



Laboratorio de Anatomía Patológica

**CITECAP**

# CITOLOGÍA LÍQUIDA

## Boletín Informativo de Citecap sobre citología líquida

---

El laboratorio Citología y Técnicas Aplicadas a la Anatomía Patológica SL (CITECAP SL, [www.citecap.es](http://www.citecap.es)) se constituyó en Oviedo en 1998 con la actividad propia de un Servicio de Anatomía Patológica en el ámbito de la medicina privada, aunque siempre tuvo una dedicación especial a la citología y a las técnicas auxiliares aplicadas a la detección precoz del cáncer en varias localizaciones. En el campo de la citología cervical hemos realizado cientos de miles de citologías procedentes del ámbito privado y de hospitales públicos de varias CC AA. La gran mayoría de las citologías se hicieron con el formato de citología convencional. Este método ha sido considerado el mejor test de cribado de todos los existentes ya que ha prevenido muchos miles de carcinomas cervicales a nivel mundial. Sin embargo, con el paso del tiempo ha mostrado algunos puntos débiles: una tasa elevada de falsos negativos y una gran heterogeneidad en los resultados (la sensibilidad para lesiones de alto grado oscila entre 30% y 87%<sup>1</sup>). Desde finales del siglo pasado y durante el siglo XXI, y con el objetivo de corregir los déficits del extendido convencional, se están desarrollado nuevos sistemas de cribado de cáncer cervical que mejoran notablemente las prestaciones de la citología tal como la concibió Georges Papanicolau en 1930. Entre todos ellos cabe destacar la citología líquida (CL) o citología en medio líquido.

En CITECAP SL hemos introducido de forma discreta, pero constante, todas aquellas mejoras suficientemente contrastadas en el campo de la detección precoz del cáncer cervical; así fuimos el primer laboratorio privado que implantó el sistema Bethesda y uno de los primeros que ofreció a sus clientes la opción de utilizar en sus pacientes técnicas de biología molecular para la detección de ADN de virus del papiloma humano (VPH). Siguiendo este camino de renovación siempre fundamentada hemos decidido la introducción del sistema de citología en medio líquido o citología líquida (CL).

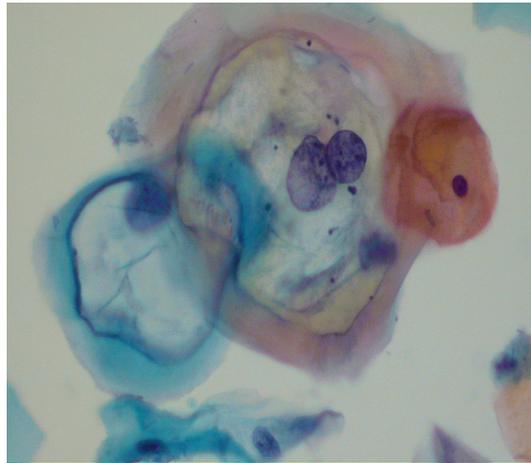
Los hechos en los que nos basamos para introducir CL en nuestro laboratorio son:

- *La CL mejora la tasa de detección de lesiones intraepiteliales y en Células Escamosas de Significado Incierto (ASC-US).*

La efectividad de la CL fue analizada por el College of American Pathologists (CAP) en 670 laboratorios de citología de los 1.621 registrados en EE.UU. En dicho estudio se pudo constatar que la detección de LSIL, HSIL y ASC-US fue notablemente superior en la muestras de CL que en los extendidos convencionales<sup>2</sup>.

- *El uso de CL propicia una tasa menor de muestras insatisfactorias.*

Uno de los puntos débiles de la citología convencional es la tasa elevada de falsos negativos (14%-33%), siendo un tercio de los mismos consecuencia de la toma y de la preparación del extendido<sup>3</sup>; solo una parte muy pequeña de la muestra tomada es transferida al cristal para el estudio citológico, la mayoría de las células se quedan en la espátula. Esta limitación, así como la presencia de artefactos por mala fijación o extensión o la existencia de elementos que oscurecen los extendidos (p.e. hematíes o leucocitos) no existen en la CL (Figura 1).



**Figura 1**

Frotis realizado con ThinPrep diagnosticado de LSIL y en el que destaca la ausencia total de artefactos por mala fijación o extensión o la existencia de elementos que oscurezcan el extendido.

