

11201

U. N. A. M.

31
2ef.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

I. S. S. S.T. E.

"MORFOLOGIA DEL EPITELIO ESCAMOSO MARGINAL
A LESIONES INTRAEPITELIALES Y CARCINOMA DEL CERVIX"

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA :

DRA. PATRICIA DEL ROSARIO SILVA CARRANZA.

259151

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN :

ANATOMIA PATOLOGICA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1998



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JERONIMO SIERRA GUERRERO.

[Handwritten signature]
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

[Handwritten signature]
DR. LUIS CISNEROS BOTÉLO.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE :
ANATOMIA PATOLOGICA



[Handwritten signature]
DRA. LUZ MA. DE LA SANCHA MONDRAGON.

JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA



"MORFOLOGIA DEL EPITELIO ESCAMOSO MARGINAL
A LESIONES INTRAEPITELIALES Y CARCINOMA DEL CERVIX".

AUTOR :

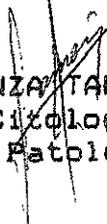

DRA PATRICIA DEL ROBARIO SILVA CARRANZA.

AV. UNIVERSIDAD No.1321 COL. FLORIDA
DELEGACION ALVARO OBREGON
MEXICO, D.F.
TEL. 6-61-37-40

ASESORES DE INVESTIGACION:



DR. FERNANDO DE LA TORRE RENDON.
Seccion de Patologia Quirúrgica
Servicio de Patología

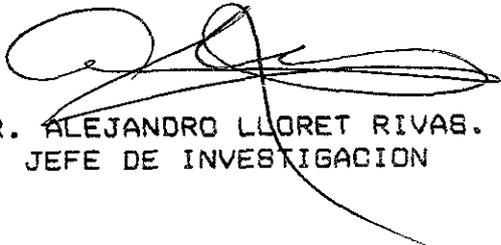


DRA. ESPERANZA TAMARIZ HERRERA.
Seccion de Citología
Servicio de Patología

VOCAL DE INVESTIGACION :



DR. FERNANDO DE LA TORRE RENDON.



DR. ALEJANDRO LLORET RIVAS.
JEFE DE INVESTIGACION



DR. ENRIQUE MONTEIL TAMAYO.
JEFE DE CAPACITACION
Y DESARROLLO

R E S U M E N

Son pocos los estudios que se han presentado o reportado en la literatura médica sobre las alteraciones marginales a las lesiones escamosas intraepiteliales.

El objetivo de este estudio es describir las alteraciones histológicas en el epitelio que circunda a las lesiones intraepiteliales escamosas, lo que probablemente permitiría sospechar cuales son las imágenes que mas frecuentemente pudieran estar asociadas con infección por VPH y que no llenan los requisitos para considerarse como displasia, neoplasia intraepitelial o lesión intraepitelial obvia y que se han considerado como atipia o alteraciones limítrofes, o bien, como atipia de significado imprecisable (ASCUS).

Nosotros elegimos al azar 57 casos correspondientes a 57 productos de conización, mismos que se obtuvieron del archivo quirúrgico del Servicio de Patología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos".

En el formato de captura de dichos casos se consideraron la edad de las pacientes y su diagnóstico inicial, siendo reclasificadas y agrupadas en tres tipos de lesiones, Bajo grado, Bajo-Alto grado y Alto grado, y lo más importante se evaluaron las alteraciones en el epitelio marginal de las lesiones.

En nuestro estudio las lesiones de Bajo grado fueron las que predominaron y el rango de edad que prevaleció fué de 31 a 40 años.

Respecto a los cambios perilesionales fué interesante conocer un 98.4% de las lesiones presentaron cambios en la periferia.

Con esto esperamos sentar bases morfológicas que sirvan de parámetro para sospechar, y buscar intencionadamente en las biopsias cervicales lesiones escamosas intraepiteliales.

