

Evaluación de dispositivos automatizados para diagnóstico citológico en la prevención del cáncer de cérvix*

José Antonio Giménez Mas¹, Pilar Sanz Moncasi¹, Jorge Alfaro Torres², Carlos Hörndler², Eduardo Urbiola Marcilla³

* Proyecto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Expediente n.º 00/10149.

¹ Hospital Royo Villanova. Zaragoza. Servicio Aragonés de Salud. ² Hospital Miguel Servet. Zaragoza. Servicio Aragonés de Salud.

³ Hospital Virgen del Camino. Palplona. Servicio Navarro de Salud.

RESUMEN

Antecedentes. La eficacia de las campañas de cribado para prevenir el cáncer de cérvix han demostrado su eficacia, especialmente en los países desarrollados, donde su incidencia ha bajado notablemente. Planificar dichas campañas exige una infraestructura organizada en varios niveles, donde los servicios de Anatomía Patológica soportan la responsabilidad del diagnóstico. La complejidad del proceso mental que lleva a un diagnóstico citológico ha impedido hasta ahora el desarrollo de dispositivos automáticos que alivien la presión laboral que ejerce la enorme casuística generada y la rutinización. La moderna tecnología informática y de análisis de imágenes permiten hoy ya abordar este problema, tanto desde el punto de vista diagnóstico como para una estrategia de control de calidad en evitación de falsos negativos. Sobre estas bases nos proponemos evaluar la contribución que los dispositivos automáticos disponibles aportarían a la detección y control de calidad de las campañas de prevención del cáncer de cervix. **Métodos.** Revisión de la literatura. **Resultados.** En el momento de finalizar esta evaluación hemos detectado tres dispositivos cuya tecnología y grado de desarrollo difiere: AutoPap Primary Screening System (TriPath Imaging), ThinPrep Imaging System (Cytyc) e InPath (Molecular Diagnostics). **Conclusiones.** Los dispositivos automáticos de que se dispone actualmente se encuentran insuficientemente desarrollados (sólo AutoPap Imaging System cuenta con la aprobación de la FDA). Los recursos económicos y humanos deberían, al menos en el momento presente, dirigirse a fomentar institucionalmente el seguimiento de los programas de cribado y a apoyar organizativamente dichas campañas, más que a financiar equipos automáticos de diagnóstico. No obstante no debería dejarse de apoyar el desarrollo de estos dispositivos ya que, a medio plazo, con el previsible incremento de la población controlada y alcanzando un razonable equilibrio coste-eficacia, es muy probable que sea necesario apoyarse en esta tecnología.

Palabras clave: Cáncer de Cervix, citología, automatización.

Assessment of Cytological Automated Devices in Cervical Cancer Prevention

SUMMARY:

Purposes of the Study: The success of screening programs in the prevention of cervical cancer has demonstrated their efficacy, especially in developed countries where the incidence of this

disease has much decreased. The planning of these programs requires extremely organized structures where Pathologists play an important role in diagnosis. The highly complex mental processes needed to reach a cytological diagnosis has, until recently, made the development of automated devices (which would decrease the workload) difficult. Modern computer technology and image analysis now permit this problem to be addressed, resulting in automated diagnoses and detection of false negatives. In this study, we evaluate the contribution of the presently available automated devices to the cervical cancer prevention campaigns as well as the quality controls that they provide. **Methods:** Three devices of differing technologies and degrees of sophistication are commented: Autopap Primary Screening System (Tripath Imaging); ThinPrep Imaging System (Cytoc) and InPath (Molecular Diagnostics). **Conclusion:** The actual automated devices are not sufficiently developed (only the AutoPap Imaging System has been FDA-approved). To date, economic and human resources are directed more towards promoting an increase in the number of women in institutional screening programs and to supporting the administrative machinery required for these screening programs, rather than to funding the development of diagnostic automated devices. However, research of this technology must be undertaken in order to produce high tech automated devices for use, when in the near future, increased controlled populations exist.

Key Words: Cervix Neoplasms, Cytology, Automation.

INTRODUCCIÓN

En los años 40 Papanicolaou y Traut propusieron el estudio citológico cérvico-vaginal como método de detección precoz de cáncer de cérvix (1). En España, los programas de cribado del cáncer de cérvix uterino se han ido extendiendo progresivamente desde su inicio, hace algo más de 30 años. En la actualidad se enmarca dentro del «Plan integral de atención a la mujer» (2) en donde desde 1993 se ofrece cobertura gratuita a las mujeres incluidas entre los 35 y 64 años, haciéndose especial énfasis en aquellos grupos considerados de riesgo como enfermedades de transmisión sexual, promiscuidad, y bajo nivel socioeconómico aun en el caso de que se encuentren fuera de estos rangos de edad (de hecho se realizan frecuentemente citologías a mujeres a partir del inicio de relaciones sexuales). A pesar de que sólo un 31,2 % de la población diana ha sido controlada en el año 2000 (3), el cumplimiento de este programa ha supuesto un volumen de trabajo muy considerable que además sigue aumentando ya que la población está respondiendo progresivamente a la oferta (5,5% de incremento en el año 2000 respecto al anterior 1999). Esto se ha traducido, en lo que a diagnóstico se refiere, en la saturación de las secciones de diagnóstico citológico de los servicios de Ana-

tomía Patológica por lo que con alguna frecuencia se han detectado demoras de varios meses (en el mencionado plan integral se estableció que no debería superar los 30 días). Este hecho, además de ser éticamente reprochable por las responsabilidades que entraña, puede dar lugar a reclamaciones justificadas y además es absolutamente contradictorio con la finalidad médico-preventiva que anima dicha oferta sanitaria.

