del canal cervical, endocervix), formado por epitelio cilíndrico, y los neoplasmas que se desarrollan en uno y otro son diferentes. El hecho de que un neoplasma se halle fuera del canal cervical no implica que se haya desarrollado forzosamente sobre epitelio pavimentoso, porque si es cierto que en el tipo ideal de cuello uterino el límite que separa los

dos epitelios es neto y corresponde al reborde del orificio externo, en muchos casos se observa que uno u otro de dichos epitelios desborda ese límite y cubre una área que teóricamente no le corresponde; por eso no es raro encontrar tumores de epitelio cilíndrico (endocervicales) por fuera del orificio externo; más aún, puede haber neoplasmas epiteliales incluidos en el mismo músculo del cuello (desarrollados a expensas de inclusiones wolffianas o endometriales; es raro).

Frecuentemente se observan epitelomas que se desarrollan en pleno ectocervix, y que son perfectamente apreciables a la simple vista; los que se desarrollan en el límite que separa los dos epitelios, suelen ser también fácilmente visibles; en cambio, los que aparecen en el canal cervical no son tempranamente visibles y es fácil ignorarlos.

Para descubrir los pequeños cánceres ectocervicales suelen bastar el tacto y el especulum; para los del límite ecto-endocervical suele ser suficiente el empleo de esos dos métodos, pero en ocasiones no se los descubre y debe traccionarse el cuello hacia abajo, mediante pinzas, y luego colocar nuevas pinzas en la porción de los fondos de saco que corresponden a la base de los ligamentos anchos y hacer palanca con ellas hacia afuera y apoyándose sobre las partes laterales de la vulva, a fin de hacer salir el cuello para facilitar la exploración visual; en el caso de cánceres endo-cervicales sospechados pero no visibles es más conveniente —en opinión de Curtiss— hacer descender el cuello, realizar una incisión mediana en su labio anterior, separar los dos labios y explorar visualmente el endo-cervix, que realizar a ciegas la toma de una biopsia.

#### *b) Diagnóstico según el crecimiento.*

Atendiendo a este aspecto se consideran tres tipos de cánceres del cuello:

Proliferantes o exofíticos, que crecen hacia la luz vaginal.

No proliferantes o endofíticos, que crecen en el espesor del cuello, sea infiltrando (forma infiltrante), sea destruyendo (forma ulcerosa), es frecuente que se asocien varios de estos tipos.

En condiciones ordinarias y por desgracia, el ginecólogo tiene que enfrentarse con cánceres que ya han evolucionado durante algún tiempo y se le presentan enfermas que se quejan ante todo de una pequeña hemorragia y de la existencia de un flujo amarillento; el examen local descubre un cuello alterado, sea por la presencia de una pequeña masa tumoral, sea por una ulceración, sea simplemente aumentado de tamaño, con un orificio externo frecuentemente desviado y un canal más o menos deformado. El dato hemorragia

es valiosísimo: toda hemorragia vaginal pide un examen local; y si ha ocurrido después de la menopausia, es altamente sospechosa de cáncer.

*c) Diagnóstico según el tipo histológico.*

A propósito de él cabe advertir que es un dato muy importante, absolutamente definitivo cuando se encuentran manifestaciones neoplásicas, pero que no tienen demasiado valor cuando es negativo porque es fácil que la biopsia se haya realizado sobre sitios que no son los más convenientes para el efecto.

En el cuello uterino se encuentran epitelomas espino y basocelulares y algunos intermediarios, derivados todos del epitelio pavimentoso del ectocervix; pueden encontrarse también cánceres de origen endo-cervical, de epitelio cilíndrico y de forma histológica típica o atípica. Más adelante indicaremos la manera de realizar la toma biopsica con mayores probabilidades de éxito.

*d) Diagnóstico según la propagación.*

No tiene sentido hablar de él dentro del campo del diagnóstico temprano, pero es trascendental precisar el grado evolutivo de cualquier cáncer del cuello inmediatamente que se ha hecho el diagnóstico. Los criterios que permiten precisarlo son netamente clínicos: tacto vaginal, tacto rectal, especulum, etc.

Normalmente el cuello debe mirar hacia atrás y hacia abajo y ocupar una posición mediana en la vagina; cualquier desviación hará sospechar sea una mala posición uterina, sea una alteración del miometrio o perimetrial (se precisa por el tacto y el especulum).

El tacto vaginal muestra la posición del cuello y permite apreciar su consistencia: las induraciones, sobre todo si son localizadas, suelen ser un dato de alto valor positivo para el diagnóstico.

El tacto rectal permite precisar el estado del cuello y sobre todo de los parametrios.

La cistoscopia suministra un dato tardío: aprecia la invasión vesical. Repetimos que estos datos netamente clínicos apenas sirven para un diagnóstico temprano y no para un reconocimiento verdaderamente precoz.

Cuando se observa un área erosionada alrededor del orificio cervical se impone desde ese mismo instante la realización de un diagnóstico diferencial clínico, que debe hacerse ante todo con las siguientes entidades:

Cervicitis: presenta particularmente el aspecto de pseudoerosión papilar aguda, zona de aspecto rojo, brillante, de superficie

papilar, que sangra fácilmente al menor contacto; suele ser asimétrica con respecto al orificio. La edad de la paciente, sus antecedentes y el dato bacteriológico, son los criterios diagnósticos.

El ectropión congénito: es una zona bastante análoga a la pseudoerosión papilar aguda, pero simétrica con respecto al orificio cervical, que presenta pliegues palmeados en su superficie y que no reconoce antecedente infeccioso u obstétrico.

