



11201

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSTGRADO "CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE" I. S. S. S. T. E.

FRECUENCIA DEL CARCINOMA IN SITU E INVASOR DE CERVIX Y SU ASOCIACION HISTOLOGICA CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, EN UN ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 5 AÑOS (1988-1992), EN EL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA PRESENTA:

DR. RAFAEL SERVANDO ANDRADE CRUZ.

ASESORES:

DR. RODOLFO SANCHEZ CISNEROS DRA. MARIA ANTONIETA GONZALEZ COSIO.



ISSSTE

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F., FEBRERO DE 1996.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central





UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

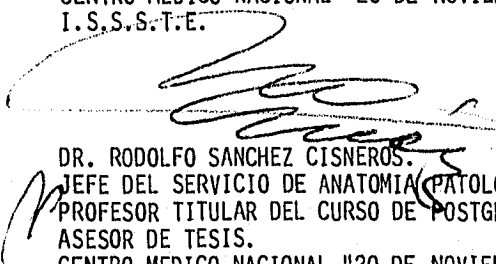
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


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

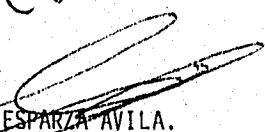
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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


DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ.
COORDINACION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".
I.S.S.S.T.E.


DRA. AURA ERAZO VALLE.
JEFE DE OFICINA DE INVESTIGACION Y DIVULGACION.
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".
I.S.S.S.T.E.

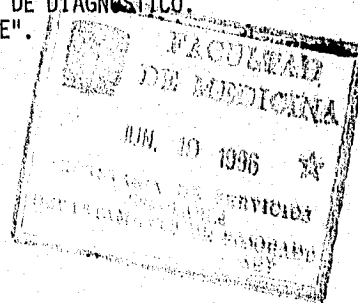

DR. RODOLFO SANCHEZ CISNEROS.
JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO.
ASESOR DE TESIS.
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".
I.S.S.S.T.E.


DRA. MARIA ANTONIETA GONZALEZ COSIO.
MEDICO ANATOMOPATOLOGO DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA.
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".
I.S.S.S.T.E.


DR. ARNOLDO RAUL ESPARZA AVILA.
COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE AUXILIARES DE DIAGNOSTICO.
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".
I.S.S.S.T.E.



**LIBRERIA
DE ENSEÑANZA**



A MI MADRE Y A MI PADRE, GRACIAS POR
SEGUIRME APOYANDO DESDE DONDE SE - -
ENCUENTREN.

A MI ESPOSA LEO, POR SU PACIENCIA, AMOR Y
CONFIANZA.

A MIS HIJOS: RAFAEL, IRVING E IRAIS VANESSA,
POR QUIENES SEGUIRE SUPERANDOME.

A MIS HERMANOS: GELACIO, SUSANA, MAGDALENA,
AURELIA Y ARCELIA, QUE HAN SIDO UN EJEMPLO
DE SUPERACION.

A LA FAMILIA MANCERA ANDRADE CON ESPECIAL
AGRADECIMIENTO POR SU APOYO.

INDICE

	PAGINA
RESUMEN	3
PERSPECTIVAS HISTORICAS	4
INTRODUCCION	5
ANATOMIA DE UTERO Y CERVIX	12
HISTOLOGIA DE CERVIX	16
EPIDEMIOLOGIA	19
MATERIAL Y METODO	23
RESULTADOS	24
DISCUSION	38
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFIA	44

RESUMEN

En el presente estudio retrospectivo, se revisaron los diagnósticos de 46,254 biopsias y piezas quirúrgicas recibidas en un periodo comprendido de 1988 a 1992, en el departamento de Anatomía Patológica (sección de Patología quirúrgica), del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.

Se encontraron en total 1346 casos de carcinoma cervicouterino.

Se llevó a cabo una revisión de estos diagnósticos para ratificar o rectificar el tipo de carcinoma y su asociación con el virus del papiloma humano (VPH).

De esta forma se obtuvieron datos estadísticos de la presencia del virus del papiloma humano en el carcinoma escamoso de cérvix en este Centro Médico Nacional.

En este estudio encontramos una alta frecuencia del virus (45%) del total de las muestras revaloradas en comparación del 23% diagnosticado previamente a este estudio.

También demostramos la alta frecuencia por métodos indirectos de la presencia del virus del papiloma humano en los carcinomas escamosos invasores, predominantemente en el bien diferenciado y moderadamente diferenciado (36%)

PERSPECTIVAS HISTORICAS

En 1933 Hurst (1) demostró por primera vez el papilo -
ma en la piel de un conejo salvaje y posteriormente Rous-
y Kid en 1935 documentaron sus sospechas de que la lesión
papilomatosa en estos conejos, eran inducidas por virus.

Dun Ogilvie en 1935 (2), mediante el microscopio ---
electrónico demostró la presencia de partículas virales--
en el núcleo de las células epiteliales, en las lesiones-
condilomatosas.

En 1949 Ayre (3) fué el primero en describir los - --
cambios citológicos e histológicos en el cérvix uterino y
nombró a estos cambios como " COMPLEJO DE CELULAS - - -
CANCEROSAS ".

INTRODUCCION

El cáncer cervicouterino y las lesiones afines que le anteceden, forman un espectro continuo que a la luz de los conocimientos actuales que se inicia con una lesión ocasionada por una infección por el virus del papiloma humano (VPH) denominada condiloma. Cuando se suma a otros factores y cofactores como tabaquismo, algunos microorganismos, deficiencias nutritivas, retinoides, antioxidantes, así como la disminución de la vigilancia inmunológica, al actuar sinérgicamente podrían en un tiempo impredecible evolucionar hasta la enfermedad maligna, pasando por las lesiones llamadas intraepiteliales.

Las lesiones precursoras al carcinoma cervicouterino fueron llamadas originalmente displasia ligera, moderada, intensa o grave, y carcinoma in situ. En 1967, Richard (7) acuñó el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 1, 2, 3. Las dos primeras corresponden a la displasia ligera y moderada, en tanto que el NIC 3 abarca a la displasia intensa y al carcinoma in situ.

En 1976 de manera simultánea e independiente, Meisels y Fortin (5), Purola y Savia (5) en Helsinki, demostraron que la entidad hasta aquel entonces conocida como NIC 1, en realidad correspondía a una infección por virus del papiloma humano.

Recientemente se ha cambiado la terminología por lesión escamosa intraepitelial cervical (L.E.I.), en donde se reconocen únicamente dos grados: Bajo y alto grado Bethesda 1988 (23). El bajo grado abarca la lesión condilo-

matosa o infección viral inicial con o sin NIC 1. El alto grado es prácticamente sinónimo de NIC 2 y NIC 3.

Aunque en principio el sistema de clasificación de Bethesda fué diseñada para uso citológico y únicamente para las lesiones cervicales, ha sido objeto de numerosas críticas. Sin embargo ha ido sentando sus bases y hoy en día existe el consenso casi universal de utilizar esta clasificación no solo en citología, sino en histopatología de cérvix.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CANCER:

Los virus del papiloma se encuentran ampliamente distribuidos en los vertebrados del reino animal. Los hay en humanos, perros, ovejas, ganado y monos, así como en otras especies como aves y peces.

Hasta la fecha no existe un sistema in vitro para cultivo y propagación del virus, por lo que los modelos experimentales para su caracterización bioquímica y serológica ha sido restringida y solo posible en los laboratorios en donde se dispone de cantidad suficiente de virus proveniente directa y naturalmente de las lesiones.

Gracias a la introducción de la tecnología del DNA recombinante, los genomas virales fueron clonados molecularmente y a partir de entonces, se ha podido identificar algunas de las funciones del gen mediante genética reversa.

Los virus del papiloma humano descubiertos suman ya cerca de 70 tipos, los hay unos que son mucosotrópicos y otros cutaneotrópicos. Hasta la fecha no se conocen los factores que determinan el tropismo para uno u otro tejido (fenómenos inmunológicos, receptores celulares o activación intracelular).

En la actualidad se han demostrado 30 tipos de VPH - que se encuentran involucrados en las lesiones de mucosas.

La primera evidencia del vínculo entre los VPH de alto riesgo y el cancer cervical fué la frecuente detección del DNA del VPH en las células tumorales obtenidas por biopsias y analizadas por hibridación molecular.

El principio del carcinoma escamoso del cérvix se - refiere a que éste es un proceso continuo, en el cual la - lesión progresa desde un NIC a un carcinoma invasivo y la - lesión de NIC situado en la zona de transformación esta -- sujeto a progresar a carcinomas después de 10 a 15 años.

Estudios retrospectivos han demostrado esta teoría. - Peterson, 1956(8) y Kottmeir, 1953(8), fundamentaron que el 57 % de las mujeres con lesiones premalignas del cérvix, - sin tratamiento, progresarían a carcinoma invasivo después de 10 años. Kinlen y Springgs en 1978(7), reportaron que el 19 % de mujeres con carcinomas no invasivos y no tratados progresaron a carcinoma invasor en dos años. Por el -- contrario Richard y Barrón(7) postularon que no todas las lesiones de NIC progresarían a carcinoma.

