

## Estado actual de la investigación de las lesiones glandulares del endocérvidx

Isabel Alvarado Cabrero\*

### RESUMEN

Entre las lesiones que se encuentran en el endocérvidx hay un grupo de alteraciones benignas con características morfológicas estructurales y celulares muy similares a las neoplasias (adenocarcinomas). En este trabajo se revisan las lesiones que simulan neoplasias, la displasia endocervical y el adenocarcinoma *in situ*, con la intención de ayudar en su diagnóstico diferencial y de mostrar las direcciones que la investigación del tema ha tomado.

**Palabras clave:** lesiones que simulan neoplasias, "displasia endocervical", adenocarcinomas, adenocarcinoma *in situ*.

### ABSTRACT

Amongst endocervical lesions there is a benign group with morphological (architectural and cellular) similarities with neoplasia (adenocarcinoma). To help in its differential diagnosis and to show the course followed by this topic research, here we review neoplasia-like lesions, endocervical dysplasia and *in situ* adenocarcinoma.

**Key words:** Neoplasia-like lesions, endocervical dysplasia, adenocarcinoma, *in situ* adenocarcinoma.

**E**n el endocérvidx puede aparecer una gran cantidad de alteraciones morfológicas, desde lesiones reactivas o metaplásicas hasta neoplasias (adenocarcinomas). Existe un grupo de lesiones benignas cuyas características morfológicas, estructurales y -celulares, son muy similares a las del adenocarcinoma. Uno de los aspectos más polémicos en patología endocervical es la definición de displasia. Para muchos autores la displasia leve no puede definirse y representa muchas veces una lesión seudoneoplásica, y para otros la displasia grave no puede distinguirse del adenocarcinoma *in situ*. Este último es una neoplasia bien definida que reúne cambios morfológicos precisos y en la que, al igual que en el cáncer exocervical, su histogénesis se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano.

Las lesiones glandulares endocervicales se clasifican en cuatro grandes grupos:

1. Lesiones que simulan neoplasias.
2. Displasia endocervical.
3. Adenocarcinoma *in situ*.
4. Adenocarcinoma invasor.

En esta revisión sólo se examinará a las tres primeras entidades.

### LESIONES BENIGNAS QUE SIMULAN CÁNCER

Las lesiones endocervicales que simulan cáncer se identificaron a finales del decenio de 1960, cuando se describieron las características morfológicas de la hiperplasia microglandular.<sup>1</sup> En 1990 Suh y Silverberg<sup>2</sup> definieron las características de la metaplasia tubaria y a partir de aquí los patólogos empezaron a reconocer estas lesiones. Ismail y su equipo<sup>3</sup> describieron las características histopatológicas de la metaplasia tuboendometriode, que aparece con mayor frecuencia cuando hay antecedentes de un procedimiento reciente, como en los casos de endometriosis en la pared abdominal después de cesárea.

\* Jefa del Servicio de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dra. Isabel Alvarado Cabrero. Servicio de patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Avenida Cuauhtémoc núm. 330, colonia Doctores, México, DF. E-mail: isa98@prodigy.net.mx  
Recibido: febrero, 2008. Aceptado: marzo, 2008.

La versión completa de este artículo también está disponible en:  
[www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Baker y colaboradores<sup>4</sup> detallaron las características morfológicas que ayudan para su diagnóstico diferencial con la endometriosis cervical y el adenocarcinoma *in situ*. La acumulación de glándulas que simulan túneles, enfermedad mejor conocida por su denominación en inglés: *tunnel clusters*, fue descrita por Fluhmann en 1961<sup>5</sup> e ignorada durante muchos años hasta que Segal y Hart la redescribieron.<sup>6</sup>

Dos lesiones enigmáticas que simulan cáncer son la hiperplasia glandular lobular endocervical y el tejido prostático ectópico, que para algunos autores es un fenómeno de metaplasia que deberá distinguirse del carcinoma adenoide basal del cuello uterino.

#### **Acumulaciones glandulares que simulan túneles**

Fluhmann<sup>5</sup> fue el primero en describir las acumulaciones glandulares que simulan túneles (para las que acuñó el término en inglés de *tunnel clusters*) hace más de 40 años. Aunque por lo general son un hallazgo incidental, los casos proliferados pueden afectar toda la pared del cuello uterino y tener aspecto macroscópico que simula una neoplasia.

Aun cuando aparecen con cierta frecuencia durante el embarazo o parto, también pueden observarse en mujeres nulíparas, lo cual indica que su origen también puede relacionarse con otros factores diferentes del componente hormonal observado en aquéllas.

Las hay de dos tipos: A y B, que por lo general se encuentran mezclados; sin embargo, como en ocasiones pueden tener aspecto de glándulas neoplásicas se describen sus características.

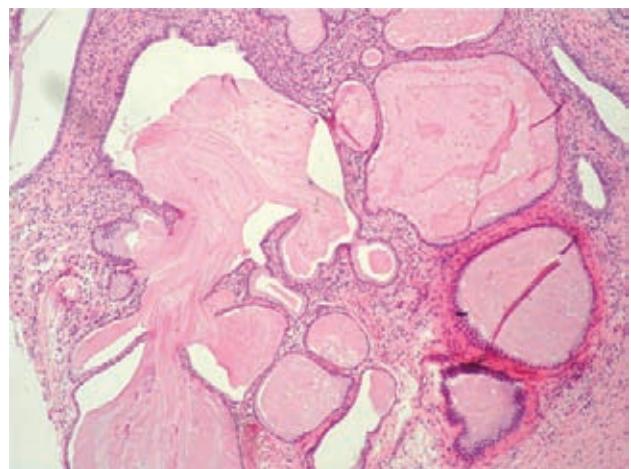
#### **Tipo A**

Se distinguen por proliferación lobular de glándulas dispuestas “espalda con espalda” y revestidas por un epitelio columnar mucinoso.<sup>7</sup> Esta lesión puede ocasionar problemas de diagnóstico, especialmente cuando la proliferación glandular adquiere bordes seudoinfiltrantes, cuando muestra atipia nuclear o en ambos casos. Los datos anteriores pueden ser alarmantes si no se conoce dicho fenómeno. La frecuente asociación entre los *tunnel clusters* tipos A y B, en relación con la estructura lobular de la lesión, la ausencia de desmoplasia y glándulas con infiltración profunda, puede facilitar el diagnóstico diferencial con un adenocarcinoma endocervical.

