



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
HOSPITAL REGIONAL  
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

**ANALISIS DE LOS MARCADORES DE  
INMUNOHISTOQUIMICA CON APOYO AL  
DIAGNOSTICO HISTOLOGICO DE ADENOCARCINOMA  
IN SITU DEL CÉRVIX UTERINO**

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALISTA EN  
ANATOMIA PATOLOGICA**

PRESENTA:

**DR. CELSO TOMAS CORCUERA DELGADO**

ASESORES DE TESIS:

DR. FERNANDO E. DE LA TORRE RENDON  
DRA. ESPERANZA TAMARIZ HERRERA

NO. DE REGISTRO  
169-2008



**ISSSTE**

MEXICO, D.F.

2009



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 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. Félix Octavio Martínez Alcalá**  
**Coordinador de capacitación, Desarrollo e**  
**Investigación**

---

**Dra. Martha Eunice Rodríguez Arellano**  
**Jefe de Investigación**

---

**Dr. Guilebaldo Patino Carranza**  
**Jefe de Enseñanza**

---

**Dr. Luis Cisneros Sotelo**  
**Jefe de Servicio de Anatomía Patológica**

---

**Dr. Fernando E. De la Torre Rendón**  
**Jefe de Patología Quirúrgica**  
**Asesor de tesis**

---

**Dra. Esperanza Tamariz Herrera**  
**Jefe de Citología**  
**Asesor de tesis**

---

**Dr. Fernando E. de la Torre Rendon**  
**Vocal Titular del Comité de Investigación**

## **Resumen**

La separación morfológica entre atipias glandulares, displasia endocervical y adenocarcinoma in situ puede ser difícil de definir en la citología y en el estudio histopatológico. Evaluamos la utilidad de las tinciones especiales (azul alciano, hierro coloidal) y la inmunohistoquímica (p16 y Ki 67) en la definición de estas categorías. Se revisó el material de nuestro Hospital diagnosticado entre 1999 y 2008.

Se analizaron 42 muestras de tejido de cérvix uterino del archivo de la sección de Patología Quirúrgica del Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE. Después de resolver las discrepancias y llegando al acuerdo entre al menos dos de tres patólogos, los casos seleccionados fueron: 14 atipias endocervicales, 14 displasias endocervicales y 14 adenocarcinomas in situ.

Como información preliminar encontramos que la mayor utilidad para el diagnóstico diferencial se obtuvo con el uso de la inmunohistoquímica para p16 y Ki 67 combinadas.

Las tinciones especiales (Azul alciano y hierro coloidal) brindan resultados sobrepuestos entre atipias reactivas, displasias y adenocarcinoma in situ; por lo cual no se recomienda como apoyo para clasificar este tipo de lesiones de la patología glandular del cérvix.

**Abstract.**

The morphologic separation between glandular atypia, endocervical dysplasia and adenocarcinoma in situ can be difficult with the routine cytological and histopathological studies. We evaluate the utility of the special stains (alciano blue, colloidal iron) and immunohistochemistry for p16 and Ki-67 in the definition of these categories. We selected diagnosed cases with this pathology in our Hospital between 1999 and 2008.

We obtained 42 uterine cervical biopsies and conization reports and slides from the files of the Surgical Pathology Section of Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE and were reviewed with conventional and special stains and immunohistochemistry. The final classification was established after at least two of three pathologist diagnoses were concordant as follows: 14 endocervical atypias, 14 endocervical dysplasias and 14 in situ adenocarcinomas. We selected only these cases to be compared.

As a preliminary information we found that the greater utility for the differential diagnosis was obtained with the use of the immunohistochemistry for p16 and Ki-67 combined.

The special stains (Blue alcian and colloidal iron) offered results superimposed between all three grades of lesions; thus we considered it is not recommended as a significant support for classification of these type of glandular pathology of cervix.

## **Dedicatoria**

A mis padres, maestros, hermanos, amigos y todas aquellas personas que me han brindado su apoyo para ser cada día mejor.

## **Agradecimientos**

A Dios, por darme la oportunidad de pertenecer a este mundo.

A Don Miguel y Doña Tomasa, por ser mis padres y creer en mí.

A mis maestros, que sin ellos no habría llegado hasta este momento.

## **Pensamiento**

Mi señor...

Ayúdame a decir la verdad delante de los fuertes y a no decir mentiras para ganarme el aplauso de los débiles.

Si me das fortuna, no me quites la razón.

Si me das éxito, no me quites la humildad.

Si me das humildad, no me quites la dignidad.

Ayúdame siempre a ver la otra cara de la medalla, no me dejes inculpar de traición a los demás por no pensar igual que yo.

Enséñame a querer a la gente como a mí mismo.

No me dejes caer en el orgullo si triunfo, ni en la desesperación si fracaso.

Más bien recuérdame que el fracaso es la experiencia que precede al triunfo.

Enséñame que perdonar es signo de grandeza y que la venganza es una señal de bajeza.

Si me quitas el éxito, déjame fuerzas para aprender del fracaso.

Si yo ofendiera a la gente, dame valor para disculparme y si la gente me ofende, dame valor para perdonar.

¡ Señor... si yo me olvido de tí, nunca te olvides de mí!

*Mahatma Gandhi*

## **Índice**

Introducción

Planteamiento del problema

Marco teórico

Objetivos

Hipótesis

Justificación

Diseño metodológico

Resultados

Discusión

Conclusiones

Bibliografía

Anexos

## Introducción

En el endocérvix puede aparecer una gran cantidad de alteraciones morfológicas, desde lesiones reactivas o metaplásicas hasta neoplasias malignas (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 pseudoneoplásica, 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. Atipia endocervical (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 evaluando conjuntamente los cortes histológicos convencionales con la histoquímica de azul alciano y hierro coloidal e inmunohistoquímica de p16 y Ki67 con el propósito de valorar el papel potencial de éstas tinciones especiales e inmunomarcadores en el diagnóstico y clasificación de las lesiones glandulares endocervicales.

### **Planteamiento del problema**

¿En tejido endocervical de mujeres derechohabientes del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE, la inmunotinción de p16 y de Ki67 positivas, tienen una correlación positiva con la presencia de adenocarcinoma in situ?

## **Marco teórico**

El cérvix uterino se compone de su porción vaginal (exocérvix), endocérvix y la zona de transformación. En mujeres en edad fértil el exocérvix es visible a simple vista a la exploración, y se halla cubierto por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado continuo con la cúpula vaginal. El epitelio escamoso converge centralmente en un pequeño orificio denominado orificio externo. En la mujer nulípara este orificio se halla virtualmente cerrado. Inmediatamente hacia dentro de este orificio se halla el endocérvix, que se halla revestido por un epitelio cilíndrico mucosecretor que se invagina en el estroma subyacente para producir criptas (“glándulas endocervicales”). El área en que se unen el epitelio escamoso exocervical y el cilíndrico endocervical es la unión escamocilíndrica llamada zona de transformación. La posición de la unión es variable debido tanto a la anatomía cervical como a la edad de la mujer. La microanatomía de esta región está gobernada por la progresiva diferenciación de células basales (de reserva), lo que da lugar a la migración en sentido craneal y distal. La porción del epitelio cilíndrico que se evirtió se reemplaza finalmente por epitelio escamoso a través de lo que se denomina “metaplasia escamosa”, es precisamente en esta zona llamada zona de transformación cervical donde se desarrollan las displasias y los carcinomas del cérvix uterino.

Si bien es cierto que pueden apreciarse atipias reactivas nucleares en el epitelio glandular del endocérvix asociadas a inflamación, irradiación y dispositivo intrauterino, no hay estratificación celular ni pérdida de la relación núcleo:citoplasma.<sup>45</sup>

## **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.

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 redescubrieron.<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.

Aún 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 puede 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 pseudoinfiltrantes, 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 epitelio cúbico o aplanado al cual se encuentra

adherido el moco luminal. 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 el 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.

### **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> Esta lesión por lo general ocurre durante la edad reproductiva y solo el 6% de los casos se han 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 pólipo 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 endocérvix 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> 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 pseudoinfiltrante y los cambios de hialinización.

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 intracitoplásmica 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 pseudoinfiltrante que francamente invasor, y carece de crecimiento francamente papilar.

El diagnóstico diferencial de la hiperplasia microglandular con el adenocarcinoma endometriode es un problema común,<sup>11</sup> sobretodo 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 endometriode

son la continuidad de la neoplasia con el estroma endometrial y la existencia de otros fragmentos de endometrio con focos mucinosos o hiperplasia atípica.

### **Hiperplasia de remanentes mesonéfricos**

Los remanentes mesonéfricos (Wolffianos) son vestigios de los conductos mesonéfricos. Estos 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, quizá 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 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 6mm. 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 puede 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.

Los diagnósticos diferenciales de hiperplasia de remanentes mesonéfricos son el carcinoma mesonéfrico, el adenocarcinoma endocervical y el carcinoma de células claras.<sup>13 y 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 hysterectomías, mientras que la tuboendometriode en 25% de los especímenes de hysterectomía 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 glandular es reemplazado por una única capa 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 hiper celularidad 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 mitótica y de una reacción desmoplásica facilitan el diagnóstico en estos casos.

En 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 endometrioide pura es rara, por lo general se acompaña de un componente de metaplasia tubaria, de ahí el término de metaplasia tuboendometrioide.<sup>3</sup>

### **Reacción de Arias-Stella**

Esta reacción puede ocasionar problemas de diagnóstico diferencial, sobre todo si se desconoce que también puede ocurrir en el endocérvix.<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 endocérvix 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 endocérvix son similares a los cambios observados en el endometrio, como: células aumentadas en tamaño con un citoplasma abundante vacuolado, eosinófilo con núcleos grandes e hiper cromáticos, o ambos. Algunas de las células que revisten las glándulas pueden tener un aspecto en tachuela. Las mitosis son

raras. 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>

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 citoplásmica 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**

El término displasia glandular, también referido como hiperplasia atípica se ha propuesto como diagnóstico según la OMS y aceptado por algunos<sup>19</sup> con base en la idea de que la lesión glandular progresa a partir de una serie de lesiones con diferente morfología que adquieren cambios genéticos y fenotípicos de carcinoma.<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.

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 concomitante al adenocarcinoma *in situ*. Okagaki y su equipo, Farnsworth y el suyo, encontraron resultados positivos para VPH16 o 18 mediante PCR, en el 64% de los casos de atipia glandular más una lesión intraepitelial escamosa, pero solo 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*.

### **ADENOCARCINOMA IN SITU**

El adenocarcinoma *in situ* del endocérvix 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).

Aún 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 del 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 pseudoestratificación celular.
- Los núcleos aumentan su tamaño, al igual que los nucleolos, que son ovales, alargados o irregulares.
- Los núcleos hiper cromáticos tienen cromatina gruesa y los nucleolos son por lo general pequeños o están ausentes, sólo en algunos casos son obvios.

- 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 papilas 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 por la pseudoestratificación 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*.

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 adenocarcinomas *in situ*, por lo general de los subtipos 18 y 16, como sucede en 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 2cm por arriba del canal endocervical en 4 de 19 casos.

Noda y colaboradores<sup>37</sup> observaron que el subtipo endocervical, por lo general, inicia en la hendidura primaria o primera ramificación glandular en la porción inferior del canal, mientras que el subtipo endometriode 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 afección 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 2mm 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. Quizilbash<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 2 casos, multicéntrico en 3 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.

### **Histoquímica**

Diversas tinciones especiales son auxiliares en el diagnóstico del adenocarcinoma *in situ* para la demostración específica de mucina altamente ácida, entre ellos, el azul alciano (sulfomucinas) que tiñe el moco de las glándulas endocervicales normales; y el hierro coloidal (sialomucinas) que tiñe el moco de las glándulas del adenocarcinoma *in situ*.

### **Inmunomarcadores**

Se ha propuesto que los estudios de inmunohistoquímica son auxiliares para el diagnóstico del adenocarcinoma *in situ*. La proteína p16 es un gen supresor de tumor inhibidor de cinasa dependiente de ciclina que regula la

transición de la fase G1 a S<sup>43,49</sup> El factor de proliferación celular ki67 se expresa en todas las fases del ciclo celular excepto en la G0.<sup>43,49</sup> Recientemente también se ha propuesto el uso de dos marcadores de proliferación celular: topoisomerasa II a y MCM2 para mejorar la confiabilidad del diagnóstico de lesiones premalignas escamosas, por lo que ameritarían ser evaluadas igualmente en lesiones glandulares.

Si se evalúan conjuntamente los cortes histológicos convencionales con la inmunohistoquímica de p16 , Ki67, topoisomerasa II a y MCM2 tendremos más certeza diagnóstica en el adenocarcinoma in situ; la inmunohistoquímica en éste diagnóstico podría ser de gran utilidad.

## **Objetivos**

### **General**

Establecer la correlación del adenocarcinoma in situ con la inmunotinción de p16 y Ki67 positivas de mujeres derechohabientes del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos".

### **Específicos**

- a) Evaluar la utilidad de la inmunohistoquímica de la proteína p16 y el factor de proliferación celular Ki67 para apoyar la certeza diagnóstica del adenocarcinoma in situ del cérvix uterino.
- b) Evaluar los criterios histológicos, tinciones especiales e inmunotinción de los marcadores p16 y Ki67 de las atipias glandulares no neoplásicas o simuladoras de adenocarcinoma in situ del cérvix uterino (hiperplasia microglandular, metaplasia tubaria, atipia reactiva del epitelio glandular) y de la displasia endocervical.

## **Hipótesis**

### **Alternativa**

En tejido cervical de mujeres derechohabientes del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE, la inmunotinción de P16 y de Ki67 positivas, tienen una correlación de 0.60 con la presencia de adenocarcinoma in situ.

### **Nula**

En tejido cervical de mujeres derechohabientes del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE, la inmunotinción de P16 y de Ki67 positivas, tienen una correlación de 0 con la presencia de adenocarcinoma in situ.

