

Francisco Alameda
Pere Fusté
Sara Albert
Emilia Romero
Eulalia Gimferrer
Imma Soler
Maria Conangla
Ramon Carreras
Sergi Serrano

Servicios de Anatomía Patológica, Ginecología y Obstetricia.
Hospital del Mar. IMAS Barcelona. Universitat Autònoma de
Barcelona. Barcelona. España.

Correspondencia:

Dr. F. Alameda Quítllet.
Servicios de Anatomía Patológica, Ginecología y Obstetricia.
Hospital del Mar. IMAS.
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: 86780@imas.imim.es

Fecha de recepción: 24/11/05.

Aceptado para su publicación: 16/1/07.

Citología en medio líquido (Thin Prep Pap Test). Un año de experiencia

197

*Liquid-based cytology (Thin Prep
Pap Test). A one-year experience*

RESUMEN

Objetivos: Evaluar nuestra experiencia en citología en medio líquido (Thin Prep Pap Test) durante un año, evaluando el seguimiento de las pacientes diagnosticadas. Comparar estos datos con nuestros resultados obtenidos previamente con citología convencional.

Sujetos y métodos: Se realizaron 11.150 citologías cervicovaginales, 8.086 convencionales y 3.064 en medio líquido (Thin Prep Pap Test) y se evaluaron los resultados. Se efectuó un seguimiento de las pacientes y una evaluación de éste en los casos diagnosticados como células escamosas atípicas de significado incierto y como lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

Resultados: Los resultados obtenidos demuestran un incremento de los diagnósticos en todas las categorías, si bien sólo de forma estadísticamente significativa si evaluamos los resultados en conjunto, no por separado. En cuanto al seguimiento, los resultados son similares en la citología convencional y en el Thin Prep.

Conclusiones: La citología en medio líquido incrementa de forma más o menos significativa la detección de las lesiones cervicales preneoplásicas y, por tanto, mejora el rendimiento de la citología cervicovaginal.

PALABRAS CLAVE

Citología en medio líquido. Citología convencional. Citología cervicovaginal.

ABSTRACT

Objectives: To describe our experience of liquid-based cytology (Thin Prep Pap Test) over a 1-year period by evaluating the follow-up of patients with an abnormal result and to compare the results obtained with the Thin Prep Pap Test with those previously obtained with conventional cytology.

Subjects and methods: The results of 11,150 cervico-vaginal pap tests (8,086 conventional tests and 3,064 liquid-based tests [Thin Prep]) were

198 evaluated. The follow-up of patients with a diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) was evaluated.

Results: Diagnosis of abnormal results in all categories increased, although this increase was only statistically significant when the results were evaluated as a whole. The results of follow-up were similar with both methods.

Conclusions: Liquid-based cytology (Thin Prep Pap Test) substantially increases the detection of preneoplastic cervical lesions and consequently improves the yield of cervico-vaginal cytology.

KEY WORDS

Thin Prep Pap Test. Conventional cytology. Cervico-vaginal cytology.

INTRODUCCIÓN

La citología en medio líquido (Thin Prep Pap Test [TPPT]) es un método novedoso de preservación y manejo de las muestras citológicas, que puede sustituir al método tradicional (citología convencional [CC]). El TPPT es el primer sistema aprobado por la Food and Drug Administration (FDA).

El cribado cervical fue originalmente empleado por Georges Papanicolaou para el estudio del estado hormonal en cobayas, y se utilizó en humanos para estudiar los cambios celulares que experimentan las mujeres durante el ciclo celular. Pronto se convirtió en un buen método diagnóstico del cáncer cervical y, con el tiempo, diversas generaciones de patólogos y citólogos hemos ido aprendiendo los cambios diagnósticos relacionados con las lesiones neoplásicas y preneoplásicas¹.

Debemos decir que, si bien en el cribado poblacional no se han realizado estudios prospectivos aleatorizados que avalen la eficacia del método, al menos en España, en los últimos años la incidencia de cáncer cervical ha disminuido en un 70% en Estados Unidos y Europa¹.

En un metaanálisis de CC, que comprende 62 publicaciones, se indica una sensibilidad del 11-99% y una especificidad del 14-97%. Los autores concluyen que la CC puede ser incapaz de conseguir a la vez una sensibilidad y una especificidad elevadas². Otro estudio³, que evalúa los diferentes test de cribado, concluye que la CC tiene una sensibilidad global del 67% y una especificidad del 60%.