El ectropión puerperal es semejante al anterior, pero no presenta sus pliegues, aparece después del parto y se reduce más o menos completamente en el curso del puerperio.

La tuberculosis cervical, tanto en sus formas vegetantes como en las ulcerosas puede remedar el cáncer: sangra fácilmente como él pero es friable mientras que el cáncer es indurado; su aspecto exterior puede ser sensiblemente igual al de una neoplasia del cuello. Vale insistir aquí en el hecho de que toda lesión que sangra fácilmente al menor contacto puede ser un cáncer del cuello, máxime si la enferma es persona que se halle en edad de cáncer.

La sífilis del cuello, no es frecuente; el chancro se presenta como una lesión ulcerosa de fondo sanioso y sucio; no es doloroso a la presión; suele haber intensa induración del cuello. El laboratorio hace el diagnóstico: tempranamente, buscando la espiroqueta por examen sobre fondo oscuro; un poco más tardíamente por el estudio serológico.

## B—DIAGNOSTICO PRECOZ

Sólo puede hacerse mediante el estudio cuidadoso y sistemático del cuello, y solamente lo realiza quien piensa en la posibilidad de cáncer cuantas veces va a examinar un cuello uterino.

Lo más frecuente en ginecología son, sin duda alguna, las pseudo-erosiones del cuello o el ectropión cervical en enfermas que se quejan de flujo. Ese sitio erosionado puede ser el futuro asiento de un cáncer.

Y no es que el proceso inflamatorio constituya la única base etiológica del cáncer cervical: es que las zonas en donde se producen las erosiones y las pseudoerosiones tienen un pasado histológico bastante accidentado, tanto que es posible describir lo que se ha llamado "la lucha de epitelios": desde antes del nacimiento (aproximadamente al 6<sup>o</sup> mes) el epitelio pavimentoso ectocervical invade el canal del cuello; poco antes del nacimiento el endocervix reacciona, prolifera intensamente y desaloja al intruso; al nacimiento el cuello tiene por lo general el llamado "aspecto ideal" es decir que el ectocervix cede al endocervix su puesto sobre el borde del orificio externo. Ese endocervix puede proliferar durante la vida extrauteri-

na y originar un ectropión congénito, por desplazamiento del ectocervix; un parto, un traumatismo, una infección vuelve a acentuar la lucha y favorecen la extensión del endocervix; la cervicitis blenorrágica en particular despule el ectocervix, lo descama, y permite que lo invada el epitelio endocervical, produciendo una pseudo-erosión, siempre más marcada sobre el labio posterior del cuello. De una manera general se ve que el límite entre los dos epitelios no ocupa un sitio fijo: si unas causas hacen que el endocervix se exteriorice, otras se oponen a ello, y haciéndolo regresar, favorecen el avance del ectocervix; por esta razón el límite histológico del cuello es algo siempre móvil y continuamente cambiante, caracteres que le han valido la denominación de "zona de inquietud epitelial"; es en este sitio, más que en cualquiera otro, en donde deben buscarse las transformaciones del epitelio sobre las cuales va a hacerse el diagnóstico precoz porque esa zona sujeta a continos cambios estructurales es fácilmente cancerizable. Los principales métodos de diagnóstico precoz son:

#### I.—Prueba de Schiller:

Se basa en lo siguiente: las células vaginales y ectocervicales sintetizan glucógeno, bajo el control de las hormonas ováricas; por eso cuando se les aplica lugol, aparecen teñidas de color caoba oscuro. De acuerdo con la observación de Warburg, la célula cancerosa es asiento de una glucólisis avanzada y por lo tanto es pobre en glicógeno; puesta en contacto con lugol no se tiñe o lo hace muy débilmente y aparece por élllo color amarillo claro.

Por consiguiente, si después de poner un especulum vaginal se hace una embrocación con lugol (con yodo en general, Schiller aconseja: yodo 1 gr. yoduro de potasio 2 gr. agua 300 c. c.), aparece la mucosa uniformemente teñida de color marrón oscuro, estamos frente a un epitelio normal; pero si al lado de grandes áreas teñidas en esa forma se encuentran islotes o zonas de color amarillo claro (lugol-negativas) podemos afirmar que el epitelio está alterado; no es forzoso que la alteración epitelial sea un cáncer porque de 100 personas examinadas, unas 20 presentan zonas yodo-negativas y de éstas sólo una a dos son cánceres. Por lo tanto, *la prueba de Schiller no es una prueba que demuestre existencia de cáncer sino que pone de relieve la presencia de una alteración epitelial, que puede ser una simple erosión inflamatoria.*

Por otro lado, es preciso proceder con suavidad porque la tinción de la mucosa vaginal traumatizada, es defectuosa; se ha aconsejado el uso de un atomizador. En todos los casos se cuidará de impregnar totalmente la mucosa y si hay excesiva cantidad de mu-

cus, éste será limpiado cuidadosamente, luego se deposita el lugol (con el atomizador o un hisopo); siempre se deja alrededor de 1 minuto y se limpia el exceso de solución yodada.

El cáncer ulcerado se tiñe de marrón sucio sobre la ulceración; a su alrededor se observa una zona blanquecina, correspondiente al margen de crecimiento del tumor. Los islotes endometriales y el ectropión del endocervix toman color rojo marrón claro. La leucoplasia aparece en forma de placas blanquecinas colocadas en el límite ecto-endocervical; pueden ser únicas o múltiples y no se diferencian de los carcinomas incipientes.