## **Justificación**

Los tejidos del cérvix uterino se encuentran entre los más frecuentemente estudiados en el área de patología quirúrgica. La patología cervical afecta grupos etarios desde la juventud hasta la edad avanzada. La identificación de un proceso neoplásico maligno del cérvix uterino en una etapa temprana tiene impacto costo-beneficio tanto para la paciente como para la institución debido a que se disminuyen los costos de tratamiento, hospitalización y daño psicológico de nuestras pacientes. Así mismo el estudio ginecológico de rutina previene el carcinoma invasor y la enfermedad metastásica. El tratamiento en estadio temprano incluye únicamente conización terapéutica y estadificadora, por lo que diagnosticarlas de forma temprana evita gastos a nuestra institución y la paciente no es sometida a tratamiento quirúrgico mayor que puede tener complicaciones.

La relevancia de esta investigación es obtener mayor experiencia en la identificación morfológica e inmunohistoquímica correlacionada con uno de los factores causantes de la enfermedad que tiene implicaciones de salud pública en nuestro país.

La frecuencia de adenocarcinoma in situ cervical se ha incrementado debido a que los precursores de estas lesiones cancerosas son difícil de detectar por citología, histología o colposcopia y a la disminución del cáncer epidermoide cervical. Recientemente hay hallazgos que demuestran que el VPH 16 y 18 están asociados en el 86% de adenocarcinomas. No obstante, la baja frecuencia de las lesiones glandulares significativas en los laboratorios de citología y patología en relación con las lesiones escamosas determina que halla poca experiencia en el

diagnóstico de éstas lesiones. Por este motivo se requiere reforzar la confiabilidad del diagnóstico con metodología molecular.

El índice de concordancia intra e interobservador de las lesiones escamosas del cérvix uterino denota falta de acuerdo en estudios bibliográficos; en las lesiones glandulares no se ha evaluado o reportado este índice de concordancia. En nuestro estudio tres patólogos realizaremos esa evaluación.

Las atipias glandulares no neoplásicas, tales como la hiperplasia microglandular, la metaplasia tubaria y atipia reactiva de epitelio glandular , así como las displasias endocervicales constituyen un reto para el diagnóstico histológico, ya que llegan a constituir simuladores del adenocarcinoma in situ. En este estudio vamos a despejar incógnitas respecto a este tipo de lesiones apoyados con tinciones especiales y el perfil inmunohistoquímico.

Este trabajo igualmente pretende adquirir experiencia en el diagnóstico histológico del adenocarcinoma in situ con mayor precisión.

## **Diseño metodológico**

Se estudiarán 42 muestras de tejido cervicales de pacientes derechohabientes del hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" obtenidas quirúrgicamente, fijadas en formol, incluidos en parafina y procesadas para realizar la técnica histológica habitual para la obtención de laminillas de cortes histológicos teñidas con hematoxilina y eosina para análisis morfológico, se obtendrán un total de 3 laminillas de corte histológico por cada espécimen quirúrgico estudiado.

Se dividirán en tres grupos: Grupo P: todas aquellas muestras que 3 de 3 patólogos realicen el diagnóstico de adenocarcinoma in situ, el Grupo N: todas aquellas muestras que 3 de 3 patólogos realice el diagnóstico de ausencia adenocarcinoma in situ y el Grupo x aquellas muestras que revelen discrepancias en el diagnóstico en 1 de 3 ó 2 de 3 patólogos.

Los patólogos que realicen el diagnóstico de cada muestra, estarán cegados a los resultados de las tinciones especiales y de inmunohistoquímica, así como a las interpretaciones de los otros dos patólogos. A todas las muestras se le realizarán las tinciones especiales de azul alciano y hierro coloidal, y la determinación inmunohistoquímica de la proteína p16 y el factor de proliferación celular Ki67, según los procedimientos descritos posteriormente.

Se registrarán todos los datos y se realizará una correlación de Spearman, donde se correlacionará la presencia o ausencia de adenocarcinoma in situ con la presencia o ausencia de p16 y una correlación con la presencia o ausencia de adenocarcinoma in situ con el índice de proliferación de Ki67 con el fin de

determinar la relación de adenocarcinoma in situ con la proteína de desregulación molecular y el índice de proliferación celular.

Se obtendrá la información clínica de los pacientes en el expediente como su edad, peso, talla, menarca, inicio de vida sexual activa, uso de métodos de planificación familiar, número de parejas sexuales, número de gestas, menopausia, papanicolaou y presencia de otras enfermedades e infecciones de transmisión sexual. Se hará un listado de todos los datos clínicos recopilados, identificando las principales variables clínicas.

Se analizarán las variables demográficas y se compararán entre los dos grupos, las variables continuas se analizarán con una prueba de "t" de student y las variables nominales con una prueba de  $X^2$ . Además se determinará el riesgo relativo de p16 y adenocarcinoma in situ, así como de Ki67 y adenocarcinoma in situ.

Manejo de las biopsias: Las piezas recibidas se fijarán en formol, se incluirán en parafina y se procesarán con la técnica histológica habitual para la obtención de laminillas de cortes histológicos, en primera instancia teñidas con hematoxilina y eosina para análisis morfológico y posteriormente teñidas con método histoquímica e inmunohistoquímico.

#### DIAGNÓSTICO ADENOCARCINOMA IN SITU

Se cosiderará positivo cuando 3 de 3 patólogos de más de cinco años de experiencia estén de acuerdo con el diagnóstico.

#### Diagnóstico P16:

Se asignará un valor numérico al estudio de p16 según los siguientes criterios:

a) Intensidad: Escala 1 a 3

b) Extensión: Menos del 30% de las células de la lesión: 1; 30 al 60% de células positivas: 2 y más del 60% de las células positivas: 3

c) Topografía intracelular: Positividad nuclear y citoplásmica: 3; positividad nuclear: 2 y positividad citoplásmica: 1.

Diagnóstico Ki67:

Se establecerá el valor porcentual de células positivas en la lesión y se expresará numéricamente.

## Discusión

Aún 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 diagnóstico de los cambios glandulares displásicos con características celulares no tan evidentes como las de este adenocarcinoma es un tema polémico y 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 (adenocarcinomas *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 en éste 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 agrupan 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 adenocarcinomas *in situ*, 7 de displasias y 14 lesiones benignas; luego evaluaron la expresión de p16, antígeno carcinoembrionario (ACE), Ki67, p53 y de los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) en cada uno de los casos. Se observó expresión aumentada de 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.

P16 se expresa en carcinomas epidermoides, sus precursores y adenocarcinomas cervicales; también es útil para diferenciar neoplasias endometriales (-) de endocervicales (+),<sup>48</sup> adenocarcinoma cervical metastásico al ovario (+) de adenocarcinoma mucinoso o endometriode primario de ovario (-).<sup>49</sup> Existe fuerte relación entre la expresión de la proteína p16 y la presencia de transcripción de las proteínas virales oncogénicas E6/E7 codificadas por el virus del papiloma humano (VPH).<sup>47</sup> En los adenocarcinomas in situ con inmunohistoquímica positivas para p16 se ha detectado transcripción de las proteínas E6/E7 del VPH tipo 16/18. En estos casos la tinción inmunohistoquímica p16 se halla homogénea difusa de fuerte a moderada intensidad, la cual puede ser nuclear y/o citoplásmica en contraste con las displasias glandulares y lesiones simuladoras de neoplasias en las cuales no hay inmunorreacción o es focal.<sup>49</sup>

El ACE consiste en una familia heterogénea de glucoproteínas oncofetales secretadas hacia la superficie glucocaliceal de las células gastrointestinales. El anticuerpo monoclonal para el ACE surgió contra células tumorales derivadas de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. El ACE a menudo forma parte de un panel para ayudar a distinguir el adenocarcinoma endometrial de tipo endometriode del adenocarcinoma endocervical. Los adenocarcinomas endocervicales son usualmente, pero no siempre positivos de forma difusa con el ACE. Los adenocarcinomas de tipo endometriode primarios del cuerpo uterino son negativos o focalmente positivos, aunque los elementos escamosos asociados pueden ser positivos de forma difusa. El ACE es usualmente positivo en

adenocarcinoma *in situ* y negativo en lesiones glandulares endocervicales benignas.<sup>49</sup>

En general la inmunorreacción de Ki67 en núcleos dispersos indican lesiones simuladoras benignas, mientras que la mayoría de los núcleos en el adenocarcinoma *in situ* son positivos y un análisis semicuantitativo es todo lo que se necesita. Hay una sobreposición entre el espectro de las lesiones benignas simuladoras de neoplasia y el adenocarcinoma *in situ* y se debe usar el Ki67 como parte de un panel en el cual se incluyen bcl2 y p16. El Ki67 también puede ayudar en la resección de los márgenes de resección cauterizados, diferenciando lesiones precancerosas de lo normal.<sup>49</sup>

El bcl-2 es un proto-oncogén localizado en el cromosoma 18, el cual codifica una proteína de 25 kDa principalmente localizado en la membrana mitocondrial interna. La célula tiene mayor supervivencia por bloqueo de la apoptosis. La metaplasia tuboendometrial y la endometriosis en el cérvix generalmente exhibe positividad citoplásmica difusa, mientras que el adenocarcinoma *in situ* generalmente es negativo.

El p53 es un gen supresor de tumor, localizado en el brazo corto del cromosoma 17, el cual codifica una proteína nuclear de 35 kDa involucrada en la regulación del crecimiento celular. Las mutaciones del gen p53 están entre las anomalías genéticas más frecuentemente detectadas en neoplasias humanas. Las mutaciones resultan en un cambio conformacional de la proteína, la cual llega a estar estabilizada, de este modo permite su detección por inmunohistoquímica; usualmente, pero no siempre, se encuentra positividad nuclear difusa intensa siempre que ocurra la mutación de p53. Sin embargo, los niveles más bajo de

positividad de p53 pueden ocurrir sin mutación, resultando de un p53 de tipo wild por eventos no mutacionales. Es frecuente la sobreexpresión del p53 en el adenocarcinoma *in situ*.<sup>51</sup>

Una combinación de RE, RP y p53 puede ser de gran valor para distinguir metaplasias endometriales de difícil diagnóstico y proliferaciones glandulares benignas del adenocarcinoma *in situ*. El análisis del RE y del RP como parte de un panel ayuda a diferenciar el adenocarcinoma endometriode del endometrio (generalmente positivos en forma difusa ) del adenocarcinoma endocervical (negativos o focalmente positivos).<sup>49,51</sup>

Se analizaron 42 muestras de tejido de cérvix uterino del archivo de la sección de patología quirúrgica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" diagnosticados entre 1999 y 2008. Se revisaron las edades de las pacientes, datos clínicos relevantes (menarca, IVSA, parejas sexuales, papanicolaou, gestas, ITS, anticoncepción, menopausia y enfermedades concomitantes), así como los datos morfológicos más sobresalientes (aglomeración nuclear, forma nuclear, tamaño nuclear, cromatina, nucleolo, cantidad de moco, mitosis, apoptosis y arreglo). Después de resueltas las discrepancias y llegado al acuerdo en al menos 2 de 3 patólogos revisores de las lesiones glandulares endocervicales, el diagnóstico fue como sigue: 14 lesiones que simulan neoplasias, 14 displasias endocervicales y 14 adenocarcinomas *in situ*. Las tinciones especiales ( Azul alciano y hierro coloidal) brindaron resultados sobrepuestos entre atipias reactivas, displasias y adenocarcinoma *in situ*; por lo cual no se recomienda como apoyo para discernir en la patología glandular de endocérvix. Los resultados inmunohistoquímicos de p16 y Ki-67 fueron evaluados por los mismos patólogos revisores correlacionando

la inmunotinción positiva y negativa con los diagnósticos histológicos. Se asignó un valor numérico al estudio de p16 de acuerdo a criterios de intensidad, extensión y topografía intracelular, mientras que al Ki67 se le estableció un valor porcentual de células positivas en la lesión y se expresó numéricamente. En todos los adenocarcinomas *in situ* el p16 se mostró homogéneo, difuso con tinción predominantemente intensa, mientras que en las displasias el p16 fue predominantemente disperso, débil y en las atipias se observó predominantemente negativo; más del 70% de los núcleos se tiñeron positivo para Ki67 en todos los casos de adenocarcinomas, pero menos del 25% de los núcleos de las displasias endocervicales, y menos del 5% de las atipias endocervicales. Referente a las displasias endocervicales, aquellas que mostraron resultados significativamente positivos con la inmunotinción de p16 y Ki-67 podremos considerarlas como verdaderos adenocarcinomas *in situ*, ya que estas reacciones manifiestan desregulaciones moleculares propias de los VPH de alto riesgo y desenfreno del ciclo celular. Concluimos que si se evalúan conjuntamente los cortes histológicos convencionales con la inmunoexpresión de p16 y Ki67 es un complemento útil en el diagnóstico y clasificación de las lesiones glandulares endocervicales.

El tratamiento del adenocarcinoma *in situ* es controversial, las modalidades terapéuticas van desde realización de cono a histerectomías con ganglios linfáticos.<sup>46</sup> El principal obstáculo para el manejo conservativo es la alta incidencia de enfermedad residual debido a la extensión y naturaleza multicéntrica de algunos casos. 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 2.5cm por arriba del canal endocervical.

Witkiewicz y su equipo<sup>42</sup> describieron recientemente una lesión confinada al epitelio superficial del canal endocervical 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 papilas endocervicales, tres a las porciones apicales de las crestas endocervicales y dos estuvieron confinados a un pólipo endocervical. Morfológicamente las lesiones se caracterizaron por hiper cromasia nuclear, cuerpos apoptóticos y mitosis. El patrón de crecimiento fue amplio y dependió del espesor del epitelio y el tipo de diferenciación. Algunas lesiones tenían la apariencia de epitelio con pseudoestratificación leve y aspecto endometriode. Otros casos mostraron epitelio pseudoestratificado con diferenciación citoplasmática variable y producción de mucina; finalmente, en otros

casos típicos de las papilas endocervicales la lesión estuvo compuesta por una o dos capas de células cuboidales. En cinco casos el epitelio adyacente del 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). 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 inmunohistoquímicos.