Como todos sabemos, la CC tiene falsos negativos y falsos positivos, que pueden deberse a errores en el muestreo, en la interpretación o en ambos, pero, según algunos autores, estas lesiones constituyen el 30% de los nuevos casos de cáncer de cérvix^{4,5}.

Diferentes estudios demuestran que el TPPT permite diagnosticar un 30-200% más casos de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (*low-grade squamous intraepithelial lesion* [LSIL]) y un 25-103% más casos de alto grado (HSIL)⁶⁻¹³, incluso utilizando el método denominado *split-sample*, que en una misma toma efectúa un extendido convencional y el material sobrante lo disuelve en medio líquido¹⁴, si bien no proporciona los mismos resultados. Coste et al¹⁵ obtienen peores resultados con TPPT que con CC, y concluyen que el TPPT es menos válido y más susceptible de obtener falsos positivos y falsos negativos que la CC.

Los datos respecto al diagnóstico de células escamosas atípicas de significado incierto (*atypical squamous cells of uncertain significance* [ASCUS]) son variables. Para algunos autores el TPPT disminuye la cantidad de diagnósticos de ASCUS⁶ mientras que para otros la aumenta^{12,13,16}. Abulafia et al¹⁷ realizan un metaanálisis de los datos publicados en la literatura médica respecto a la comparación entre CC y TPPT, revisando un total de 17 artículos que incluyen 35.592 pacientes. En este metaanálisis se observa un incremento de la sensibilidad y la especificidad del TPPT respecto a la CC, tomando como patrón de referencia la colposcopia y la biopsia. En otro artículo, publicado por Ferris et al¹⁸, se concluye que el TPPT aumenta la cantidad de exámenes satisfactorios, ASCUS y SIL de forma no estadísticamente significativa respecto a CC, y muestra una sensibilidad y una especificidad menores que ésta (del 52,6 frente al 63,1%, y del 99,5 frente al 99,7%, respectivamente). El valor predictivo positivo es mayor en el TPPT que en la CC (el 93,8 frente al 87,8%).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, en sus recomendaciones, basadas en la eviden-

cia científica, indica que el TPPT es tan válido como la CC para el cribado poblacional¹⁹.

Si bien no es objeto de este trabajo, debemos comentar también la posibilidad de efectuar distintas pruebas, añadidas al diagnóstico citológico convencional en tomas conservadas con citología líquida Thin Prep de material no utilizado para el diagnóstico. Así, se han aplicado técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), hibridación in situ, captura de híbridos, inmunohistoquímica, p-16, etc.²⁰⁻²³.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos revisado los diagnósticos citológicos mediante CC y citología líquida (Thin Prep), los primeros entre el 1 de enero de 2001 y el 30 de junio del 2003, y entre el 1 de julio de 2003, en el momento de implantar el nuevo método, hasta el 30 de junio de 2004. En el primer grupo obtuvimos un total de 8.086 casos y en el segundo 3.064. Todas las pacientes procedían del Dispensario de LAC del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital del Mar de Barcelona. Por tanto, en ambos grupos las pacientes fueron previamente seleccionadas para acudir al Dispensario de LAC de nuestro Hospital.

Las tomas fueron efectuadas de forma usual en los casos de citología convencional, y fijadas con PreservCyt (Cytoc, Cytoc Corporation, Massachusetts); en los casos de citología líquida Thin Prep la toma se redujo a la zona de transición. El material obtenido fue disuelto en un frasco que contiene medio líquido fijador (PreservCyt).

Las citologías líquidas Thin Prep fueron procesadas en un aparato semiautomático Thin Prep 2000. La obtención de preparaciones se basa en 3 fases: dispersión de la muestra, recolección de ésta en un filtro y transferencia a un portaobjetos. Se utilizan filtros de policarbonato que disgregan los grupos de células y disuelven el moco, y un sistema de *vacuum* a través de filtros que captan las células bajo control por ordenador. La recogida de células se controla para proporcionar el número adecuado de células, y la transferencia de las células captadas a la preparación se realiza por expulsión de aire ayudado con una carga electrostática. El resultado final es un círculo de 20 mm de diámetro con células distribuidas al azar, en monocapa y bien conservadas.