Meisels y Fortin(4) reportaron los cambios morfoló-- gicos de las infecciones por virus del papiloma humano en los frotis y biopsias de cérvix y estos cambios estaban -- asociados a neoplasia intraepitelial cervical.

La característica de la lesión de infección por VPH - son los coilocitos en el epitelio escamoso. Los coilocitos fueron diagnosticados en el 70 % de los casos de neoplasia intraepitelial grado 1 y 2, y menos frecuentemente en el - NIC 3. Los casos con coilocitos fueron encontrados sin - - lesión verrucosa macroscópica.

Durante muchas generaciones el VPH fué considerado -- como un tumor benigno en el cuerpo humano. Fueron encontra dos diversos VPH en el tracto genital femenino incluyendo los tipos 6, 11, 16 y 18. Los tipos 6 y 11 se encuentran - en un 90 % de las lesiones condilomatosas, mientras que los tipos 16 y 18 se encuentran con más frecuencia en el NIC 3 y carcinomas invasores en un 60 %. Esto puso de manifiesto su asociación con cancer y fueron considerados como lesiones precancerosas.

Las técnicas modernas que incluye el Souther Blot, la hibridación in situ y más recientemente la técnica de reac ción en cadena de polimerasa (PCR), han proporcionado mas información para conocer el mecanismo de inducción o co - inducción del VPH en el carcinoma cervical.

El virus del papiloma humano pertenece al grupo de los papovavirus. Tiene una doble cadena de DNA. Este genoma - - tiene alrededor de 8,000 parejas de base. El genoma del -- VPH tiene tres secciones: La primer sección tiene la frac ción del virus primitivo (temprano), la segunda es la tardía o región de codificación estructural proteínica y la - - - tercera sección de intervención no codificada.

El ciclo de vida del VPH se lleva a cabo principalmente entre las células escamosas. El VPH 6, 11, 42, 43, 44, 54 y 55 están asociados con el condiloma y NIC 1 y el VPH 16, -- 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 63, se encuentran ---- asociados a NIC 2 y 3 (Bergeron, Devilliers, 1989).

La capa superficial del epitelio escamoso de las perso nas infectadas contienen partículas virales y al despren - - derse esta capa puede infectar a nuevas parejas sexuales y - comenzar un nuevo ciclo viral. Posterior al contacto sexual el VPH penetra la membrana e infecta las células basales y - parabasales, cuyas capas tienen actividad proliferativa e --

inician su ciclo de vida el cual requiere de la diferenciación del epitelio escamoso para su conclusión.

Los cambios morfológicos observados, debido a la duplicación de las partículas virales son los coilocitos. Después de la infección en la célula el virus puede entrar en una fase de reposo sin replicarse.

En las lesiones de bajo grado (VPH y NIC 1), los cambios morfológicos vistos en el microscópio de luz son los siguientes:

- a.- Agrandamiento del núcleo con la consecuente pérdida de la relación núcleo-citoplasma.
- b.- Rugosidades de la membrana nuclear.
- c.- hiper cromatismo nuclear.
- d.- Presencia de un halo claro perinuclear.

En las lesiones de alto grado se observa en una alta proporción células atípicas, con pleomorfismo y figuras de mitosis.

La histogénesis del carcinoma cervical ha sido un cuestionamiento que se ha tratado de resolver por conocedores de este carcinoma. El conocer la histogénesis puede ser de gran ayuda en la prevención y tratamiento de esta patología. De acuerdo a investigaciones realizadas se puede resumir lo siguiente:

- 1.- El carcinoma cervical se deriva de las células basales del epitelio escamoso y el 90 % se origina en la zona de transformación.
- 2.- El adenocarcinoma se deriva de las células de reserva del epitelio columnar endocervical.
- 3.- Todos los carcinomas escamosos que ocurren en el endocérvix se derivan de las células de reserva.

CARCINOMA MICROINVASOR DEL CERVIX

El concepto de carcinoma microinvasor fué introducido desde 1947 por Mestwerdt, quién lo definió como invasión de 5 mm de profundidad, medidos desde la membrana basal epitelial. Lo que se pretendía y se sigue pretendiendo, es la identificación de un grupo de pacientes en las que sea posible identificar y reproducir características que las separen del carcinoma invasor, con el objeto de que sean beneficiadas con un tratamiento menos agresivo y les proporcione una mejor calidad de vida.

Numerosos trabajos publicados sobre esta entidad, se ha reportado como carcinoma microinvasor o a veces como carcinoma invasor mínimo, a la invasión desde 1 a 5 mm, aunada a otros parámetros que no han sido uniformemente evaluados ni regularmente analizados, tales como: presencia ó ausencia de permeación vascular, patrón de crecimiento confluyente, volumen tumoral y márgenes del cono. Estas características, además de la profundidad de la invasión, se consideran de importancia porque se han relacionado con la frecuencia o ausencia de metástasis a ganglios pélvicos, recurrencia vaginal y hasta muerte de la paciente por tumor.

Una vez que el carcinoma de cérvix se hace invasor, aún microinvasor, la enfermedad progresará en el 100 % de los casos, si no se trata adecuadamente. El estadio microinvasor es solo un momento en el tiempo de progresión, de aquí la gran responsabilidad que existe en distinguir y clasificar a este grupo con toda precisión y poder ofrecer la posibilidad de una terapia menos agresiva.

Las controversias aparecidas en la literatura, acerca de si deben considerarse hasta 5 mm ó hasta 3 mm, la profundidad de la neoplasia para llamarlo microinvasor, se deben a que la posibilidad de metástasis a ganglios linfáticos aumenta cuando la profundidad rebasa los 3mm. Se han informado metástasis a ganglios desde 0.2 a 8.1 %.

Del concepto de volumen tumoral propuesto por Burghardt y Holzer en 1977, que consiste en calcular el volumen mediante la suma de todas las áreas de microinvasión, se concluye que lesiones de menos de 420 mm cúbicos raramente recurren. Desafortunadamente es un método que no se practica universalmente por diferentes razones: Se necesitan cortes muy bien orientados y de grosor muy regular para el cálculo, sin embargo es un método muy valioso.

El diagnóstico preciso de carcinoma microinvasor es complejo y requiere de una buena correlación entre el ginecólogo-oncólogo y el patólogo, para la sospecha de la entidad desde la biopsia.

ANATOMIA DE UTERO Y CERVIX

El útero está situado en la parte media de la excavación pélvica, entre la vejiga y el recto, tiene forma de cono truncado y aplanado de delante atrás, de base superior y vértice inferior.

El útero de la nulípara mide 7 cm de longitud por 4 cm de ancho en su cuerpo y 2 cm en su cuello, con un espesor promedio de 2.5 cm. En la multípara la longitud es de 8 cm por 5 cm de ancho y 3 cm de espesor. Tiene un peso de 40 a 50 gramos en la nulípara, llegando de 60 a 70 gramos en la multípara.

Su posición normal es en situación central con ligera anteflexión.

El útero está sostenido por seis ligamentos, constituidos por repliegues peritoneales, la cúpula vaginal y los músculos del peritoneo. Los ligamentos uterinos, pares y simétricos, son los ligamentos anchos, los redondos y uterosacros.

En el útero se considera una porción superior o cuerpo, otra inferior o cuello, unidos por el istmo.

El cuerpo posee dos caras, tres bordes y tres ángulos. La cara anteroinferior es lisa, ligeramente convexa y está cubierta en toda su extensión por el peritoneo que desciende hasta el istmo para reflejarse hacia la vejiga, formando el fondo de saco vesicouterino. La cara posterosuperior es lisa y más convexa que la anterior, se revestida por el peritoneo, que desciende más allá del istmo, hasta cubrir la parte superior de la pared posterior de la vagina, en una extensión de 2 a 3 cm, se refleja luego sobre la cara anterior del recto para constituir

el fondo de saco rectovaginal o fondo de saco de Douglas, se relaciona esta cara con la anterior del recto.

Los bordes laterales corresponden al borde interno de los ligamentos anchos y están en relación con la arteria uterina y los plexos venosos que la acompañan. El borde superior también llamado fondo uterino o base del útero, es recto en la nulípara y convexo en la multípara. Se halla cubierto por el peritoneo y en relación con las asas intestinales.

En el cuello se distinguen tres porciones, la supravaginal que esta en relación por delante con la vejiga, por intermedio de tejido celular laxo y por detrás se halla cubierto por el peritoneo y se pone en relación con el recto por intermedio del fondo de saco de Douglas. La porción vaginal, señala la inserción de la vagina en el cuello, que se hace en una extensión de medio centímetro. La porción intravaginal se llama hocico de tenca, tiene forma conica de vértice redondeado y presenta un orificio externo del cuello, que sirve de comunicación a la cavidad cervical. El hocico de tenca y su orificio varia según las mujeres. En la mujer virgen es conico, redondeado y de orificio circular. En la primípara se aplasta de delante atras, disminuye su consistencia y el orificio se alarga transversalmente. En la multípara el hocico de tenca se hace mas ancho, su consistencia disminuye mas y el orificio alcanza uno y medio centímetros; está limitado por dos labios en los que se observan varias desgarraduras, sobre todo laterales.