- *Posibilidad de realizar test VPH en la misma toma (cotesting).*

El test para la detección del ADN de los virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH AR) es la mejor estrategia para resolver los casos de ASC-US. El uso de CL en estos casos permite detectar en la misma muestra ADN de VPH AR, con los consiguientes beneficios. Además de los casos de ASC-US, el cotesting se recomienda siempre que exista la necesidad de utilizar un test sin falsos negativos, con unos niveles de sensibilidad y especificidad cercanos al 100%<sup>4</sup>.

Blatt et al. (4a)	Zheng et al. (4b)	Tao et al. (4c)
526 casos de cáncer cervical	155 casos de cáncer cervical con cotest antes de 1 año	231 casos de cáncer cervical con cotest antes de 1 año
18,6% VPH (-)	7,5% VPH (-)	10,8% VPH (-)
12,2 citología (-)	1,9 citología (-)	15,5 citología (-)
5,5% cotest (-)	0,65% cotest (-)	3,9 % cotest (-)

**Tabla I: Comparación de los resultados del cotest en cohortes de mujeres con cáncer cervical. Reproducido parcialmente de Valentine et al <sup>4</sup>.**

### *Casos en los que se recomienda especialmente el uso de CL/cotesting.*

En algunas ocasiones, por la imperiosa necesidad de evitar falsos negativos, es recomendable bien CL, bien cotesting. Aunque estas pruebas encarecen el acto del cribado tienen un más que aceptable coste beneficio y reducen el coste total de la historia de cribado de la mujer. Estas situaciones son:

- Cuando las mujeres deseen controles espaciados en el tiempo (p.e., cada 3 años).
- Seguimiento de lesiones de bajo grado/ASC-US.
- Control de mujeres postconizadas, en especial cuando existen bordes afectados.
- Monitorización de mujeres portadoras de un VPH AR sin evidencia de lesión morfológica (citológica o histológica).
- Colposcopia insatisfactoria.
- Si el ginecólogo considera, por la razón que sea, que la mujer necesita una prueba citológica con mayor capacidad para detectar lesiones.

En CITECAP SL defendemos el uso, tanto de la CL, como del extendido convencional, ambas opciones son válidas para la detección precoz del cáncer de cérvix, si bien existen algunas situaciones en las que podría ser recomendable el uso de una u otra técnica. Así, siempre que el intervalo entre una y otra toma se realice con periodicidad menor de tres años puede adoptarse el uso de citología convencional, aunque hay que considerar que en cualquier situación una muestra realizada con ThinPrep detecta más lesiones y ocasiona menos resultados insatisfactorios.

### *¿Por qué elegimos el sistema ThinPrep?*

Al revisar los trabajos publicados que comparan CL y convencional apreciamos una diferencia más que notable entre los estudios que comparan diferentes sistemas de CL, incluyendo o no ThinPrep con citología convencional y aquellos que comparan exclusivamente ThinPrep con citología convencional. Así en los primeros no se aprecian cambios significativos en la sensibilidad (la probabilidad de que una mujer con lesión tenga un resultado positivo en la citología) y especificidad (la probabilidad de que una mujer sin lesión tenga un resultado negativo en la citología) entre los dos sistemas<sup>5,6</sup>. Sin embargo en los estudios en los que se compara exclusivamente el método ThinPrep con la citología convencional comprobamos que mejora la sensibilidad en lesiones escamosas de bajo grado (LSIL) (Tabla II) y de alto grado (HSIL), (Tabla III).

<b>Tipo de lesión</b>	<b>Incremento de la Sensibilidad</b>	<b>Referencia</b>
LSIL	65%	Lee KR et al <sup>7</sup>
	71,7 %	Díaz-Rosario et al LA <sup>8</sup>
HSIL	102%	Díaz-Rosario et al LA <sup>8</sup>
	59,7 % o más	Hatch KD et al <sup>9</sup>

**Tabla II: Incremento de la sensibilidad para lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado en extendidos con ThinPrep en relación a citologías convencionales.**

Pero también en la detección de lesiones de origen glandular, tanto del endocérvix como del endometrio el sistema ThinPrep se comporta notablemente mejor que el extendido convencional y es capaz de detectar más lesiones displásicas o lesiones glandulares de significado incierto (AGUS) del endocérvix o adenocarcinomas infiltrantes o in situ en esta localización. Así mismo ThinPrep es también más eficaz en la detección de adenocarcinomas endometriales que la citología convencional (Tabla III):

