

Citología de cuello uterino e impedividad eléctrica en la detección temprana del cáncer cervical

Cervical Cytology and Electrical Impedivity in the Early Detection of the Cervical Cancer

Sandra P. Corzo¹, David A. Miranda¹, Ernesto Garcia², Yolima Estupiñan¹ y Carlos-A. González-C³

RESUMEN

Se reportan los resultados de un estudio piloto de las propiedades eléctricas del tejido epitelial de cuello uterino por medio de espectroscopia de impedividad eléctrica, con el propósito de estudiar la detección temprana de la neoplasia intraepitelial con éste método. Para ello, se midieron 636 espectros de impedividad eléctrica en 53 pacientes de la Liga Santandereana de Lucha Contra el Cáncer, los cuales fueron comparados con las citologías cervicales. Los datos experimentales fueron ajustados al modelo de Cole-Cole con una herramienta computacional basada en algoritmos genéticos. Los resultados del estudio realizado sugieren una sensibilidad y especificidad superiores al 70%. *Salud UIS 2012; 44 (2): 15-19*

Palabras clave: Espectroscopia de Impedividad Eléctrica, Neoplasia Intraepitelial Cervical, Citología Cervical, Detección de Cáncer.

ABSTRACT

Are reported the results of a study about the properties of cervical epithelial tissue using electrical impedivity spectroscopy, with the objective of studying the early detection of intraepithelial neoplasia, with this method. 636 impedivity spectrums from 53 patients at Liga Santandereana de Lucha contra el cancer were measured and compared with cervical cytology. Experimental data were fitted to the Cole-Cole model, using a computational tool based in genetic algorithms. The results of the study suggest a sensibility and specificity above 70%. *Salud UIS 2012; 44 (2): 15-19*

Keywords: Electrical Impedivity Spectroscopy, Cervical Intraepithelial Neoplasia, Cancer Detection

1. Grupo CIMBIOS. Universidad Industrial de Santander

2. Departamento de patología de la Universidad Industrial de Santander

3. Grupo de Bioimpedancia eléctrica. Universidad de Caldas

Correspondencia: David A. Miranda, Ph.D, CIMBIOS, Escuela de Física, Facultad de Ciencias, Universidad Industrial de Santander Tel +57 – 7 - 6344000 ext 1402, 2384 ó 2286. **E-mail :** dalemir@uis.edu.co

Recibido: 06 Marzo 2012 **Aprobado:** 22 Mayo 2012

INTRODUCCIÓN

La Espectroscopia de Impeditividad Eléctrica (EIS) ha sido utilizada en el estudio de tejidos y sistemas biológicos, convirtiéndose en una herramienta importante en el ámbito médico^{1,2,3}. Uno de los mayores problemas que se intenta resolver actualmente por medio de espectroscopia de impedancia eléctrica es la detección temprana del cáncer de cuello uterino⁴⁻⁸.

Si bien, el cáncer de cuello uterino es curable si se detecta a tiempo y a pesar que desde 1970 se realizan campañas a nivel mundial para promover la toma periódica de exámenes diagnósticos, este tipo de cáncer es el segundo en incidencia y mortalidad en mujeres de países en vía de desarrollo^{9,10,11}.

La técnica diagnóstica más utilizada actualmente es el test de Papanicolau. Esta técnica, con la que se han obtenido buenos resultados en la prevención del cáncer en países desarrollados, está asociada con una alta especificidad (alrededor de 95%), sin embargo su sensibilidad depende del cuidado y la experiencia de quien realiza el test, pudiendo ser tan baja como 55% y no mayor de 80%¹².

Diferentes grupos de investigación han estudiado la EIS como técnica de tamizaje del cáncer de cuello uterino. Sus resultados sugieren que la técnica ofrece ventajas como alta sensibilidad y especificidad, bajo costo, resultados inmediatos y no depende de un especialista para la lectura de resultados^{5,6,7}.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la espectroscopia de impedancia eléctrica como técnica de tamizaje de neoplasia intraepitelial cervical, tomando medidas in vivo y comparando los resultados con los del estudio citológico realizado a cada muestra. Para ello se midió el espectro de impedancia eléctrica en 53 pacientes de la Liga Santandereana de Lucha Contra el Cáncer de las cuales, luego del estudio citológico, 47 fueron clasificadas como tejido normal (NORMAL), 4 como células atípicas de significado no determinado (ASCUS) y 2 lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL). En la muestra tomada no se observaron lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) ni carcinomas invasores (CAI).