Tanto las preparaciones de CC como las obtenidas con Thin Prep fueron teñidas con el método de Papanicolaou.

La interpretación fue realizada por una citotécnica, y la revisión la realizó, según los métodos usuales, un patólogo experto.

RESULTADOS

Se observó un incremento de todos los diagnósticos, ASCUS, LSIL y HSIL. El incremento solamente fue estadísticamente significativo si se tomaban los datos en conjunto, pero no lo fue si tomábamos los datos por diagnósticos (tabla 1).

De las 66 pacientes con diagnóstico de ASCUS, solamente fueron seguidas 44, dado que 22 no acudieron a la visita de control. En las 44 pacientes seguidas, observamos la persistencia de la lesión o aparición de LSIL o HSIL en el 32% de los casos, y la negativización en el resto (tabla 2). De los casos que presentaron lesión en el seguimiento, la mayo-

Tabla 1. Comparación de los resultados obtenidos mediante citología convencional frente a TPPT

CC	TPPT	
Período	1/1/2001-30/6/2003	1/7/2003-30/6/2004
Total casos	8.086	3.064
ASCUS	123 (1,52%)	66 (2,15%)
LSIL	182 (2,25%)	120 (3,92%)
HSIL	164 (2,02%)	82 (2,67%)
Total	469 (5,8%)	268 (8,7%)
		p < 0,001

ASCUS: *atypical scamous cells of uncertain significance* (células escamosas atípicas de significado incierto); CC: citología convencional; HSIL: *high-grade squamous intraepithelial lesion* (lesión escamosa intraepitelial de alto grado); LSIL: *low-grade squamous intraepithelial lesion* (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado); TPPT: citología en medio líquido (Thin Prep Pap Test).

Tabla 2. Seguimiento de las células escamosas atípicas de significado incierto

Negativas	30	68%
Positivas	14	32%
Total	44	100%

Tabla 3. Diagnósticos establecidos en el seguimiento de las pacientes con ASCUS

ASCUS	6	42%
LSIL	6	42%
HSIL	2	16%
Total	14	100%

ASCUS: *atypical scamous cells of uncertain significance* (células escamosas atípicas de significado incierto); HSIL: *high-grade squamous intraepithelial lesion* (lesión escamosa intraepitelial de alto grado); LSIL: *low-grade squamous intraepithelial lesion* (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado).

Tabla 4. Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado. Seguimiento de los casos mediante biopsia

Negativización	1	6,4%
Displasia leve	13	80,9%
Displasia moderada	1	6,4%
Displasia grave	1	6,4%
Total	16	100%

ría correspondieron a ASCUS o LSIL. Solamente el 16% de los casos fueron HSIL (tabla 3).

Las pacientes con diagnóstico de LSIL sumaron un total de 102. En 18 pacientes, por motivos diversos, se repitieron las tomas, por lo que revisamos un total de 120 citologías. De las 102 pacientes, una tenía un carcinoma escamoso de vagina, y 16 pacientes fueron biopsiadas (tabla 4). Se halló lesión en 15 de ellas (93,7%) y ausencia de lesión en una (6,3%).

El resto de las pacientes fueron citadas a los 6 meses para un control citológico; 25 pacientes no acudieron a control; 60 sí lo hicieron y fueron valoradas con citología; de éstas se negativizaron 24 (40%) y mostraron lesión 36 (60%). La distribución de las lesiones de detalla en la tabla 5.

No acudieron 25 de las 82 pacientes con diagnóstico de HSIL que fueron citadas para ser sometidas a una colposcopia y una biopsia. En las 57 restantes no se halló lesión en el 5,3% de los casos. El resto (94,7%) mostraba algún tipo de lesión displásica o cáncer, y las pacientes se distribuyeron de la siguiente forma: displasia leve (8,7%), displasia moderada/grave (84,3%) y carcinoma escamoso (1,7%) (tabla 6).

Tabla 5. Seguimiento de LSIL. Casos con citología y distribución de las lesiones

ASCUS	11	18%
LSIL	22	37%
HSIL	3	5%
Total	36	100%

ASCUS: *atypical scamous cells of uncertain significance* (células escamosas atípicas de significado incierto); HSIL: *high-grade squamous intraepithelial lesion* (lesión escamosa intraepitelial de alto grado); LSIL: *low-grade squamous intraepithelial lesion* (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado).