Tipo de lesión	Incremento de la Sensibilidad	Referencia
Adenocarcinoma in situ o infiltrante endocervical o endometrial	62%	Ashfaq R et al <sup>10</sup>
Displasia glandular/ Adenocarcinoma in situ endocervical	11,5%	Bai H et al <sup>11</sup>
Adenocarcinoma endocervical	31,6%	Schorge et al <sup>13</sup>
AGUS; sospechosos de adenocarcinoma, endometrial	87,4%	Guidos BJ et al <sup>12</sup>
Adenocarcinoma endometrial	23,6%	Schorge et al <sup>13</sup>

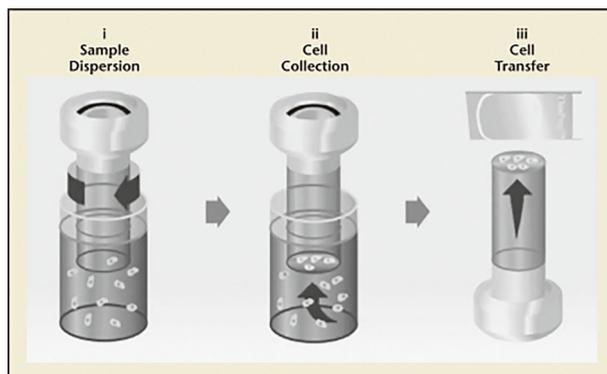
**Tabla III: Incremento de la sensibilidad para lesiones glandulares del endocérvix y del endometrio en extendidos con ThinPrep en relación a citologías convencionales.**

Para introducir el sistema ThinPrep hemos incorporado el robot ThinPrep 2000 Processor y el personal ha recibido cursos de manejo de muestras en Asturias y de interpretación de la morfología de los extendidos en Asturias, Barcelona y Londres.

### ***Funcionamiento del sistema ThinPrep***

La toma se puede realizar de dos maneras diferentes, con un dispositivo tipo escoba o bien espátula y cepillo endocervical, según las instrucciones publicadas en el siguiente enlace: <http://www.citecap.es>

La preparación de los extendidos se realiza en el robot ThinPrep 2000 Processor (Figura 2).



**Figura 2**

## *Referencias*

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, authors. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol.* 2008;112:1419–1444.
2. Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, et al. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:331–335.
3. Hartmann K, Hall SA, Nanda K, et al. Systematic Evidence Review Number 25: Screening for Cervical Cancer. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; [Accessed February 10, 2011].  
<http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/cervcanser.pdf>.
4. Valentine K, Vanden Broeck D, Benoy I, et al. Cytology at the Time of HPV: Some Things to Think about when Discussing HPV. *Acta Cytol* 2016;60:527-533.
  - 4a. Blatt A, Kennedy R, Luff R, et al. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol* 2015;123:282-288.
  - 4b. Zheng B, Li Z, Griffith C, Yan S, et al: Prior high-risk HPV testing and Pap test results for 427 invasive cervical cancers in China's largest CAP-certified laboratory. *Cancer Cytopathol* 2015;123:428-434.
  - 4c. Tao X, Griffith C, Zhou X, et al. History of high-risk HPV and Pap test results in a large cohort of patients with invasive cervical carcinoma: experience from the largest women's hospital in China. *Cancer Cytopathol* 2015;123:421-427.

5. Davey E, Barratt A, Irwig L, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquidbased versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*.2006;367:122–132.
6. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008;111:167–177.
7. Lee KR, Ashfaq R, Birdson GG, et al. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol*. 1997;90:278–284.
8. 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 Pathol Lab Med*. 1999;123:817–821.
- 9 Hatch KD, Sheets E, Kennedy A, et al. Multicenter direct to vial evaluation of a liquidbased pap test. *J Low Genit Tract Dis*. 2004;8:308–312.
10. Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, et al. ThinPrep Pap test. Accuracy for glandular disease. *Acta Cytol*.1999;43:81–85.
11. Bai H, Sung CJ, Steinhoff MM. ThinPrep Pap test promotes detection of glandular lesions of the endocervix. *Diagn Cytopathol*. 2000;23:19–22.
12. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol*. 2000;23:260–265.
13. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer*. 2002;96:338–343.