METODOLOGÍA

Después de obtener el aval del comité de ética de la Universidad Industrial de Santander, se procedió a tomar el espectro de impedancia eléctrica en pacientes que

asistieron a la toma rutinaria de citología en la Liga Santandereana de Lucha Contra el Cáncer y que firmaron el debido consentimiento informado. El estudio no discriminó raza ni edad, sólo se excluyó a las mujeres que previamente les hubieran practicado histerectomía.

Las medidas se realizaron justo antes del raspado correspondiente al examen citológico, esterilizando la sonda de medición entre paciente y paciente. Previamente a la toma de los datos se informó a las pacientes del procedimiento a realizar y se les pidió firmar el consentimiento para realizar las mediciones.

Las medidas fueron realizadas en 12 zonas diferentes del cuello uterino siguiendo el orden que se muestra en la **figura 1**. Los datos experimentales para cada zona de medición, fueron almacenados digitalmente.



Figura 1. Secuencia de medidas.

Las medidas fueron tomadas con el bioimpedanciómetro MARK III, el cual trabaja en un rango de frecuencias entre 4.8KHz y 614KHz e implementa una sonda de cuatro electrodos de oro de 1mm de diámetro, separados entre ellos 1,56 mm. La medida experimental consiste en inyectar $20\mu A$ de corriente alterna, por dos electrodos adyacentes y medir la respuesta en voltaje por los otros dos electrodos.

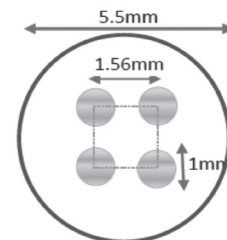


Figura 2. Bosquejo de sonda de medición.

Finalmente, los espectros de impedancia eléctrica fueron ajustados al modelo Cole-Cole por medio del algoritmo Miranda- López¹³, con el cual se hallaron los siguientes parámetros: ρ_0 (resistividad a baja frecuencia), ρ_∞ (resistividad a alta frecuencia), τ (tiempo de relajación), α (parámetro de homogeneidad).

El análisis estadístico de los datos obtenidos constó de un análisis ANOVA de una vía con el que se halló la correlación entre los parámetros de Cole-Cole y el grado

de lesión del tejido, y curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) con las que se estimó la sensibilidad y especificidad de la técnica.