#### **Tipo B**

Las tipo B también tienen estructura lobular pero se componen de glándulas dilatadas revestidas por un epi-

telio cúbico o aplanoado al cual se encuentra adherido el moco luminal (figura 1). Por lo general, ocasionan menos problemas de diagnóstico que las tipo A, pero en ocasiones pueden ser muy profundas y simular una neoplasia maligna. Según Segal y Hart<sup>6</sup> los quistes pueden verse en el examen macroscópico hasta en 40% de los casos. El diagnóstico diferencial debe hacerse en particular con los adenocarcinomas endocervicales cuyas glándulas tienen una dilatación quística que simula quistes de Naboth y también respecto del adenoma maligno. En los casos anteriores es preciso analizar con detalle las características del epitelio de revestimiento de las glándulas.



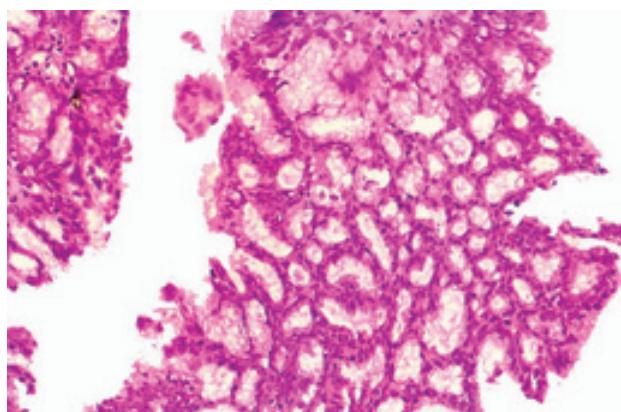
**Figura 1.** *Tunnel clusters* tipo B. Glándulas endocervicales con dilatación quística dispuestas en acumulaciones.

#### **Hiperplasia microglandular**

Fue inicialmente descrita por Taylor y su equipo en 1967<sup>8</sup> y poco después denominada como tal por Kyriakos y colaboradores.<sup>1</sup> Aun hoy, a 30 años de su descripción, esta lesión es un reto diagnóstico.

En las mujeres ocurre, por lo general, durante la edad reproductiva y sólo 6% de los casos se ha descrito en posmenopáusicas, a menudo se asocia con el uso de anticonceptivos orales o el embarazo. En ocasiones es un hallazgo incidental, pero puede ser tan florida que muestra alteraciones macroscópicas en el espécimen quirúrgico, casi siempre se observa como pólipos o erosión, y en ocasiones puede simular una neoplasia maligna. En el examen histológico puede ser uni o multifocal, polipoide o no y puede afectar la porción superficial del endocervix o extenderse hacia las porciones profundas. Las glándulas

de revestimiento son columnares o cúbicas, contienen moco y muestran vacuolas sub y supranucleares. También hay metaplasia escamosa y células subcolumnares de reserva<sup>9</sup> (figura 2). El moco intraglandular contiene células inflamatorias, en particular neutrófilos. Las mitosis son escasas, menos de 11 en cada 10 campos (seco fuerte). Los núcleos de las células son típicamente uniformes, pero en ocasiones pueden ser pleomórficos; por lo general, existe un espectro de características nucleares, desde cambios reactivos hasta atípicos; sin embargo, dicha atipia es focal. Puede haber otras características que ocasionen problemas de diagnóstico con el adenocarcinoma, como: las áreas sólidas, el patrón reticular, la existencia de células en anillo de sello, de células en tachuela, el patrón seudoinfiltrante y los cambios de hialinización.



**Figura 2.** Hiperplasia microglandular. Proliferación benigna de glándulas mucoproducadoras.

El diagnóstico diferencial incluye al carcinoma de células claras y al adenocarcinoma endometrial con cambios que simulan esta hiperplasia.<sup>10</sup> Tanto el carcinoma de células claras como la hiperplasia microglandular pueden mostrar patrones sólidos, quísticos o tubulares, y un estroma hialino, pero a diferencia del primero, las células de la segunda contienen mucina intracitoplásica y carecen de glucógeno intracelular, asimismo, a pesar de que la segunda puede mostrar atipia nuclear, suele ser focal, mientras que en el primero es más notoria y difusa. Otra característica que ayuda es que el patrón de la hiperplasia es más seudoinfiltrante que francamente invasor, y carece de crecimiento francamente papilar.

El diagnóstico diferencial de la hiperplasia microglandular con el adenocarcinoma endometrioides es un

problema común,<sup>11</sup> sobre todo cuando en el legrado endocervical aparecen fragmentos de tejido endometrial. Como esta hiperplasia puede observarse en mujeres posmenopáusicas, la edad de la paciente no es un dato de mucha ayuda. Los factores morfológicos clave que favorecen este diagnóstico son: la hiperplasia de células de reserva, la continuidad con el estroma endocervical y las vacuolas sub o supranucleares. Las características que favorecen el diagnóstico de adenocarcinoma endometrioides son la continuidad de la neoplasia con el estroma endometrial y la existencia de otros fragmentos de endometrio con focos mucinosos o hiperplasia atípica.

El antígeno carcinoembrionario debe utilizarse con precaución porque si bien la hiperplasia microglandular suele ser negativa a este marcador, y el adenocarcinoma positivo, hay un grupo de adenocarcinomas, entre ellos el adenoma maligno, que puede ser negativo o focalmente positivo al mismo. De manera que una tinción positiva sugiere carcinoma pero una negativa no lo excluye.

El patrón de expresión del antígeno carcinoembrionario en otras lesiones seudoneoplásicas no se ha estudiado ampliamente.

#### Hiperplasia de remanentes mesonéfricos

Los remanentes mesonéfricos (wolffianos) son vestigios de los conductos mesonéfricos. En el hombre se convierten en los conductos deferentes de los testículos, el epidídimo, las vesículas seminales y los conductos eyaculadores. En las mujeres, los conductos casi siempre involucionan pero pueden persistir como remanentes en el ligamento ancho, cuello uterino y la vagina.<sup>12</sup> Aparecen en 22% de los cuellos uterinos, por lo general en las paredes laterales, quizás por ello no se observan con frecuencia, ya que la mayor parte de los cortes rutinarios son de los labios anterior y posterior. Estos remanentes consisten en quistes o túbulos pequeños revestidos por un epitelio de células planas o cúbicas no ciliadas. Su citoplasma es claro o eosinófilo pero no contiene mucina (en contraste con el del epitelio endocervical) o glucógeno. Se observa una característica secreción eosinófila densa, positiva a la tinción de PAS en las luces de dichos túbulos.