Tabla 6. Seguimiento de las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (n = 82)

Carcinoma escamoso	1	1,7%
Displasia grave	25	43,8%
Displasia moderada	23	40,5%
Displasia leve	5	8,7%
Metaplasia escamosa	3	5,3%

DISCUSIÓN

Nuestros resultados, por lo que respecta al incremento del diagnóstico, mediante citología Thin Prep, son similares a los casos reportados en la literatura médica, si bien, tomados por separado, no observamos un incremento estadísticamente significativo del diagnóstico.

Para Monsonego et al², la citología líquida incrementa los diagnósticos de ASCUS, LSIL y HSIL, y en conjunto estos últimos son estadísticamente significativos.

Asimismo, diversos autores^{6,8,12,17,24-27} describen un incremento notable del diagnóstico de HSIL utilizando citología líquida, que va desde un 28%²⁷ a un 233%²¹.

Para Abulafia et al¹⁷, basándose en un metaanálisis de 17 estudios que incluye a 21.752 pacientes, con correlación citología-biopsia, la citología líquida incrementa la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de atipia, LSIL y HSIL, respecto a la citología convencional.

Por lo que respecta a los casos de ASCUS, de los que no disponemos de estudio histopatológico, los datos obtenidos en el seguimiento de estas pacientes son similares a los obtenidos por nosotros mis-

mos en una serie previa²⁸. Los datos que ofrece la literatura médica son variables: para algunos autores^{10,12,16,24,29,30}, la citología líquida incrementa el porcentaje de diagnósticos de ASCUS, mientras que para otros^{6,7,8,13,18,26,27} los disminuye. En un metaanálisis de Bernstein et al¹⁴, que incluye 154.380 casos de citología Thin Prep y 311.175 casos de CC, se observa un incremento porcentual del diagnóstico de ASCUS de un 3,28% en la CC a un 3,94% en la citología Thin Prep. Este mismo metaanálisis muestra un incremento de muestras satisfactorias en la citología Thin Prep respecto a la CC.

La correlación citología-biopsia en nuestros casos para la LSIL asciende a un 80,9% si consideramos solamente el diagnóstico de LSIL, y a un 93,6% si consideramos el diagnóstico de displasia de cualquier grado.

Para la HSIL, la correlación citología-biopsia en nuestros casos ascendería al 84,3% si consideramos

solamente los diagnósticos de displasia moderada y grave, y al 86% si añadimos a las displasias de alto grado el de carcinoma.

Diversos autores^{6,7,8,12} muestran una correlación media entre citología y biopsia para LSIL del 76% y para HSIL del 90%. Para Weintraub et al¹⁶, la citología líquida incrementa la correlación citohistológica de un 41 a un 44% en la LSIL, y de un 82 a un 87% en la HSIL. Para Limaye et al²⁵, la correlación histológica se incrementa con la citología líquida para la LSIL, pero disminuye para la HSIL.

Sin embargo, para Coste et al¹⁵, la CC es superior a la citología líquida en todos los aspectos.