ANTECEDENTES :

Uno de los avances más importantes en el tratamiento de las neoplasias ha sido conocer que los Carcinomas Cervicales se originan de las lesiones precursoras. La mayor parte de los carcinomas cervicales son el estadio final de una continuidad de alteraciones progresivamente más atípicas, en las que un estadio da lugar al siguiente de manera imperceptible (1).

La presencia de alteraciones atípicas se han reportado aproximadamente entre un 1.2 a 3.2% de todas las citologías cervicales.(2)

Independientemente de la clasificación utilizada, las lesiones escamosas intraepiteliales se inician casi siempre en la unión escamo-cilíndrica, es decir, en la zona de transformación. El NIC I puede progresar al siguiente grado superior en un término aproximado de 10 años, y lo mismo sucede para pasar al grado siguiente.

El sistema de clasificación de Bethesda (6) agrupa a las lesiones intraepiteliales en dos grupos, bajo grado y alto grado. Las lesiones intraepiteliales de alto grado comprenden: NIC II, NIC III, condiloma atípico, displasia moderada, displasia severa y carcinoma In Situ.

Las lesiones intraepiteliales de bajo grado, representan a su vez, al NIC I, condiloma ordinario y displasia mínima.

Algunos investigadores han encontrado un alto porcentaje de incidencia de neoplasias en pacientes con células escamosas atípicas no concluyentes de displasia en las biopsias.(4)

Actualmente se sugiere que las atipias inflamatorias constituyen una etapa temprana precursora de la neoplasia intraepitelial (5).

En las últimas décadas se ha subrayado la importancia etiológica de un agente oncogénico transmitido de varón a mujer a una edad temprana. Las últimas investigaciones apuntan hacia el virus del papiloma humano (VPH) como importante factor en la oncogénesis cervical (7).

En ocasiones la toma de muestras histopatológicas puede ser limitada por defecto de muestreo o mala técnica en su obtención. En estos casos no se tendrá la certidumbre de la verdadera naturaleza de la lesión, de ahí que sería importante encontrar datos adicionales sospechosos en el tejido que por efecto de muestreo no incluya la lesión a estudiar. Estos datos se podrían investigar estudiando el tejido perilesional, obteniendo pistas morfológicas que permitan sospechar que existe una lesión oculta. Obviamente esto repercutiría en una mejora en el diagnóstico de las lesiones premalignas.

En el Servicio de Patología de éste Hospital, en muchas ocasiones recibimos muestras histopatológicas en las que las alteraciones histológicas del epitelio escamoso no son lo suficientemente concluyentes para confirmar un diagnóstico de lesión premaligna o condiloma. A estos cambios leves les hemos denominado "lesión limítrofe" o alteraciones "sugestivas pero no concluyentes de infección por VPH". Esta dificultad para confirmar el diagnóstico en algunos casos ha sido confirmado por otros.

Dado que en estos casos no se tiene certeza de la naturaleza de la lesión, el conocer datos adicionales del tejido perilesional o marginal nos facilitaría detectar casos que de otra forma habrán pasado inadvertidos. Todo esto repercutiría positivamente en la calidad diagnóstica de nuestro Servicio, y del propio Instituto, ayudando así a mejorar la calidad del diagnóstico morfológico.

Por otro lado, hasta el momento no se ha realizado algún trabajo en el que se describa datos morfológicos microscópicos del tejido perilesional por lo que los resultados mencionados en este estudio son originales.

Basados en experiencia previa las alteraciones morfológicas microscópicas que se consideró podrían encontrarse en este estudio fueron las siguientes:

- a) Queratosis.
- b) Hiperplasia de células basales sin atípias.
- c) Metaplasia escamosa madura con atípias mínimas.
- d) Metaplasia escamosa inmadura con atípias mínimas.
- e) Halos perinucleares con atípias mínimas.
- f) Atípias endocervicales.
- g) Otros.

El objetivo general del estudio es mejorar la calidad diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de casos de lesión premaligna del cérvix, y consecuentemente incidir en las cifras de mortalidad por cáncer cervicouterino de nuestra población.