La hiperplasia de remanentes mesonéfricos<sup>13</sup> es una lesión poco frecuente que ocurre más a menudo en mujeres en edad reproductiva y es por lo general un hallazgo incidental, pero en ocasiones puede ocasionar síntomas o

encontrarse como lesión evidente en el examen macroscópico.

Los criterios para distinguir los remanentes mesonéfricos de su hiperplasia no son claros, Ferry y Scully<sup>12</sup> sugirieron una dimensión máxima de 6 mm.

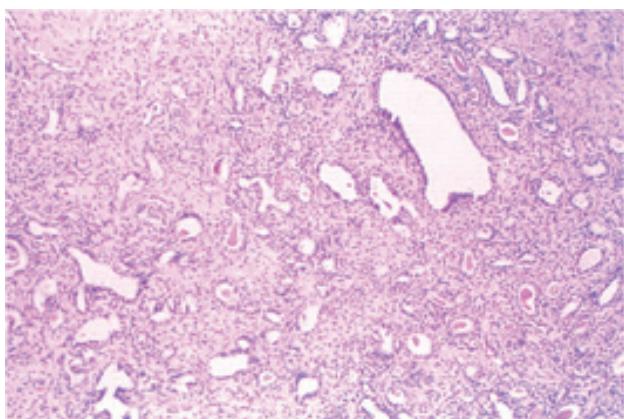
Esta hiperplasia tiene tres patrones: lobular, difuso y puro. Aunque sin significado clínico, es importante conocerlos para evitar confundirla con los adenocarcinomas *in situ* o invasor.

Como su nombre lo indica, en la hiperplasia con patrón lobular los pequeños túbulos se disponen en nidos, y en el difuso, en láminas de glándulas que en un cono cervical pueden simular un adenocarcinoma que afecta los márgenes profundos. El patrón puro se distingue por conductos prominentes revestidos por un epitelio hiperplásico que forma pequeñas prominencias papilares, casi siempre asociados con proliferación mínima de túbulos. Las mitosis son escasas, menos de una en 10 campos (seco fuerte), y la atipia citológica es leve (figura 3).

Los diagnósticos diferenciales de hiperplasia de remanentes mesonéfricos son el carcinoma mesonéfrico, el adenocarcinoma endocervical y el carcinoma de células claras.<sup>13,14</sup> El diagnóstico de carcinoma mesonéfrico es muy raro, y antes de hacerlo debe excluirse una hiperplasia.

#### Metaplasias tubaria y tuboendometriode

La metaplasia tubaria aparece en 31% de los conos y especímenes de histerectomías, mientras que la tuboendometriode en 25% de los especímenes de histerectomía cuando se ha efectuado un cono previo, lo cual sugiere que en ocasiones puede tratarse de un proceso de reparación. En la primera la superficie endocervical o epitelio



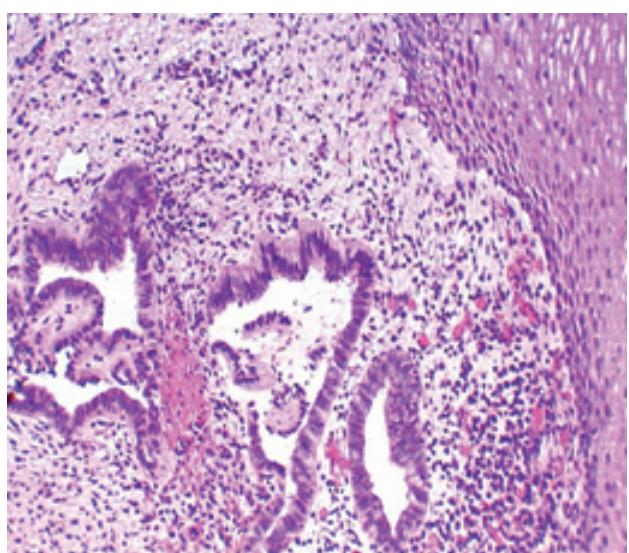
**Figura 3.** Hiperplasia de remanentes mesonéfricos. Proliferación de glándulas tubulares benignas con secreciones eosinófilas.

glandular es reemplazado por una capa única de células ciliadas, no ciliadas o cúbicas. La segunda es similar pero rara vez muestra células ciliadas.<sup>15</sup> Por lo general las glándulas afectadas por ambos tipos de metaplasia son semejantes a las glándulas normales, pero puede haber una o más características poco comunes, como: variabilidad en el tamaño y forma de las mismas, dilatación quística, localización profunda, glándulas “espalda con espalda” e hipercelularidad del estroma periglandular o edema, dichos cambios pueden generar una imagen similar a la de un adenocarcinoma bien diferenciado. La mezcla de varios tipos celulares, incluidos el predominio de células ciliadas, la ausencia de atipia nuclear, de actividad mitósica y de una reacción desmoplásica, facilitan el diagnóstico en estos casos.

En el 1% de los casos de una serie se encontraron glándulas endometriales benignas interpretadas como ectópicas en la porción profunda de la pared del cuello uterino. Las glándulas endometriales se originan por un proceso de metaplasia del epitelio mucinoso endocervical. La metaplasia endometriode pura es rara, por lo general se acompaña de un componente de metaplasia tubaria, de allí el término de metaplasia tuboendometriode (figura 4).<sup>3</sup>

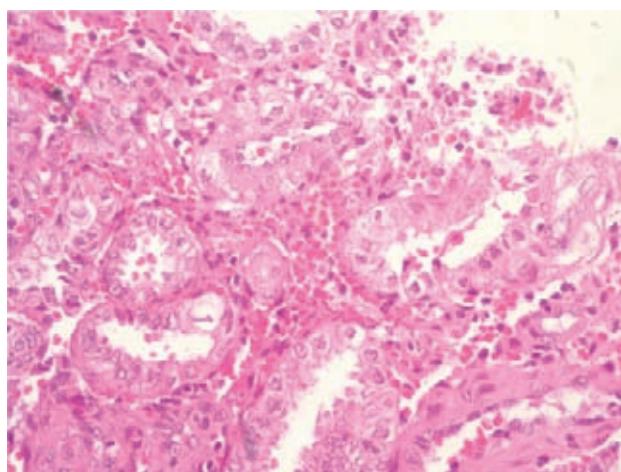
#### Reacción de Arias-Stella

Esta reacción puede ocasionar problemas de diagnóstico diferencial, sobre todo si se desconoce que también pue-