Como conclusión, creemos que la citología en medio líquido (Thin Prep Pap Test), incrementa de forma más o menos significativa la detección de lesiones cervicales preneoplásicas y, por tanto, mejora el rendimiento de la citología cervicovaginal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ducatman BS, Wang HH. Cervical neoplasia screening in the new millennium. United States and Canadian Academy of Pathology. 2004 Annual Meeting.
2. Monson J, Auttilo-Touati, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, et al. Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. *Br J Cancer*. 2001;84:360-6.
3. Hulka B. Cancer screening. Degrees of proof and practical application. *Cancer*. 1988;62:1776-80.
4. Sawaga GF, Guimer DA. New technologies in cervical cytology screening, a word of caution. *Obstet Gynecol*. 1999;94:307-10.
5. Shingleton HM, Patrick RL, Johnston WW, Smith RA. The current status of Papanicolaou smears [review]. *Cancer J Clin*. 1995;45:305-20.
6. Díaz Rosario LA, Kabawat SE. Performance of a fluid-based, thin layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. *Arch Path Lab Med*. 1999;123:817-21.
7. Carpenter AB, Davey DD. Thin Prep Pap Test performance and biopsy follow-up in a university hospital. *Cancer*. 1999;87:105-12.
8. Papillo JL, Zarka MA, St John TL. Evaluation of the Thin Prep Pap Test in clinical practice: a seven-month 16,134-case experience in northern Vermont. *Acta Cytol*. 1998;42:203-8.
9. Hartmann KE, Nanda K, Hall S, Myes E. Technologic advances for evaluation of cervical cytology is newer better? *Obstet Gynecol Surv*. 2001;56:765-74.
10. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening. Results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer Cytopathol*. 1999;87:48-55.
11. Vassilakos P, Schwartz D, De Mayal F, Yousfi L, Broquet G, Mathez Loic F, et al. Biopsy-based comparison of liquid-based, thin layer preparations to conventional Pap smears. *J Reprod Med*. 2000;45:11-6.
12. Guidos BJ, Selvagi SM. Use of Thin Prep Pap Test in clinical practice. *Diagn Cytopathol*. 1999;20:70-3.
13. Lee KR, Ashfaq R, Birdsong CG, Corkill ME, McIntosh KM, Inham SL. Comparison of conventional papanicolaou smears and a fluid based, thin layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol*. 1997;90:278-84.
14. Bernstein SJ, Sánchez Ramos L, Ndubidi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:308-17.

15. Coste J, Cochand-Priollet B, Cremoux P, Le Gales C, Cartier I, Molinié V, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology and human papillomavirus FDNA testing for cervical cancer screening. *BMJ*. 2003;326:1-5.
16. Weintraub J, Morabia A. Efficacy of liquid based thin layer method for cervical cancer. Screening in a population with a low incidence of cervical cancer. *Diagn Cytopathol*. 2000; 22:52-9.
17. Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of TPPT cervical cytology in comparison with conventional Papanicolaou smears. A quantitative survey. *Gynecol Oncol*. 2003. p. 137-44.
18. Ferris DG, Heidemann NL, Litaker MS Crosby JH, Macfee MS. The efficacy of liquid based cervical cytology useful direct to vial simple collection. *J Fam Pract*. 2000;49:1005-11.
19. ACOG Practice Bulletin 45. Agosto de 2003.
20. Bibbo, Klump WJ, DeCecco J, Kovatich AJ. Procedure of immunocytochemical detection of p16INK4 antigen in thin-layer, liquid-based specimens. *Acta Cytol*. 2002;46:25-9.
21. Ferenczy A, Franco E, Arseneau J, Wright TC. Diagnostic performance of hybrid capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytology study. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:651-6.
22. Weaver EJ, Kovatich AJ, Bibbo M. Cyclin E expression and early cervical neoplasia in Thin Prep specimens. *Acta Cytol*. 2000;44:301-4.
23. Heselmeyer-Haddad K, Janz V, Castle PE, Chaudhri N, White N, Wilber K, et al. Detection of genomic amplification of the human telomerase gene (TERC) in cytologic specimens as a genetic test for the diagnosis of cervical dysplasia. *Am J Pathol*. 2003;163:1405-16.
24. Bolick DR, Hellman DJ. Laboratory implementation and efficacy assessment of the Thin Prep Cervical Cancer Screening System. *Acta Cytol*. 1998;4:209-13.
25. Limaye A, Connor AJ, Huang X, Luff R. Comparative analysis of conventional Papanicolaou Tests and Fluid-Based Thin-Layer Method. *Arch Path Lab Med*. 2003;127:200-4.
26. Wangt TY. Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer. *Diagn Cytopathol*. 2000;22:52-9.
27. Yeoh GPS. Evaluation of the Thin Prep Papanicolaou test in clinical practice: six month study of 16,541 cases with histological correlation in 220 cases. *HKMJ*. 1999;5:233-9.
28. Alameda F, Conangla M, Cañas A, Castellanos E, Carreras R. Cytologic Atypia. Clinical significance and follow-up recommendations. *Acta Cytol*. 1997;41:504-6.
29. Linder J, Zahniser DJ. Thin Prep Papanicolaou testing to reduce false-negative cervical cytology. *Arch Path Lab Med*. 1998; 122:139-44.
30. Curkill M. Improved accuracy for cervical cytology with the ThinPrep method and the endocervical brush-spatula collection procedure. *J Lower Gen Tract Dis*. 1998;2:12-6.