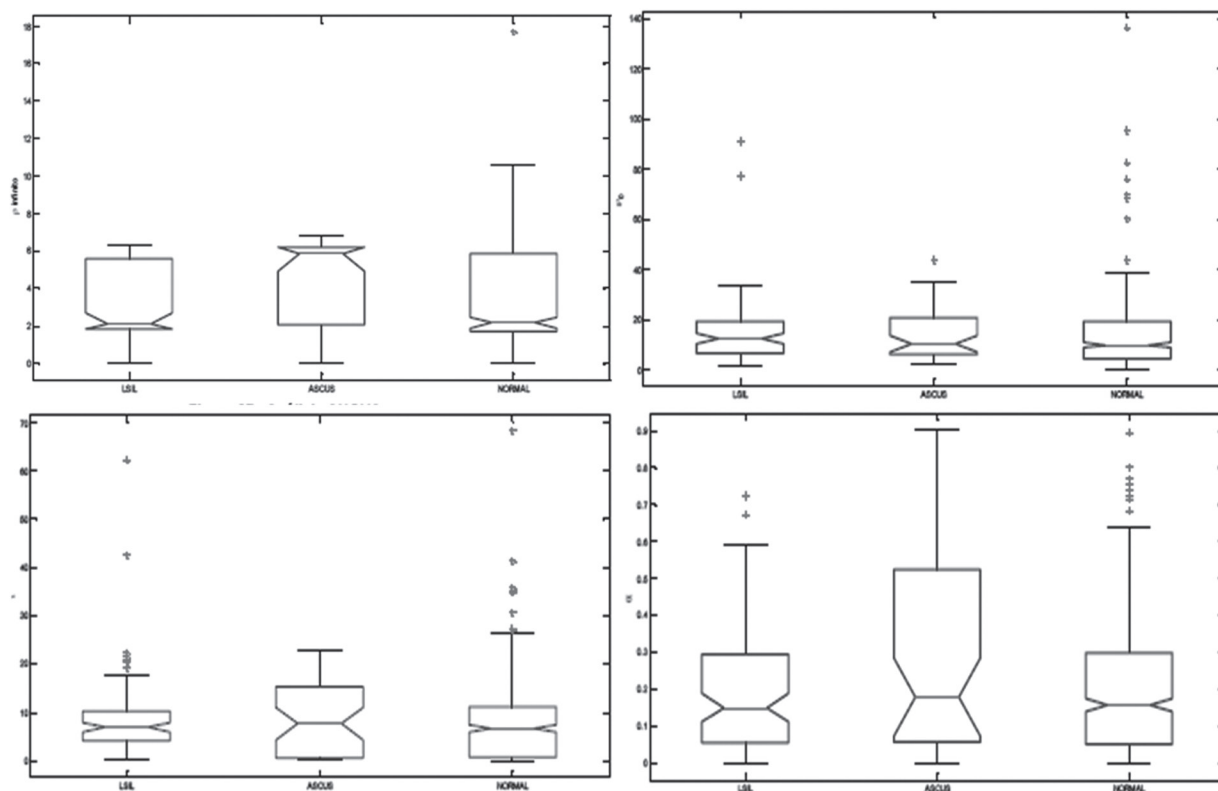


Figura 3. Análisis ANOVA para los parámetros ρ_{∞} , ρ_0 , τ y α

RESULTADOS

Por medio del estudio citológico se clasificaron las medidas de las 53 pacientes involucradas en la investigación de la siguiente manera: 47 NORMAL, 4 ASCUS y 2 LSIL.

Las curvas ROC mostraron que τ es el parámetro que logra clasificar mejor el tejido correspondiente a ASCUS, siendo el área bajo la curva de 0.88, lo que sugiere una sensibilidad y especificidad superiores a 76.6%, los demás parámetros presentan un área bajo la curva alrededor de 0.5 para este grado de lesión.

En cuanto a tejidos (LSIL), el parámetro de Cole-Cole más discriminante es ρ_{∞} el cual presenta un área bajo la curva igual a 0.93 y por tanto sensibilidad y especificidad superiores a 80%.

El análisis ANOVA de los parámetros reportó un valor de significancia $p=0.0002 \ll 0.05$ para la resistividad a

alta frecuencia, $p=0.01 < 0.05$ para α y valores superiores a 0.05 para los demás parámetros.

DISCUSIÓN

Según el análisis estadístico la resistividad a alta frecuencia ρ_{∞} es el parámetro de Cole-Cole cuyos valores variaron más significativamente en cada grado de lesión tamizado. El tiempo de relajación, y el factor de homogeneidad α también presentaron diferencias aunque en forma más discreta.

Lo anterior concuerda con los resultados de estudios anteriores^{5,6}, sin embargo, la resistividad a baja frecuencia ρ_0 , que en otras investigaciones ha mostrado ser un factor discriminante de tejidos sanos y tejidos afectados, no presentó características destacables en este estudio. Esta discrepancia puede ser explicada si se tiene en cuenta que los datos para este trabajo fueron tomados en mujeres que acudieron a la toma de citología rutinaria, motivo por el que no se contó con

casos de lesión intraepitelial de alto grado ni cáncer invasor, en los que el espacio extracelular (que es caracterizado por las medidas a bajas frecuencias, ρ_0) se encuentra completamente alterado con respecto al de tejidos sanos, por lo que es de esperar que al estudiar una población en la que se cuente con pacientes que presenten tejidos con alto grado de displasia (HSIL) y carcinomas invasores, el parámetro ρ_0 mostraría ser un importante factor discriminante.