El hocico de tenca forma en la cúpula vaginal fondos de saco anterior, posterior y laterales, de estos el posterior es el más profundo y corresponde al fondo de saco de Douglas y al recto; el anterior, menos profundo, a la vejiga.

IRRIGACION

El útero recibe la uterina, rama de la hipogástrica - la cuál, al ascender por sus bordes, proporciona múltiples ramas a sus paredes. Al llegar al ángulo, emite la tubaria interna. La arteria uterina a nivel de su cayado, suministra ramas vesicouterinas.

También recibe sangre arterial de la ovárica, rama de la aorta, y de la arteria del ligamento redondo, rama de la epigástrica.

Las venas se originan en las capas del útero principalmente de la capa muscular, donde nacen de los senos - - uterinos. Son avalvulares, gruesos y numerosos; se dirigen hacia los bordes donde forman los plexos uterinos, de los cuales emanan abajo dos gruesas venas uterinas, satélites de la arteria, y arriba constituyen los plexos uteroovaricos o pampiniformes, de los cuales el izquierdo se vierte en la vena renal del mismo lado y el derecho en la vena -- cava inferior.

DRENAJE LINFÁTICO

Los linfáticos nacen de redes mucosas que se inician en lagunas que existen en el corion y redes musculares -- cuyos productos siguen direcciones longitudinales y transversas.

Los linfáticos superiores del cuerpo siguen el tra - yecto de las venas uteroovaricas y ascienden con ellos -- hasta el riñon. Después de recoger los linfáticos del --- ovario van a desembocar a los ganglios periaorticos y --- yuxtaaorticos. Los linfáticos anteriores nacen de los --- angulos uterinos, acompañan a los vasos del ligamento --- redondo y van a terminar en el grupo superointerno de los

ganglios inguinales superficiales. Los linfáticos laterales se originan en los bordes uterinos, siguen el trayecto del ligamento ancho y desembocan en los ganglios iliacos externos. Los linfáticos del cuello se dirigen en parte a las paredes laterales de la pelvis para desembocar en los ganglios iliacos internos; otros corren hacia la cara anterior del sacro, bordean el recto y terminan en los ganglios presacros y del promontorio.

INERVACION

El útero está inervado por ramas procedentes del plexo de Frankenhauser, en el cual se encuentra un ganglio grande situado a cada lado del cuello uterino y uno o dos más -- pequeños situados a los lados. Se hallan constituidos por neuronas multipolares, entre los cuales discurren nervios -- mielínicos y amielínicos.

El plexo de Frankenhauser, recibe ramos procedentes -- del plexo hipogástrico que a su vez se origina en el nervio presacro, el cual se prolonga hacia arriba, sobre los -- gruesos vasos abdominales, donde forma el plexo aórtico. -- Recibe también inervación del nervio erector o pélvico que -- nace por dos o tres raíces del cuarto y quinto nervios -- sacros.

El cuello uterino tiene igual cantidad de fibras nerviosas que el cuerpo, pero en el hocico de tenca se encuentran escasas fibras amielínicas.

FIG. No 1

IRRIGACION DEL CUERPO UTERINO

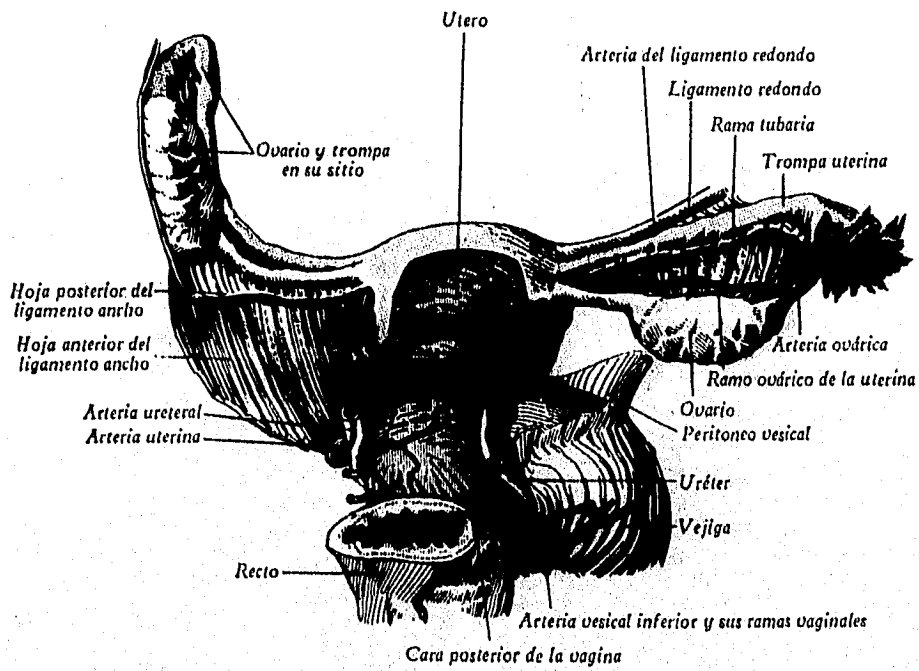


FIG. No 2

ESQUEMA DEL DRENAJE LINFÁTICO

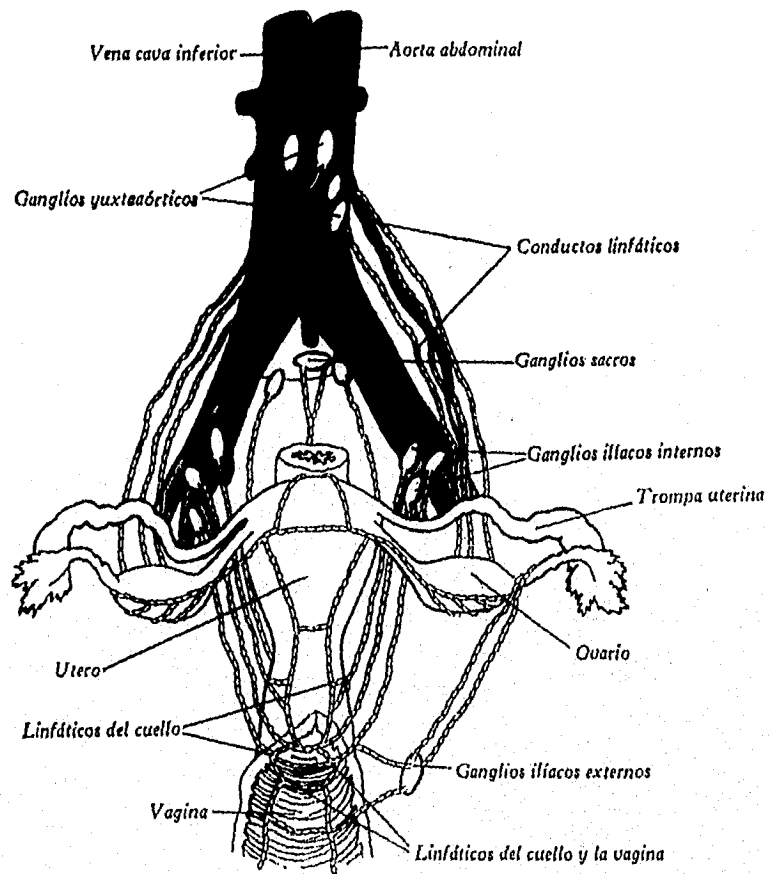


FIG. 305. ESQUEMA DE LOS LINFÁTICOS DE LOS ÓRGANOS GENITALES INTRAPELVIANOS.

HISTOLOGIA DEL CERVIX

El cérvix se divide en tres porciones: Una inferior - ò exocérnix; una porción superior ò endocérnix y una zona de transición ò transformación.

La mucosa endocervical está constituida por epitelio-columnar simple no estratificado, que reviste también las glándulas, que son prolongaciones ò invaginaciones del - - epitelio superficial y que forman engañosas estructuras -- tubulares.

Las células del epitelio endocervical columnar son -- principalmente secretoras de mucina, con núcleos basales y citoplasma que contiene mucinas ácidas y neutras que pueden ser teñidas con azul alciano y PAS. La secreción de glicoproteínas es merócrina y apócrina. Las mucinas ácidas predominan en comparación a las mucinas neutras. La composición de las mucinas ácidas tienen variación durante el ciclo -- menstrual; las sialomucinas son abundantes en el periodo - preovulatorio y disminuyen durante la fase secretora. Mientras que las sulfomucinas durante esta última fase se incrementan. La presencia de receptores estrogénicos nucleares - en las células endocervicales han sido demostradas por - -- técnicas de inmunocitoquímica.

Las mitosis generalmente no son encontradas en el epitelio glandular. Pueden ser observadas un número variable - de células columnares ciliadas en el endocérnix, la presencia de estas células se conoce como metaplasia tubaria por la semejanza con el epitelio de la trompa de falopio.

El epitelio endocervical también puede mostrar aisladas células con diferenciación neuroendócrina.