Si bien el cáncer de cuello uterino puede aparecer en cualquier edad, la mayor parte de los casos se presentan en la quinta y sexta década de la vida y las lesiones precursoras aparecen preferentemente antes, alrededor de los 35 años, lo que evidencia un prolongado periodo de latencia en la mayoría de los casos. Las relaciones sexuales precoces, la promiscuidad, las inmunodeficiencias y el tabaquismo son factores que aumentan el riesgo (4). España puede ser considerada área geográfica de bajo riesgo de cáncer de cérvix: la probabilidad de que una mujer española desarrolle un cáncer de cérvix antes de los 75 años es de 0,5 a 1%, es decir una de cada 100 ó 200 mujeres. Por ello la expectativa de encontrar casos positivos es proporcionalmente pequeña, lo que fuerza una tendencia a la rutinización del trabajo de lectura y diagnóstico citológicos cuyo mayor peligro es la aparición de los denominados falsos negativos, es decir, que

algunos casos realmente positivos pasen, por una u otra razón, desapercibidos. El número de éstos constituye una cifra que ronda el 20-30% según las casuísticas, lo que da una baja tasa de sensibilidad en torno al 70-80% (5,6,7,8,9) que obliga a periodos de control ajustados(10,11). Todo ello sin cuestionar la eficacia del denominado test de Papanicolaou ya que todas las revisiones coinciden en decrementos muy importantes en las tasas de mortalidad en las mujeres que siguen dichos planes de cribado (12), pero que sí evidencia que tiene sus límites e invita a establecer estrategias de mejora:

1. Mejora de los programas de reclutamiento y seguimiento.

2. Mejora de la calidad de la toma de la muestra citológica.

3. Técnicas alternativas de preparación de la muestra citológica.

4. Control de calidad de la observación.

5. Desarrollo de métodos automatizados.

En este contexto, nuestro objetivo fundamental será evaluar, entre otras estrategias, las posibles aportaciones de la tecnología de observación automatizada de la citología cervico-vaginal. Nos proponemos saber si constituye o no una solución ajustada a las necesidades reales de hoy, si está equilibrada económicamente y si podría aportar soluciones en un futuro próximo.

MATERIAL Y METODOS

Revisión de la literatura científica.

RESULTADOS

1. Mejora de los programas de reclutamiento y seguimiento

El concepto de coste-efectividad de los programas de cribado del cáncer de cérvix, está firmemente ligado a las estrategias de reclutamiento (población general, grupos de riesgo, etc.) y seguimiento (periodicidad de las tomas en condiciones normales y patológicas) de la población (13). El objetivo final de estos programas es la prevención del cáncer cervical invasivo (14).

Teniendo en cuenta que sus estadios avanzados están ligados a bajas tasas de supervivencia y que los bajos estadios se correlacionan con altas tasas de curación (90% de supervivencia para el estadio 1 y 10-15% para el estadio 4) puede fácilmente deducirse que cualquier programa que detecte lesiones incipientes sea efectivo (15).

Según Fash (14), los principales componentes de un programa de cribado son los siguientes: 1) nivel de organización; 2) edad de inicio; 3) edad de interrupción; 4) intervalo de tomas; y 5) estrategias de control de los positivos. En términos generales propone una edad de inicio entre 25 y 35 años y una edad de cese entre 65 y 70, siempre que haya un mínimo de tres citologías negativas. Igualmente establecería una periodicidad de control en un intervalo de 3 a 5 años. Ante recursos limitados sería recomendable ampliar la masa de población controlada (aunque sea una sola citología en su vida) que limitarse a un control perfeccionista de una pequeña población.

No obstante, el intervalo recomendado es variable según los autores y estos mismos variarían sus criterios a lo largo de consecutivas publicaciones (15,16). Modelos de frecuencia de cribado indican que incluso un control cada 10 años reduciría la frecuencia de cáncer invasivo en alrededor de dos tercios, de hecho el grupo más numeroso de mujeres que mueren de cáncer de cérvix procede de las que nunca han seguido un programa de cribado.

Por todo ello, el mayor nivel coste efectivo se alcanza controlando mujeres de alto riesgo previamente no chequeadas. Para evitar el estigma social que supone clasificar a las mujeres en alto y bajo riesgo es recomendable informar a las pacientes de los factores de riesgo y que ellas mismas decidan sobre la frecuencia de los controles (15). Bristow (1) recomienda control de todas las mujeres que sean o hayan sido sexualmente activas a partir de los 18 años. Después de tres citologías negativas el control se puede realizar cada tres años a excepción de los casos con uno o más factores de riesgo (historia de múltiples compañeros sexuales, multiparidad, infecciones sexuales previas, especialmente HPV, Pap anormal previo, bajo nivel socioeconómico, fumadora de hace tiempo). Las mujeres con histerectomía total sin antecedentes de dis-

plasias no precisan ser controladas. A similares consecuencias llegan otros autores (17).

En cualquier caso y teniendo en cuenta que la mayor parte de las mujeres afectadas por un cáncer de cuello uterino no se habían sometido de forma regular a un test de Papanicolaou (4) y que, en principio, toda mujer que haya tenido relaciones sexuales está expuesta al cáncer de cuello uterino se debería establecer como principal objetivo extender al máximo la población bajo control. Deberían revisarse los motivos (sociológicos, culturales, sanitarios, etc.) por los que algunas mujeres rehusan la oferta de cribado, especialmente a partir de los 50 años, ya que es a partir de esta edad cuando surgen los casos en los que la enfermedad está en una fase más avanzada, y quizás instar a la administración a un seguimiento puntual de las mujeres no controladas recordándoles y aconsejándoles periódicamente.

Más recientemente, para evitar la aparición de displasias, se recomienda controlar la incidencia de la infección por HPV aunque la evolución a carcinoma infiltrante depende, además, de otros factores (18). Actualmente se propone monitorizar a las pacientes con serotipos (HPV-PCR) de alto riesgo para evitar el desarrollo de cáncer invasivo (19) y se estudia el papel que puede jugar en un futuro el desarrollo de una vacuna anti HPV (20).