Cuando se hace la prueba de Schiller y se toma la biopsia en las áreas yodo-negativas, se tiene una mayor posibilidad de obtener resultados aceptables, porque se está trabajando ciertamente sobre las zonas alteradas; por otra parte el yodo tiene la ventaja de ser un antiséptico y por eso la toma biopsica hecha en su presencia aleja el peligro de infección. En los casos en que existan neoplasmas iniciales, la biopsia va a mostrar un epitelio afecto de pérdida de estratificación, anaplasia, mitosis atípicas, cornificación de los estratos superficiales y membrana basal frecuentemente sana; pero aún procediendo así, el dato puede ser negativo porque el proceso neoplásico franco puede estar localizado en un sitio de la placa yodonegativa que no quedó comprendido en la pieza biopsica; en todo caso, y aún cuando éllo fuere así, la prueba ha creado una sospecha, la mujer tendrá un temor fundado y será posible controlar más fácilmente la evolución del proceso o aún hacer la amputación profiláctica del cuello si ha pasado ya la menopausia.

### II)—*La prueba de Hinselmann.*

Es enteramente análoga a la anterior en cuanto a la técnica y manera de interpretar los resultados y consiste en aplicar ácido acético al 2%, en solución acuosa, sobre el ectocervix: las porciones anormales del epitelio y particularmente las formaciones carcinomatosas aparecen blanquecinas, con el aspecto clásicamente descrito como "cielo cargado de nubes".

Es indudablemente menos usada que la prueba de Schiller pero tiende a concedérsele el mismo valor.

### III)—*La Colposcopia de Hinselmann.*

El colposcopio de Hinselmann es esencialmente un microscopio binocular de poco aumento, colocado sobre un pie que permite orientarlo en todas direcciones, lo que facilita la visión de los detalles finos del cuello uterino; el aparato tiene un dispositivo interno de

iluminación, lo que facilita grandemente la observación; sus juegos de lentes permiten obtener aumentos que oscilan entre los  $3\frac{1}{2}$  y los 100 diámetros, pero en la práctica suele emplearse simplemente el aumento de 10 diámetros, que es perfectamente suficiente para ver lesiones cuyo diámetro oscila alrededor de las 200 micras. La posibilidad de observar detalles tan finos permitió a Hinselmann—después de observar miles de enfermas y comprobar sus hallazgos por medio del examen histológico, hablar de precancerosis" cervical, es decir, de estados de la mucosa que muy probablemente evolucionarán hacia el cáncer aún cuando actualmente no lo sean todavía, y—lo que es más importante—, describir los aspectos histológicos de esos "precánceres" con una precisión tal que el método bien manejado suministra datos que se superponen en un 100% con la biopsia. Los conceptos anteriores son los que expone Jakob; empero, no todos son tan optimistas; él mismo cita a Novak, quien considera de poco valor el método, sin dar mayores razones para ello. Wood se muestra reservado al respecto y Werneck dice textualmente: "Es indiscutible que se ve mejor con buenos lentes y bajo luz directa: lesiones o pormenores que escapan a la simple vista, se destacan y revelan por este medio. Quien puede negarlo de buena fe? Decir que su empleo exige entrenamiento, que la interpretación de sus imágenes requiere experiencia y que ellas son a veces dudosas o difíciles, no es una condenación; es una simple afirmación. También la cistoscopia, el examen de fondo de ojo y muchos otros exigen práctica especializada, presentan dificultades, y no por ello, son medios de examen menos útiles". Y añade más adelante este agudo comentario: "Los ginecólogos, ignoro por qué, son adversos a los dispositivos óptico, nunca se acostumbraron al espejo frontal o al fotóforo con que se dotaron los otorrinolaringólogos para trabajar en cavidades abiertas como la boca. Cómo, pues, quejarse de que el uso del colposcopio no se haya divulgado si nunca se generalizó la histeroscopia?"

Para hacer una observación colposcópica se coloca a la enferma en posición ginecológica, se aplica un especulum bivalvo y se observa el cuello; luego se limpia este último y se hace la prueba de Hinselmann o la de Schiller, a fin de limitar las áreas de mucosa que—siendo sospechosas—deben ser examinadas más de cerca.

Normalmente se observa una mucosa de color rosado brillante, de superficie lisa y cuyos capilares aparecen como bastoncitos cortos; en el "cuello ideal" los orificios externos anatómico e histológico coinciden.

En caso de ectropión del endocervix, el orificio externo aparece desdoblado: por fuera del orificio anatómico se encuentra una zona roja y brillante de endocervix, zona roja, de superficie irregular

(papilas), sembrada de orificios glandulares y con capilares plexiformes. Cuando el ectropión regresa (ectropión inflamatorio), se ve mediante el colposcopio cómo el ectocervix invade el área de la cual se había apoderado el endocervix, desplazando el orificio externo histológico hasta hacerlo coincidir más o menos con el anatómico; empero, con frecuencia ésta restitución no es perfecta, porque el ectocervix pasa como puente sobre porciones o islotes de endocervix que conservaban su sitio y al ocluir sus orificios glandulares determina la producción de quistes de tamaño variable, que no son otros que los conocidos "huevos de Naboth"; algunos fragmentos de endocervix persisten en su puesto, no son cubiertos por ectocervix y aparecen como islotes rojos, cribados de orificios glandulares y provistos de capilares plexiformes; la colposcopia encuentra esta zona como un área de color azuloso, con quistes e islotes de endocervix y le concede gran importancia —llamándola "zona de transformación de Hinselmann"— porque es en ella en donde se inician con mayor frecuencia los cánceres del cuello uterino.