El exocervix esta cubierto por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, similar al epitelio vaginal. En el se reconocen 5 capas:

- 1.-CAPA DE CELULAS BASALES O GERMINAL, están dispuestas - en una sola capa, son de tamaño pequeño, ovoides, con escaso citoplasma, su núcleo es activo con una alta -- proporción núcleo-citoplasma y nucleolo prominente.
- 2.-CAPA DE CELULAS PARABASALES, comunmente tiene estra -- tificación de tres a siete hileras de células, en -- estas la cantidad de citoplasma aumenta conforme se -- van diferenciando y el núcleo disminuye, la relación - núcleo-citoplasma es de 1:2 ó 1:4, siendo el núcleo de aproximadamente 12 micras. La cromatina es finamente -- granular y el nucleolo puede ser aparente, hay ocasionales figuras de mitosis.
- 3.-CAPA DE CELULAS INTERMEDIAS, puede no ser completamente distinguible de la capa parabasal y superficial, se -- puede observar glucógeno intracelular el cual es PAS - positivo, con hematoxilina y eosina se observa cito -- plasma claro de aspecto vacuolado. El núcleo está localizado excentricamente y de tamaño pequeño con un - -- diámetro aproximado de 8 micras y es de forma vesicular. Durante el embarazo esta capa puede engrosarse y contener más glucógeno, debido a la acción hormonal.
- 4.-CAPA DE CORNIFICACION DENSA, variable y a veces no reconocible.
- 5.-CAPA SUPERFICIAL CORNIFICADA, representa la fase final de maduración, las células son poligonales con cito - -- plasma eosinófilo y núcleo picnótico.

La exacta localización de la zona de transformación es difícil de describir, debido a la influencia de ciertos factores como la administración de hormonales, pH vaginal - bajo, mujeres multigrávidas y embarazo.

En la perimenopausia o postmenopausia la unión escamocolumnar comunmente está localizada en las porciones muy superiores.

La zona de transición puede tener cuatro patrones histológicos de la unión escamocolumnar:

- 1.- El epitelio escamoso termina abruptamente en la unión escamocolumnar.
- 2.- El epitelio escamoso gradualmente se va adelgazando.
- 3.- El epitelio escamoso se observa discontinuo con el epitelio columnar.
- 4.- El epitelio columnar y escamoso está separado por una área que no tiene epitelio convergente.

Estas diferentes formas de presentación de la unión escamocolumnar, generalmente son el resultado de un epitelio afectado por muchos factores como lo son los procesos inflamatorios, hiperplasia de células de reserva, metaplasia o hiperplasia glandular.

EPIDEMIOLOGIA

El cancer cervicouterino es el segundo más frecuente en la mujer en todo el mundo. Su frecuencia anual estimada por la O.M.S. es de 460,000 casos.

En México, el cancer cervicouterino es un problema de salud pública ya que es el más frecuente en la mujer y porque nuestro país ocupa el primer lugar en mortalidad por esta enfermedad.

El carcinoma cervicouterino y las lesiones que le --
antecedentes son consideradas como enfermedades de transmi--
sión sexual en distintas etapas de evolución, por lo que
es aceptado en el mundo entero que su diagnóstico y trata-
miento oportunos han contribuido al abatimiento de la mor-
bimortalidad por esta enfermedad.

En las últimas dos décadas, desde que Hausen postuló
en 1964 que se debía considerar como posible etiología --
del cancer, al virus del papiloma humano, y por otra - --
parte en 1978 de manera simultánea e independiente, Meisels
y Fortin en Québec y Puroila y Savia en Helsinki, se ha --
demostrado que la entidad hasta ese entonces conocida como
displasia ligera ó NIC 1, no es más que una lesión provo-
cada por una infección del mencionado virus.

Las investigaciones básicas en biología molecular --
aparecieron en todo el mundo, demostrando en efecto que -
las lesiones iniciales se manifiestan por medio de un - -
condiloma sexualmente adquirido y que en mujeres suscepti-
bles puede evolucionar hasta carcinoma, si le suman otros

factores.

Si analizamos las estadísticas internacionales, nos podemos dar cuenta que México ocupa EL PRIMER LUGAR en mortalidad por cáncer cervicouterino, situación que no debiera ser aceptada debido a que es factible su prevención. (ver cuadro No 1).

En la república mexicana los estados con mayor mortalidad por cáncer cervicouterino son : Distrito Federal, -- Nuevo León, Jalisco, Veracruz, Puebla, Guerrero, Coahuila, Sinaloa, Yucatán y Oaxaca. (ver cuadro No 2).

CUADRO No 1CANCER DEL CERVIX UTERINOPAISES CON LA MORTALIDAD MAS ALTA DE 1986-1988

<u>LUGAR</u>	<u>PAIS</u>	<u>TASA (*)</u>
1o	MEXICO	14.7
2o	CHILE	13.2
3o	COSTA RICA	12.7
4o	PANAMA	10.1
5o	VENEZUELA	9.5
6o	POLONIA	8.1
7o	SINGAPUR	7.6
8o	HUNGRIA	7.3
9o	CUBA	6.7
10o	ECUADOR	6.4.

* Tasa ajustada por 100 mil

Fuente: World Health Statistics, 1987-1990.

CUADRO No 2CANCER DEL CERVIX UTERINOMORTALIDAD POR CANCER CERVICOUTERINOESTADOS UNIDOS MEXICANOS1993

<u>ESTADO (*)</u>	<u>CASOS (&)</u>	<u>%</u>
DISTRITO FEDERAL	3,711	33.6
NUEVO LEON	1,146	10.4
JALISCO	714	6.5
VERACRUZ	536	4.8
PUEBLA	511	4.6
GUERRERO	478	4.3
COAHUILA	377	3.4
SINALOA	362	3.3
YUCATAN	346	3.1
OAXACA	337	3.1

* Diez estados mas afectados.

& Total de casos 11,023

Fuente: Registro histopatológico de neoplasias en México/DGE/SSA.

MATERIAL Y METODO

En los informes anatomopatológicos archivados en el -
servicio de anatomía patológica del centro médico nacional
"20 de Noviembre" ISSSTE, se seleccionaron casos con diag-
nóstico de carcinoma cervicouterino de un total de 46,254-
biopsias y piezas quirúrgicas en un periodo comprendido de
1988 a 1992.

Se registraron los datos más importantes para el - -
estudio, y fueron los siguientes:

- a.- Nombre, edad, expediente y número de quirúrgico.
- b.- Diagnóstico clínico.
- c.- Diagnóstico anatomopatológico establecido.
- d.- Diagnóstico anatomopatológico rectificado o ratificado.

Con los datos obtenidos se realizaron gráficas y ta --
blas etáreas para valorar la frecuencia de asociación del -
virus del papiloma humano con el carcinoma cervicouterino.

RESULTADOS

En las 46,254 biopsias y piezas quirúrgicas recibidas de 1988 a 1992, se encontraron un total de 1346 carcinomas escamosos cervicouterinos, que corresponden al 2.9 %.

La edad más frecuente de carcinomas en general en este estudio fue más alta en el grupo de 40 a 49 años, con 376 casos (28%), seguido por el grupo de 50 a 59 años, en donde se encontraron 301 casos (22%). Los grupos de menor porcentaje de casos encontrados fueron los de 10 a 29 años con un total de 45 casos (3%) y el grupo de 70 y más años en el cual se encontró un total de 117 casos (9%). (Gráfica No 1 y 1-A). Tabla No 1

De los 1346 casos de carcinomas cervicouterino, 609 fueron positivos para la infección del virus del papiloma humano con porcentaje de 45%, y 737 casos fueron negativos para VPH con un porcentaje de 55%. (Gráfica No 2 y 2-A).

Tabla No 2

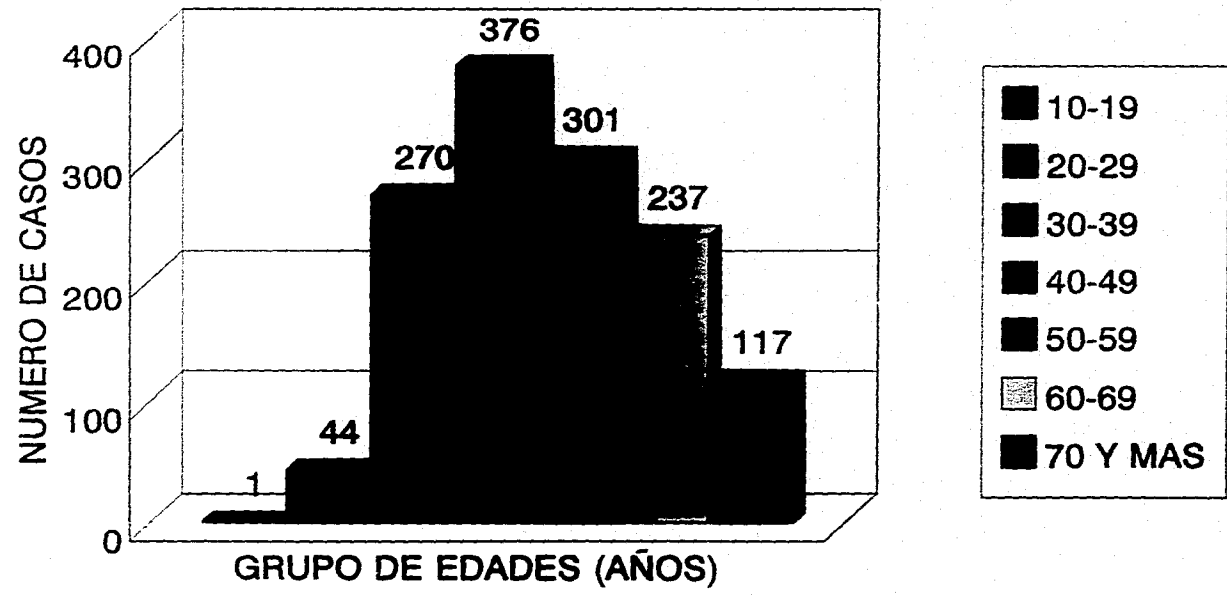
En los casos positivos para VPH 309 casos corresponden a carcinoma epidermoide in situ con porcentaje de 51 %, 70 casos para carcinoma epidermoide microinvasor (11%), 220 casos para carcinoma epidermoide invasor (36%), distribuidos de la siguiente manera: 120 casos positivos para el carcinoma epidermoide invasor bien diferenciado, 80 para