2. Mejora de la calidad de la toma de la muestra citológica

La calidad de la toma citológica es de vital importancia para asegurar que la representatividad de la muestra y evitar la aparición de falsos negativos, de los que dos tercios son atribuibles a errores de muestreo (21). La idoneidad de los instrumentos de toma y la formación del personal que practica la toma son los determinantes de dicha calidad (4). Sin embargo no hay unanimidad sobre los parámetros pueden asegurar la calidad de la muestra. Se ha dicho que la presencia de células endocervicales y/o metaplásicas sería evidencia de que ha sido barrida la zona de transición que es donde con mayor frecuencia asientan las lesiones. Sin embargo, la ausencia de dichas células no permite afirmar

categoricamente que la toma no sea adecuada ya que la zona de transición varía según la edad, partos, o con la toma de anticonceptivos (22) y la incidencia de lesiones en muestras de este tipo no difiere respecto a las otras (23,24).

Parte del éxito de los programas de cribado del cáncer de cérvix estriba en el control de los «falsos negativos». Se habla de cifras de 5 al 25% aunque a partir de la mayor parte de las publicaciones no es fácil obtener conclusiones ya que en pocas de ellas se conceptúa suficientemente este término. Aún así se considera que entre el 70 y 90% de los «falsos negativos» son debidos a errores de muestreo, siendo el resto atribuible a errores en la observación y/o interpretación en donde las células displásicas de pequeño tamaño o las agupadas en acúmulos son las más difíciles de detectar y, por tanto, la causa más frecuente de dichos errores (6). La sensibilidad del sistema en su totalidad se considera entre el 50 y el 90%. Sawaya (25,26) considera que de las mujeres que desarrollan cáncer de cérvix, el 50% no han sido estudiadas previamente. Del 50% restante, el 10% no han sido bien seguidas. El resto procede del grupo de mujeres sometidas a los programas de cribado y son la consecuencia de tumores que surgen del periodo de intervalo, errores de la toma o de la observación o interpretación citológica.

3. Técnicas alternativas de preparación de la muestra citológica

La extensión citológica manual sobre el porta requiere un mínimo entrenamiento previo para que las células sean extendidas homogéneamente y se eviten grumos que dificulten o imposibiliten la observación. No obstante, incluso en las mejores circunstancias muchas células no son aprovechables para la observación microscópica. Como alternativa a esta forma manual de extensión han surgido procedimientos automáticos que requieren que la muestra obtenida sea depositada en un líquido fijador en vez de extenderla manualmente sobre el porta-objetos. La muestra así fijada y preservada es procesada automáticamente para que tras filtración (ThinPrep, CITYC Corp., USA) (27) o tras centrifugación en gra-

dientes de densidad (AutoCyte PREP System, Tripath Imaging, USA) (28) se obtenga una extensión celular monocapa que permita una mejor observación. Parece haber coincidencia en señalar que esta tecnología aporta una sustancial mejora en la calidad de las muestras (29,30) mejora la detección de lesiones y reduce el tiempo de observación (21,31,32,33,34,35). Todo ello se traduce, además, en un incremento de la sensibilidad (74% frente al 67%) sin variación apreciable en especificidad (36), lo que no impide que algunos autores vean inconvenientes derivados de un necesario re-entrenamiento ya que existen algunos cambios celulares derivados del cambio metodológico, y que existan dudas sobre la representabilidad de la muestra por una menor presencia de células endocervicales, etc (37).

Los motivos que justifican esta mejora son los siguientes: Los dispositivos de toma de la muestra permiten obtener alrededor de 1 ó 2 millones de células. Se estima que con los procedimientos habituales (espátulas de madera, bastoncillos de algodón, etc.) se retienen sin que pasen al porta entre el 38 y el 80% de las células. Por el contrario el sistema de toma basada en fijadores líquidos utiliza la totalidad de las células que son recogidas en el medio fijador. Tras homogeneizarlo, unas 70.000 células de la muestra, cantidad que se considera representativa, pasan al porta en inmejorable calidad de preservación, en extensión monocapa. Se reducen además elementos que dificultan la lectura como hematíes, células inflamatorias y conglomerados celulares. Este proceder permite reducir al menos cuatro veces los errores de muestreo, lo que junto a una mayor calidad de la extensión citológica, determina una evidente reducción de falsos negativos (38). Este método fue aceptado por la FDA para sustituir a la técnica manual de extendido citológico en el cribado del cáncer de cérvix (39).

4. Control de calidad de la observación

Se estima que hasta un tercio de los falsos negativos serían atribuibles a errores de detección (21). Si se tiene en cuenta que el número de casos positivos detectados en el cribado sobre población general son escasos y que cada frotis citológico

contiene alrededor de 300.000 células, será fácil de comprender que el proceso de lectura tienda a convertirse en un trabajo en el que el cansancio, la rutinización y la noción preconcebida de normalidad (40) sean factores muy adversos. Se ha considerado que un examen atento demanda al menos entre 5 y 10 minutos de observación como media, lo que significa no más 60-80 citologías por día de trabajo y observador. En 1988, en un intento de controlar la rutinización, los Clinical Laboratory Improvement Amendments (41,42) establecieron como medida de control de calidad el re-examen (contradespistaje) de al menos un 10 %, al azar, de los casos negativos en una primera observación. Como alternativa se ha propuesto el re-examen rápido (30 segundos) de cada caso negativo en la primera observación (43).

5. Desarrollo de métodos automatizados

En un intento más sofisticado de evitar falsos negativos y neutralizar en lo posible la rutinización del trabajo de diagnóstico citológico algunos laboratorios de investigación en unión con la industria han promovido el desarrollo de sistemas expertos con diferentes enfoques, unos enfocados al re-examen o contradespistaje automático de los casos clasificados como negativos en la observación convencional (screening secundario), otros como detectores automáticos de lesiones que deberán ser confirmadas o rechazadas por el ojo humano experto (screening primario).