La presencia de islotes de epitelio cilíndrico en el seno del epitelio plano ectocervical debe considerarse, al decir de Werneck, como patológica, como una metaplasia, cuando no ha mediado un proceso infeccioso; de la misma opinión es Jakob, quien refiere dos experiencias que justamente califica de fundamentales: "Siempre me había preocupado el por qué de esa mucosa cilíndrica en el ectocervix (se refiere al ectropión congénito), lo mismo me llamaba la atención la existencia de placas anormales alrededor del orificio externo en una serie de mujeres que nunca habían tenido infecciones ni partos, pues se trataba de pacientes jóvenes que consultaban por esterilidad". En dos casos, la administración de más de 200 unidades de foliculina administradas en dos años transformaron ese epitelio en uno plano anormal: es ésta una metaplasia precancerosa franca; el mismo tratamiento en mujeres normales no produjo modificación alguna.

El hallazgo de una zona de transformación no es indicio de cáncer sino tan sólo la advertencia de que ese cuello fue asiento de un proceso inflamatorio que en el momento del examen ha curado; lo importante es buscar en esa área ciertas alteraciones histológicas llamadas por Hinselmann "matrices", que son asiento de futuros cánceres. Las imágenes más importantes son:

a) *Leucoplasia*. Se ve como una zona blanca, avascular, ligeramente levantada; histológicamente es posible describir un estado pre-leucoplásico y cuatro tipos de leucoplasia que son colposcopicamente idénticos pero que tienen una significación muy diversa, ya que al decir de Calatroni tres de ellos pueden considerarse como verdaderos cánceres.

b) *Fondo de leucoplasia*. Resulta de la descamación traumática de la capa córnea en un estado leucoplásico y por lo tanto es de existencia transitoria; se presenta como una placa colocada al nivel de la mucosa circundante o un poco excavada, de coloración amarillo-rojiza, despulida y con vasos en forma de bastones cortos, como los del ectocervix; es frecuente que la descamación epitelial no haya sido completa, y entonces la zona se presenta como un área finamente moteada de rojo y blanco.

c) *Cuadrícula*. Se trata de zonas que tienen aspecto de mosaico, ya que se presentan como pequeñas áreas blanquecinas opacas (epitelio plano espesado), cortadas por líneas rojas (menor engrosamiento del epitelio), semejantes a un tablero de ajedrez.

El orden de frecuencia con que se observan estas diversas imágenes es el siguiente: la más frecuente es el cuadrícula, viene luego la leucoplasia y por fin el fondo leucoplásico que—siendo transitorio porque el epitelio descamado se regenera— no es durable.

El hallazgo de leucoplasia y en general de estas matrices impone electrocoagulación o—para tener mayor seguridad— la amputación del cuello, seguida de un examen histológico que dirá si hay neoplasia en el espesor de su pared y si se debe recurrir a la histerectomía.

Cuando el caso ha avanzado más, la colposcopia descubre carcinomas netamente limitados, no infiltrantes, imperceptibles a la vista y al tacto y por lo tanto muy fáciles de extirpar y de desconocer mediante un examen ginecológico ordinario.

#### IV—La Biopsia.

Se ha discutido bastante su valor, pero, hecha en buenas condiciones y adecuadamente estudiada, constituye un criterio definitivo cuando es positiva para cáncer, pero no lo descarta si resulta negativa.

La biopsia hecha a la simple vista es una biopsia pobre en resultados porque sólo se podrá realizar sobre lesiones visibles o palpables y entonces el caso es relativamente avanzado y la biopsia no tiene el verdadero valor de elemento de diagnóstico precoz.

La biopsia hecha sobre las áreas yodonegativas de la prueba de Schiller o sobre las blancas de la de Hinselmann, tiene más valor porque puede ser más temprana y porque es electiva; conviene realizar la toma sobre el borde de la superficie sospechosa, a fin de facilitar el trabajo al anatomopatólogo.

En fin, la biopsia realizada como control de los hallazgos coloscópicos alcanza su máximo valor porque se hace muy tempranamente y en sitios escogidos con detalles. La toma biopsica suele rea-

lizarse con una pinza sacabocados, pero en ausencia de ella basta el bisturí; se trata de tomar un fragmento de tejido de forma piramidal de base externa y de un minimum de 5 mm. de altura, que se coloca en alcohol de 90° o formol al 10% y se remite al laboratorio. Novak aconseja el bisturí siempre que el cuello sea fácilmente accesible y recomienda la cauterización con electrocauterio, de los bordes de la herida.

Para el cáncer endo-cervical se ha indicado la dilatación previa hecha con bujías de Hégar y luego la toma biópsica realizada en ese cuello dilatado, pero si se piensa que la dilatación va a comprimir el neoplasma, caso de que exista, parece más lógico hacer la disección del cuello, que facilita menos las embolías neoplásicas porque no comprime los tejidos alterados. Como el neoplasma, y más si es incipiente, puede ser visible sólo en un fragmento de la pieza biópsica, es preciso tomar cortes hechos a diversas alturas, y examinarlas cuidadosamente.

Cuando la mujer ha pasado la menopausia puede procederse — siguiendo a Novak— a la amputación del cuello; el examen detenido de este último impondrá la radioterapia consiguiente si hay neoplasma bien desarrollado y constituirá una buena medida profiláctica en el caso contrario.

#### *V—Diagnóstico por la citología vaginal y cérvico uterina.*

La utilidad del frotis vaginal para estudiar el ciclo hormonal de la mujer es cosa por todos bien sabida; en cambio, se conoce menos la aplicación del mismo procedimiento para el diagnóstico del cáncer uterino en general; puesto que es un medio de diagnóstico a la vez fácil, precoz y bastante fiel, nos detendremos un poco a este respecto. Estudiando el frotis vaginal para darse cuenta del estado hormonal de sus pacientes, halló Papanicolau que otros procesos distintos de las variedades hormonales normales o patológicas de la mujer pueden complicar el cuadro microscópico presentado por el frotis, y particularmente que las células cancerosas se hallan en él tempranamente dentro de la evolución de las neoplasias no sólo cervicales sino también del cuerpo uterino.