MATERIAL Y METODOS :

El abordaje se realizó en una sola vertiente: Se efectuó un estudio de revisión de casos (retrospectivo, transversal y descriptivo), donde los casos fueron las laminillas de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado.

Todas las laminillas fueron revisadas nuevamente para su reclasificación de acuerdo a criterios uniformes y ya conocidos de diagnóstico y fueron revisados por lo menos por dos de los autores.

Los casos en los que después de reclasificarse histológicamente no llenaron los requisitos anteriores y se consideró que la lesión principal era de tipo limítrofe o de significado indeterminado, fueron excluidos.

Además de clasificar cualitativamente la alteración, se estableció su situación topografica en relación con el extremo inferior o caudal (ectocervical) a la lesión principal o al extremo superior o cefálico (endocervical). De igual manera se estableció si el epitelio afectado era de tipo ectocervical, metaplásico inmaduro, metaplásico maduro o endocervical.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

RESULTADOS :

Se estudiaron un total de 57 conos, pertenecientes a 57 pacientes con un promedio de edad de 36.02 años (rango 13-64 años). Del total de pacientes un 19% (11 pacientes) correspondieron a lesiones de alto grado, un 14% (8 pacientes) presentaron lesiones de alto y bajo grado, mientras que 67% (38 pacientes) correspondieron a lesiones de bajo grado (grafica 1).

En la distribución por edad, del total de casos estudiados, el grupo que predominó fué el de 31-41 años, con un total de 26 pacientes (gráfica 2).

Este mismo grupo de edad fué el que prevaleció por separado en cada uno de los tres grupos de lesiones estudiadas (alto, bajo y alto, y alto grado) (grafica 3).

Respecto al tipo de cambios encontrados en la periferia de las lesiones, los halos perinucleares con atipia mínima, en el grupo de pacientes con lesiones de bajo-alto grado fué del 100% y en los grupos de bajo y alto grado fué de un 81% (31 de 38 y 9 de 11 casos respectivamente).

Tomando en cuenta a los tres grupos en conjunto, la presencia de halos perinucleares con atipia mínima, fué de un 81% (46 de 57 casos), la queratosis se encontró en un 3.5% (2 casos), la hiperplasia de células basales fué de un 47% (27 casos), la metaplasia escamosa madura con atipia fué de 10.5% (6 casos), la metaplasia escamosa inmadura fué de un 12% (7 casos) y la atipia endocervical fué de 21% (12 casos) (tabla 2).

En la gran mayoría de los casos (73%) se encontraron hasta dos o más cambios en la periferia de las lesiones, mientras que en el 26% solo se apreció un cambio marginal, y únicamente en dos casos (3.5%) no se presentaron cambios marginales, estos pertenecieron al grupo de alto grado y otro al de bajo grado (tabla 1)

La combinación de alteraciones que predominó en los 40 casos en los que se detectó en una misma lesión dos o más cambios fué : Halos perinucleares con atipia mínima e hiperplasia de células basales (con un total de 22 casos) (tabla 3).

Los halos perinucleares con atipia mínima, y la atipia endocervical se presentó en un total de 10 casos (17.5%), y por último la combinación de halos perinucleares con atipia mínima, metaplasia escamosa inmadura con atipia, e hiperplasia de células basales se presentó en un total de 4 casos (7%) (tabla 4).

COMENTARIO

En el presente estudio el promedio de edad de las pacientes que presentaron lesiones escamosas intraepiteliales fué de 36 años aproximadamente, edad que ha sido documentada en diversos estudios (8) es decir, existe un amplio rango de edad que va de 15 a 70 años con una media de 40 años, encontrándose en estas publicaciones una relación directa entre el grado de malignidad de la lesión con la edad del paciente, en nuestro estudio, existió esta misma relación, es decir las lesiones de alto grado predominaron en forma relativa en los grupos de edad mayores de 40 años.