Entendemos que el objetivo de la automatización debería ser la detección automática de células atípicas, incluso aún cuando éstas sean muy escasas y se encuentren entre miles normales (la «aguja en el pajar») (40), lo que permitiría además aprovechar las ventajas adicionales de los sistemas automáticos como son la objetividad que aporta trabajar con imágenes digitales (matrices de datos numéricos), mayor discriminación de niveles de gris que el ojo humano y ampliar el espectro lumínico más allá de los límites de lo humanamente visible (UV, IR, filtrado específico de banda, etc.). Estos equipos constan básicamente de un «hardware» relativamente sencillo: Microscopio autofocus motorizado, cámara de vídeo de alta resolución, placa digita-

lizadora (o cámara digital), monitor de vídeo de alta resolución y un sistema de almacenamiento en disco óptico o cinta digital. El «software» utiliza parámetros diversos (simples, de análisis contextual o redes neuronales) que finalmente lleva al desarrollo de una función discriminante que permite tomar decisiones clasificatorias (40).

En la bibliografía se han detectado los siguientes equipos de visualización y detección automatizada (entre paréntesis el nombre de la firma comercial):

1. «**AutoPap Primary Screening System**» (TriPath Imaging) <http://www.tripathimaging.com/products/index.htm>

TriPath Imaging nace de la fusión de las empresas AutoCyte y NeoPath la cual había previamente adquirido la propiedad intelectual de Neuromedical Systems. Cada una de estas tres empresas había desarrollado un método automático de visualización y la nueva empresa fusiona de hecho estos tres equipos, cada uno con características propias y en diverso grado de desarrollo. Estos son Autocyte SCREEN (Roche), AutoPap (Neopath) y PapNet (Neuromedical Systems) que han quedado ya obsoletos pero los describimos brevemente porque la repercusión que han tenido en la literatura científica se proyectará, al menos parcialmente en el nuevo equipo:

- a) «Autocyte SCREEN» (Roche) (29,40,44,45).
 - Trabaja sobre preparaciones monocapa.
 - Incrementa la sensibilidad a costa de perder especificidad, es decir, reduce «falsos negativos» a costa de detectar muchos casos sospechosos («falsos positivos»).
 - Trabaja en modo interactivo: presenta 120 células potencialmente sospechosas.
 - Clasifica las muestras en Citología normal, anormal o insatisfactoria.
- b) «AutoPap» (Neopath) (37,40,45,46,47).
 - Aprobado por la FDA para screening primario en 1998.
 - Trabaja sobre preparaciones convencionales (extendidas manualmente).
 - Evalúa tamaño, forma, densidad y textura nucleares.
 - Su argumento es que ahorra dinero y trabaja porque es capaz de clasificar un 25% de los casos para «no-revisión».

- Establece niveles de anormalidad en las citologías clasificadas «para revisión».

- Incrementa la sensibilidad a costa de perder especificidad, es decir, reduce «falsos negativos» a costa de detectar muchos casos sospechosos («falsos positivos»).

- Es capaz de procesar entre 8 y 12 preparaciones cada hora.

- Cuenta con un módulo LGS («Location Guided System») desarrollado recientemente que permite localizar en el microscopio las células sospechosas (49).

- c) «PapNet» (Neuromedical Systems) (37,40,45,47,48,50,51,52,53,54,55).

- Aprobado por la FDA para screening secundario.

- Trabaja sobre preparaciones convencionales (extendidas manualmente).

- Utiliza tecnología informática basada en redes neuronales.

- No clasifica muestras, simplemente ofrece al observador 128 campos celulares potencialmente sospechosos.

- Incrementa la sensibilidad por lo que reduce los «falsos negativos».

- Argumenta que ahorra dinero porque reduce el tiempo de examen.

- Trabaja por medio de un proceso de lectura externo de tal manera que los casos deben ser enviados a un laboratorio central donde se realiza la lectura automática. Una semana después se recibe la imagen de los campos seleccionados, supuestamente sospechosos para proceder a su examen visual.

Del conjunto de estos tres equipos surge el actual AutoPap Primary Screening System (TriPath Imaging) que aglutina las tecnologías que le precedieron y que presenta las siguientes características:

- Diseñado para screening primario.
- Diseñado para detectar carcinoma escamoso, adenocarcinoma y formas precursoras.
- No diseñado para ser usado sobre casos previamente considerados como de alto riesgo (indicación clínica o antecedentes).
- No diseñado para detectar las siguientes categorías diagnósticas del Sistema Bethesda: Células endometriales citológicamente benignas en mujer postmenopáusica, cambios reacti-

vos asociados a radiación y atrofia con inflamación, neoplasias malignas raras tales como carcinomas extrauterinos y metastásicos y sarcomas.

- Trabajar sobre preparaciones convencionales (extendidas manualmente) o sobre preparaciones monocapa basadas en fijación en líquido (AutoCyte PREP System).

- Mejora, respecto a la práctica estándar, en la detección de ASCUS y SIL.

- Reduce la detección de falsos negativos y falsos positivos.

- Consta de dos componentes principales: «Instrumento» o procesador de preparaciones, y «Workstation» o interface del usuario. El instrumento posee un vídeo-microscopio, sistema computarizado de visión de campos y algoritmos propios para identificar (código de barras), interpretar y clasificar las preparaciones citológicas. Realiza un barrido panorámico previo que identifica campos para ser examinados a mayor aumento. Puede detectar cambios morfológicos asociados con anomalías epiteliales, calidad de la muestra (componente escamoso, componente endocervical e inflamación/artefacto) y cambios celulares benignos e infección.

- En función de la puntuación asignada, proporciona un resultado que indica las acciones que procede realizar: «No Revisión», «Revisión», «Revisión de Control de Calidad».

- Los casos para «No Revisión» pueden alcanzar el 25%, pero no superar esta cifra, y pueden ser archivados como normales. Entre éstos puede haber un pequeño número de casos anormales o insatisfactorios así como infecciones.

- Del 75% restante, clasificado para «Revisión», al menos un 15% está marcado como con alta probabilidad de tener alteraciones. Entre los casos marcados para «Revisión», algunos identificados como normales (WNL: within normal limits) pueden sustituir al 10% seleccionado aleatoriamente para revisión de Control de Calidad (CLIA'88) (41,42).

- Cada ocho casos el equipo se recalibra comprobando la integridad de los componentes eléctricos, ópticos, mecánicos e informáticos.