el moderadamente diferenciado y 20 casos para el carcinoma epidermoide poco diferenciado. Solamente se encontraron 10 casos positivos de adenocarcinomas con un porcentaje del 2%. (Gráfica No 3 y 3-A). Tabla No 3

De la cervicitis crónica se encontró en total 1276 y porcentaje de 95%. Y solamente el 5% (70 casos) no se encontró ese proceso (Gráfica No 5). Tabla No 5

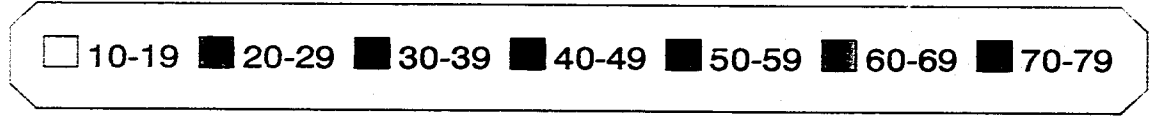
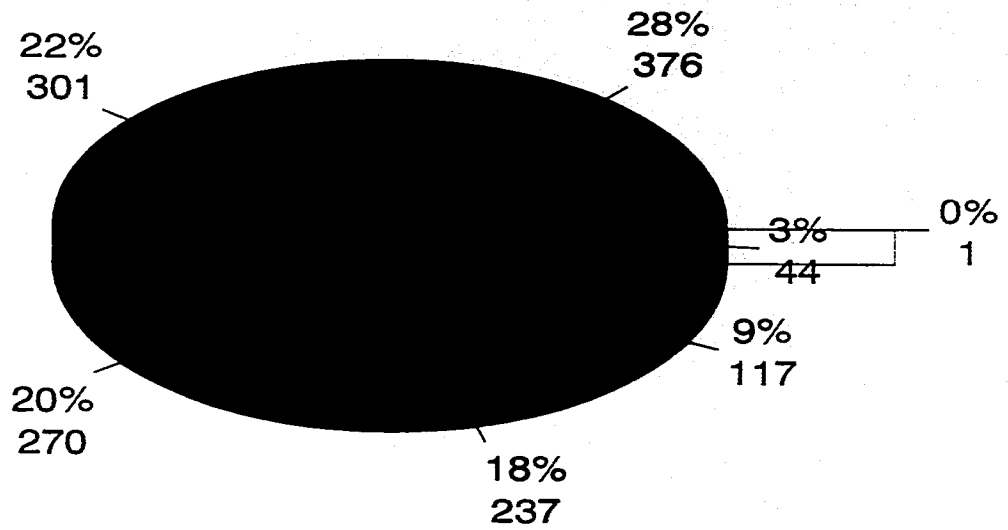
Se excluyeron 111 casos de este estudio y fueron distribuidos de la siguiente manera: En 54 (49%) el material no fué valorable para diagnóstico, 25 casos (23%) no fué posible evaluar la laminilla, en 18 casos (16%), solo se encontró displasia coliocítica y en 14 casos (13%) solo se encontró metaplasia escamosa. (Gráfica No 4).

DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD DE BIOPSIAS Y PIEZAS QUIRÚRGICAS CON DIAGNÓSTICO DE CA. CU.
SECCIÓN DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE



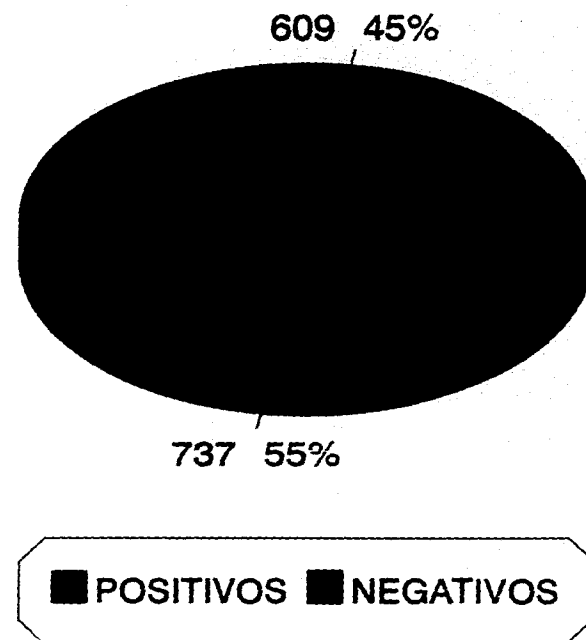
GRAFICA No. 1

DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD DE BIOPSIAS Y PIEZAS QUIRÚRGICAS CON DIAGNÓSTICO DE CA. CU.
SECCIÓN DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE



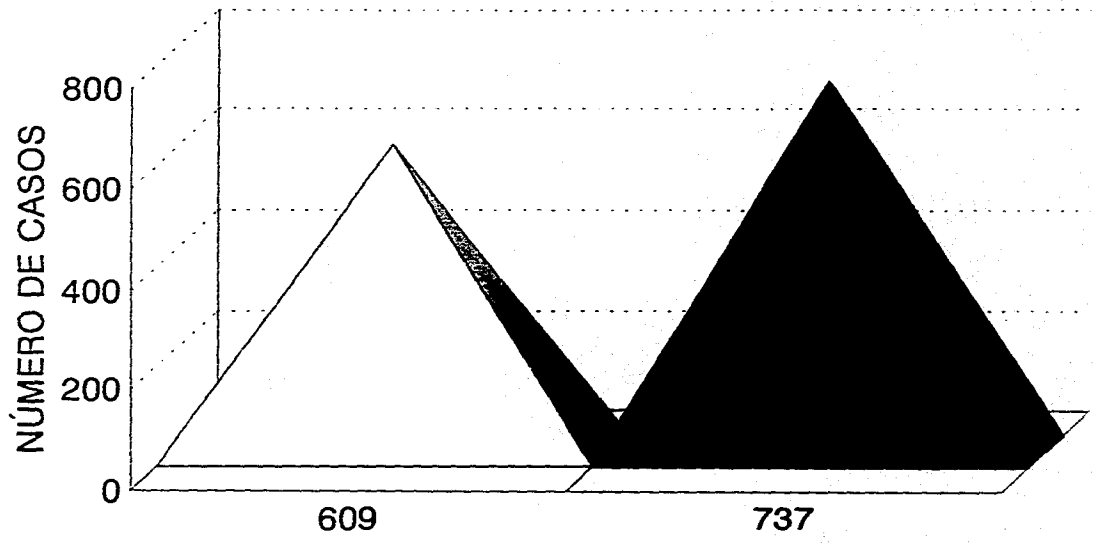
GRAFICA No. 1-A

⁸² CASOS POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA V.P.H. (1988-1992)
SECCIÓN DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE



GRAFICA No. 2

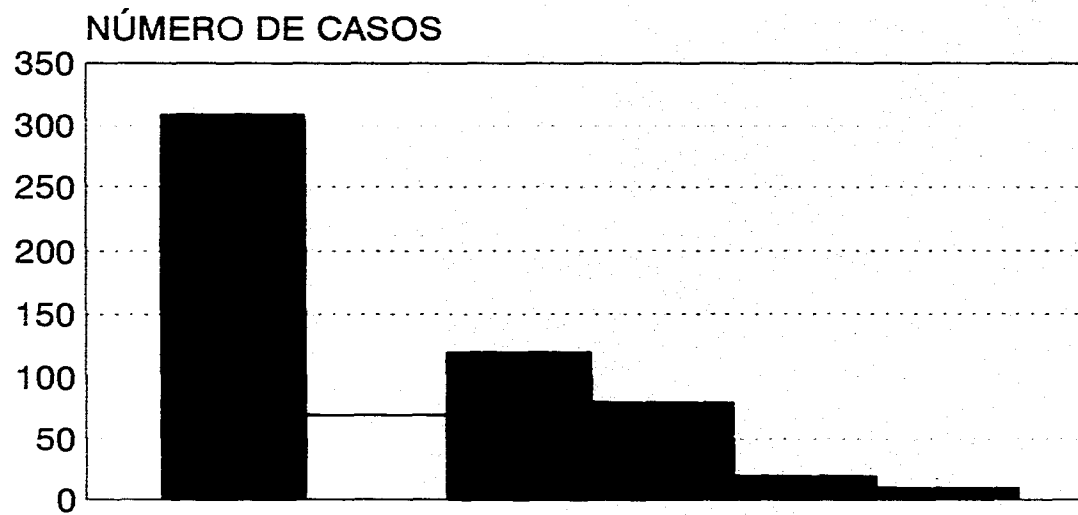
CASOS POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA V.P.H. (1988-1992)
SECCIÓN DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE



△ POSITIVO ▲ NEGATIVO

GRAFICA No. 2-A

TIPO DE CARCINOMA MÁS FRECUENTEMENTE AFECTADO POR V.P.H.
SECCIÓN DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE



■ IN SITU

□ MICROINVASOR

■ CA. INVASOR BIEN DIF.