## **Conclusión**

El término displasia endocervical no debe utilizarse como diagnóstico. Cuando en el análisis del endocérnix 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*.

El método de Silverberg es adecuado para el diagnóstico de las lesiones glandulares endocervicales y se aconseja agregar el panel de anticuerpos a base de p16, ACE, Ki67, p53, RE y RP en cada uno de los casos para corroboración diagnóstica.

La tinción inmunohistoquímica de p16 en el adenocarcinoma *in situ* se halla homogénea difusa de fuerte a moderada intensidad en contraste con las displasias glandulares y lesiones simuladoras de neoplasias en las cuales la inmunorreacción es focal o negativa.<sup>49</sup>

Se menciona en la literatura que el ACE 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.<sup>49</sup> También se menciona que el patrón de expresión del ACE en otras lesiones pseudoneoplásicas no se ha estudiado ampliamente.

El Otro biomarcador útil en distinguir el adenocarcinoma in situ de las displasias glandulares de bajo grado es el factor de proliferación celular ki67, en los casos en que la tinción con Ki67 es de <10% indica lesiones benignas, en contraste con el adenocarcinoma in situ donde la marca positiva es más del 50% de los núcleos.<sup>44</sup>

La literatura menciona que el bcl-2 en la metaplasia tuboendometrial y en la endometriosis generalmente exhibe positividad citoplásmica difusa, mientras que en el adenocarcinoma *in situ* generalmente es negativo.<sup>49</sup>

También describen que el RE y RP en el adenocarcinoma in situ generalmente son negativos o focalmente positivos,<sup>49</sup> mientras que la sobreexpresión de p53 es frecuente.

La frecuencia de adenocarcinoma in situ cervical se ha incrementado debido a que los precursores de estas lesiones cancerosas son difícil de detectar por citología, histología o colposcopia y a la disminución del cáncer epidermoide cervical. Recientemente hay hallazgos que demuestran que el VPH 16 y 18 están asociados en el 86% de adenocarcinomas.<sup>50</sup> No obstante, la baja frecuencia de las lesiones glandulares significativas en los laboratorios de citología y patología en relación con las lesiones escamosas determina que halla poca experiencia en el diagnóstico de éstas lesiones. Por este motivo recomendamos reforzar la confiabilidad del diagnóstico con metodología molecular y una vez confirmado el diagnóstico de adenocarcinoma *in situ* el tratamiento ideal es la histerectomía.

## **Bibliografía**

1. Kyriakos M, Kempson RL, Knikov NF. A clinical and pathologic study of endocervical lesions associated with oral contraceptives. *Cancer* 1968;22(1):99-110.
2. Suh Ks, Silverberg SG. Tubal metaplasia of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1990;9(2):122-8.
3. Ismail SM. Cone biopsy causes cervical endometriosis and tubo-endometrioid metaplasia. *Histopathology* 1991;18(2):107-14.
4. 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.
5. Fluhmann CF. Focal hyperplasia (tunnel Clusters) of the cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1961;17:206-14.
6. 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.
7. Jones MA, Young RH. Endocervical type A (non cystic) tunnel clusters with citológica atipia. A report of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 1996;20(11):1312-8.
8. Taylor HB, Irey NS, Norris HJ. Atypical endocervical hyperplasia in women taking oral contraceptives. *JAMA* 1967;202(7):637-9.

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.
10. 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.
11. Young RH, Scully RE. Uterine carcinomas simulating microglandular hyperplasia. A report of six cases. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1092-7.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Marques T, Andrade LA, Vasallo J. Ectocervical tubal metaplasia and adenocarcinoma in situ : role of immunohistochemistry for carcinoembryonic antigen and vimentin in differential diagnosis. *Histopathology* 1996;28(6):549-50.
16. Arias-Stella J. The Arias-Stella reaction: facts and fancies four decades after. *Adv Anat Pathol* 2002;9(1):12-23.

17. 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.
18. Schneider V. Arias-Stella reaction of the endocervix: frequency and location. *Acta Cytol* 1981;25(3):224-8.
19. 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.
20. Casper G, Ostör AG, Quinn MA. A clinicopathologic study of glandular dysplasia of the cervix. *Gynecol oncol* 1997;64(1):166-70.
21. 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 Gynecol* 1987;94(7):699-703.
22. 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.
23. Brown LJ, Wells M. Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: a premalignant lesion? *J Clin Pathol* 1986;39(1):22-28.
24. 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.

25. Farnsworth A, Lavery 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.
26. Ioffe O, Sagae S, Moritani S, Dahmouh 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.
27. Liang J, Mittal KR, Wei JJ, Yee H, Chiriboga L, Shukla P. Utility of p16INKa, 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.
28. Friedell G, McKay D. Adenocarcinoma in situ of the endocervix. *Cancer* 1953;6(5):887-97.
29. 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.
30. Quizilbash A. In situ and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Clin Pathol* 1975;64(2):155-70.
31. Moritani S, Ioffe OB, Sagae S, Dahmouh 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 1: 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 anayomic 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 histogénesis 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.
43. Walts AE, Lechago J, Bose S. P16 and Ki67 immunostaining is a useful adjunct in the assessment of biopsies for HPV-associated anal intraepithelial neoplasia. *Am J Surg pathol.* 2006;30:795-801.
44. Riethdorf L, Riethdorf S, Lee K. Human papillomaviruses, expresión of p16<sup>INK4A</sup>, and early endocervical glandular neoplasia. *Hum Pathol.* 2002;33:899-904.
45. Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A. P16<sup>INK4a</sup> is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors. *Am J surg pathol.* 2003;27: 187-193.
46. Östör A, Duncan A, Quinn M. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Ginecol oncol.* 2000;79: 207-210.
47. Tringler B, Gup C, Singh M, Groshong S. Evaluation of p16<sup>INK4a</sup> and pRb expression in cervical squamous and glandular neoplasia. *Hum pathol.* 2004;35:689-696.
48. O'Connor D. The use of p16 as a marker for cervical cancer precursor lesions. *Journal of lower genital tract disease* 2007;11:67-68.
49. McCluggage WG. Immunohistochemical and functional biomarker of value in female genital tract lesions. *Int J gynecol pathol.* 2006; 25:101-119.
50. Ault KA, The Future II study group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1861-68.

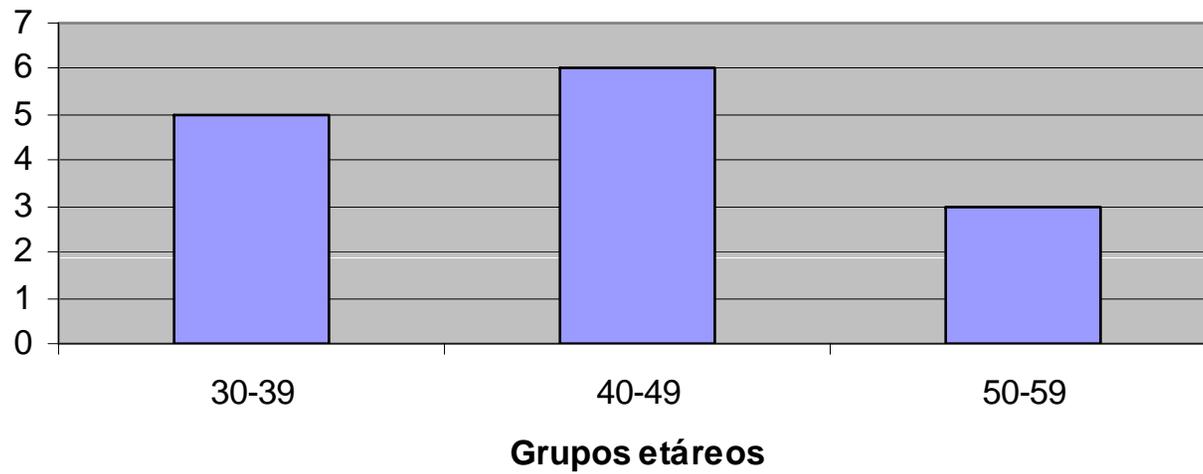
51. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical pathology. 2004. Edit. Elsevier;  
1527-1529, 1540.

No.	Edad	Peso	Talla	Menarca	IVSA	No. parejas sexuales	Papanicolaou	Gestas	ITS	Métodos anticonceptivos	Menopausia	Enfermedades concomitantes	Tipo celular	Patrón	Aglomeración nuclear	Tamaño nuclear	Forma nuclear	Granularidad de la cromatina	Nucleolo	Relación núcleo:citoplasma	Mitosis	Cuerpos apoptóticos	Cantidad de moco	Extensión mm (focal ó multicéntrica)	Azul alciano	Hierro coloidal	Diagnóstico	Intensidad p16	Extensión p16	Topografía p16	celulas positivas ki67
1	43 años	55kg	1.58m	14 años	24 años	1	Anualmente	2	No referida	Hormonales orales	No	Tabaquismo	Endocervical	Microglandular	Leve	20µ	Oval	Fina	0	01:03	0	0	Aumentada	11mm (focal)	Glándulas hiperplásicas +++	Glándulas hiperplásicas -	Hiperplasia microglandular	0	0	0	3%
2	30 años	66kg	1.70m	14 años	18 años	2	Cada 2 años	2	No referida	DIU	No	No	Tubaria	Glandular	Moderada	40µ	Alargada	Mixta	xx	01:02	0	0	Conservada	3mm (focal)	Glándulas tubarias +++	Glándulas tubarias+	Metaplasia tubaria	0	0	0	2%
3	46 años	57kg	1.55m	14 años	29 años	2	Anualmente	0	No referida	Hormonales orales	No	Miomatosis uterina	Tubaria	Glandular	Moderada	38µ	Alargada	Mixta	x	01:02	0	0	Conservada	5mm (focal)	Glándulas tubarias ++	Glándulas tubarias++	Metaplasia tubaria	2	1	1	1%
4	47 años	71kg	1.64m	12 años	22 años	1	Anualmente	1	No referida	OTB	No	Miomatosis uterina	Endocervical	Lobular	Leve	28µ	Oval	Fina	0	01:02	0	0	Aumentada	2mm (focal)	Glándulas hiperplásicas +++	Glándulas hiperplásicas +	Tunnel clusters tipo B	0	0	0	1%
5	53 años	68kg	1.63m	11años	25 años	1	Anualmente	6	No referida	Hormonales orales	2005	DM-2	Endocervical	Microglandular	Leve	15µ	Oval	Fina	0	01:02	0	x	Conservada	7mm (focal)	Glándulas hiperplásicas +++	Glándulas hiperplásicas+	Hiperplasia microglandular	1	1	2	10%
6	34 años	72kg	1.66m	16 años	22 años	2	Anualmente	1	VµH	Hormonales orales	No	Hiperplasia endometrial	Endocervical	Microglandular	Leve	14µ	Oval	Fina	0	01:02	0	0	Conservada	2mm (focal)	Glándulas Hiperplásicas ++	Glándulas hiperplásicas ++	Hiperplasia microglandular	0	0	0	10%
7	55 años	62 kg	1.56m	14 años	19 años	3	Anualmente	1	No referida	Hormonales orales	2004	Hipercolesterolemia	Endocervical	Microglandular	Leve	30µ	Oval	Fina	x	01:02	0	x	Conservada	1mm (focal)	Glándulas hiperplásicas ++	Glándulas hiperplásicas ++	Hiperplasia microglandular	0	0	0	10%
8	51 años	76kg	1.68m	16 años	18 años	1	Anualmente	4	No referida	DIU	2006	DM-2	Tubaria	Glandular	Leve	30µ	Alargada	Fina	x	01:01	0	x	Reducida	8mm (focal)	Glándulas tubarias +	Glándulas tubarias +	Metaplasia tubaria	0	0	0	0%
9	47 años	64kg	1.59m	15 años	16 años	1	Anualmente	3	No referida	OTB	No	DM-2	Endocervical	Microglandular	Leve	20µ	Oval	Fina	x	01:02	0	0	Aumentada	8mm (focal)	Glándulas hiperplásicas +	Glándulas hiperplásicas ++	Hiperplasia microglandular	0	0	0	10%
10	39 años	60kg	1.65m	11años	23 años	1	Anualmente	2	No referida	DIU	No	Tabaquismo	Tubaria	Glandular	Leve	14µ	Alargada	Fina	x	01:02	0	0	Reducida	7mm (focal)	Glándulas tubarias ++	Glándulas tubarias ++	Metaplasia tubaria	1	1	1	0%
11	48 años	75kg	1.72m	12 años	26 años	1	Anualmente	5	No referida	Hormonales orales	No	Hpercolesterolemia	Endocervical	Microglandular	Leve	30µ	Oval	Fina	x	01:02	0	0	Reducida	21mm (focal)	No valorable, nala técnica	Glándulas hiperplásicas ++	Hiperplasia microglandular	0	0	0	0%
12	33 años	59kg	1.57m	13 años	21 años	1	Anualmente	3	VµH	Hormonales orales	No	LEIBG	Endocervical	Microglandular	Leve	21µ	Oval	Fina	xx	01:02	0	0	Conservada	6mm (focal)	Glándulas hiperplásicas +	Glándulas hiperplásicas ++	Hiperplasia microglandular	0	0	0	0%
13	39 años	70kg	1.49m	17años	22 años	2	única vez	3	VµH	Hormonales orales	No	LEIBG	Endocervical	Microglandular	Leve	21µ	Oval	Fina	x	01:02	0	0	Conservada	11mm (focal)	Glándulas hiperplásicas +++	Glándulas hiperplásicas +	Hiperplasia microglandular	0	0	0	5%
14	49 años	64kg	1.59m	13 años	17 años	3	Anualmente	2	No referida	Hormonales orales	2007	Hiperplasia endometrial atípica	Endocervical	Microglandular	Leve	23µ	Oval	Fina	x	01:02	0	0	Conservada	10mm (focal)	Glándulas hiperplásicas+++	Glándulas hiperplásicas +	Hiperplasia microglandular	0	0	0	4%