**Figura 4.** Metaplasia tuboendometriode. Glándulas con características morfológicas intermedias (endotubular y endometrial).

de ocurrir en el endocérvid.<sup>16</sup> Este cambio puede aparecer, al menos en forma focal, en cerca de 10% de los especímenes de histerectomías de mujeres embarazadas. En el endocérvid la reacción de Arias-Stella por lo general es focal y tiende a afectar al epitelio glandular superficial más que a las glándulas profundas, pero en ocasiones puede ser extensa e involucrar a las glándulas de los pólipos endocervicales. Sus características histológicas en el endocérvid son similares a los cambios observados en el endometrio, como: células aumentadas en tamaño con un citoplasma abundante vacuulado, eosinófilo con núcleos grandes e hipercromáticos, o ambos. Algunas de las células que revisten las glándulas pueden tener un aspecto en tachuela. Las mitosis son raras (figura 5). A pesar de que muchas de las células afectadas pueden ser pleomórficas, existe un espectro de atipia, con núcleos sin alteraciones mezclados con los atípicos.<sup>17</sup>



**Figura 5.** Reacción de Arias-Stella. Glándulas revestidas por células secretoras en tachuela.

En el cuello uterino puede simular un carcinoma de células claras, particularmente en biopsias cervicales. Sin embargo, este carcinoma tiene un patrón infiltrante y con frecuencia muestra áreas sólidas y papilares; además, la diversidad de cambios nucleares (con o sin atipias) de la reacción no se observa en el carcinoma. La reacción de Arias-Stella también puede simular un adenocarcinoma *in situ*, pero este último tiene más mitosis y carece de la vacuolación citoplásica y las células en tachuela observadas en la primera. Antes de hacer un diagnóstico de carcinoma de células claras en el cuello uterino de una mujer embarazada debe descartarse la reacción de Arias-Stella.<sup>18</sup>

## DISPLASIA GLANDULAR ENDOCERVICAL

Aun cuando la clasificación de la OMS para los tumores cervicales incluye a la atipia y la displasia (hiperplasia atípica) glandulares y el adenocarcinoma *in situ*, las características morfológicas que permiten distinguir estas lesiones son poco claras.<sup>19</sup> En el lado benigno del espectro están las lesiones de tipo reactivo y la metaplasia tubaria, que deben distinguirse de las neoplasias preinvasoras; en la parte media el problema surge cuando se trata de evaluar la gravedad de la lesión, y en extremo maligno, cuando se trata de definir la invasión.

El término displasia glandular, también referido como hiperplasia atípica, se ha propuesto como diagnóstico con base en la idea de que la lesión glandular progresiona a partir de una serie de lesiones con diferente morfología que adquieren cambios genéticos y fenotípicos de carcinoma, como sucede en el cuello uterino.<sup>20</sup> Este concepto teórico se basa en la observación de la gran heterogeneidad de la atipia glandular endocervical en ausencia de cambios inflamatorios.

Las definiciones sugeridas para la displasia glandular incluyen:<sup>21,22</sup>

- Glándulas revestidas por células que muestran núcleos con atipia leve y con menor número de mitosis que el adenocarcinoma *in situ*.
- Existencia de una sola glándula con las características histológicas del adenocarcinoma *in situ*.
- Glándulas con atipia nuclear, cuerpos apoptóticos y dos o menos mitosis por glándula.
- Glándulas con aumento del tamaño nuclear, hipercromasia, estratificación celular, pleomorfismo, cromatina anormal, aumento en la cantidad de mitosis, disminución en la cantidad de mucina y estructura anormal.
- Glándulas con núcleos con aumento moderado en su tamaño, hipercromasia, atipia y menos mitosis que el adenocarcinoma *in situ*.
- Glándulas con atipias estructural y citológica menos notorias que las del adenocarcinoma *in situ*.

La definición de displasia endocervical es muy subjetiva. En 1986 Brown y Wells<sup>23</sup> dividieron a estas displasias en de bajo y alto grado con base en la ausencia de mitosis, núcleos vesiculares y restricción de la estratificación a

los dos tercios basales del epitelio en las lesiones de bajo grado. Sin embargo, hasta que no se logre una reproducibilidad diagnóstica y corroboración biológica, los autores proponen que todo el espectro de cambios morfológicos que engloba al adenocarcinoma *in situ* se interprete como una lesión única.

Muchas de las lesiones clasificadas como displasias de bajo grado representan cambios reactivos o metaplásicos que acontecen con frecuencia en el cuello uterino, y las de alto grado son indistinguibles del adenocarcinoma *in situ*. La heterogeneidad en la apariencia histológica de una posible lesión precursora puede ocasionar que existan varios subtipos histológicos de este adenocarcinoma. Por ejemplo, el tipo intestinal tiene núcleos basales y muestra abundante mucina intracitoplasmática, mientras que el de tipo endometrioides se distingue por la ausencia de una cantidad significativa de mucina y existencia de una estratificación nuclear significativa.

La frecuencia de los resultados positivos de la infección por virus del papiloma humano es muy variable, 6 a 95% para los subtipos 16 y 18. En algunos estudios las lesiones fueron positivas cuando la displasia glandular era coconcomitante al adenocarcinoma *in situ*. Okagaki y su equipo, y Farnsworth y el suyo, encontraron resultados positivos para VPH 16 o 18, mediante PCR, en el 64% de los casos de atipia glandular más una lesión intraepitelial escamosa, pero sólo en 1 de 6 casos sin dicha lesión.<sup>24,25</sup>

En la bibliografía no existen estudios del potencial biológico que tienen las lesiones catalogadas como displasia glandular ni datos de progresión de dichas lesiones a adenocarcinoma *in situ*.