De los tres grupos estudiados de lesiones, las lesiones de bajo grado fueron las que más predominaron, probablemente relacionado con el implemento de medidas de detección oportuna de carcinoma cervicouterino. es decir, existe hoy en día tendencia a detectar lesiones de bajo grado en los productos de conización de cervix, mismas que están indicadas por el antecedente de una citología sugestiva de lesión escamosa intraepitelial.

Las alteraciones histológicas marginales a la lesión intraepitelial que más predominaron fueron: La presencia de halos perinucleares, la hiperplasia de células basales y la presencia de atipia endocervical. La presencia de halos perinucleares en el contexto de otras lesiones suele ser un hallazgo inespecifico, sin embargo pudiera estar relacionado a alteraciones infecto-inflamatorias tal como sucede con el Condiloma, donde suele observarse esta alteración (7).

Ante esta situación y ante el antecedente de haber documentado en mayor número de ocasiones ésta alteración, además de estar plenamente identificada la responsabilidad del VPH en la génesis de muchas formas de carcinoma de cérvix (10) sugerimos que la presencia de halos perinucleares con atipia mínima pudiera constituirse como un hallazgo marginal muy sugestivo de lesión de bajo grado e infección por VPH; tendiendo a predominar en lesiones de bajo grado de malignidad, tendencia plenamente identificada en este estudio.

La hiperplasia de células basales y la atipia endocervical fueron los otros hallazgos marginales a la lesión que mas predominaron; en relación a la hiperplasia de células basales, esta pudiera relacionarse del mismo modo a alteraciones inflamatorias o a alteraciones mínimas por infección por VPH. Bien pudiera corresponder dentro de la clasificación de Bethesda (9) al grupo de "Células atípicas de significado indeterminado".

Una segunda etapa del trabajo deberá considerar aplicar técnicas de biología molecular (hibridación in situ) a estas alteraciones marginales así como su búsqueda en especímenes de histerectomía por otras alteraciones ginecológicas no relacionadas con displasia o carcinoma en cérvix.