No.	Edad	Peso	Talla	Menarca	IVSA	No. parejas sexuales	Papanicolaou	Gestas	ITS	Métodos anticonceptivos	Menopausia	Enfermedades concomitantes	Tipo celular	Patrón	Aglomeración nuclear	Tamaño nuclear	Forma nuclear	Granularidad de la cromatina	Nucleolo	Relación núcleo:citoplasma	Mitosis	Cuerpos apoptóticos	Cantidad de moco	Extensión mm (focal o multicéntrica)	Azul alciano	Hierro coloidal	Diagnóstico	Intensidad p16	Extensión p16	Topografía p16	células positivas ki67
1	49 años	70kg	1.57m	14 años	16 años	1	Anualmente	3	No referida	OTB	No	Miomatosis uterina	Endocervical	Glandular	Leve	40µ	Alargada	Mixta	xx	01:01	0	x	Reducida	6mm (focal)	Glándulas displásicas ++	Glándulas displásicas +++	Displasia glandular endocervical	0	0	0	3%
2	44 años	64kg	1.60m	13 años	23 años	7	Anualmente	5	VµH	OTB	No	LEIAG	Endocervical	Glandular	Leve	45µ	Oval	Fina	xx	01:01	0	x	Reducida	5mm (focal)	Glándulas displásicas +	Glándulas displásicas ++	Displasia glandular endocervical	1	2	1	5%
3	41 años	55kg	1.53m	11 años	21 años	2	Anualmente	2	No referida	OTB	No	Miomatosis uterina	Endocervical	Glandular	Intensa focal	42µ	Alargada	Gruesa	0	01:01	x	x	Reducida	14mm (focal)	Glándulas displásicas +	Glándulas displásicas +	Displasia glandular endocervical	1	1	1	5%
4	47 años	67kg	1.64m	11 años	18 años	1	Anualmente	6	VµH	OTB	2007	Hipercolesterolemia	Tuboendometrial	Glandular	Leve	35µ	Oval	Mixta	x	01:01	x	0	Reducida	4mm (focal)	Glándulas displásicas ++	Glándulas displásicas +++	Displasia glandular endocervical	1	1	1	10%
5	34 años	62kg	1.62m	15 años	25 años	5	Anualmente	5	VµH	Hormonales orales	No	LEIBG	Endocervical	Glandular	Ausente	38µ	Oval	Mixta	x	01:01	x	0	Reducida	2mm (focal)	Glándulas displásicas +	Glándulas displásicas ++	Displasia glandular endocervical	1	2	3	25%
6	40 años	79kg	1.68m	12 años	19 años	1	Cada 2 años	4	No referida	DIU	No	DM-2	Endocervical	Glandular	Moderada	35µ	Alargada	Mixta	0	01:02	0	0	Conservada	2mm (focal)	Glándulas displásicas +	Glándulas displásicas +	Displasia glandular endocervical	0	0	0	5%
7	43 años	80kg	1.72m	13 años	22 años	2	Anualmente	3	No referida	Hormonales orales	No	Hiperplasia endometrial	Endocervical	Glandular	Moderada	35µ	Alargada y oval	Mixta	0	01:02	x	x	Conservada	2mm (focal)	Glándulas displásicas +	Glándulas displásicas ++	Displasia glandular endocervical	1	2	1	3%
8	46 años	No referido	No referido	11 años	15 años	1	Anualmente	7	No referida	No	2007	No referidas	Endocervical	Glandular	Ausente	35µ	Oval	Mixta	xx	01:02	x	0	Reducida	3mm (focal)	Glándulas displásicas +	Glándulas displásicas ++	Displasia glandular endocervical	1	1	2	4%
9	49 años	73kg	1.59m	13 años	18 años	1	Anualmente	9	VµH	No	2006	LEIBG	Endocervical	Micropapilar	Leve	35µ	Oval	Fina	xx	01:02	0	0	Conservada	2mm (focal)	Glándulas displásicas +	Glándulas displásicas +	Displasia glandular endocervical	2	2	1	5%
10	37 años	66kg	1.70m	12 años	19 años	1	Anualmente	1	No referida	DIU	No	Tabaquismo	Endocervical	Glandular	Leve	38µ	Oval	Mixta	xx	01:01	x	x	Reducida	6mm (focal)	Glándulas displásicas +	Glándulas displásicas ++	Displasia glandular endocervical	3	3	3	20%
11	48 años	65kg	1.67	11 años	17 años	1	Anualmente	2	No referida	Hormonales orales	2007	Miomatosis uterina	Endocervical	Glandular	Leve	38µ	Oval	Mixta	0	01:02	0	0	Conservada	3mm (focal)	Glándulas displásicas ++	Glándulas displásicas ++	Displasia glandular endocervical	1	1	3	20%
12	33 años	71kg	1.73m	12 años	20 años	1	Anualmente	2	No referida	preservativos	No	No	Endocervical	Glandular	Moderada	32µ	Alargada	Fina	0	01:01	0	0	Conservada	4mm (multicéntrico)	Glándulas displásicas +	Glándulas displásicas +++	Displasia glandular endocervical	0	0	0	5%
13	62 años	No referido	No referido	12 años	17 años	2	Cada 2 años	7	No referida	No	1996	Hipercolesterolemia	Endocervical	Glandular	Moderada	40µ	Alargada	Fina	0	01:02	0	0	Conservada	3mm (focal)	Glándulas displásicas +	Glándulas displásicas ++	Displasia glandular endocervical	1	2	2	4%
14	53 años	75kg	1.81m	17 años	22 años	1	Cada 2 años	3	No referida	OTB	2001	Tabaquismo	Endocervical	Glandular	Ausente	35µ	Oval	Mixta	x	01:01	x	x	Reducida	7mm (focal)	Glándulas displásicas +	Glándulas displásicas +	Displasia glandular endocervical	1	1	1	10%

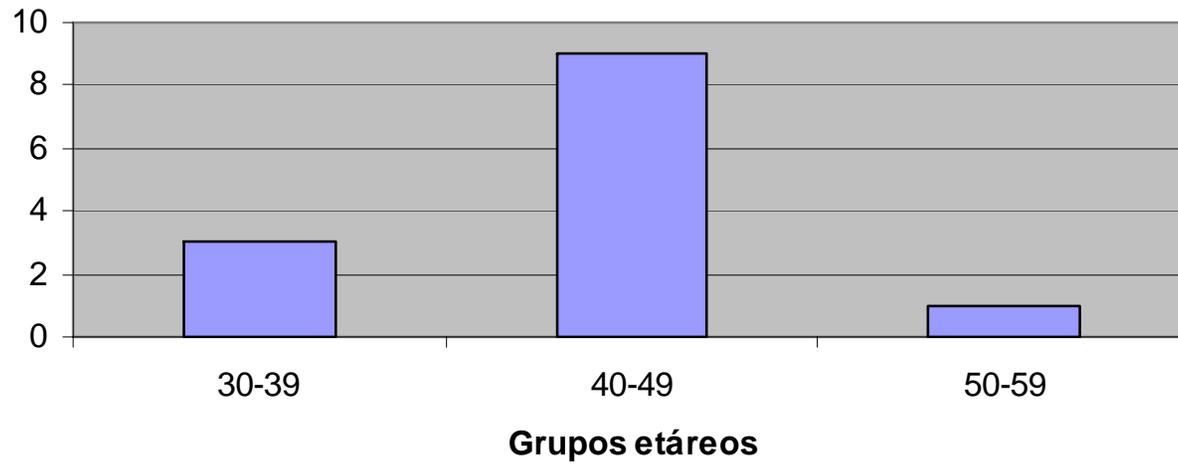
No.	Edad	Peso	Talla	Menarca	IVSA	No. parejas sexuales	Papanicolaou	Gestas	ITS	Métodos anticonceptivos	Menopausia	Enfermedades concomitantes	Tipo celular	Patrón	Aglomeración nuclear	Tamaño nuclear	Forma nuclear	Granularidad de la cromatina	Nucleolo	Relación núcleo:citoplasma	Mitosis	Cuerpos apoptóticos	Cantidad de moco	Extensión mm (focal ó multicéntrica)	Azul alciano	Hierro coloidal	Diagnóstico	Intensidad p16	Extensión p16	Topografía p16	celulas positivas ki67
1	52 años	No referido	No referida	11 años	17 años	3	Cada 2 ños	4	No referida	Hormonales orales	2007	Hipercolesterolemia	Intestinal	Glandular	Intensa	60µ	Alargada	Mixta	x	01:01	x	x	Reducida	1mm (focal)	Glándulas neoplásicas -	Glándulas neoplásicas ++	Adenocarcinoma in situ	3	3	1	90%
2	37 años	No referido	No referida	11 años	25 años	4	Única vez (2007)	3	VµH	Hormonales orales	No	LEIBG	Endocervical	Cribiforme	Intensa	62µ	Alargada y oval	Gruesa	x	01:01	x	x	Reducida	5mm (focal)	Glándulas neoplásicas -	Glándulas neoplásicas ++	Adenocarcinoma in situ	3	3	2	95%
3	53 años	58kg	1.50m	13 años	17 años	2	Anualmente	5	VµH	OTB	2002	LEIBG	Endocervical	Cribiforme	Intensa	65µ	Alargada y oval	Gruesa	x	01:01	x	0	Conservada	6mm (multicéntrico)	Glándulas neoplásicas +	Glándulas neoplásicas +++	Adenocarcinoma in situ	3	3	3	85%
4	61 años	No referido	No referida	13 años	19 años	1	Cada 2 ños	9	No referida	OTB	1998	Tabaquismo	Endometriode	Glandular	Intensa	70µ	Oval	Mixta	xx	01:01	x	x	Reducida	34mm (multicéntrico)	Glándulas neoplásicas -	Glándulas neoplásicas +++	Adenocarcinoma in situ	3	3	3	95%
5	48 años	64kg	1.58m	12 años	18 años	2	Anualmente	6	No referida	DIU	No	DM-2	Seroso	µapilar	Intensa	70µ	µleomórfico	Gruesa	xxx	01:00	x	x	Reducida	2mm (focal)	Glándulas neoplásicas -	Glándulas neoplásicas++	Adenocarcinoma in situ	3	3	3	95%
6	74 años	69kg	1.55m	14 años	15 años	1	Cada 2 ños	7	No referida	No	1982	No referido	Endocervical/tubario/endometriode	Glandular	Intensa	58µ	Alargada	Mixta	x	01:01	x	x	Reducida	3mm (focal)	Glándulas neoplásicas -	Glándulas neoplásicas ++	Adenocarcinoma in situ	2	3	3	90%
7	43 años	No referido	No referida	No referida	No referida	No referido	No referido	No referido	No referida	No referido	No referida	NIC-3, crioterapia e hysterectomía con SOB	Endocervical	Glandular	Intensa	67µ	Alargada	Gruesa	x	01:01	x	x	Reducida	5mm (focal)	Glándulas neoplásicas ++	Glándulas neoplásicas+++	Adenocarcinoma in situ	No valorable	No valorable	No valorable	No valorable
8	44 años	No referido	No referida	No referida	No referida	No referido	No referido	No referido	No referida	No referido	No referida	NIC-3	Endocervical	Glandular	Intensa	66µ	µleomórfico	Gruesa	x	01:01	x	0	Reducida	4mm (focal)	Glándulas neoplásicas focal ++	Glándulas neoplásicas +++	Adenocarcinoma in situ	3	3	3	85%
9	51 años	No referido	No referida	11 años	16 años	1	Única vez (2007)	5	No referida	Hormonales orales	2003	DM-2	Endocervical/endometriode/seroso	Glandular	Intensa	60µ	Alargada y oval	Gruesa	x	01:01	x	x	Reducida	5mm (focal)	Glandulas neoplásicas focal ++	Glándulas neoplásicas +++	Adenocarcinoma in situ	3	3	3	90%
10	51 años	No referido	No referida	No referida	No referida	No referido	No referido	No referido	No referida	No referido	No referida	NIC-3 e hysterectomía en el 2006	Endocervical	Glandular	Intensa	65µ	Alargada	Gruesa	x	01:01	x	x	Conservada	4mm (focal)	Glándulas neoplásicas +	Glándulas neoplásicas +++	Adenocarcinoma in situ	3	3	3	95%
11	43 años	66kg	1.52	12 años	18 años	3	Anualmente	4	VµH	µpreservativos	No	Hipercolesterolemia	Endocervical	Glandular	Intensa	65µ	Oval	Mixta	xx	01:02	x	x	Aumentada	2mm (multicéntrico)	Glándulas neoplásicas +	Glándulas neoplásicas ++	Adenocarcinoma in situ	3	3	3	85%
12	68 años	82kg	1.66m	15 años	20 años	1	Cada 2 ños	6	VµH	Hormonales orales	1994	Tabaquismo	Endocervical	Glandular	Intensa	60µ	Alargada	Gruesa	x	01:02	x	0	Aumentada	10mm (focal)	Glándulas neoplásicas focal ++	Glándulas neoplásicas +++	Adenocarcinoma in situ	2	3	3	85%
13	35 años	61kg	1.63m	12 años	16 años	2	única vez (2006)	3	No referida	DIU	No	Tabaquismo	Seroso	µapilar	Intensa	65µ	µleomórfico	Gruesa	xx	01:01	x	x	Reducida	4mm (focal)	Glándulas neoplásicas -	Glándulas neoplásicas +++	Adenocarcinoma in situ	3	3	3	70%
14	48 años	75kg	1.70m	14 años	15 años	3	Cada 2 ños	7	No referida	No	No	Tabaquismo	Endometriode/intestinal	µapilar/glandular	Intensa	70µ	Alargada y oval	Gruesa	xx	01:01	x	x	Reducida	5mm (focal)	Glándulas neoplásicas -	Glándulas neoplásicas ++	Adenocarcinoma in situ	3	3	3	95%