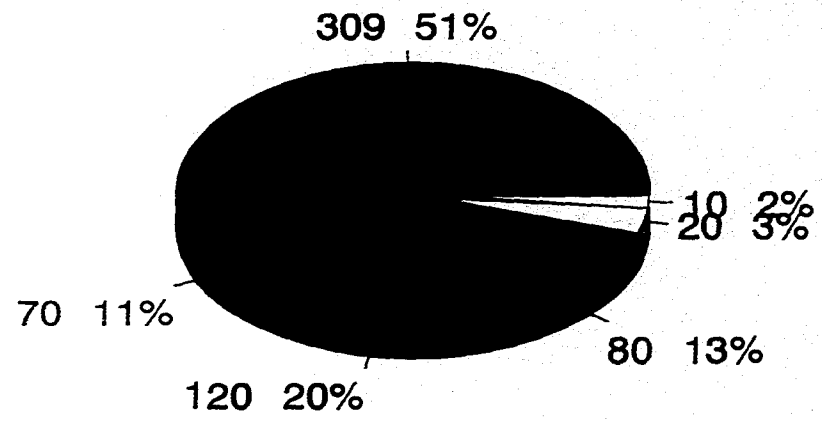
■ CA. INVASOR MOD. DIF.

■ CA. INVASOR POCO DIF.

■ ADENO CARCINOMA

GRAFICA No. 3

**TIPO DE CARCINOMA MAS FRECUENTEMENTE AFECTADO POR V.P.H.
SECCIÓN DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE**

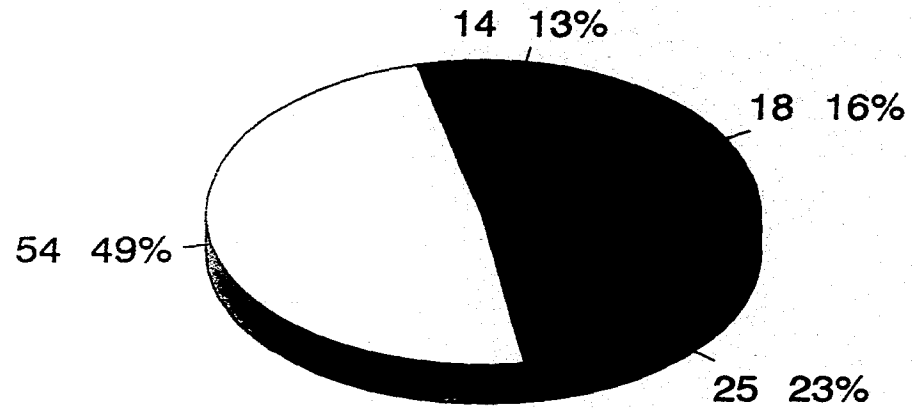


CARCINOMAS

■ IN SITU	■ MICROINVASOR
■ INVASOR BIEN DIF.	■ INVASOR MOD. DIF.
□ INVASOR POCO DIF.	□ ADENO CARCINOMA

GRÁFICA No. 3-A

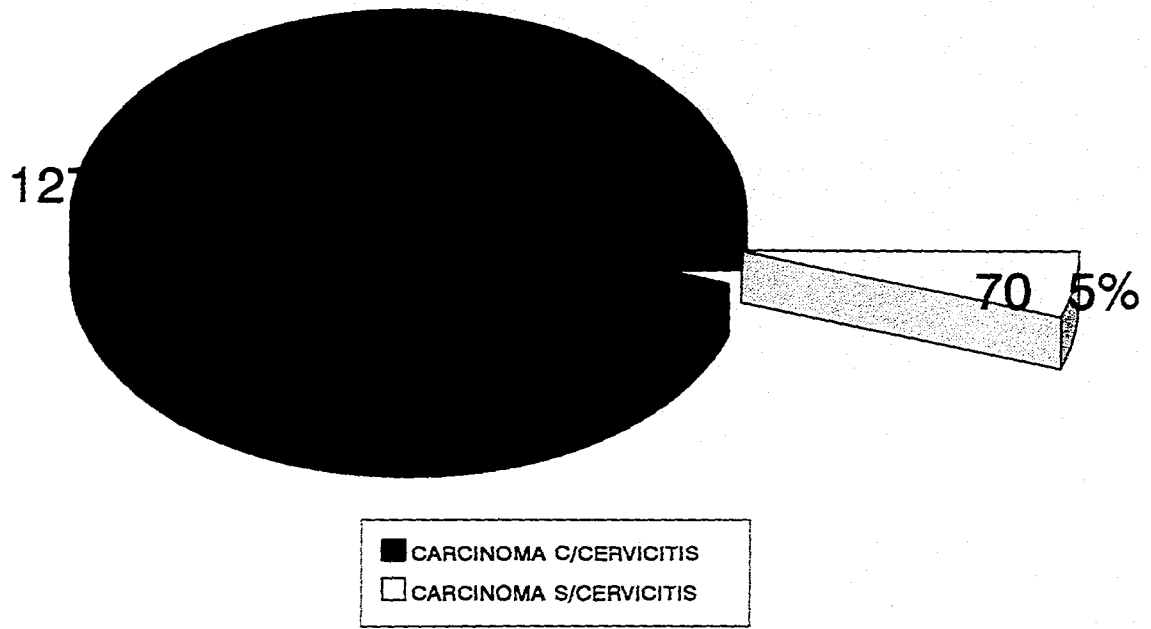
GRAFICA No. 4



CASOS EXCLUIDOS

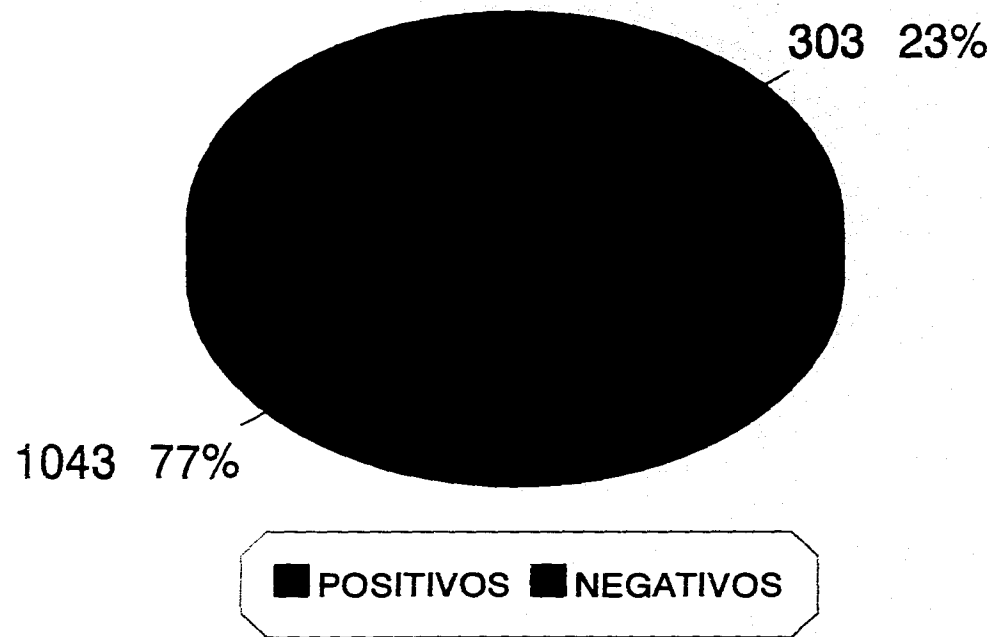
■ DISPLASIA COILOCITICA	■ METAPLASIA ESCAMOSA
□ NO VALORABLE	■ NO SE ENCONTRO LAM.

CERVICITIS CRONICA EN CARCINOMAS CERVICO UTERINO ESTUDIADOS
SECCIÓN DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE



GRAFICA No. 5

CASOS POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA V.P.H. PREVIO AL ESTUDIO
SECCIÓN DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE



GRAFICA No. 6

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD DE CA:CU:**SERVICIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA****C:M:N: 20 DE NOVIEMBRE****(1988-1992)**

EDAD	NO: CASOS	PORCENTAJE
10-19	1	0.07422942
20-29	44	3.268945
30-39	270	20.059435
40-49	376	27.934621
50-59	301	22.362555
60-69	237	17.607726
70 y más	117	8.6924219
TOTAL	1346	99.999932

Tabla No 1.