- Complementariamente, cuenta con un dispositivo denominado «AutoPap Guided Screening System» que combina la tecnología descri-

ta con un microscopio automático que permite localizar rápidamente y con precisión las células anormales.

2. «ThinPrep Imaging System» (Cytoc) (40,45) (<http://www.thinprep.com/>)

- Utiliza una modificación tintorial de la técnica («ThinPrep Pap Test») que permite un estudio densitométrico más preciso del núcleo.

- El sistema consta de tres módulos.

- 1) ThinPrep 2.000/3.000 Procesor, que extiende monocapa las citologías a partir de fijador líquido.

- 2) ThinPrep Image Procesor, que lee las citologías, seleccionando 22 de los campos más sospechosos de cada caso, cuyas coordenadas XY del portaobjetos son almacenadas en el disco duro. Es capaz de leer un mínimo de 100.000 citologías por año.

- 3) ThinPrep Review Station, que conectado por cable al ThinPrep Image Procesor permite visualizar los campos seleccionados y marcarlos físicamente sobre el porta.

- Actualmente solicitada aprobación por la FDA.

3. «InPath» (Molecular Diagnostics). Esta empresa ha absorbido Ampersand Medical que previamente había hecho lo mismo con AccuMed International, la cual estaba desarrollando un sistema automatizado de citometría aplicable a citología del cérvix (40,56). Esta tecnología no parece estar reflejada en el actual equipo InPath. (http://www.molecular-dx.com/2_laboratories/2_inpath/index.html).

- Diseña un colector específico para la toma de muestras que permite además mapear topográficamente la lesión en el cérvix.

- Utiliza una combinación de marcadores de proteínas para ser evidenciadas por inmunofluorescencia. Se puede utilizar un test general para detectar displasias celulares (Cocktail-CVX), un test específico para HPV (In-Cell HPV Test) o combinar ambos. El primero investiga múltiples proteínas que incluyen marcadores asociados a transmembrana, proteínas enzimáticas involucradas en el metabolismo celular y proteínas citoplásmicas epiteliales. El test HPV detecta virus oncogénicos.

– Estos tests se pueden utilizar de dos formas distintas:

a) «Slide Based Test»: El o los test (CVX y/o HPV) se realizan sobre una preparación citológica extendida por la tecnología monocapa (liquid-based cytology). La muestra es leída automáticamente por un microscopio motorizado que detecta la positividad para inmunofluorescencia y marca su posición XY (SAMBA Technologies). Si la muestra es «Positiva» puede hacerse tinción de Papanicolaou y visionar directamente las células sospechosas. La tinción de marcaje previo con inmunofluorescencia no altera la estructura de las células.

b) «POS Test»: Los tests (CVX y/o HPV) se realizan directamente sobre el colector específicamente diseñado. Un lector láser permite detectar células marcadas con inmunofluorescencia, lo que indicaría «Positivo». Al mismo tiempo informaría del lugar topográfico del cérvix donde se encuentra la lesión.

– Todo el sistema se encuentra en fases muy iniciales de ensayo y aprobación por la FDA.

DISCUSIÓN

Las evaluaciones publicadas sobre el método de cribado de cáncer de cérvix (test de Papanicolaou) tienen enfoques muy heterogéneos y sus resultados están frecuentemente sesgados (57). Además no se definen con rigor y regularidad las referencias estandar que se utilizan habitualmente para evaluar esta metodología lo que dificulta su interpretación y consecuentemente la comparación de resultados. Siguiendo a algunos autores (25,26,39,48) estos conceptos deberían fijarse de la manera siguiente:

– Sensibilidad: Capacidad del sistema para detectar casos positivos: Porcentaje de mujeres con enfermedad displásica o más grave que son detectadas (25,26).

– Especificidad: Capacidad del sistema para detectar casos negativos: Porcentaje de mujeres sin enfermedad que obtienen test negativos (25,26).

– Falso negativo de muestreo: Las células positivas no son recogidas en el proceso de toma (error de toma) o, siendo recogidas, quedan atra-

padas en el colector y no son transferidas al porta (error de preparación) (39,48).

– Falso negativo por errores de detección o interpretación citológica: Las células positivas están en el porta pero no se detectan o se interpretan erróneamente (39,48).

– Falso negativo del Test de Papanicolaou: Fallo en la demostración de enfermedad (como mínimo de bajo grado) en la totalidad del procedimiento. Es la suma de falsos negativos por errores de muestreo y por errores de detección o interpretación citológica. Refleja la sensibilidad del sistema (39,48).

– Proporción de falsos negativos: Número de positivos encontrados en el re-screening dividido por la suma de positivos encontrados en el screening primario más los positivos encontrados en el re-screening (39,48).

Son varios los aspectos en los que se puede incidir para mejorar los resultados de las campañas de cribado del cáncer cervical, algunos de los cuales, como el reclutamiento de población y la calidad de la muestra, son tan básicos e imprescindibles que sin ellos no tendría sentido abordar estrategias más complejas. Ello no impide que se tengan en cuenta las nuevas tecnologías y lo que ellas pueden aportar así como el coste de las mismas.

Dado el momento actual de desarrollo de los equipos automáticos no cabe hacer una valoración individualizada de los costes de cada uno de ellos. Además, en dicha valoración se deberá siempre tener presente el conjunto de la tecnología, automatizada y no automatizada, que abarcan estos programas de detección. Basándonos en la experiencia publicada se pueden hacer algunas aproximaciones que no obstante debería ser actualizada cuando la incorporación de los nuevos equipos sea una realidad.

Se ha publicado, basado en un modelo markoviano en el que se compara el coste del cribado automatizado con el cribado manual, que el cribado automático del cáncer de cérvix puede mejorar el pronóstico y reducir costes (46). Sin embargo, esta conclusión no es ni mucho menos unánime ya que la evaluación de costes varía mucho según la tecnología usada (58), el evaluador y, dada la rápida evolución de los equipos, del momento en que se ha realizado. La mayor

parte de las publicaciones apuntan que el coste-efectividad de las nuevas tecnologías se podría ajustar si se aplicara a subpoblaciones de riesgo o se aplicara a intervalos más largos de screening (3-5 años), lo que con los métodos automáticos sería planteable dado su mayor nivel de sensibilidad y consiguiente reducción de falsos negativos (5,48). Otra posibilidad sería elevar el grado de severidad a partir del cual se empezara a controlar las anomalías citológicas (21), lo que sería una decisión compleja con repercusiones éticas discutibles y difíciles de consensuar.