**Atipia EC  
(14 casos)**



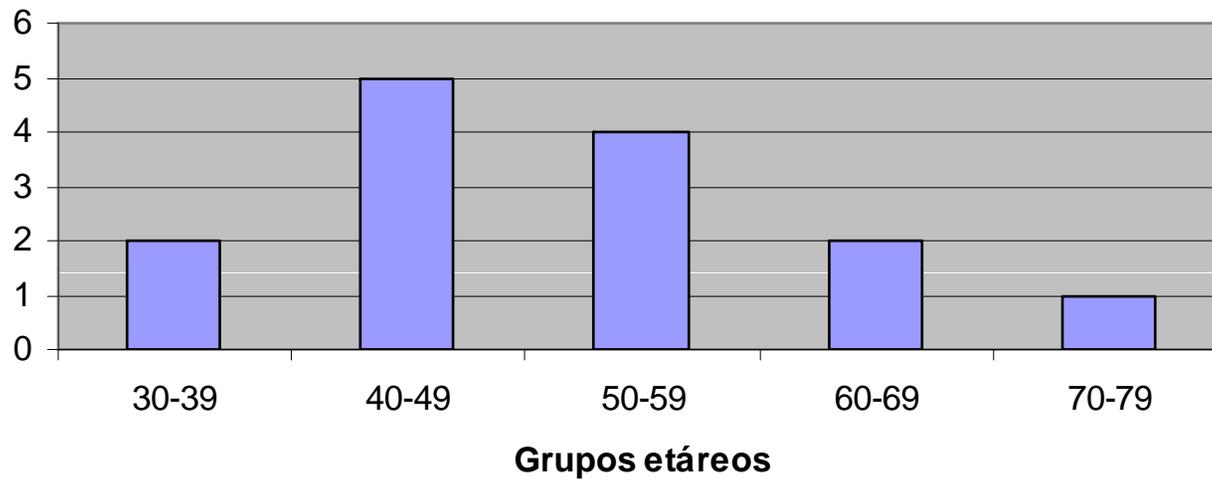
<i>Edad</i>	<i>Atipia EC</i>
<i>30-39</i>	<i>5</i>
<i>40-49</i>	<i>6</i>
<i>50-59</i>	<i>3</i>

### Displasia EC (14 casos)



<i>Edad</i>	<i>Displasia EC</i>
<i>30-39</i>	<i>3</i>
<i>40-49</i>	<i>9</i>
<i>50-59</i>	<i>1</i>

**Adenocarcinoma in situ EC  
(14 casos)**



<i>Edad</i>	<i>AIS</i>
<i>30-39</i>	<i>2</i>
<i>40-49</i>	<i>5</i>
<i>50-59</i>	<i>4</i>
<i>60-69</i>	<i>2</i>
<i>70-79</i>	<i>1</i>

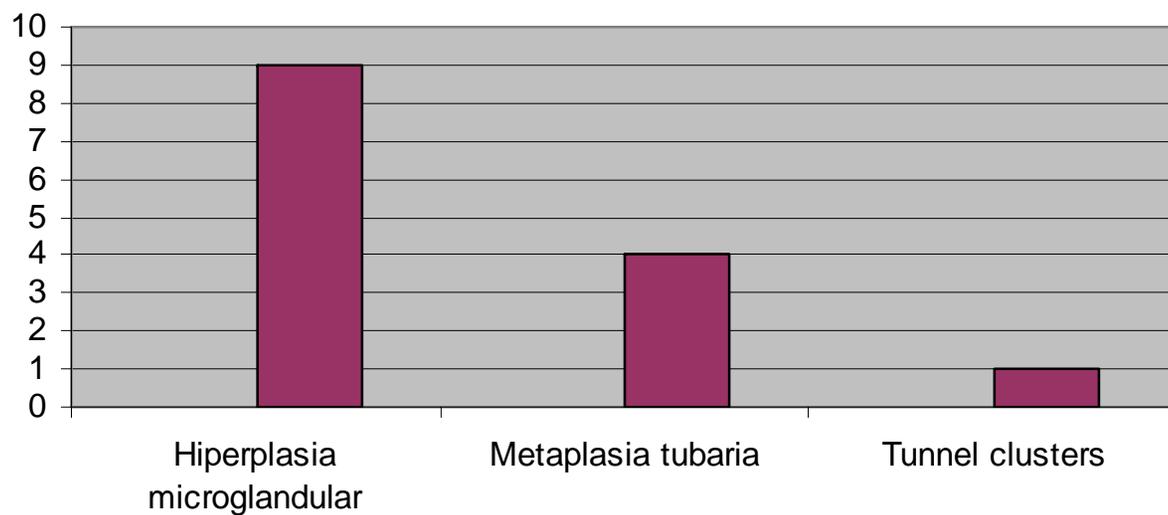
## DATOS CLÍNICOS RELEVANTES EN LAS LESIONES GLANDULARES DEL ENDOCÉRVIX

Característica	Atipia EC	Displasia EC	AIS
Menarca	No referida (0)	No referida (0)	No referida (3)
	10-12 años (4)	10-12 años (8)	10-12 años (6)
	13-15 años (7)	13-15 años (5)	13-15 años (5)
	16-18 años (3)	16-18 años (1)	16-18 años (0)
IVSA	No referida (0)	No referida (0)	No referida (3)
	15-19 años (5)	15-19 años (8)	15-19 años (9)
	20-25 años (7)	20-25 años (6)	20-25 años (2)
	26-29 años (2)	26-29 años (0)	26-29 años (0)
Parejas sexuales	No referida (0)	No referida (0)	No referida (3)
	Una (8)	Una (9)	Una (4)
	Dos (4)	Dos (3)	Dos (3)
	Tres (2)	Tres (0)	Tres (3)
	Cuatro o más (0)	Cuatro o más (2)	Cuatro o más (1)
Papanicolaou	No referido (0)	No referido (0)	No referido (3)
	Anualmente (12)	Anualmente (11)	Anualmente (3)
	Cada dos años (1)	Cada dos años (3)	Cada dos años (5)
	Única vez (1)	Única vez (0)	Única vez (3)
Gestas	No referidas (0)	No referidas (0)	No referidas (3)
	0 (1)	0 (0)	0 (0)
	1-5 (12)	1-5 (10)	1-5 (6)
	6-10 (1)	6-10 (4)	6-10 (5)
ITS	No referida (11)	No referida (10)	No referida (10)
	VPH (3)	VPH (4)	VPH (4)
Anticoncepción	No referida (0)	No referida (0)	No referida (3)
	0 (0)	0 (3)	0 (2)
	Hormonales orales (9)	Hormonales orales (3)	Hormonales orales (4)
	DIU (3)	DIU (2)	DIU (2)
	OTB (2)	OTB (5)	OTB (2)
Menopausia	Preservativo (0)	Preservativo (1)	Preservativo (1)
	No referida (0)	No referida (0)	No referida (3)
	Si (4)	Si (6)	Si (6)
	No (10)	No (8)	No (5)
E. concomitantes	No referidas (0)	No referidas (1)	No referidas (1)
	Negativa (1)	Negativa (1)	Negativa (0)
	LEIBG (2)	LEIBG (2)	LEIBG (2)
	LEIAG (0)	LEIAG (1)	LEIAG (3)
	DM (3)	DM (1)	DM (2)
	Hipercolesterolemia (2)	Hipercolesterolemia (2)	Hipercolesterolemia (2)
	Hiperp. endomet. (2)	Hiperp. endomet. (1)	Hiperp. endomet. (0)
	Miomatosis uterina (2)	Miomatosis uterina (3)	Miomatosis uterina (0)
	Tabaquismo (2)	Tabaquismo (2)	Tabaquismo (4)

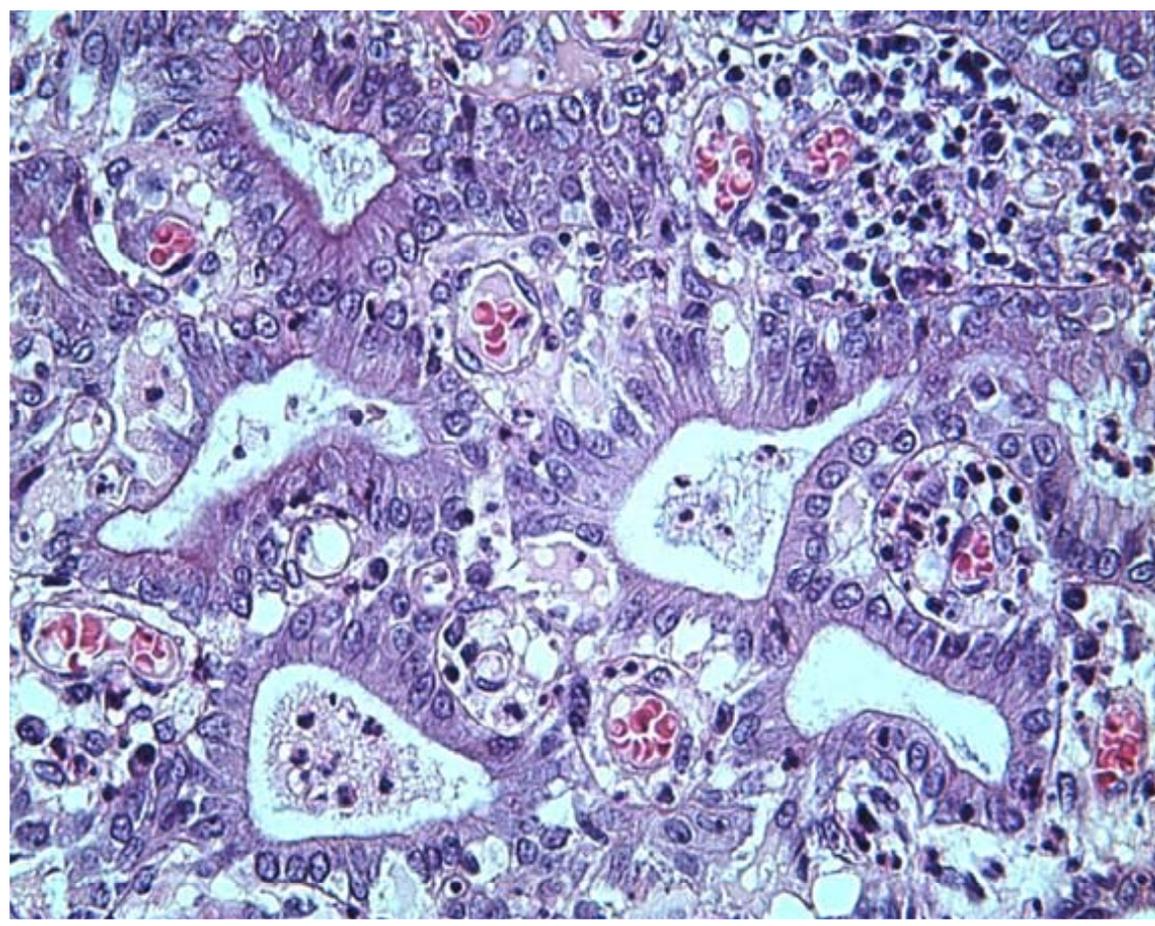
## DATOS MORFOLÓGICOS RELEVANTES EN LAS LESIONES GLANDULARES DEL ENDOCÉRVIX

Característica	Atipia EC	Displasia EC	AIS
Aglomeración nuclear	Ausente (0)	Ausente (3)	Ausente (0)
	Leve (12)	Leve (6)	Leve (0)
	Moderada (2)	Moderada (4)	Moderada (0)
	Intensa (0)	Intensa (1)	Intensa (14)
Forma nuclear	Oval (10)	Oval (8)	Oval (1)
	Alargada (4)	Alargada (5)	Alargada (5)
		Mixta (1)	Pleomórfica (3)
			Mixta (5)
Tamaño nuclear	14-40P	30-45P	60-70P
Cromatina	Fina (12)	Fina (4)	Fina (0)
	Gruesa (0)	Gruesa (1)	Gruesa (10)
	Mixta (2)	Mixta (9)	Mixta (4)
Nucleolo	Ausente (4)	Ausente (6)	Ausente (0)
	Inconspicuo (8)	Inconspicuo (3)	Inconspicuo (9)
	Evidente (2)	Evidente (5)	Evidente (4)
	Prominente (0)	Prominente (0)	Prominente (1)
Cantidad de moco	Reducida (3)	Reducida (8)	Reducida (10)
	Conservada (8)	Conservada (6)	Conservada (2)
	Aumentada (3)	Aumentada (0)	Aumentada (2)
Mitosis	Ausentes (14)	Ausentes (7)	Ausentes (0)
	Presentes (0)	Presentes (7)	Presentes (14)
Apoptosis	Ausentes (11)	Ausentes (8)	Ausentes (3)
	Presentes (3)	Presentes (6)	Presentes (11)
Arreglo	Microglandular (9)	Glandular (13)	Glandular (9)
	Lobular (1)	Micropapilar (1)	Cribiforme (2)
	Glandular (4)		Papilar (2)