El fundamento del método es el siguiente: con excepción del adenoma maligno del endocervix y del endometrio, todos los otros cánceres del cuello y cuerpo uterinos tienen un crecimiento exfoliativo, es decir, crecen desprendiendo células aisladas o en grupos, que se mezclan a la pequeña secreción de las glándulas uterinas, con la del endocervix y de la vagina, cayendo en esta última en donde tienden a acumularse, mezcladas con las células que normalmente llegan a ella merced a los cambios cíclicos y a la descama-

ción funcional del tractus genital femenino. Este proceso descamativo se cumple desde períodos muy tempranos de la evolución de los neoplasmas, con la excepción citada.

Por lo tanto, el frotis realizado con el contenido vaginal de la paciente, va a mostrar una mezcla de elementos celulares diversos:

Células procedentes de la descamación normal o patológica de los epitelios endouterino, cervical y vaginal.

Leucocitos que —salidos de la sangre— han pasado a la mucosa endometrial.

Bacilo de Döderlein, huésped normal y necesario de la cavidad vaginal.

Como estos elementos celulares proceden de la descamación uniforme de todos los epitelios citados, se comprende que el examen del frotis tenga el valor de una verdadera biopsia superficial de todos ellos y que sea por lo tanto más informativo que la biopsia obtenida mediante el curetaje, que es una operación forzosamente ciega, y que desde luego sólo informa respecto al sitio de donde procede el fragmento de endometrio examinado, fragmento que puede estar sano mientras en su proximidad se encuentra otro francamente neoplásico que permanecerá ignorado.

El procedimiento de Papanicolau es por demás sencillo, tanto por lo que hace a la técnica de ejecución, como por los materiales que requiere; en cambio, la interpretación no siempre es fácil y para realizarla se requiere entrenamiento. Aún cuando el método es de indudable utilidad, precisa no exagerar su alcance; bien lo dice el mismo Papanicolau: "Se usará como medio preliminar de diagnóstico, y debe ser confirmado rutinariamente por la biopsia y el diagnóstico tisular", concepto que completa Meigs en la siguiente forma: "No admitimos que un resultado negativo excluya el cáncer, pero tampoco aceptamos un frotis positivo, sin comprobación biopsica, como indicación operatoria" y "El frotis vaginal y la biopsia son técnicas complementarias, que usadas simultáneamente aumentarán la efectividad del diagnóstico clínico". Así, pues, el frotis no constituye un criterio último, porque a menudo sólo suministrará datos dudosos. Por otro lado, es preciso advertir que en el cuadro microscópico observado en el frotis hay criterios fundamentales de diagnóstico, al lado de otros accesorios y que es más difícil hacer un diagnóstico de células aisladas o distribuidas en grupos (como las presenta el frotis), que hacerlo sobre un conjunto tisular como es el suministrado por la biopsia: de ahí que el procedimiento sea más delicado, exija entrenamiento y de más resultados dudosos que el estudio histológico de un corte; por esas mismas causas es a menudo necesario repetir los frotis y los exámenes correspondientes si se quiere llegar a un resultado firme. En todo caso, su carác-

ter de medio de información precoz la hace muy recomendada, especialmente para cánceres endometriales y endocervicales, que se ignoran cuando sólo se acude al tacto y al especulum y que sólo tardíamente producen signos clínicos.

#### *Técnica de preparación del frotis:*

1) Paciente colocada en posición ginecológica; la enferma no debe haber sido sometida a ningún examen vaginal ni a lavados vaginales el día de la prueba.

2) Separar los labios mayores y menores, comprimir el bulbo de aspiración de la pipeta e introducirla hasta que en su extremo llegue a los fondos de saco; la pipeta empleada consiste simplemente en un tubo de vidrio de pequeño calibre ( $1\frac{1}{2}$  cm.), de unos 15 cm. de longitud, ligeramente encorvada en su porción anterior y con un orificio pequeño en su extremo; el extremo opuesto del tubo lleva una pera o bulbo de caucho destinado a la succión.

3) Pasear la punta de la pipeta por los fondos de saco y tercio superior de la vagina, descomprimiendo lenta y gradualmente la pera de aspiración al mismo tiempo; el movimiento de la pipeta debe ser suave y lento.

4) Colocar la punta de la pipeta en contacto con un portaobjeto y comprimir bruscamente el bulbo, a fin de arrojar el contenido de aquella sobre la lámina.

5) Si el depósito obtenido es grueso, si hay sangre o pus en abundancia, extender el producto sobre la lámina mediante la porción convexa de la pipeta y maniobrando con mucha suavidad (conviene hacer la extensión de manera que el producto extendido esté colocado por detrás de la pipeta para que esta no deba pasar sobre los elementos celulares que pudieran deformarse; es decir, se procede como en un frotis de sangre o de medula ósea.

La abundancia de sangre dificulta los exámenes, por la superposición de grandes cantidades de glóbulos rojos; debe evitarse en lo posible hacer el examen durante la época menstrual; cuando haya flujo, los elementos celulares están diluidos y se impone tomar separadamente varias muestras.

6) El frotis así obtenido debe fijarse sometiéndolo a la acción de una mezcla de alcohol de 95<sup>o</sup> y éter, a partes iguales; basta en general dejar la placa por 5 minutos, pero no se altera con una permanencia mucho más larga; en todo caso, no conviene dejarlas en dicho líquido por más de una semana porque entonces se deforman los elementos celulares. Importa mucho que las placas se sumerjan en el fijador inmediatamente después de su preparación, porque la desecación altera las células y dificulta y aún imposibilita el diag-

nóstico. En fin, cuando no se disponga de éste puede emplearse simplemente alcohol de 95° como fijador.