El diagnóstico de los cambios glandulares displásicos con características celulares no tan evidentes como las de este adenocarcinoma es un tema polémico y, como en otras áreas de la patología, existe gran variabilidad interobservador en la clasificación de las lesiones. Para enfrentar este problema, Ioffe y colaboradores<sup>26</sup> idearon un método cuantitativo que asigna un valor a características cualitativas de las glándulas, como: estratificación celular, atipia nuclear, mitosis y número de cuerpos apoptóticos, y según la calificación obtenida pueden establecerse tres categorías diagnósticas: lesiones benignas-reactivas, displásicas y malignas (adenocarcinoma *in situ*). Sin embargo, este método tiene sus dificultades, como el hecho de que las calificaciones promedio de la estratificación celular y la atipia nuclear no fueron muy

diferentes entre las displasias glandulares y las lesiones benignas o reactivas; por lo que, con base en estas características morfológicas, la displasia glandular es muy similar a las lesiones glandulares benignas. Los componentes más reproducibles de este método fueron la cantidad de mitosis, de cuerpos apoptóticos, o ambos, características más frecuentes en la displasia glandular que en las lesiones glandulares benignas. Los mismos autores señalan que “el mayor desacuerdo diagnóstico fue en las categorías diagnósticas benigna vs displasia”, y proponen que mientras el significado clínico de la displasia endocervical no se establezca bien, las categorías se agrupen en una: benignas-reactivas. Este estudio también establece las bases científicas para las recomendaciones empíricas de no establecer un diagnóstico de displasia glandular en la práctica clínica, pero sí con fines de investigación.

El único estudio que ha intentado validar el método de Ioffe es el de Liang y su equipo,<sup>27</sup> en el que analizaron 35 conos cervicales con lesiones glandulares para clasificarlas de acuerdo con dicho método, con los siguientes resultados: 14 casos de adenocarcinoma *in situ*, 7 de displasias y 14 lesiones benignas; luego evaluaron la expresión del P16, ACE, Ki67, P53 y de los receptores de estrógeno y progesterona en cada uno de los casos. Se observó expresión aumentada del P16 y ACE en las displasias glandulares endocervicales respecto de las lesiones benignas, y mayor en los casos de adenocarcinoma *in situ*. La expresión del Ki67 fue mayor en este adenocarcinoma que en las displasias glandulares; sin embargo, no fue muy diferente entre las displasias glandulares y las lesiones benignas. Tampoco hubo diferencia significativa para la expresión del P53 entre dicha displasia y el adenocarcinoma *in situ*. Hubo pérdida de la expresión de RE-RP en los casos de este adenocarcinoma pero no en las displasias glandulares. Por lo que concluyen que el método de Silverberg es adecuado para el diagnóstico de las lesiones glandulares endocervicales y aconsejan agregar el panel de anticuerpos mencionados para corroboración diagnóstica. Quizá lo anterior tenga gran utilidad en el diagnóstico diferencial entre las lesiones benignas-reactivas y las benignas que simulan cáncer.

En conclusión, el término displasia endocervical no debe utilizarse como diagnóstico. Cuando en el análisis del endocervix se observan glándulas con atipia no significativa debe descartarse que no se deba a un fenómeno

reactivo o metaplásico o a algún tipo de lesión que simula cáncer. Sin importar el número de glándulas afectadas, las lesiones que muestran células columnares con crecimiento nuclear, cromatina gruesa, aumento de la relación núcleo-citoplasma y mitosis mejor deben clasificarse como adenocarcinoma *in situ*.

### **ADENOCARCINOMA *IN SITU***

El adenocarcinoma *in situ* del endocérvid fue descrito inicialmente por Friedell y McKay en 1953,<sup>28</sup> con pocas revisiones del tema durante los siguientes 25 años. Hacia finales del decenio de 1970 hubo renovado interés en caracterizar la lesión precursora del adenocarcinoma invasor para establecer la teoría de que una célula común subcolumnar de reserva era la precursora de todas las lesiones cervicales.

Este adenocarcinoma, según la descripción de Friedell y McKay, muestra los siguientes cambios:

- Preservación de la estructura glandular normal con alteración que afecta parte o todo el epitelio glandular.
- Aumento del tamaño nuclear, cromatina gruesa, nucleolo pequeño único o múltiple, mitosis y estratificación variable de los núcleos.
- La cantidad del moco celular puede conservarse o reducirse.
- Puede observarse un patrón estructural intraglandular (cribiforme).

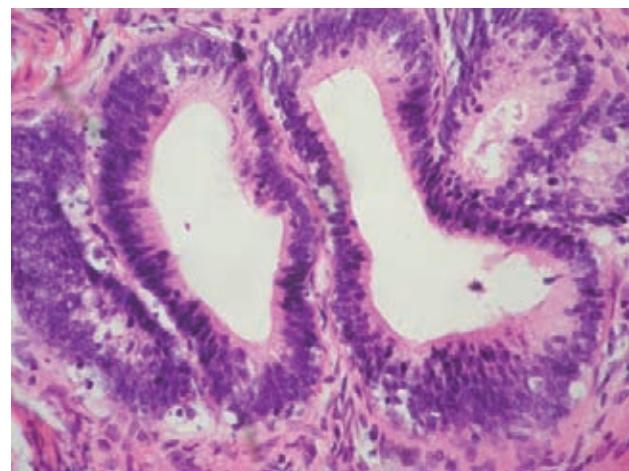
Aun cuando puede diseminarse en forma extensa en el canal cervical, el adenocarcinoma *in situ* casi siempre afecta la zona de transformación o la unión escamo-columnar, y lo más probable es que se origine en las células columnares o de reserva (destinadas a la diferenciación celular) infectadas por el virus del papiloma humano.

Este adenocarcinoma se extiende desde el epitelio superficial hasta las glándulas subyacentes, en ocasiones con transformación abrupta a un epitelio normal en las porciones glandulares más profundas. Puede extenderse para rodear en circunferencia al cuello uterino, hacia la porción superior del canal endocervical e incluso llegar a la cavidad endometrial.

En raras ocasiones se origina en la porción superior del canal endocervical o es multifocal. Cerca de 50% de los casos se acompaña de una lesión exocervical de alto grado.

De acuerdo con las definiciones más recientes, el adenocarcinoma *in situ* se distingue por:<sup>29-31</sup>

- Proliferación epitelial con apiñamiento epitelial que ocasiona un proceso de estratificación o seudoestratificación celular (figura 6).
- Los núcleos aumentan su tamaño, al igual que los nucleolos, que son ovales, elongados o irregulares.
- Los núcleos hipercromáticos tienen cromatina gruesa y los nucleolos son por lo general pequeños o están ausentes, sólo en algunos casos son obvios.



**Figura 6.** Adenocarcinoma *in situ*. Glándulas revestidas por varias capas de células con aumento del tamaño nuclear y numerosas figuras mitóticas.