Para evaluar costes hay que comprender que cualquier método que aumente la sensibilidad, incluso sin gasto adicional alguno, agrava el coste-efectividad de los programas, a lo que habría que añadir con el inconveniente adicional, no suficientemente valorado, del potencial discomfort, el estrés psicológico y la pérdida de calidad de vida asociados al seguimiento y tratamiento de formas precursoras, muchas de las cuales regresarían espontáneamente (21), las cuales, en conjunto, pesarían negativamente en el balance coste-efectividad.

En este contexto hay que tener presente que el objetivo primordial de los programas es prevenir el cáncer cervical invasivo (más que sus formas precursoras), el cual afecta predominantemente a mujeres de edad media o mayores, muchas de las cuales no siguen los programas de detección precoz. Ocurre sin embargo que quienes más frecuentan los programas son mujeres jóvenes en las que se dan preferentemente lesiones precursoras SIL por HPV (1) lo que hace que se desvíe gran parte del esfuerzo humano y económico hacia estas formas lesionales. Dado que no se ha demostrado que los equipos automatizados mejoren la detección de las lesiones de alto grado e invasivas (59), pero sí su eficacia en la detección minuciosa de lesiones preneoplásicas, puede deducirse que el uso de estos aparatos pudiera contribuir a desviar aún más los gastos hacia la detección de lesiones precursoras no ineludiblemente preneoplásicas.

Además, el incremento de la sensibilidad de los métodos automáticos se obtiene a expensas de una llamativa pérdida de especificidad (la especificidad de la citología convencional es del

97%) es decir a expensas de la aparición de «falsos positivos» (casos que la máquina detecta como sospechosos) que requerirían un control exhaustivo por parte de expertos, y su consiguiente incremento del coste, sobre todo si se mantuviera la norma de cribar indiscriminadamente a toda la población por medio de tomas citológicas anuales.

En conclusión, la mayor sensibilidad aportada por las nuevas tecnologías podría tal vez resultar en una moderada mejora de las expectativas de vida, pero a un coste muy superior al del cribado convencional. Las nuevas tecnologías serían realmente coste-efectivas si de ellas se obtuviera un sustancial aumento en la detección de casos invasivos o de alto grado, lo que no ha sido demostrado (59). Muy probablemente, el mero incremento de la población reclutada y una mejor educación para reducir factores de riesgo podrían tener un mayor impacto en las tasas de mortalidad que el uso de los métodos automáticos (45).

A través de la literatura consultada se deduce que el momento actual corresponde al final de una primera etapa en la que se desarrollaron equipos con tecnologías y fines distintos. Unos se basaron en el análisis de parámetros morfométricos clásicos (AutoCyte SCREEN y AutoPap), los cuales compitieron con la más moderna y sofisticada tecnología de redes neuronales (PapNet). Unas fijaron su objetivo en el cribado primario (AutoPaP) y otras en el cribado secundario (PapNet). La experiencia obtenida con el uso de estas tecnologías llevó a una casi unánime opinión de que, tanto por su coste económico como por su tecnología, estos métodos estaban todavía en fase de desarrollo (21,36,60,61,62).

Sucesivas crisis financieras de unas empresas y la compra y fusión de otras ha cambiado recientemente la oferta existente de equipos de automatización para el cribado del cáncer de cérvix. De hecho, desde el punto de vista práctico, hoy, en el primer trimestre de 2002, sólo se puede contar con el nuevo equipo de AutoPap (TriPath Imaging), que heredero de su antecesor del mismo nombre cuenta con la aprobación debida de la FDA para realizar el cribado primario. Los otros dos equipos, InPath (Molecular Diagnostics) y ThinPrep Imaging System (Cytec), aunque

prometedores por su tecnología y diseño, están en fase de desarrollo y de aprobación por la FDA. Se puede afirmar que estamos iniciando una segunda fase caracterizada por lo que se ha denominado tecnología de segunda generación caracterizada por integrar la tecnología de extensión citológica monocapa, la lectura automática y la localización guiada de las células sospechosas (58). Su éxito dependerá de su fiabilidad, facilidad de uso y sobre todo de que hallen equilibrio en su coste-efectividad.

CONCLUSIONES:

1. Las nuevas metodologías de extensión citológica monocapa a partir de células suspendidas y fijadas en líquido (ThinPrep y AutoCyte Prep) aportan una evidente mejora técnica que facilita la lectura y detección de células atípicas. La incorporación de dicha tecnología a la rutina del cribado del cáncer de cérvix se presenta como alternativa a la extensión manual de la muestra, técnica demasiado sencilla, rápida, eficaz y de bajo costo como para ser fácilmente sustituida por otra que, aunque más eficaz, es técnicamente más compleja y económicamente costosa. Por el contrario esta técnica parece imprescindible si se utilizan equipos automáticos de visualización.

2. En la actualidad no existe ningún dispositivo enteramente automático, si por ello se entiende un equipo mecánico capaz de detectar y diagnosticar lesiones sin que precisen la intervención final del ojo humano experto. Por tanto, los equipos existentes son semiautomáticos, con niveles diferentes de automatización. Los equipos de nueva generación que están surgiendo actualmente incorporan tecnología de extensión citológica monocapa, detectores de células sospechosas y localizadores guiados de las células sospechosas.

3. De los tres equipos de visualización automática de que hemos tenido conocimiento sólo «AutoPap Primary Screening System» (TriPath Imaging) está disponible, en una versión reciente, producto de la fusión de tres sistemas anteriormente diseñados, que requerirá consolidación y análisis de costes. Los otros dos equipos,

«ThinPrep Imaging System» (Cytoc) e «InPath» (Molecular Diagnostics) están en fase de desarrollo y pendientes de aprobación de la FDA. Se puede deducir que estos equipos automatizados no alcanzan en la actualidad una fase de consolidación suficiente ni un demostrado equilibrio de coste-efectividad como para recomendar su uso práctico.