Al frotis hecho como acaba de indicarse, añade Ayre la toma directa realizada sobre el cuello. En el resumen de su trabajo publicado en *América Clínica* Vol. 8, N° 2, de 1945 dice así:

“Según la técnica del autor se hace primero una extensión de secreción vaginal, siguiendo el procedimiento de Papanicolau. Luego se hace otra extensión tomando directamente la muestra del orificio externo del cuello uterino (Hocico de tenca) para lo cual recomienda usar un especulum bivalvo y una pipeta de 15 cm. aproximadamente, con el extremo ligeramente incurvado, a la que se adapta un tubo de goma de succión de 6.25 cm. de longitud”.

Hasta aquí la parte que todo médico puede realizar en su consultorio y con materiales facilísimos de conseguir; queda la coloración del frotis, un poco más exigente porque los colorantes usuales tiñen demasiado intensamente los núcleos y los glóbulos rojos, y dificultan la observación de detalles que forman la base del diagnóstico; tan fácil es la técnica de la toma de la muestra que Papanicolau sugiere que en los casos en que es preciso repetir diariamente los exámenes se enseñó a la paciente a hacer la toma por sí misma, cuando acabe de levantarse y antes del baño, introduciendo la pipeta 3 a 4 pulgadas en sus órganos genitales y haciendo la aspiración con el bulbo durante 1/2 minuto; opina dicho autor que los frotis suelen quedar bien hechos, pero que es frecuente que las pacientes no coloquen las láminas inmediatamente en el fijador y se pierda la muestra.

#### Tinción:

1) Sumergir la lámina sucesivamente en alcoholes de 80%, 70%, 50% y luego en agua destilada.

2) Hematoxilina de Harris (hematoxilina al alumbre). Sumergir la lámina en agua.

3) Solución de carbonato de litio: 1 minuto. Esta solución se prepara mezclando 3 gotas de solución saturada de carbonato de litio con 100 cc. de agua. Sumergir la lámina en agua.

4) Pasar la lámina sucesivamente por agua destilada y alcoholes de 50, 70, 80 y 95%.

5) Anaranjado G: 1 minuto. Se emplea la solución alcohólica al 0.5% (en alcohol de 95 1/2)

6) Quitar el exceso de colorante sumergiendo la lámina sucesivamente en dos vasijas con alcohol de 95%, 5 a 10 veces en cada una.

7) Tinción con el colorante EA 36 ó EA 25, por 2 minutos. La composición de estos colorantes es la siguiente:

Verde brillante SE amarillento	(sol. al 0.5% en alcohol de 95)	EA 36	EA 25
		45 cc.	44 cc.
Carmelita de Bismarck	idem	10 cc.	12 cc.
Eosina amarilla	idem	45 cc.	44 cc.

Acido fosfotúngstico ..... 0.2gr.    0.17gr.  
 Carbonato de litio (sol acuosa saturada) ..... 1 gota    1 gota

Este colorante hace simultáneamente fijación y tinción.

**Criterios diagnósticos:**

Para reconocer las células atípicas en el carcinoma del cuello y endometrio, es necesario reconocer previamente las normales. Estas últimas pueden dividirse en tres grupos. Cornificadas (o queratinizadas), basales y endometriales.

Células cornificadas, subdivididas a su vez en dos grupos: precornificadas y completamente cornificadas.

Las células precornificadas son grandes células semejantes a obleas, con abundante citoplasma verde y núcleo vesicular.

Las completamente cornificadas son semejantes a las anteriores, pero su citoplasma se tiñe de rojo y el núcleo es picnótico.

Las basales son menores, redondas u ovals, con citoplasma verde y núcleo vesicular.

Las endometriales son las menores de todas; su citoplasma es muy escaso y el núcleo vesicular y pequeño.

Las células citadas, procedentes de la descamación uterovaginal normal, se hallan en estado normal junto con algunos leucocitos y con abundante cantidad de Bacilo de Dóderlein en cultivo sensiblemente puro (puesto que se toma la muestra en el tercio superior de la vagina); cuando se produce una infección, encontramos las microfloras II o III; si se presenta un neoplasma, el cuadro se complica por la adición de células neoplásicas descamadas, sangre y con mucha frecuencia gran cantidad de leucocitos y gérmenes de infección secundaria, con reducción proporcional y hasta desaparición del Bacilo de Dóderlein.

A) En el CARCINOMA CERVICAL se encuentra:

- a) Células cornificadas abundantes (no específico).
- b) Sangre, sea en forma de glóbulos rojos, sea como pigmento hemático; para Ayre el hallazgo de sangre o de pigmento hemático es un requisito indispensable para hacer el diagnóstico de cáncer uterino cuando se emplea el método de frotis. Claro que la sola existencia de sangre no hace el diagnóstico de cáncer pero, su ausencia sí lo descarta, al menos según el autor citado.
- c) Flora microbiana rica en cocos; bacilo de Dóderlein escaso.
- d) Polinucleares abundantes: este hallazgo depende de la infección secundaria y no es característico.
- e) Histiocitos y macrófagos (no característico).
- f) Células atípicas: son el elemento verdaderamente patognomónico pero no siempre fácil de caracterizar; las divergencias de la normal que dichas células pueden exhibir son incontables, pero recaen principalmente en la **alteración de las relaciones nucleocitoplásmicas** (núcleos gigantes, células multinucleadas), en la distribución de la cromatina (hipercromatismo, aspecto granular o en bloques) y también en la forma de las células. Meigs resume así las características salientes:

Meigs resume así las características salientes:

"Las células malignas exhiben una gran serie de variaciones, mucho mayor que la observable en el corte histológico del tumor. Las células que descaman de un cáncer epidermoide cervical son de dos tipos, de acuerdo con el grado de diferenciación presentado por el tumor. Las células diferenciadas muestran una extrema variabilidad de forma y de tamaño; pueden ser alargadas, asemejándose mucho a las fibras musculares, excepción hecha de su núcleo largo e hiper cromático; pueden ser redondeadas en un extremo y con una cola larga, células en renacuajo. Las células diferenciadas tienen una cantidad adecuada de citoplasma, pero éste está anormalmente distribuido".