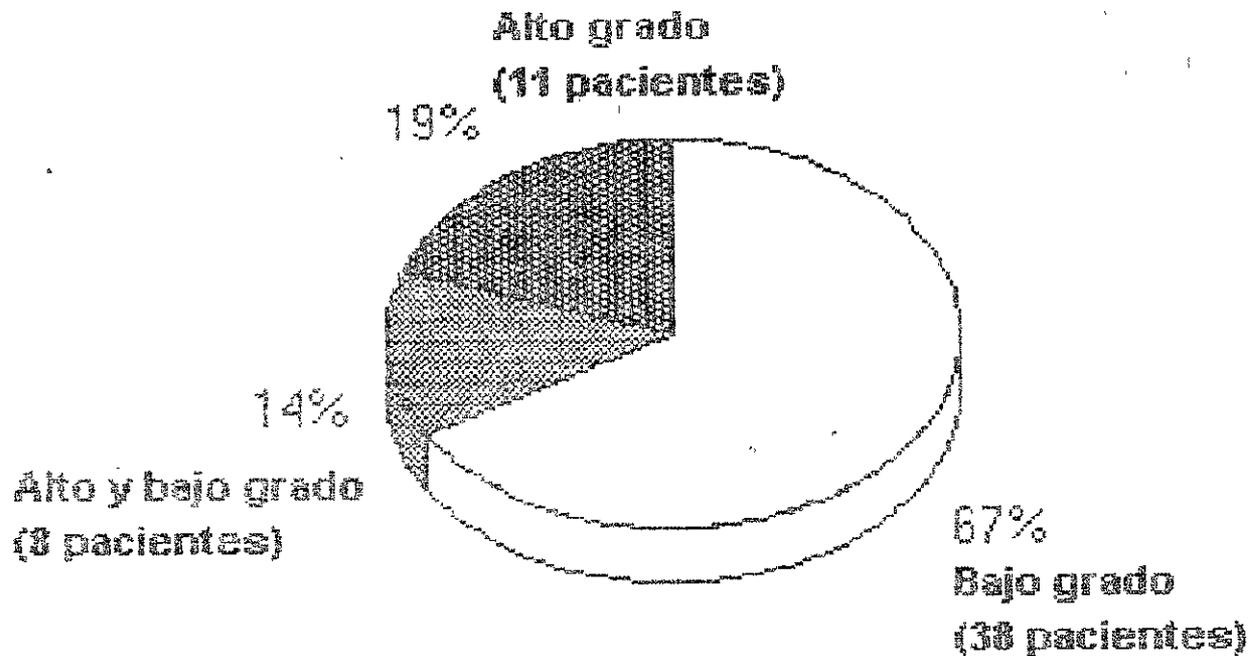
C O N C L U S I O N E S

- 1.- La presencia de cambios marginales a las lesiones es un hallazgo predominante en las neoplasias cervicales intraepiteliales.
- 2.- La mayoría de las lesiones presentaron dos o más cambios en la periferia, el grupo de bajo-alto grado fué la lesión que mas presentó este tipo de cambios.
- 3.- La ausencia de cambios en la periferia de las lesiones es raro, solo dos casos tuvieron ausencia de cambios y prácticamente ningún caso en el grupo de bajo-alto grado.
- 4.- Los halos perinucleares y la hiperplasia basal fueron los hallazgos perilesionales mas frecuentemente encontrados en los tres grupos estudiados.
- 5.- La queratosis fué la alteración marginal menos frecuente encontrada en los tres grupos de lesiones, sólo se encontró en las lesiones de bajo grado.
- 6.- En este estudio de lesiones cervicales intraepiteliales el grupo de lesión que más predominó fué el de bajo grado.
- 7.- El grupo de edad más afectado independientemente del tipo de lesión fué de 30-40 años.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Storey, A; et al: Comparison of the in vitro transforming activities of HPV types. *EMBO J.* 6: 1850, 1988.
- 2.- Nyirjesy I: Atypical or suspicious cervical smears: An aggressive diagnostic approach. *JAMA* 222:691, 1972.
- 3.- Campion MJ, McCance DJ, Cuzick J, Singer A: Progressive potential of mild cervical atypia: Prospective, cytological, colposcopic, and biological study. *Lancet* 2: 237-241, 1986.
- 4.- Gissmann L. Papilloma viruses and their association with cancer. *Cancer Surv* 3:161-81, 1984.
- 5.- Boshart M, Hissman L, Ikenberg H, Kleinheinz A, A new type of papilloma virus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines from cervical cancer. *EMBO J*; 3: 1151-7, 1984.
- 6.- Koss LG : The New Bethesda System for reporting results of smears of the Uterine Cervix. *J Natl Cancer Inst* 82:988-991,1990.
- 7.- Burk R.D., Kadish A.S. Human papillomavirus infection of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 5: 982-989, 1986.
- 8.- Nelson JH, Jr. Hall JE: Detection, diagnostic evaluation, and treatment of dysplasia and early carcinoma of the cervix. *Cancer* 22: 1096, 1968.
- 9.- The Bethesda System Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. *Acta Cytologica.* 2: 115-124, 1993.
- 10.- Cechini S, "Nonclassic" Cytologic signs of cervical condyloma. *Acta Cytologica.* 6: 781-784, 1990.