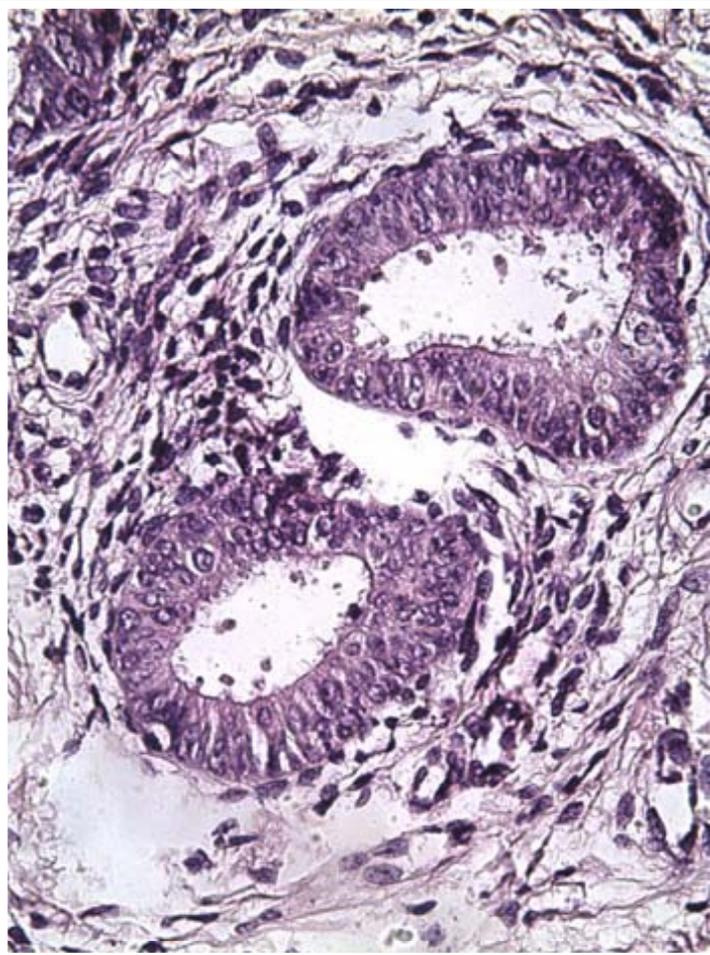
### Subgrupos de atipias EC



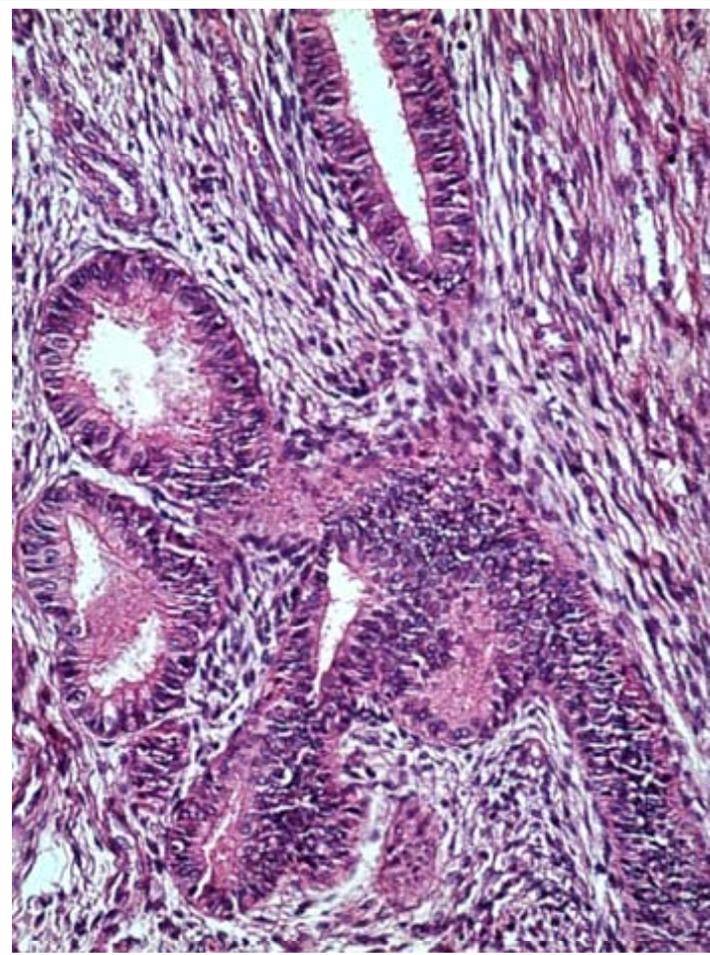
<i>Hiperplasia microglandular</i>	9
<i>Metaplasia tubaria</i>	4
<i>Tunnel clusters</i>	1



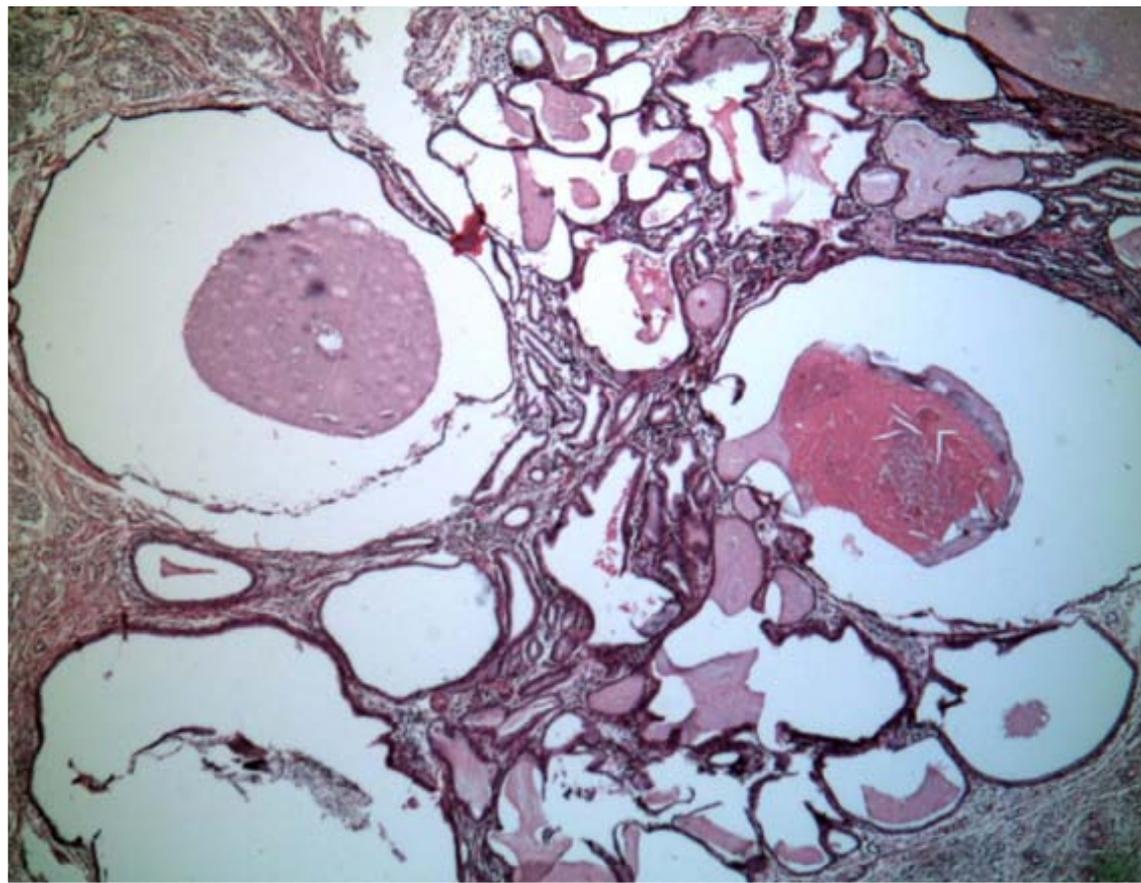
Hiperplasia Microglandular



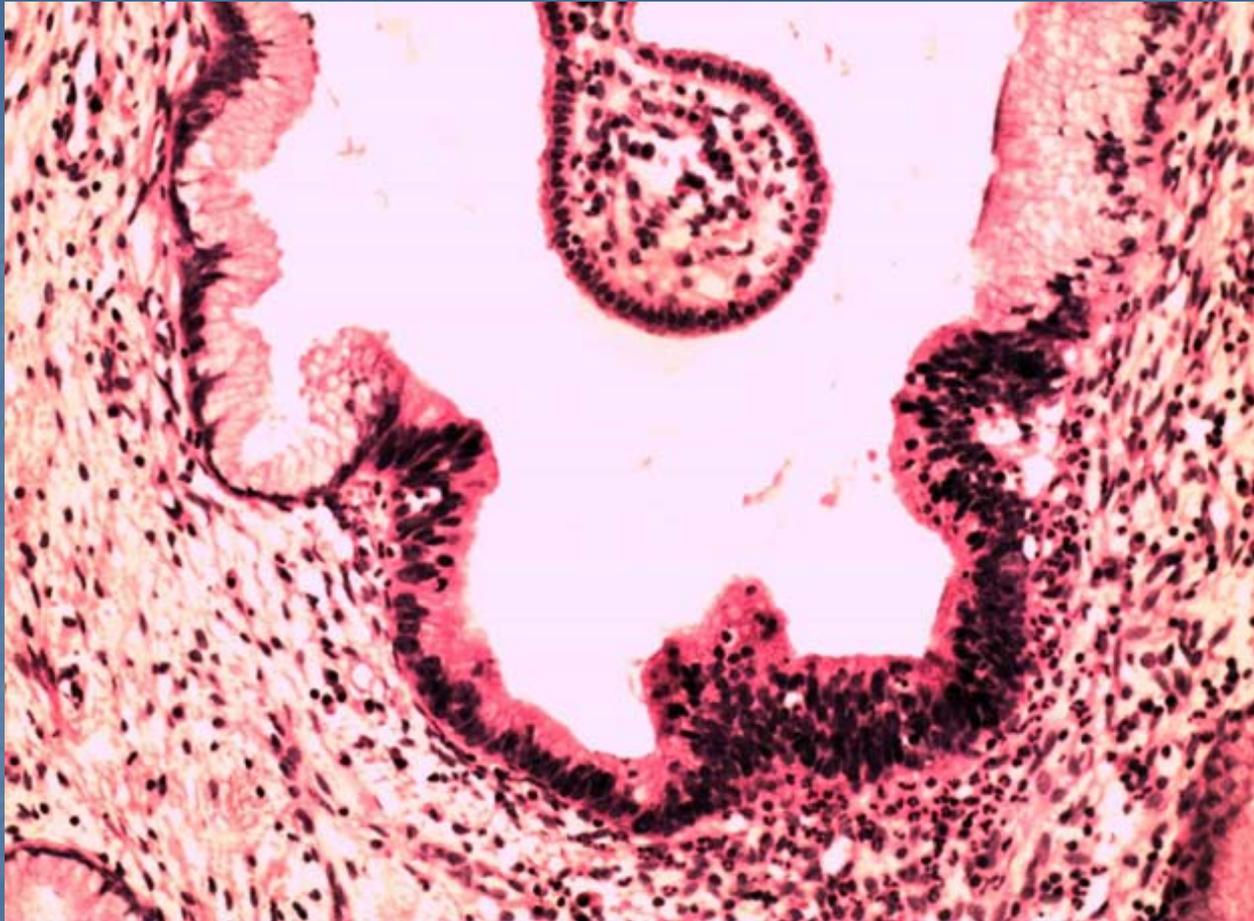
Metaplasia tubaria



Metaplasia tubaria

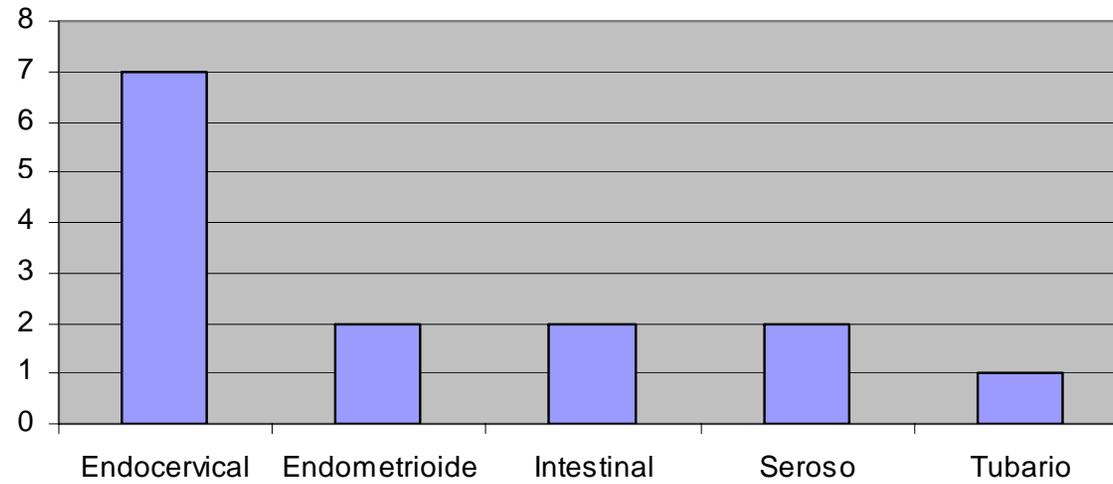


Tunnel Clusters



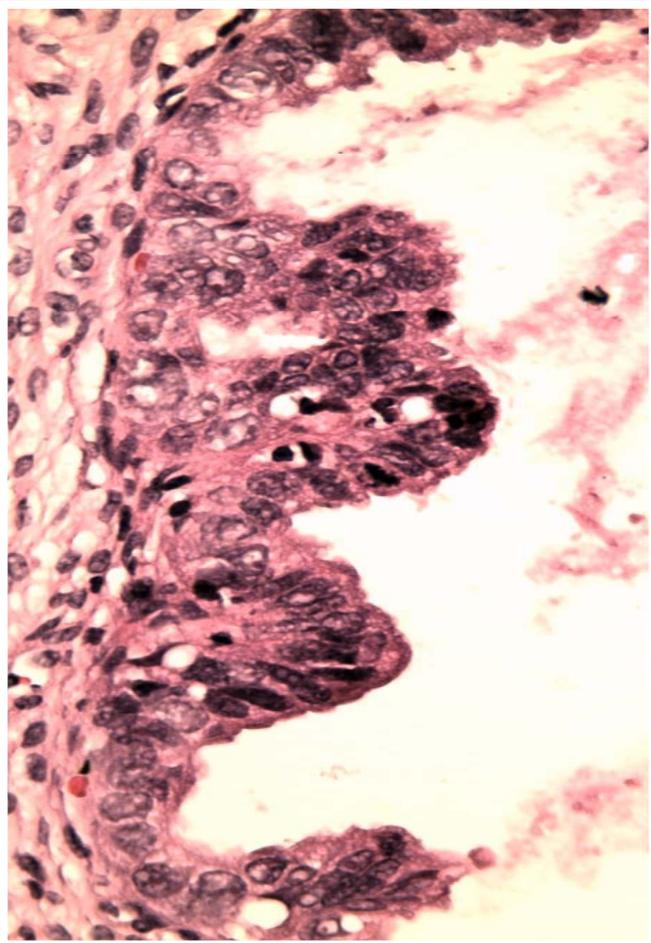
Displasia Glandular. Aglomeración nuclear, hiperchromasia, alargamiento nuclear y disminución de moco en afección parcial de una glándula endocervical