Por último, es importante recalcar que los intervalos de confianza resultantes del análisis de curvas ROC mencionado en este artículo son amplios debido a que la población estudiada es relativamente pequeña. Por lo tanto, los valores de sensibilidad y especificidad hallados no deben ser utilizados para comparar la confiabilidad de la Espectroscopia de Impeditividad Eléctrica “como una” técnica de tamizaje de neoplasia intraepitelial cervical contra la de otras técnicas. Aun así dichos valores son un buen indicador de que la técnica funciona y es necesario continuar con la investigación, ampliando la población de estudio.

CONCLUSIONES

Se encontraron valores de sensibilidad y especificidad superiores al 70% para el tamizaje por medio de EIS de tejidos clasificados por la citología como Normales, ASCUS y LSIL según el sistema Bethesda.

El parámetro de Cole–Cole que mostró mayor correlación con el grado de lesión tamizado fue, el valor de significancia $p=0002$ según el análisis ANOVA.

Los resultados sugieren que la EIS como técnica de tamizaje de neoplasia intraepitelial es una herramienta útil que debe ser investigada más a fondo, ampliando la población a estudiar.

Para estudios futuros se recomienda tomar medidas a una población más amplia y hacer un seguimiento completo a las pacientes desde citología hasta histopatología.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Liga Santandereana de Lucha contra el Cáncer por permitir llevar a cabo la toma de medidas de esta investigación en sus instalaciones y al doctor Carlos Orozco por sus orientaciones, comentarios y sugerencias en el análisis estadístico.

La presentación de este proyecto contó con apoyo

económico de la Escuela de Física y la Decanatura de Ciencias de la Universidad Industrial de Santander, así como con el apoyo indirecto por parte de Colciencias.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente estudio se obtuvo aprobación del comité de ética de Universidad Industrial de Santander y se obtuvo consentimiento por parte de las pacientes involucradas en el estudio.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No existieron conflictos de interés en la realización del presente trabajo

REFERENCIAS

1. Salazar Y. Caracterización de Tejidos Cardiacos mediante métodos Mínimamente Invasivos y No Invasivos basados en Espectroscopia de Impeditividad Eléctrica. Universidad Politécnica de Cataluña, Tesis doctoral, 2004.
2. Schwan H. *Electrical properties of tissue and cell suspensions*. Advances in Biological and Medical Physics. Vol. 5, Editors: J. H. Lawrence and C. A. Tobias. New York: Academic Press, 1957.
3. Gabriel C, Cabriel S, Corthout E. *The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey*. Phys. Med. Buik. 41 (1996) 2231-2249.
4. Brown B, Tidy J, Blacketta, Smallwood R Shap F. *Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia*. Lancet 355 (2000) 892-895.
5. Brown B, Milnes P, Abdul S, Tidy J. *Detection of cervical intraepithelial neoplasia using impedance spectroscopy: a prospective study*. BJOG 112 (2005) 802–806.
6. Miranda D, Barrero J, Echeverri J. *Estudio para la detección temprana de cáncer de cuello uterino*. Bucaramanga: SIC Editorial Ltda, 2007.
7. Miranda D, Vargas E, Zamora C. Impeditividad eléctrica en la detección temprana del cáncer cervical, Salud UIS 42 (2010) 212-219.
8. Walker D, Brown B, Hose D. *Modeling the electrical impedivity of normal and premalignant cervical tissue*. Electr. letters 36 (2000) 1603-1604.
9. Howlader N, Noone Am, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer*

- Institute*. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.
10. Uribe C, Meza E. Incidencia de cáncer en el área metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004. *Med UNAB* 10 (2007) 147-172.
 11. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures for Hispanics/Latinos 2009-2011. Disponible en: <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerFactsFigures/index>. 1 de marzo de 2012.
 12. Soost Hj, Lange Hj, Lehmacher W, Ruffing B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol.* 35 (1991) 8-14.
 13. Miranda D, Lopez S. *Determination of Cole-Cole parameters using only the real part of electrical impedivity measurements*. *Phys. Meas.* 29 (2008) 669-683.