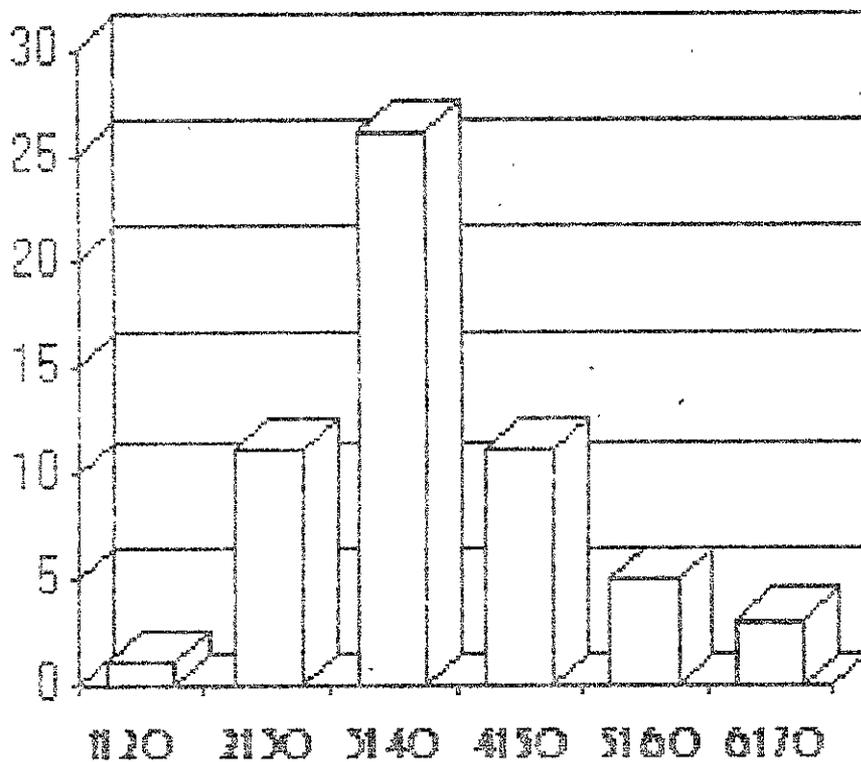
DISTRIBUCION DE PACIENTES DE ACUERDO AL GRADO DE LESION



Gráfica 1.