### Subtipos de AIS

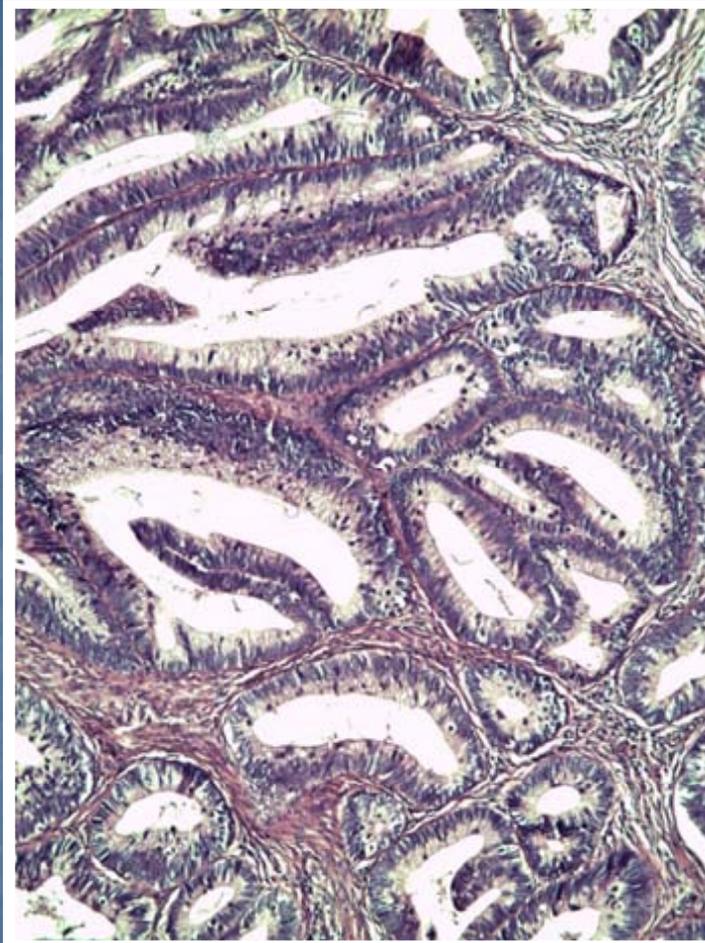


*Nota: Tres casos mostraron patrón mixto focal*

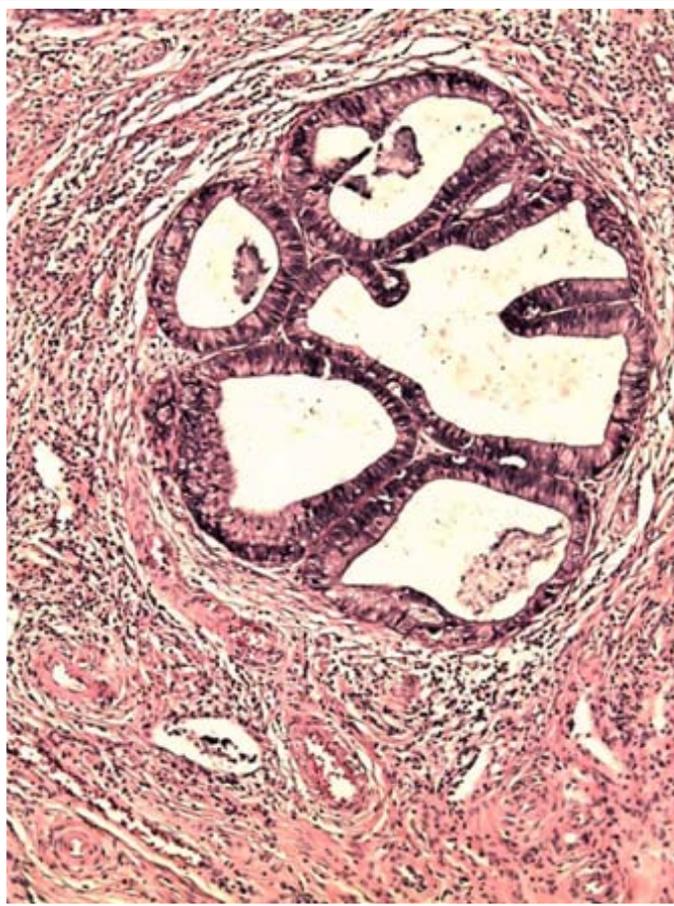
<i>Endocervical</i>	<i>7</i>
<i>Endometrioid</i>	<i>2</i>
<i>Intestinal</i>	<i>2</i>
<i>Seroso</i>	<i>2</i>
<i>Tubario</i>	<i>1</i>