4. En lo que respecta a la prevención del cáncer de cérvix invasivo, se ha demostrado que las dificultades radican más en la falta de seguimiento de los programas de cribado por parte de la población, especialmente grupos de riesgo, que en la metodología de detección.

5. La incorporación de equipos automáticos reduciría notablemente la aparición de falsos negativos, tanto los debidos a errores de lectura e interpretación como los de muestreo. Esto se traduciría en una mayor detección de formas precursoras no siempre progresivas (ASCUS y SIL de bajo grado) que generarían un incremento en los costes de seguimiento y control, si bien estos costes podrían ser compensados con una menor frecuencia de las tomas.

6. En el momento presente, las estrategias organizativas y los esfuerzos económicos deberían dirigirse a configurar infraestructuras que sensibilicen a la población para ampliar el número de mujeres controladas, especialmente grupos de riesgo, y garanticen óptimamente el seguimiento y control de la población.

7. Es previsible, a corto o medio plazo, la utilidad e incluso la necesidad de los equipos automatizados para el cribado citológico del cáncer de cérvix, pero sólo cuando alcanzados los objetivos prioritarios de una mayor cobertura, especialmente de la población de riesgo, se dé la doble circunstancia de un notable incremento del número de casos y un sustancial avance en la madurez de los equipos automáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bristow RE, Montz FJ. Workup of the abnormal Pap test. *Clinical Cornerstone* 2000; 3: 12-24.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de la Salud. «Plan integral de atención a la mujer». Madrid, 1998.

3. Dirección General INSALUD. Memoria 2000.
4. Office Canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS). «Evaluación des techniques de dépistage du cancer du col utérin», 1997.
5. Allen SM Cervical intraepithelial neoplasia: false negative smears. *British Journal of Biomedical Sciences* 1996; 53: 152-156.
6. Demay RM. Citopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. *Am J Obstet Pathol* 1996; 175: 1110-1113.
7. Fahey MT, Irwing L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 680-689.
8. Gay JD, Donaldson LD, Goellner JP. False-negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol* 1985; 29: 1043-1046.
9. Van der Graaf Y, Vooijs GP, Gaillard HJ Daisy MD. Screening errors in cervical cytology. *Acta Cytologica* 1987; 31: 434-438.
10. Bonfiglio T. Cervical Cytology: Perspectives from both sides of the Atlantic. *Hum Pathol* 1997; 28: 117-119.
11. Herbert A. Is cervical screening working? A cytopathologist's view from the United Kingdom. *Hum Pathol* 1997; 28: 120-126
12. Benedet JL, Anderson GH, Maticic JP. A comprehensive program for cervical cancer detection and management. *Am J Obst Gynec* 1992; 166: 1254-1259.
13. McMeekin DS, McGonigle KF, Vasilev SA. Cervical Cancer Prevention: Toward Cost-Effective Screening. *Medscape Women's Health* 1997; 2. <http://www.medscape.com/Medscape/Womens-Health/journal/1997/v02.n12/wh3023.vasilev/wh3023.vasilev.html>
14. Fash MC, Plichta SB Mandelblatt JS. Cost-effective policies for cervical cancer screening. An international review. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 211-230.
15. Morrison BJ. Screening for cervical cancer. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care*. Ottawa: Health Canada 1994; 870-881.
16. Dubois G. Cytology screening for cervix cancer: each year or each 3 years? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 1996; 65: 57-59.
17. Rodríguez Blas MC, Villar Alvarez F. Cáncer de Cuello Uterino. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de Epidemiología. Promoción y educación para la Salud 1999.
18. Goodman A. Role of routine human papillomavirus subtyping in cervical screening, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2000; 12: 11-14.
19. Ledger WJ, Jeremias J, Witkin SS. Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182: 860-865.
20. Sherman ME, Schiffman MH, Strickler H, Hildesheim A. Prospects for a prophylactic HPV vaccine: rationale and future implications for cervical cancer screening. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 5-9.
21. McCrory DC, Matchar DB. Evaluation of Cervical Cytology. AHCPR Publication 1999; No 99-E010.
22. Coleman D, Day N Douglas G Farmery E Philip J. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: Europe against cancer programme. *Journal Européen de Cancérologie* 1993; 29^a (suppl. 4), S1-S38.
23. Bos AB, van Ballegooijen M, Van den Akker-van Marle ME. Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. *Am J Clin Pathology* 2001; 115: 851-855.
24. Sidawy MK, Tabbara SO, Silverberg SG. Should we report cervical smears lacking endocervical component as unsatisfactory. *Diagnostic Cytology* 1992; 8: 567-570.
25. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, La Valle J, Baranabei VM, Bass K, Snyder TE, Pickar JH Agarwal SK, Mandelblatt J. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: The heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). *Ann Intern Med* 2000; 133: 942-950.
26. Sawaya GF, Grimes DA. New technologies in cervical cytology screening: a word of caution. *Obstetrics and Gynecology* 1999; 94: 307-311.
27. Zahniser DJ, Sullivan PJ. CITYC Corporation, *Acta Cytologica* 1996; 40: 37-44.
28. Knessel EA Jr. Roche Image Analysis Systems, Inc., *Acta Cytologica* 1996; 40: 60-66.
29. Minge L, Fleming M, VanGeem T, Bishop JW AutoCyte Prep System vs. Conventional cervical cytology. Comparison based on 2,156 cases, *The Journal of Reproductive Medicine* 2000; 45: 179-184.
30. Wang TY, Chen HS, Yang YC, Tsou MC. Comparison of fluid-based, thin-layer processing and conventional Papanicolaou methods for uterine cervical cytology. *J Formos Med Assoc* 1999;98: 500-5.
31. Awen C, Hathway S, Eddy W, Voskuil R, Janes C. Efficacy of ThinPrep Preparation of cervical