"Las características de las células indiferenciadas son como sigue: 1) se presentan en grupos; 2) los núcleos, que son hiper cromáticos, presentan amplias variaciones de tamaño, hasta de 100%; 3) Los núcleos se destacan sobre un campo citoplásmico homogéneo cuyos bordes no son nítidos. Si se encuentran células aisladas, un aumento de tamaño del núcleo con relación al citoplasma es el dato diagnóstico más importante".

La proporción de elementos anormales es muy variable: en algunos casos se hace el diagnóstico a primera vista; en otros, y particularmente en los tempranamente examinados, abundan mucho las células normales y escasean las neoplásicas.

El adenoma maligno del cervix, tumor maligno de crecimiento lento, cuyo aspecto superficial no se diferencia mayormente del de la mucosa normal, no descama sino cuando ha adquirido un volumen bastante grande y aún en este caso, las células son de tipo mucoso, difíciles de caracterizar.

En el CARCINOMA ENDOMETRIAL se encuentran: un cuadro celular que es a grosso modo— el mismo que en el carcinoma cervical:

- a) Sangre o pigmento hemático.
- b) Flora microbiana de infección secundaria, variable según el caso.
- c) Polinucleares.
- d) Histiocitos.

e) Células atípicas: Los carcinomas del endometrio, con excepción del adenoma maligno, descaman tempranamente y se manifiestan en el frotis con relativa precocidad; el adenoma maligno del fondo —lo mismo que el del cuello— sólo descama cuando ha alcanzado un volumen relativamente considerable.

Es interesante el hecho —no explicado todavía— de que la descamación se haga en forma continua (eliminación constante de masas celulares neoplásicas) durante los períodos intermenstruales y se interrumpa más o menos con la menstruación; además, la descamación es continua después de la menopausia, lo que marca claramente una influencia del funcionamiento hormonal ovárico sobre el neoplasma; ésto y la complicación que introduce la sangre menstrual para la realización de un examen completo de las células descamadas, hace de ella una época poco propicia para este diagnóstico; por otra parte y como es claro, el hallazgo de sangre deja de tener valor en dicho caso.

Las variaciones de la forma celular son aquí menores que en los neoplasmas del cervix y las células se aproximan a las normalmente observadas en el frotis; faltan las células basales atípicas observadas en el carcinoma del cuello, y las células halladas en el frotis se parecen más a las del tumor que en las neoplasias cervicales; el hallazgo de células de aspecto glandular pero anormales, hace pensar en adenocarcinoma.

Aquí, como en el cervix, las variaciones de la relación nucleocitoplásmica son grandes y no es raro encontrar núcleos enormes, hiper cromatismo, aspecto granular de la cromatina, etc.

### Valor del método:

En general hay acuerdo en reconocer que el principal mérito y valor del procedimiento depende de la precocidad con que se hace el diagnóstico; la base del procedimiento es análoga a la de la búsqueda de células neoplásicas en los líquidos pleural, ascítico, en los esputos, etc., pero más fiel que en estos últimos casos, posiblemente porque la dilución es menor en el método de Papanicolau; la exactitud es mayor en el diagnóstico de neoplasmas del cuello que para los del fondo.

Los errores oscilan, para Meigs, entre  $-9.3\%$  y  $+2.8\%$ , al paso que otros autores admiten un  $98\%$  de aciertos para el cáncer del cervix y un  $90\%$  para el del fondo; de todas maneras, el procedimiento es bastante fiel y debe realizarse desde el momento en que la prueba de Schiller presente manchas sospechosas en la vagina, o cuando aparezcan hemorragias uterinas anormales, especialmente si la mujer está en edad de cáncer; pero es claro que en cualquier caso sospechoso no se excluye la neoplasia sobre la base de la negatividad de un sólo frotis. Los resultados positivos y negativos falsos dependen, supuesto un estudio intachable de los frotis, de lo difícil de su interpretación y de los errores que pueden cometerse al confundir algunos elementos celulares normales con células neoplásicas, o viceversa; los histiocitos suelen ser causa de confusión, y en los casos sencillos es posible diferenciarlos porque ellos tienen citoplasma espumoso o vacuolado, que falta en las células malignas. Su tamaño es menor que el de la célula cancerosa indiferenciada.

El tamaño del núcleo es poco variable.

Las células basales confunden fácilmente, sobre todo cuando son muy abundantes; para aclarar este tipo de casos, se da 1 mgr. diario de stilbestrol durante 10 días, con lo cual las verdaderas células basales se transforman en cornificadas.

### Conclusión.

Todos los autores están de acuerdo respecto a la necesidad más de una profilaxia que de un tratamiento, y difieren solamente en cuanto a la manera de realizar aquella. En general:

- 1) Debe procurarse un diagnóstico precoz y no uno simplemente temprano.
- 2) Se reconoce como una buena y segura medida profiláctica del carcinoma del cuello, el tratamiento de la cervicitis crónica por electrocoagulación o por vaciamiento conoideo quirúrgico.
- 3) Es el estudio sistemático del cuello la única manera de realizar la profilaxia, pero para que tenga valor debe hacerse tanto en

los grandes centros como en sitios de importancia secundaria.