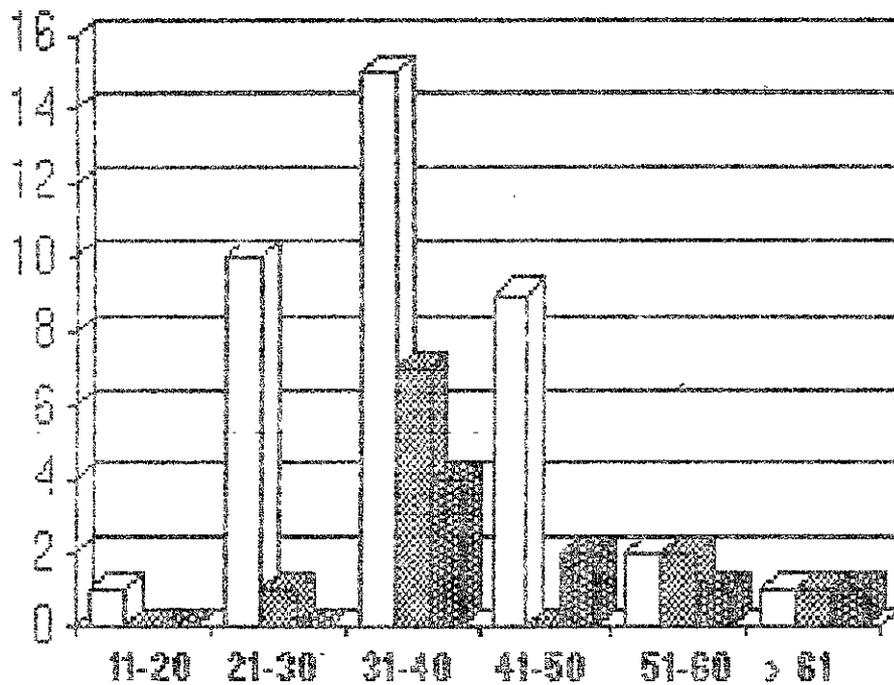
GRUPO TOTAL POR EDAD

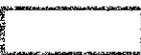
NUM. DE PACIENTES



GRUPO DE EDAD

GRUPOS DE EDAD DE ACUERDO AL TIPO DE LESION



BAJO  ALTO  ALTO Y BAJO 

GRAFICA 3

CAMBIOS MARGINALES DE ACUERDO AL GRADO DE LESION

Y EDAD DE LAS PACIENTES

EDAD DE LAS PACIENTES	GRUPO CON CAMBIOS MARGINALES TOTAL	LESIONES DE ALTO GRADO CON CAMBIOS MARGINALES	LESIONES DE BAJO GRADO CON CAMBIOS MARGINALES	LESIONES DE BAJO-ALTO GRADO CON CAMBIOS MARGINALES
11-20	1 / 1	0 / 0	1 / 1	0 / 0
21-30	11 / 10	1 / 1	10 / 9	0 / 0
31-40	26 / 25	7 / 6	15 / 15	4 / 4
41-50	11 / 11	0 / 0	9 / 9	2 / 2
51-60	5 / 5	2 / 2	2 / 2	1 / 1
MAS DE 60	3 / 3	1 / 1	1 / 1	1 / 1
TOTAL	57 / 55	11 / 10	38 / 37	8 / 8

TABLA 1

**RELACION DE LOS CAMBIOS OBSERVADOS EN LA
PERIFERIA DE LAS LESIONES DE ALTO Y BAJO GRADO**

GRADO DE LA LESION	QUERATOSIS	HIPERPLASIA DE CELULAS BASALES	METAPLASIA ESCAMOSA MADURA CON ATIPIA	METAPLASIA ESCAMOSA INMADURA CON ATIPIA	ATIPIA ENDOCERVICAL	HALOS PERINUCLEARES CON ATIPIA MINIMA	2 o MAS CAMBIOS EN LA PERIFERIA LESION	SIN CAMBIOS EN LA PERIFERIA DE LA LESION
BAJO	2	18	5	4	6	31	23	1
ALTO	0	5	1	1	4	7	9	1
BAJO Y ALTO	0	4	0	2	2	8	8	0
TOTAL	2	27	6	7	12	46	48	2

TABLA 2

COMBINACIONES DE CAMBIOS MARGINALES

QUE MAS PREDOMINARON

	BAJO GRADO	BAJO - ALTO GRADO	ALTO GRADO
	CASOS	CASOS	CASOS
HALOS PERINUCLEARES CON ATIPIA MINIMA E HIPERPLASIA DE CELULAS BASALES	15	4	3
HALOS PERINUCLEARES CON ATIPIA MINIMA Y ATIPIA ENDOCERVICAL	5	3	2
HALOS PERINUCLEARES CON ATIPIA MINIMA Y METAPLASIA ESCAMOSA INMADURA CON ATIPIA E HIPERPLASIA DE CELULAS BASALES	2	0	2
HALOS PERINUCLEARES CON ATIPIA MINIMA Y METAPLASIA ESCAMOSA MADURA CON ATIPIA Y ATIPIA ENDOCERVICAL	0	0	2
HALOS PERINUCLEARES CON ATIPIA MINIMA Y QUERATOSIS	1	1	0

TABLA 3

FORMATO DE REGISTRO :

- 1.- Registro de estudio.
- 2.- Registro de Quirúrgico.
- 3.- Año.
- 4.- Nombre.
- 5.- Número de Expediente.
- 6.- Edad.
- 7.- Diagnóstico Inicial.
 - a) Cervicitis.
 - b) Lesión Intraepitelial de bajo grado.
 - c) Lesión Intraepitelial de alto grado.
 - d) Carcinoma microinvasor o invasor.
 - d.1) Carcinoma epidermoide.
 - d.2) Carcinoma adenoescamoso.
 - d.3) Carcinoma de células pequeñas.
 - d.4) Adenocarcinoma
- 8.- Diagnóstico de reclasificación.
 - a) Cervicitis.
 - a.1) Límitrofe.
 - b) Bajo grado.
 - c) Alto grado.
 - d) Carcinoma microinvasor o invasor.
 - d.1) Carcinoma epidermoide.
 - d.2) Carcinoma adenoescamoso.
 - d.3) Carcinoma de células pequeñas.
 - d.4) Adenocarcinoma.
- 9.- Alteraciones del epitelio marginal.
- 10.- Grupo de alteración marginal.