- Siempre hay figuras mitóticas, por lo regular en la porción luminal de las células, que pueden ser de 1 a 2 por cada 5 campos de mayor aumento.
- En el 70% de los casos hay cuerpos apoptóticos en la porción basal de las glándulas. Debe observarse un cuerpo eosinófilo con fragmentos bien delimitados y oscuros, compuestos de cromatina, que no deben confundirse con leucocitos en vías de degeneración.
- Hay alteraciones estructurales importantes, con formaciones de papillas y crecimiento cribiforme diseminado que en ocasiones se confunde con un carcinoma invasor. Sin embargo, la interfase con el estroma se mantiene bien delimitada o demarcada, y no hay desmoplasia. Es decir, se reemplaza el epitelio preexistente por el neoplásico pero sin alterar la localización preexistente. Puede haber infiltrado inflamatorio en torno de dichas glándulas, pero su existencia no indica invasión.

Además de lo anterior, se reconocen varios subtipos de adenocarcinoma *in situ*, por lo general mezclados en un solo caso. Es importante reconocerlos e identificarlos, aunque hasta hoy no se sabe que difieran en su pronóstico.

### **Subtipos<sup>32</sup>**

#### **Endocervical**

Denominado así por su similitud morfológica con el epitelio endocervical nativo. Es la forma más común. Las células tienen un citoplasma columnar de tipo mucinoso o eosinófilo.

#### **Endometrioide**

Tiene mayor estratificación nuclear y menor cantidad de citoplasma, lo que simula células glandulares endometriales.

#### **Intestinal**

Se distingue por distensión de la porción apical del citoplasma debido a la mucina, y simula células caliciformes.

#### **Tubario**

Este diagnóstico puede hacerse sólo si hay características morfológicas inequívocas de adenocarcinoma *in situ*, como las mitosis, debido a que la mayor parte de las lesiones con células ciliadas son no neoplásicas (por ejemplo, metaplasia tubaria). Este subtipo fue descrito por Schlesinger y Silverberg<sup>33</sup> y se origina en concomitancia con la metaplasia tubaria. Se reconoce por la mezcla de células ciliadas, no ciliadas e intercaladas que muestran núcleos aumentados en tamaño por la seudoestratificación y las mitosis.

#### **Estratificado**

En el estudio panorámico la lesión simula una neoplasia escamosa intraepitelial, pero en el examen con mayor aumento las células neoplásicas contienen mucina. Esta variante puede ser una forma de carcinoma adenoescamoso *in situ*.

#### **Biología<sup>34</sup>**

Hay pruebas razonables que apoyan la teoría de que el adenocarcinoma *in situ* es una lesión precursora del adenocarcinoma invasor, como sucede con el exocérvix. Entre estas pruebas están:

- El adenocarcinoma *in situ* aparece en mujeres 10 a 20 años menores que las que tienen carcinoma invasor.
- A menudo el adenocarcinoma *in situ* es concomitante con adenocarcinomas invasores.
- Se han encontrado los mismos subtipos virales en ambas variantes de adenocarcinoma.
- Se han reportado casos no tratados de adenocarcinomas *in situ* que han precedido a los invasores.
- Mediante técnicas de hibridación *in situ* o PCR se ha encontrado VPH en 40 a 90% de los casos de adenocarcinoma *in situ*, por lo general de los subtipos 18 y 16, como sucede con los casos invasores.
- Coexisten con neoplasia intraepitelial cervical.
- En el 25 a 85% de los conos cervicales con adenocarcinoma *in situ* se ha encontrado una lesión de tipo neoplasia intraepitelial cervical o un carcinoma epidermoide invasor. También se ha reportado coexistencia de neoplasia intraepitelial cervical o carcinoma epidermoide y adenocarcinoma *in situ* en el 50% de los casos.

#### **Topografía y extensión**

Como el adenocarcinoma *in situ* endocervical es difícil o imposible de observar mediante colposcopia, es muy importante establecer su topografía específica mediante estudios histopatológicos para evaluar los métodos de pesquisa, diagnósticos y terapéuticos adecuados.

Andersen y Arffmann,<sup>35</sup> Bertrand y colaboradores,<sup>36</sup> y Jaworski y su equipo,<sup>32</sup> entre otros, establecieron que la mayor parte de los adenocarcinomas *in situ* se origina en la zona de transformación. Sin embargo, Bertrand y su equipo destacan que la enfermedad se extiende cuando menos 2 cm por arriba del canal endocervical en 4 de 19 casos.

Noda y colaboradores<sup>37</sup> observaron que el tipo endocervical de adenocarcinoma de cuello uterino, por lo general, inicia en la hendidura primaria o primera ramificación glandular en la porción inferior del canal, mientras que el adenocarcinoma *in situ* de tipo endometrioide afecta con mayor frecuencia los canales profundos y se extiende hasta su porción media.

Jaworski y colaboradores,<sup>32</sup> en un estudio de 72 casos de adenocarcinomas *in situ*, describieron un patrón de afectación glandular fundamentalmente del cuello de las glándulas con extensión glandular superficial o profunda en algunos casos. Andersen y Arffmann<sup>35</sup> encontraron estos adenocarcinomas en la superficie del canal endocervical en

34 de 36 casos, con extensión glandular superficial limitada a una superficie menor de 2 mm en dos terceras partes de los casos. Esto significa que el adenocarcinoma *in situ* es accesible al diagnóstico con citología por cepillado o con biopsias superficiales.

Los datos que se refieren a la focalidad o multifocalidad de estos adenocarcinomas son escasos y confusos, pero son fundamentales en términos del planteamiento de la conducta y el seguimiento adecuados después de la escisión. Qizilbash<sup>30</sup> encontró casos de adenocarcinomas *in situ* limitados a un solo cuadrante en 6 de 7 casos, asimismo, en las series de Andersen y Arffmann todos sus casos estaban localizados en un solo cuadrante. Ostör y su equipo<sup>38</sup> en un estudio de 17 casos, encontraron que este adenocarcinoma fue focal en dos casos, multicéntrico en tres y difuso en 12. Shin y colaboradores,<sup>39</sup> en un estudio de 94 conos, encontraron lesión multifocal en 50 casos, confinada a un cuadrante en 44.

En la actualidad existen datos que apoyan la teoría de que el adenocarcinoma *in situ* inicia como un foco único, pero con el tiempo, debido a su extensión lateral u horizontal, por lo general, puede afectar múltiples cuadrantes y extenderse hasta el canal endocervical alto. Por fortuna, las lesiones saltonas, con y sin áreas afectadas, son en extremo raras en este tipo de neoplasia.