- smears: A 1,000-case, investigator-sponsored study. *Diagnostic Cytopathology* 1994; 11: 33-37.
32. Bur M, Knowlws K, Pekow P, Corral O, Donovan J. Comparison of ThinPrep preparations with conventional cervicovaginal smears: Practical considerations. *Acta Cytologica* 1995; 39: 631-642.
 33. Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M. Preliminary evaluation of Cito-Rich: An improved automated cytology preparation. *Diagnostic Cytopathology* 1993; 9: 417-422.
 34. McGoogan E, Reith A. Would monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening?: Overview and evaluation systems available. *Acta Cytologica* 1996; 40: 107-119.
 35. Wilbur DC, Cibas ES, Merritt S, James LP Berger BM, Bongiglio TA. ThinPrep processor: Clinical Trials demonstrate an increased detection rate of abnormal cervical cytologic specimens. *Am J Clin Pathology* 1994; 101: 209-214.
 36. Hailey DM, Lea AR. Annu Meet Int Soc Technol Asses Health Care, 1994 (abstract 044).
 37. Spitzer M. Cervical Screening adjuncts: recent advances. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 544-56.
 38. Linder J, Zahniser D. ThinPrep Papanicolaou Testing to Reduce False-Negative Cervical Cytology. *Arch pathol Lab Med* 1998a; 122: 139-144.
 39. Linder J. Recent advances in Thin-Layer Cytology. *Diag Cytopathol* 1998b; 18: 34-32.
 40. Birdsong GG. Automated screening of cervical cytology specimens. *Hum Pathol* 1996; 27: 468-481.
 41. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, PL 100-578, 1988, Congressional Record 134, 3828-3863.
 42. Tabbara SO, Siadawy MK. Evaluation of the 10% rescreen of negative gynecologic smears as a quality assurance measure. *Diagnostic Cytopathology* 1996; 14: 84-86.
 43. Baker A, Melcher D, Smith R. Rapid rescreening of cervical smears: An effective method of quality control. *Acta Cytologica* 1995; 39: 273.
 44. Bishop JW, Chevront DA, Sims KL. Evaluation of AutoCyte SCREEN System in clinical cytopathology laboratory. *Acta Cytol* 2000; 44: 128-136.
 45. Korn AP. Innovations in Pap Screening for Cervical Neoplasia. *Medscape Women's Health* 1996; 1. <http://www.medscape.com/Medscape/Womens-Health/journal/1996/v01.n10/w155.korn/w155.korn.html>
 46. Smith BL, Lee M, Leader S, Wertlake P. Economic impact of automated primary screening for cervical cancer. *J Reprod Med* 1999; 44: 518-528.
 47. Stoler MH. Advances in Cervical Screening Technology. *Mod Pathol* 2000; 13: 275-284.
 48. Mango LJ. Clinical Validation on interactive cytologic screening. Automating the search, not the interpretation. *Acta Cytol* 1997; 41: 93-97.
 49. Huang TW, Lin TS, Lee JS. Sensitivity studies of AutoPap System Location-Guided Screening of cervical-vaginal cytologic smears. *Acta Cytol* 1999; 43: 363-8.
 50. Cenci M, Giovagnoli MR, Olla SV, Drusco A, Vecchione A. L'automazione applicata all'analisi citologica dei preparati eso-endocervicali. *Minerva Ginecol* 1999; 51: 291-8.
 51. Cenci M, Nagar M, Giovagnoli MR, Vecchione A. Il sistema PAPNET per il rescreening citologico dei preparati eso-endocervicali. *Minerva Ginecol* 1997; 49: 130-45.
 52. Doornewaard H, Van der Schouw YT, Van der Graaf Y, Bos AB, Habbema JDF, Van den Tweel JG. The diagnostic value of computer-assisted primary cervical smear screening: a longitudinal cohort study. *Mod Pathol* 1999; 12: 995-1000.
 53. Kok MR, Boon ME, Schreiner-Kok PG, Koss LG. Cytological recognition of invasive squamous cancer of the uterine cervix: Comparison of conventional light-microscopical screening and neural network-based screening. *Hum Pathol* 2000; 31: 23-28.
 54. Lerma E, Colomo L, Carreras A, Esteva E, Quilez M, Prat J. Rescreening of atypical cervico-vaginal smears using PapNet. *Cáncer* 1998; 84: 361-5.
 55. Solomon HM, Frist S. PAPNET testing for HSILs. The few cell/small cell challenge. *Acta Cytol* 1998; 42: 253-9.
 56. Patterson B, Domanik R, Gombrich M. Molecular biomarker-based screening for early detection of cervical cancer. *Acta Cytol*. 2001 Jan-Feb;45(1):36-47.
 57. Nanda K, Douglas C, McCrory C, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132, 810-819.
 58. Grohs DH. Impact of automated technology on the cervical cytologic smear. A comparison of costs. *Acta Cytol* 1998; 42: 165-70.
 59. Raab SS, Zaleski MS, Silverman JF. The cost-effectiveness of the cytology laboratory and new cytology technologies in cervical cancer prevention. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 259-66.
 60. Masood S, Cajulis R, Cibas ES, Wilbur DC, Bedrossian CWM. Automation in Citology: A survey conducted by the Technology Task Force.

- Papanicolaou Society of Citopathology, *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 47-55.
61. Noorani HZ, Menon D. Cost-effectiveness of rescreening strategies for cervical cancer. *Annu Meet Int Soc Technol Asses Health Care* 1997; 13: 135.
62. Almudevar E, Díaz de Rada E, Olleta R, Lasheras E, Pascual P, Cuesta L, Ezpeleta J. Valoración del sistema de screening citológico PapNet en 500 citologías cervico-vaginales. *Boletín Informativo SEAP* 21, comunicación 7; 1998.

Del legado de Cajal
1852-1934



Corte sagital del tubérculo cuadrigémimo anterior. Gato de ocho días
Fig. 126 de **La Histología del Sistema Nervioso**