Refiriéndose al trabajo presentado por Cruz, Wood y Galán, al Primer Congreso de Ginecología y Obstetricia reunido en Río de Janeiro, dice así Carlos Werneck: "Sus conclusiones son decisivas: toda mujer mayor de 35 años debe ser sometida a exámenes periódicos (de 6 en 6 meses), aún en ausencia de cualquier sufrimiento o síntoma genital; y esto porque las *lesiones pre-cancerosas y el cáncer incipiente no ulcerado, no producen síntoma genital alguno; para descubrirlas es preciso buscarlas*; para tener éxito, el examen debe basarse en los siguientes elementos: la colposcopia, la prueba de Schiller y la biopsia".

"También yo, en mi insignificancia, lo tengo dicho en público numerosas veces: si en todas las mujeres vecinas de los cuarenta se procediese a un examen anual y, en caso de lesiones crónicas predisponentes, se recurriese a la amputación del cuello, el cáncer del útero disminuiría en un 50%. Wood quiere más, quiere un examen semestral y a partir de los 35 años para todas, sin excepción. Es lo mejor realmente, pero me parece que es un ideal demasiado dilatado. Como se excluyen las jóvenes, por debajo de los 35 años porque en esa edad es raro el cáncer, también pueden excluirse las vírgenes e incluso las nulíparas en general: cerca del 90% de los cánceres atacan a las madres. Pero obtener que mujeres que no están sufriendo nada vayan a someterse a esos exámenes semestrales regularmente, durante años, de los 35 a los 70, es cosa que me parece casi quimérica. Únicamente una larga y cuidadosa educación sanitaria lo conseguiría sólo en parte, y ésto únicamente en los grandes centros, porque en el interior es imposible". Concluye que si no es factible llevar las cosas hasta ese punto se impone una campaña educativa al respecto.

Parece más fácil proceder al estilo de Buenos Aires acomodándose a la norma que da Jacob cuando dice: "En la maternidad Ramón Sardá, dirigida por el doctor Enrique Thwaites Lastra se examina a toda enferma, tanto en ginecología como en obstetricia, con especulum; la enferma que tiene una placa de Schiller positiva es sometida a la colposcopia".

Pero por sobre los métodos instrumentales debe colocarse indudablemente a otros que, siendo seguros, resultan más fáciles de realizar; en particular, el estudio de la citología cérvico-vaginal podría resolver el problema por lo menos en parte: Bastaría que los médicos realizaran esta prueba sobre todo paciente femenino mayor de 35 a 40 años que pasara por sus manos, repitiéndola a intervalos prudenciales; al menos, sería deseable realizar la toma vaginal que no requiere aplicación de especulum y puede ser realizada por la misma enferma. Claro que para que las pacientes toleren es-

tos exámenes, que creen no necesitar, para que se presenten a ellos y —cuando menos— para que se presenten a sus médicos en tiempo propio para un diagnóstico temprano, es decir, cuando perciban cualquier signo sospechoso, se requiere una intensa propaganda y una educación higiénica adecuada; por otro lado, no es menos importante que los médicos se den cuenta de la magnitud del problema y que recuerden ese dato de Bigelow citado atrás: CADA SEMANA QUE TRASCURRA REBAJA EN UN CUATRO POR CIENTO LAS POSIBILIDADES DE CURACION PARA EL CANCER UTERINO; SOLO EL CANCER TEMPRANAMENTE DIAGNOSTICADO ES SUSCEPTIBLE DE CURACION ESTABLE.

### REFERENCIAS

- 1.—**Ahumada J. C.**—Tratado elemental de Ginecología.
- 2.—**Aparicio Arturo.**—**Diagnóstico precoz del cáncer del cuello uterino** Conferencia dictada en el curso de Cancerología del Instituto Nacional de Radium. 1945.
- 3.—**Aparicio Arturo.**—Curso de Ginecología. 1945.
- 4.—**Ayre E. J.** — Diagnóstico del Cáncer Uterino-Canadian Méd. Ass Journ. Julio de 1944. Trad. Extr. de América Clínica. Vol. VIII. N° 2. Págs. 99 y 100. 1945.
- 5.—**Botfaro L. P.** — Colposcopia y distermocoagulación de las cervicitis. Boletín Oficial de la Liga Uruguaya Contra el Cáncer Genital Femenino. Año XVIII, N° 66. Pág. 7.
- 6.—**Calatroni Ruiz.**—Terapéutica Ginecológica.
- 7.—**Jakob Alfredo.**—El Camino hacia la profilaxis del cáncer del Cuello. Día Médico Argentino. Año XV. N° 42. Pág. 1179. Oct. 1843.
- 8.—**Megs et Al.**—The value of the vaginal Smear in the diagnosis of Uterina cáncer-Surgery. Gynecology and Obstetrics, Vol. 77, N° 5, pág. 449. Nov. 1943.
- 9.—**Megs et Al.**— II The value of the vaginal smear.... Surgery, Gynecology and Obstetrics, Vol. 81, N° 4. Pág. 33. Oct. 1945.
- 10.—**Novak.**—Gynecological and Obstetrical Pathology.
- 11.—**Papanicolau and Traut.**— Diagnosis of uterine cancer by vaginal smear.
- 12.— **Werneck Carlos.**— O diagnostico do Cancro Cervical no 1º Congresso Brasileiro de ginecologia e obtetricia. Revista Brasileira de Medicina. Vol. I. N° 7. Pág. 462. Julio de 1944.