### **Tratamiento**

Hopkins<sup>40</sup> revisó la bibliografía y encontró que cuando el cono cervical mostró márgenes negativos hubo persistencia del adenocarcinoma *in situ* en 25% de las histerectomías, y al contrario, cuando mostró márgenes positivos la enfermedad fue persistente en las histerectomías. También Muntz y colaboradores<sup>41</sup> reportaron residuo tumoral de 8% en las histerectomías con conos negativos vs 70% de persistencia cuando los conos tuvieron márgenes positivos. De manera que el tratamiento ideal del adenocarcinoma *in situ* es la histerectomía y sólo en determinadas pacientes podrá hacerse un cono cervical. Si éste se selecciona como el tratamiento de elección, deberá incluir la zona de transformación, la porción más profunda de las glándulas endocervicales y extender el espécimen cuando menos 2.5 cm por arriba del canal endocervical.

### **Adenocarcinoma *in situ* superficial (temprano)**

Witkiewicz y su equipo<sup>42</sup> describieron recientemente una lesión confinada al epitelio superficial del canal endocervi-

cal, que muchas veces se confunde con atipias glandulares no neoplásicas o es denominada por algunos patólogos como displasia glandular endocervical.

Estudiaron 12 casos con dicha lesión y encontraron que el rango de edad de las pacientes estuvo entre los 17 y 42 años con una mediana de 26.8 años. Seis de ellos se observaron en el cono cervical y seis en las biopsias. Todos afectaron al epitelio superficial pero no a las glándulas subyacentes. Ocho afectaron sobre todo a las papillas endocervicales, tres a las porciones apicales de las crestas endocervicales y dos estuvieron confinados a un pólipos endocervical.

### **Características morfológicas**

Las lesiones se caracterizaron por hipercromasia nuclear, cuerpos apoptóticos y mitosis.

### **Patrón de crecimiento**

Fue amplio y dependió del espesor del epitelio y el tipo de diferenciación. Algunas lesiones tenían la apariencia de epitelio con seudoestratificación leve y aspecto endometriode. Otros casos mostraron epitelio seudoestratificado con diferenciación citoplasmática variable y producción de mucina; finalmente, en otros casos típicos de las papillas endocervicales la lesión estuvo compuesta por una o dos capas de células cuboidales.

### **Epitelio adyacente**

En cinco casos el adenocarcinoma *in situ* superficial coexistió con una lesión escamosa intraepitelial. El hallazgo más común del epitelio adyacente fue una mucosa columnar endocervical sin estratificación o con estratificación leve (2 a 3 capas de núcleos).

### **Imunomarcadores**

Los nueve casos evaluados con P16 tuvieron núcleos intensamente positivos. Cuando se evaluaron 100 células de nueve casos con B-1, siete fueron positivos en más de 50% de los núcleos.

Los cuatro casos analizados con hibridación *in situ* para evaluar la existencia del virus del papiloma humano tuvieron expresión similar a las formas más extensas del adenocarcinoma *in situ*.

De acuerdo con los autores, la lesión descrita es una fase temprana de este adenocarcinoma y probablemente muchos de los casos de adenocarcinoma *in situ* se originan

en el epitelio superficial o en áreas vecinas. Puede que este epitelio se infecte más fácilmente con el virus del papiloma humano. Esta teoría es alterna a la que sostiene que son células multipotenciales infectadas las que ocasionan fenotipos neoplásicos múltiples, tanto escamosos como glandulares.

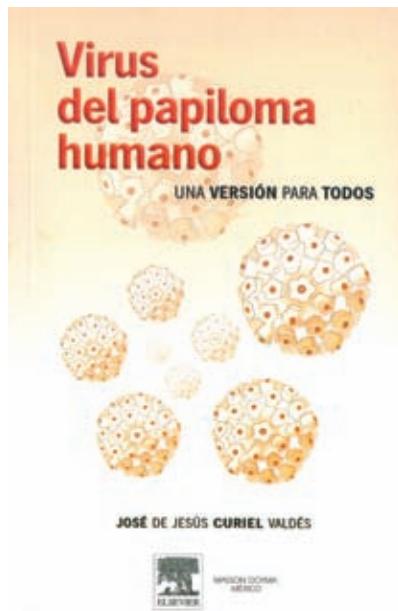
Varios de los casos aquí descritos no muestran los rasgos morfológicos aparentes del adenocarcinoma *in situ*, por lo que en opinión de algunos autores su clasificación exacta estaría en el grupo de las displasias endocervicales, aunque tengan los criterios moleculares e inmunohistocímicos.

Las características morfológicas descritas en este artículo pueden ser de ayuda para hacer el diagnóstico diferencial con la endometriosis y el epitelio columnar endocervical estratificado no neoplásico.