CASOS POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA V.P.H.SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICAC.M.N: 20 DE NOVIEMBRE(1988-1992)

<u>CARCINOMA</u>	<u>No CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
POSITIVOS PARA V.P.H.	609	45.24517
NEGATIVOS PARA V.P.H.	737	54.754829
TOTAL	1346	99.999999

Tabla No 2

CASOS DE CARCINOMA CON CERVICITIS CRONICASERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICAC.M.N: 20 DE NOVIEMBRE(1988-1992)

<u>CARCINOMA</u>	<u>No CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
CON CERVICITIS	1276	94.799405
SIN CERVICITIS	70	5.2005943
TOTAL	1346	99.999999

Tabla No 5

TIPO DE CARCINOMA Y V.P.H.:
SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA
C:M:N: 20 DE NOVIEMBRE
(1988-1992)

<u>CARCINOMA</u>	<u>No CASOS</u>	<u>PORCENTAJE</u>
IN SITU	309	50.738916
MICROINVASOR	70	11.494252
INVASOR BIEN DIF.	120	19.704433
INVASOR MOD.DIF.	80	13.136288
INVASOR POCO DIF.	20	3.2840722
ADENOCARCINOMA	10	1.6420361
TOTAL	609	99.999997

Tabla No 3

DISCUSION

Diversos autores en estudios retrospectivos han demostrado la presencia del virus del papiloma humano -- hasta en un 60 % de los casos de carcinomas cervicouterinos, esto mediante técnicas y procedimientos especiales (Inmunohistoquímica, Análisis de DNA y PCR). En comparación con este trabajo nosotros demostramos una frecuencia de 45 % del virus del papiloma humano, mediante el método histológico, es decir 15 % menos que lo encontrado mediante técnicas y procedimientos especiales. Sin embargo -- creemos haber encontrado un buen porcentaje, detectado -- mediante los cambios histológicos (coilocitos) característicos de la infección por el virus del papiloma humano.

Los factores de riesgo para carcinoma cervicouterino mencionados en la literatura incluyen la edad, encontrándose la más alta frecuencia en las mujeres mayores de 35 años y esto también lo observamos en nuestro estudio, en donde el rango de edad de 40 a 49 años fué el más afectado.

Meisels(6) en diversos estudios ha demostrado alta incidencia del virus del papiloma humano en las neoplasias intraepiteliales grado 1, 2 y 3, y en nuestro estudio -- encontramos la más alta incidencia en el carcinoma epidermoide in situ (NIC 3).

Varias series informan la asociación del virus del papiloma humano como poco frecuente mediante estudio -- histológico en el carcinoma invasor. En nuestro estudio encontramos carcinoma epidermoide invasores VPH positivos predominantemente en los carcinoma bien diferenciados y moderadamente diferenciados.

En el 40 % de los adenocarcinomas in situ están asociados con carcinoma epidermoide in situ, en este último -- puede encontrarse positividad para el VPH. En nuestro -- estudio los adenocarcinomas que encontramos asociados -- con NIC 3 VPH positivos fué solo del 2 % (10 casos).

Las cervicitis crónicas reveldes a tratamiento con zona de transformación hiperémica; atpias inflamato -- rias inespecíficas y repetitivas, son motivo de contro -- versias en la conducta clínica. Algunos autores prestan poca atención a esta entidad, a pesar de que existen -- motivos de preocupación suficientes tanto para investi -- gadores, clínicos y patólogos.

Esta entidad patológica se encuentra asociada en -- un porcentaje elevado a lesiones intraepiteliales.

Davis y colaboradores encuentran este tipo de -- atpias inflamatorias persistentes en el 25% de sus -- pacientes; de ellas, 19 % presentaron lesiones intra -- epiteliales.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

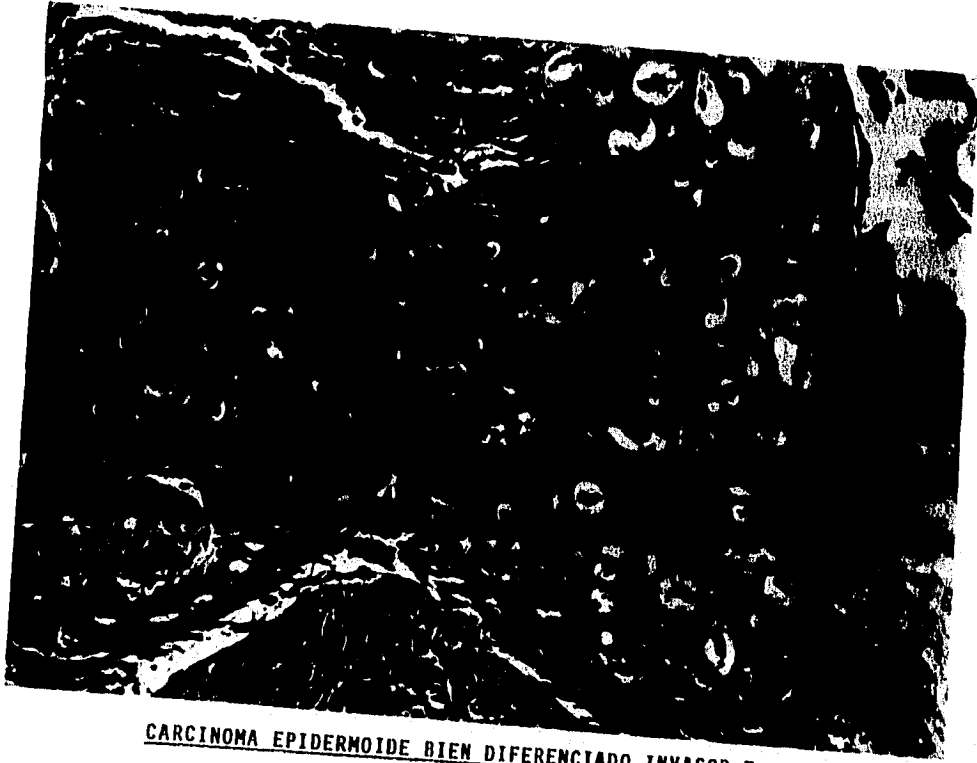
En estudios realizados por hibridación molecular por PCR, se encontró que el 31.4 % de las cervicitis crónicas resultaron positivas, principalmente para los VPH de bajo poder oncogénico (tipos 6 y 11) y el 27% a los VPH de alto poder oncogénico; 12 % a los virus de poder oncogénico intermedio y 32 % con asociaciones de diferentes tipos virales.

En nuestro estudio fué elevada (95%) la presencia de cervicitis crónica inespecífica en los carcinomas cervicouterinos, y solamente en el 5% no se encontró esta afección.

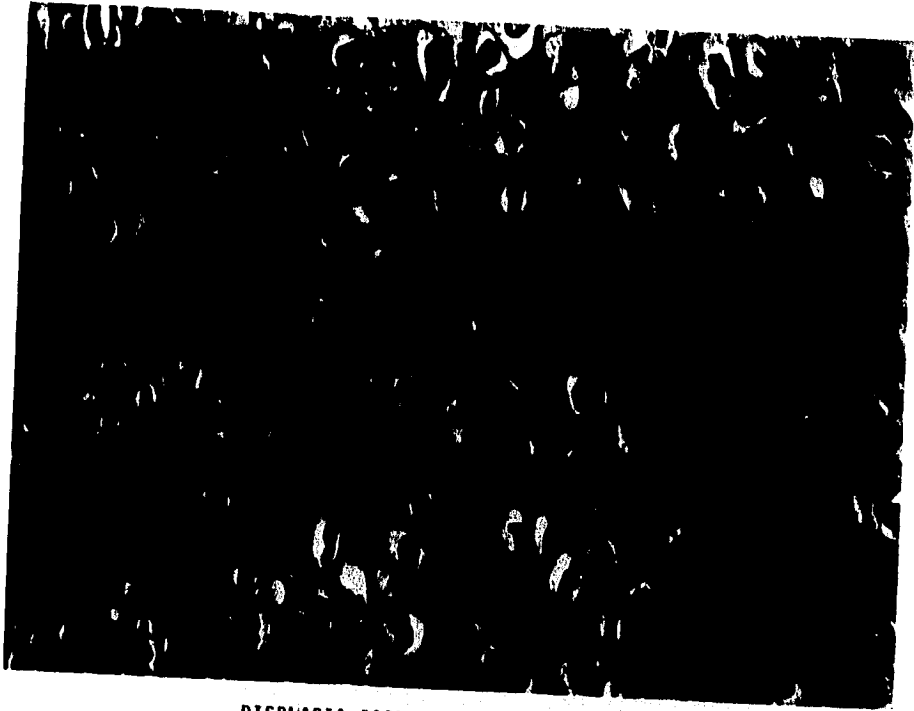
La metaplasia escamosa usualmente acontece en el epitelio escamoso normal. Este cambio parece irreversible y las áreas escamosas maduras normales de la zona de transformación tienen un riesgo reducido o nulo a desarrollar cáncer. En nuestro estudio encontramos 14 casos de metaplasia escamosa, diagnosticada como NIC grado 3.