## REFERENCIAS

- Kyriakos M, Kempson RL, Knikov NF. A clinical and pathologic study of endocervical lesions associated with oral contraceptives. *Cancer* 1968;22(1):99-110.
- Suh KS, Silverberg SG. Tubal metaplasia of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1990;9(2):122-8.
- Ismail SM. Cone biopsy causes cervical endometriosis and tubo-endometrioid metaplasia. *Histopathology* 1991;18(2):107-14.
- Baker PM, Clement PB, Bell DA, Young RH. Superficial endometriosis of the uterine cervix; a report of 20 cases of a process that may be confused with endocervical glandular dysplasia or adenocarcinoma *in situ*. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18(3):198-205.
- Fluhmann CF. Focal hyperplasia (tunnel clusters) of the cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1961;17:206-14.
- Segal GH, Hart WR. Cystic endocervical tunnel clusters. A clinicopathologic study of 29 cases of so-called adenomatous hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 1990;14(10):895-903.
- Jones MA, Young RH. Endocervical type A (noncystic) tunnel clusters with cytologic atypia. A report of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 1996;20(11):1312-8.
- Taylor HB, Irey NS, Norris HJ. Atypical endocervical hyperplasia in women taking oral contraceptives. *JAMA* 1967;202(7):637-9.
- Nichols TM, Fidler HK. Microglandular hyperplasia in cervical cone biopsies taken for suspicious and positive cytology. *Am J Clin Pathol* 1971;56(4):424-9.
- Young RH, Scully RE. Atypical forms of microglandular hyperplasia of the cervix simulating carcinoma. A report of five cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1989;13(1):50-56.
- Young RH, Scully RE. Uterine carcinomas simulating microglandular hyperplasia. A report of six cases. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1092-7.
- Ferry JA, Scully RE. Mesonephric remnants, hyperplasia, and neoplasia in the uterine cervix. A study of 49 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14(12):1100-11.
- Seidman JD, Tavassoli FA. Mesonephric hyperplasia of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 51 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14(4):293-9.
- Jones MA, Andrews J, Tarraza HM. Mesonephric remnant hyperplasia of the cervix: a clinicopathologic analysis of 14 cases. *Gynecol Oncol* 1993;49(1):41-47.
- Marques T, Andrade LA, Vassallo J. Endocervical tubal metaplasia and adenocarcinoma *in situ*: role of immunohistochemistry for carcinoembryonic antigen and vimentin in differential diagnosis. *Histopathology* 1996;28(6):549-50.
- Arias-Stella J. The Arias-Stella reaction: facts and fancies four decades after. *Adv Anat Pathol* 2002;9(1):12-23.
- Cove H. The Arias-Stella reaction occurring in the endocervix in pregnancy: Recognition and comparison with an adenocarcinoma of the endocervix. *Am J Surg Pathol* 1979;3(6):567-8.
- Schneider V. Arias-Stella reaction of the endocervix: frequency and location. *Acta Cytol* 1981;25(3):224-8.
- Jaworski R. Endocervical glandular dysplasia, adenocarcinoma *in situ*, and early invasive (microinvasive) adenocarcinoma of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol* 1990;7(3):190-205.
- Casper G, Ostör AG, Quinn MA. A clinicopathologic study of glandular dysplasia of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997;64(1):166-70.
- Luesley DM, Jordan JA, Woodman CB, Watson N, Williams DR, Waddell C. A retrospective review of adenocarcinoma-*in situ* and glandular atypia of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94(7):699-703.
- Kurian K, al-Nafussi A. Relation of cervical glandular intraepithelial neoplasia to microinvasive and invasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a study of 121 cases. *J Clin Pathol* 1999;52(2):112-7.
- Brown LJ, Wells M. Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: a premalignant lesion? *J Clin Pathol* 1986;39(1):22-28.
- Okagaki T, Tase T, Twiggs LB, Carson LF. Histogenesis of cervical adenocarcinoma with reference to human papillomavirus-18 as a carcinogen. *J Reprod Med* 1989;34(9):639-44.
- Farnsworth A, Laverty C, Stoler MH. Human papillomavirus messenger RNA expression in adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8(4):321-30.
- Ioffe O, Sagae S, Moritani S, Dahmoush L, Chen TT, Silverberg S. Proposal of a new scoring scheme for the diagnosis of noninvasive endocervical glandular lesions. *Am J Surg Pathol* 2003;27(4):452-60.
- Liang J, Mittal KR, Wei JJ, Yee H, Chiriboga L, Shukla P. Utility of p16INK4a, CEA, Ki67, P53, and ER/PR in the differential diagnosis of benign, premalignant, and malignant glandular lesions of the uterine cervix and their relationship with Silverberg scoring system for endocervical glandular lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26(1):71-75.
- Friedell G, McKay D. Adenocarcinoma *in situ* of the endocervix. *Cancer* 1953;6(5):887-97.
- Christopherson W, Nealon N, Gray LA Sr. Noninvasive precursor lesions of adenocarcinoma and mixed adenosquamous carcinoma of the cervix uteri. *Cancer* 1979;44(3):975-83.
- Qizilbash A. *In situ* and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Clin Pathol* 1975;64(2):155-70.
- Moritani S, Ioffe OB, Sagae S, Dahmoush L, Silverberg S,

- Hattori T. Mitotic activity and apoptosis in endocervical glandular lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21(2):125-33.
32. Jaworski RC, Pacey NF, Greenberg ML, Osborn RA. The histologic diagnosis of adenocarcinoma *in situ* and related lesions of the cervix uteri. *Adenocarcinoma in situ*. *Cancer* 1988;61(6):1171-81.
  33. Schlesinger C, Silverberg SG. Endocervical adenocarcinoma *in situ* of tubal type and its relation to atypical tubal metaplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18(1):1-4.
  34. Zaino RJ. Symposium part I: adenocarcinoma *in situ*, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21(4):314-26.
  35. Andersen ES, Arffmann E. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: a clinico-pathologic study of 36 cases. *Gynecol Oncol* 1989;35(1):1-7.
  36. Bertrand M, Lickrish GM, Colgan TJ. The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma *in situ*: implications for treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(1):21-25.
  37. Noda K, Kimura K, Ikeda M, Teshima K. Studies on the histogenesis of cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1983;1(4):336-46.
  38. Ostör AG, Pagano R, Davoren RA, Fortune DW, Chanen W, Rome R. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1984;3(2):179-90.
  39. Shin CH, Schorge JO, Lee KR, Sheets EE. Conservative management of adenocarcinoma *in situ* of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000;79(1):6-10.
  40. Hopkins MP. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix—the margins must be clear. *Gynecol Oncol* 2000;79(1):4-5.
  41. Muntz HG, Bell DA, Lage JM, Goff BA, Feldman S, Rice LW. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1992;80(6):935-9.
  42. Witkiewicz A, Lee KR, Brodsky G, Cviko A, Brodsky J, Crum CP. Superficial (early) endocervical adenocarcinoma *in situ*: a study of 12 cases and comparison to conventional AIS. *Am J Surg Pathol* 2005;29(12):1609-14.



### Virus del papiloma humano. Una versión para todos

*Autor:* José de Jesús Curiel Valdés

*Tamaño:* 14 x 21 cm

*Páginas:* 80

*Editado por:* Elsevier Masson Doyma México, S. A.

*País:* México

*Edición:* primera, 2006.

El VPH es el principal virus oncogénico para nuestra especie, según la OMS ocurren cerca de 500 mil muertes por cáncer del cuello uterino y otros sitios, relacionados con este virus (6% de todos los cánceres, ¡uno de cada 20 casos!). En México mueren cerca de 4,000 mujeres al año por cáncer cervicouterino relacionado con la infección de este virus (la segunda causa de muerte por cáncer en mexicanas). El propósito de esta publicación es informar de la manera más amplia y sencilla posible sobre el VPH.