La displasia collocítica es clasificada en el sistema de Bethesda como lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. Se define como condiloma plano y se caracteriza histológicamente por atipia nuclear con variación en la forma y tamaño del núcleo, rugosidades de la membrana nuclear, hiper cromatismo nuclear, formas binucleadas y halos perinucleares. La distinción de esta patología y el NIC 3, en ocasiones suele ser difícil cuando afecta esta

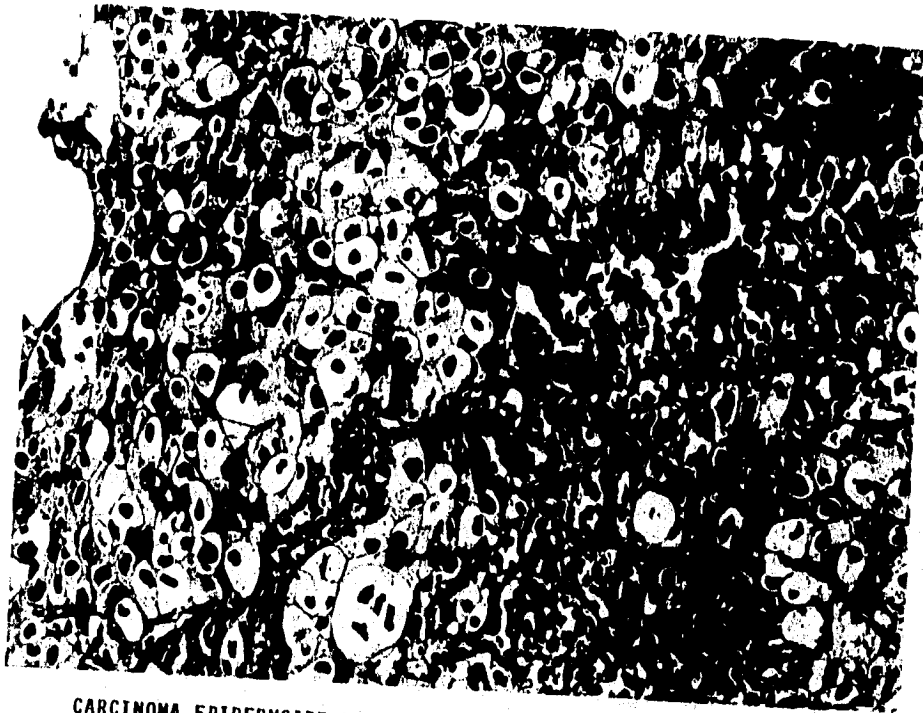
atfipia a las células parabasales, sin embargo un dato que nos ayuda para hacer diagnóstico de NIC 3 es la presencia de figuras de mitosis anormales o un alto índice mitótico. En nuestro estudio encontramos 18 casos de displasia colocítica diagnosticados como carcinomas epidermoides in situ e infección por virus del papiloma humano.



CARCINOMA EPIDERMÓIDE BIEN DIFERENCIADO INVASOR E
INFECCION POR VPH H.E. 10X



DISPLASIA COLOCITICA H.E. 40X



CARCINOMA EPIDERMIOIDE IN SITU E INFECCION POR VPH H.E. 40 X

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se llegó a las siguientes - - conclusiones:

1.- Se encontraron un total de 1346 carcinomas cervicouterinos entre 46,254 biopsias y piezas quirúrgicas revisadas y corresponden al 2.9% del total.

2.- En los casos de carcinoma cervicouterino se encontró infección por virus del papiloma humano en 609 que representa un 45%.

3.- En los casos de carcinoma cervicouterino el grupo de edad más afectado fué el de 40 a 49 años.

4.- De los casos positivos para el virus del papiloma humano se clasificaron de la siguiente manera:

a).-Carcinoma epidermoide in situ 309, que representa el 51%.

b).-Carcinoma epidermoide microinvasor con 70 casos(11%).

c).-Carcinoma epidermoide invasor bien diferenciado - - - fueron 120 casos y les corresponde el 20%.

d).-Para el carcinoma epidermoide invasor moderadamente diferenciado fueron 80 casos (13%).

e).-Carcinoma epidermoide invasor poco diferenciado con 20 casos osea 3 %.

f).- Adenocarcinoma in situ e invasor fueron 10 casos que representa el 2%.

5.- En los 1346 casos de carcinoma cervicouterino se encontraron 1276 con cervicitis crónica inespecífica, que representa un 95%.

6.- En los diagnósticos anatomopatológicos hubo solo 303 - casos positivos para el virus del papiloma humano y en la revaloración se detectaron otros 306, lo que da en total 609; el incremento fué de poco mas del doble. Gráfica No 6

7.- Los casos excluidos en este trabajo fueron predominantemente los no valorables(54) y los casos en que no se encontraron las laminillas (25).

8.- Los diagnósticos rectificadas fueron 18 casos de displasia coliocítica que representa el 16 % de los casos excluidos y 14 casos de metaplasia escamosa que representa un 13 %.

1. Hurst et al: Papilloma virus in Human cancer. *Cancer* 1987. Vol. 59: 1692-1696.
2. Dun J. Detection of condyloma. *Am J. Obstet gynecol*, 1981; 82: 83-87.
3. Ayre J. et al. The Vaginal Amer: Precancer cell studies using a modified technique. *Am. J. Obstet. Ginecol.* 1949. 58: 1205-1219.
4. Meisels A. Fortin R. Condylomatosis lesions of the cervix. Cytologic, histopatologic study. *Acta cytol* 1977; 21; 379-390.
5. Meisels A., Fortin R.: Condilomatous lesions of the cervix and vagina. *Acta cytol.* 1976; 20: 505-509.
6. Meisels A. Morin: Human papilloma virus infection of the uterine cervix. *J. gynecol Path.* 1982; 1: 75-94.
7. Yi-Jing Shu, Etienne Giloor. *Comprehensive Cancer cytopathology of the cervix uterin, correlation with histopathology.* 1995.
8. Santiago C. *Cancer cervicouterino y lesiones premalignas*, 1993.
9. Kurman RJ; Blaustein. *Pathology of the female genital tract.* 3a. edition 1987. pag 888-895.
10. Koss L.G.: Cytologic and Histologic Manifestations of Human papillomavirus infection of the female genital tract and their clinical significance. *Cancer* 1987, 60° 1942-1950.
11. Higgins GD et al. Increased age and mortality associated with cervical carcinomas negative for human papillomavirus RNA. *Lancet* 1991, 338: 910-913.
12. Gordon AN, Bomstein J. et al: Human papillomavirus associated with adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix: Analysis by in situ hybridization. *Gynecol Oncol.* 1989, 35: 345-3348.
13. Hillis E. Lavery: Electron microscopic detection of papilloma virus particles in selected koilocytotic cells in a routine cervical smear. *Acta Cytol.* 1979, 23: 53-56.
14. Crook T. Wrede D. Tidy J. Mason W. Evans D. Vokousden K. Clonal p 53 Mutation in primary cervical cancer: Association with Human-papillomavirus negative tumours. *Lancet* 1992.339: 1070-1073.
15. Brescia RJ, Jenson B. Lancaster W. et al: The Role of Human papillomavirus in the pathogenesis and histologic classification of precancerous lesions of the

cervix. Human Pathol 1986, 17: 552-559.

45

16. Ambros R. et al Current concept in the relationship of Human papilloma virus infection to the pathogenesis and classification of precancerous lesions of the uterine cervix. Semin. Diag. Path. 1990, 7: 158-162.
17. Gad C. The management and natural history of severe displasia and carcinoma in situ of the uterine cervix. J. Obstet. ginecol 1976, vol. 83: 554-559.
18. Selvaggi SM: Cytologic detction of condylomas and cervical intraepithelial neoplasia of the uterine cervix with histologic correlation. Cancer 1986: 2076-2081.
19. Tittal K, Miller H. Lowell D., Kollocytosis preceding squamous cell carcinoma in situ of uterine cervix. Am. J. Clin. Pathol, 1987 vol 87: 243-245.
20. Walker J. et al: Human papillomavirus genotipe as a prognostic indicator in carcinoma in situ of uterine cervix. Ob stet Gynecol 1989 vol 74: 781-785.
21. Sternberg stephen. Diagnostic surgical pathology. 1994 2a. ed. 2055-2066.
22. Smotkin D et al: Human papillomavirus deoxyribonucleic acid in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. Obstet ginecol. 1986 , 68: 241-244.
23. The New Bethesda system for reporting results of smears of the uterine cervix. Acta cytologic 1990; 34: 616-618.
24. Quiroz F. Anatomía humana 22a. ediclon, Editorial Porrua, pag. 316-327.
25. Van Nagell et al: Microinvasive carcinoma de el cervix. Am. J. Obstet Gynecol. 1983 Vo. 145: 981-991.
26. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, SSA. 1993 pag. 37-42.