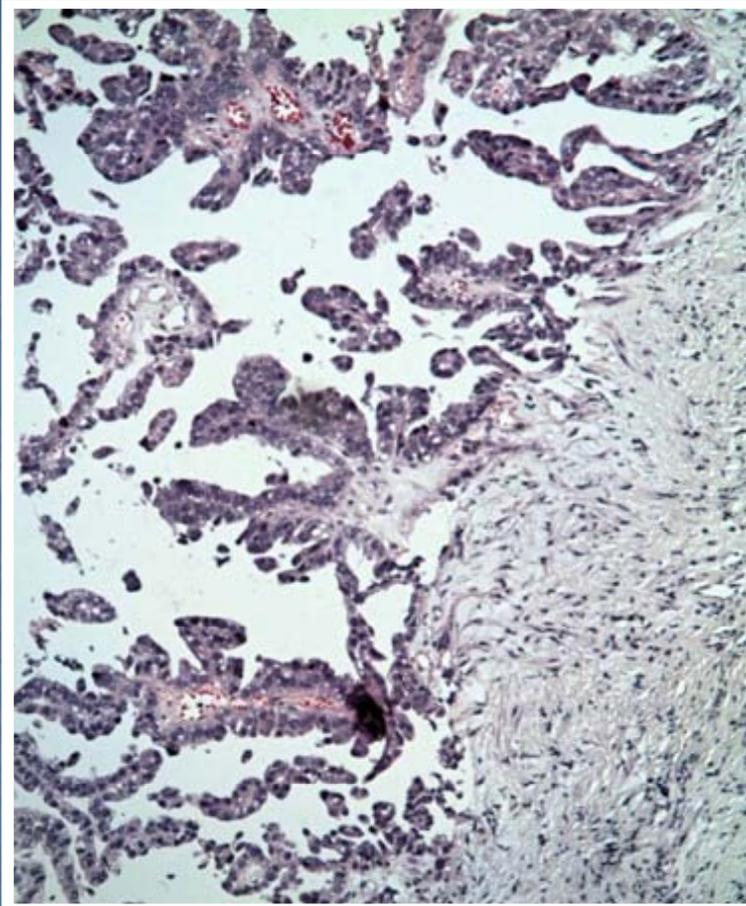
AIS tipo endocervical



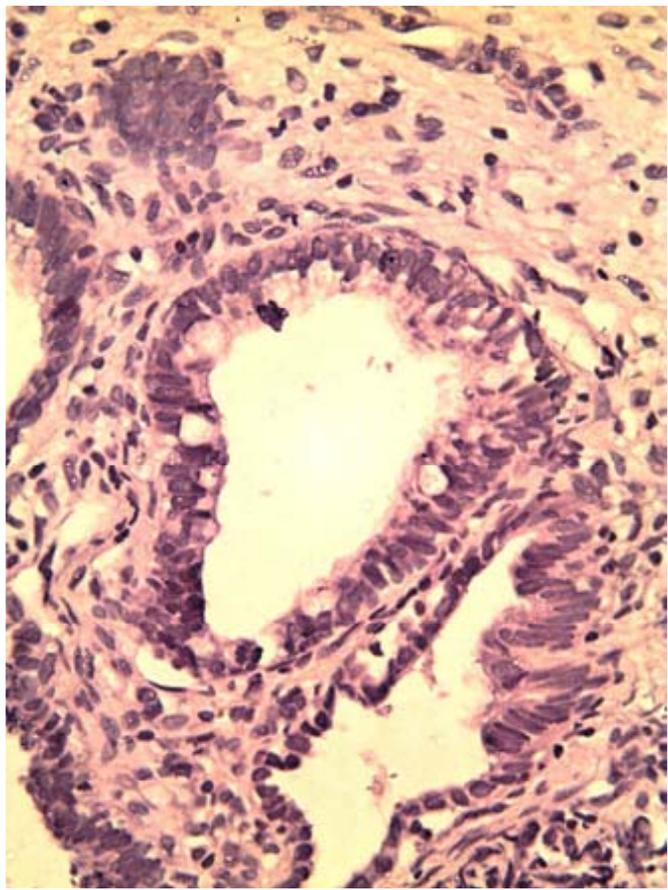
AIS tipo endometrioid



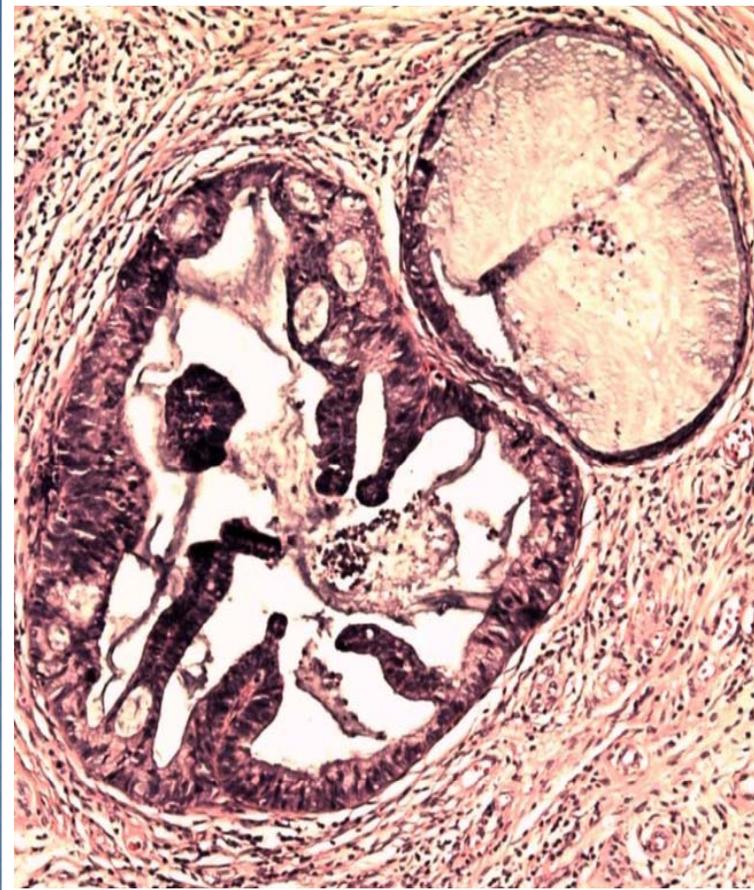
AIS tipo endocervical cribiforme



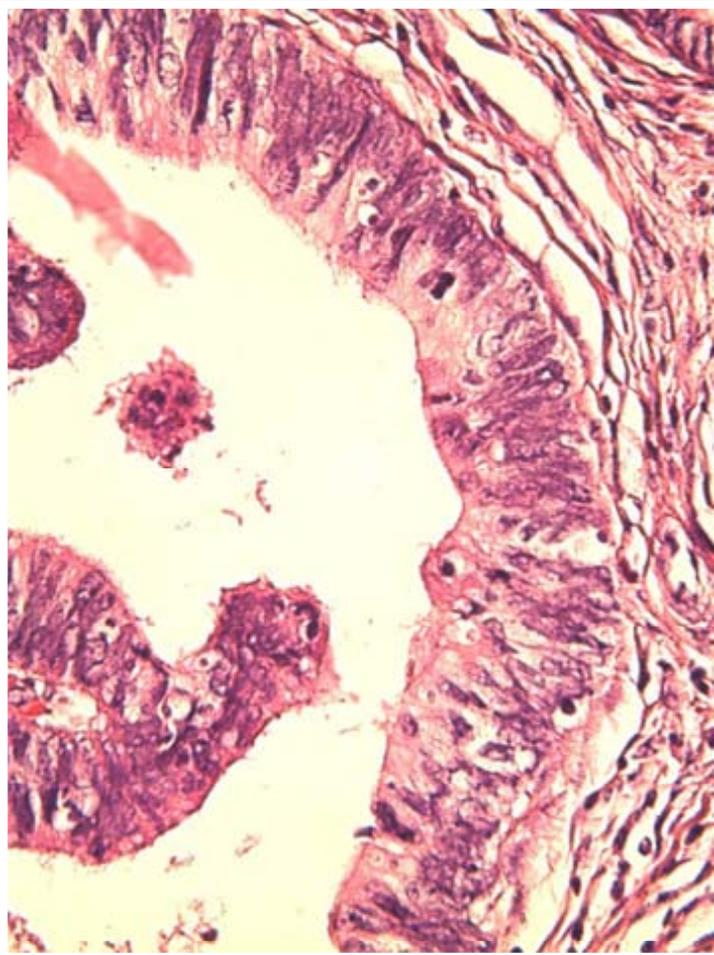
AIS tipo papilar



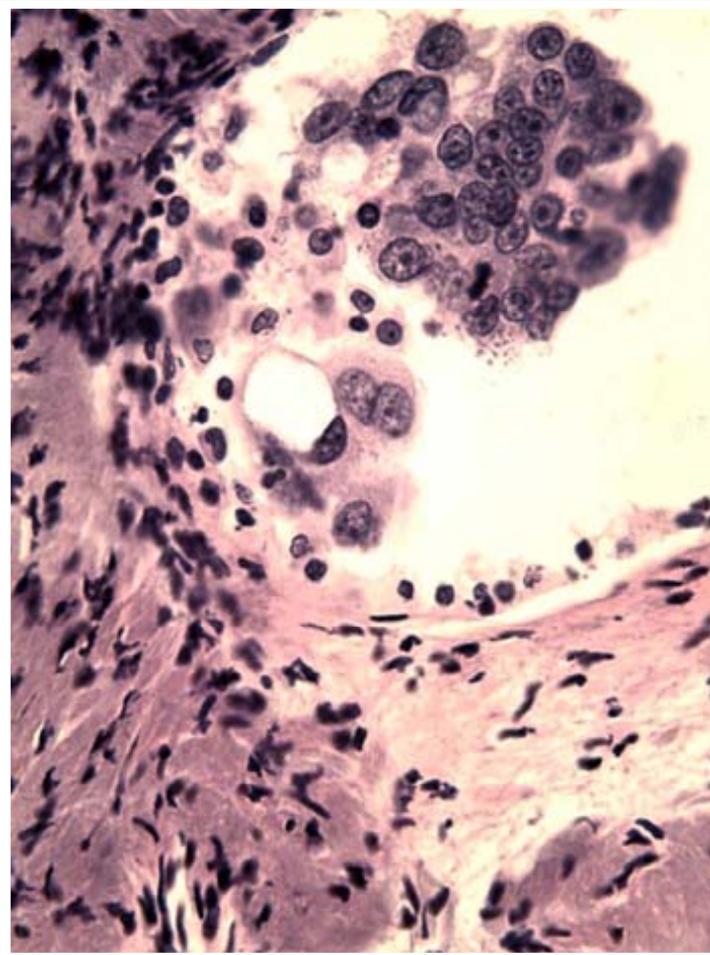
AIS tipo intestinal



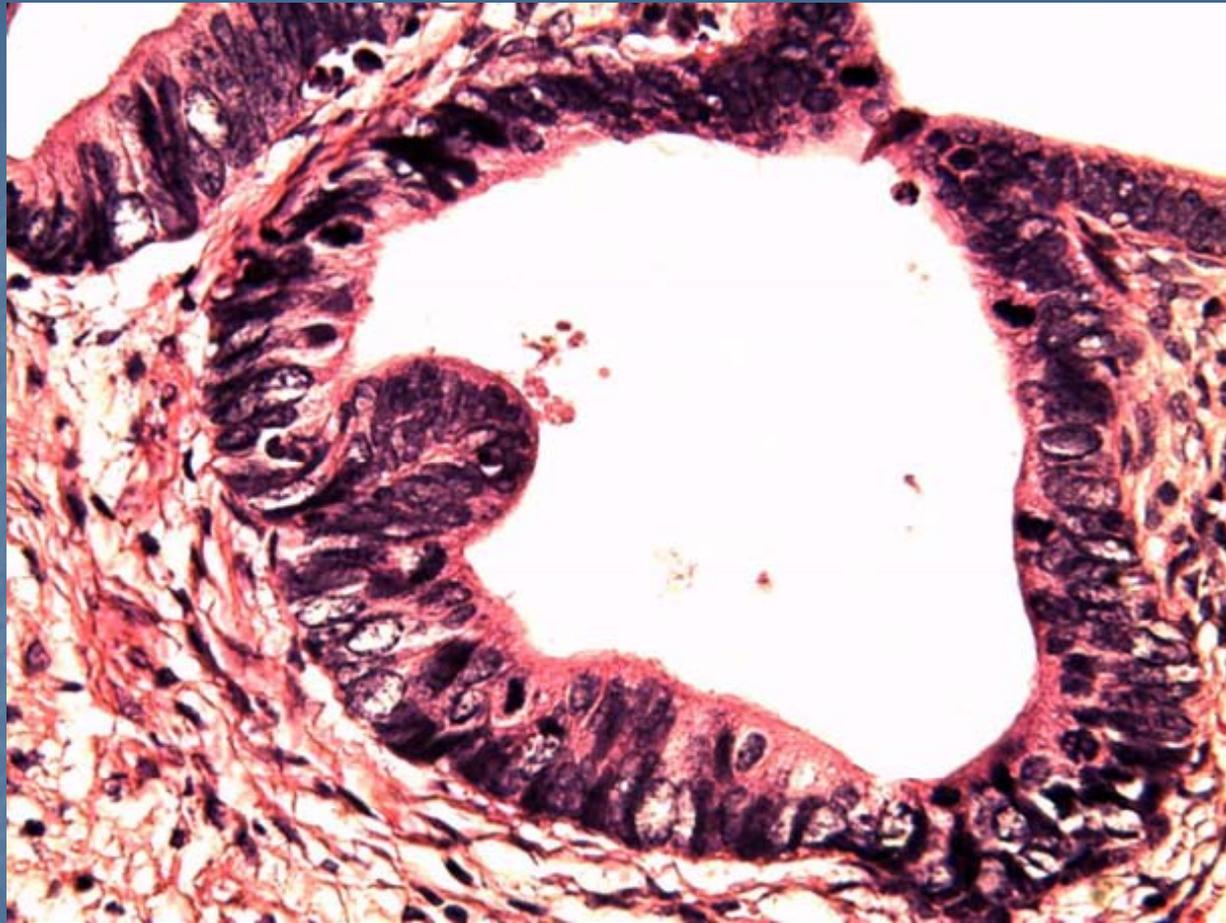
AIS tipo endocervical cribiforme



AIS tipo tubario

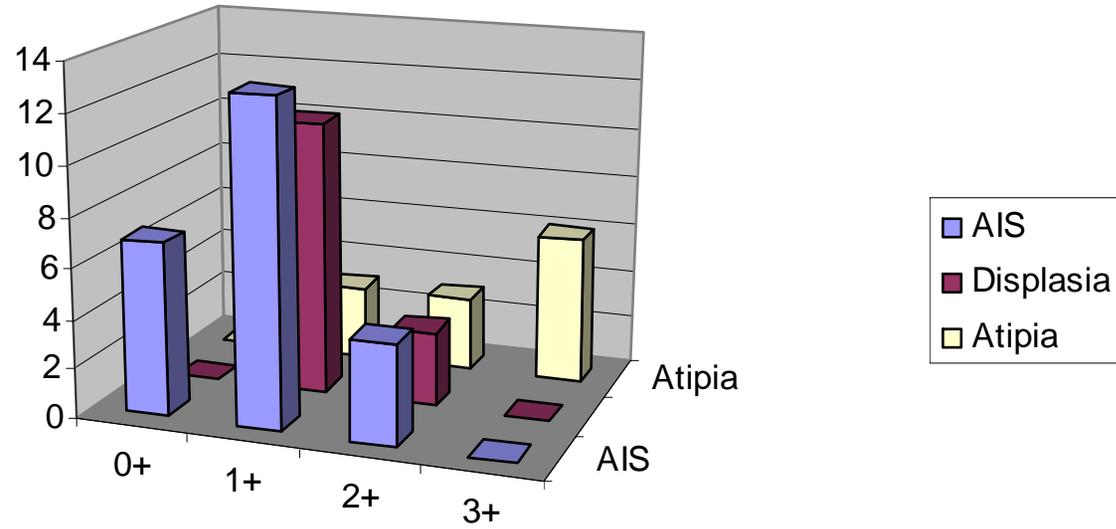


AIS tipo seroso

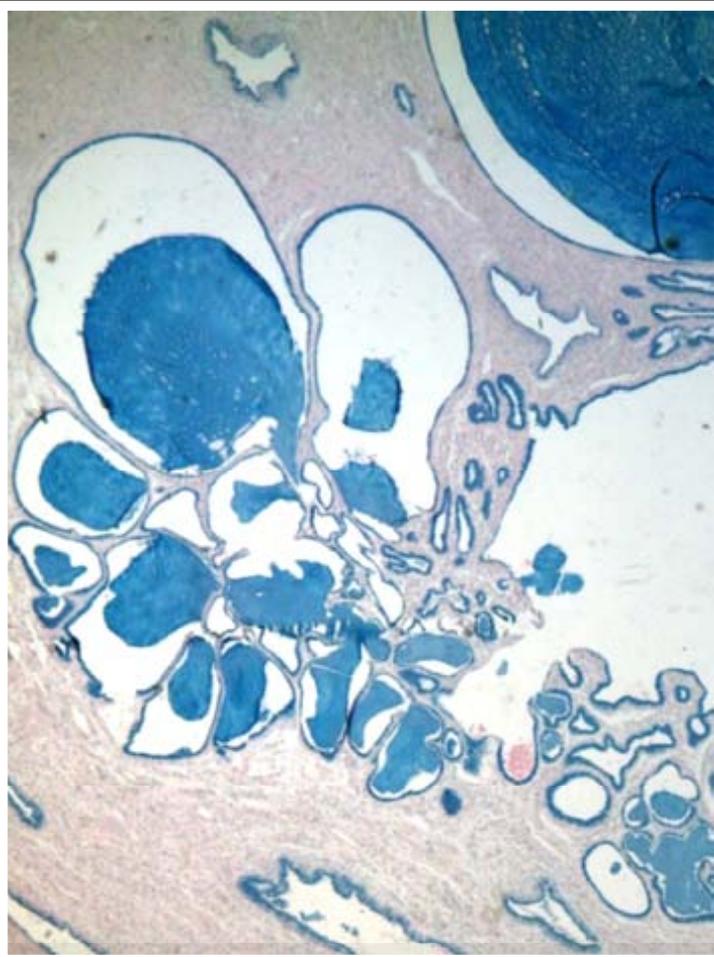


AIS endocervical; note la estratificación celular, el aumento del tamaño nuclear, la hiperchromasia con cromatina gruesa, la ausencia de nucleolos, la gran cantidad de figuras mitóticas, cuerpos apoptóticos y la disminución de moco.

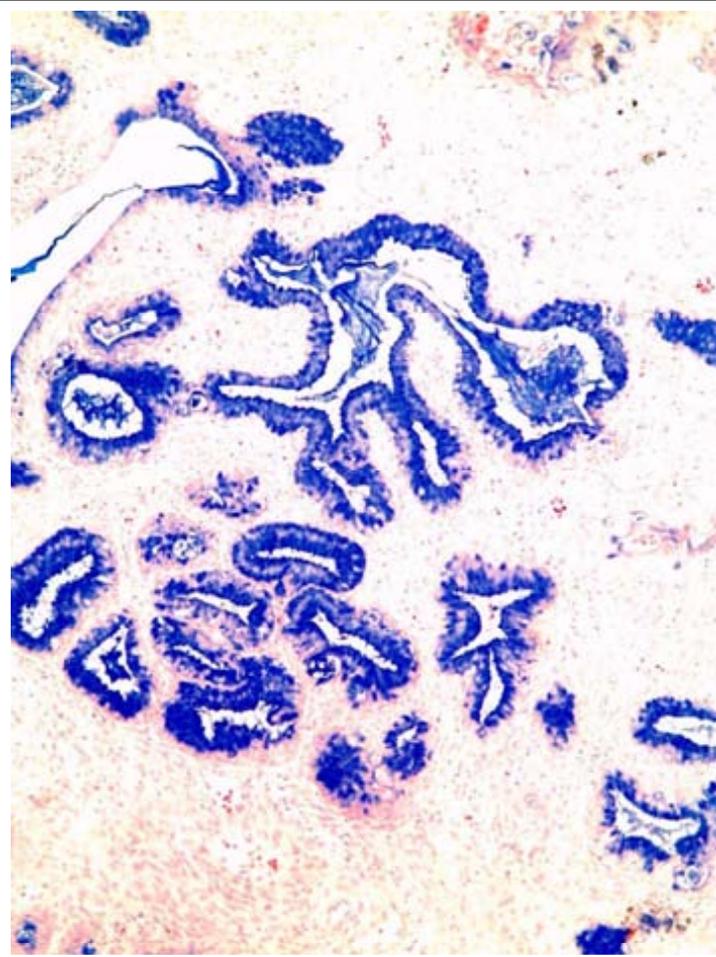
### Valoración de azul alciano



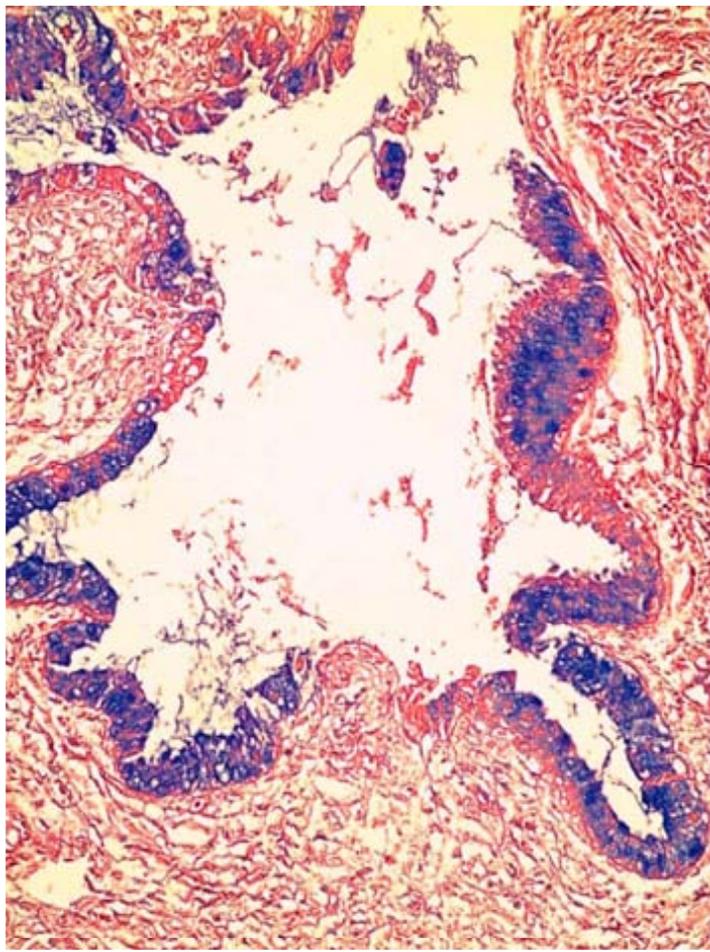
	0+	1+	2+	3+
<i>AIS</i>	7	13	4	0
<i>Displasia</i>	0	11	3	0
<i>Atipia</i>	0	3	3	6



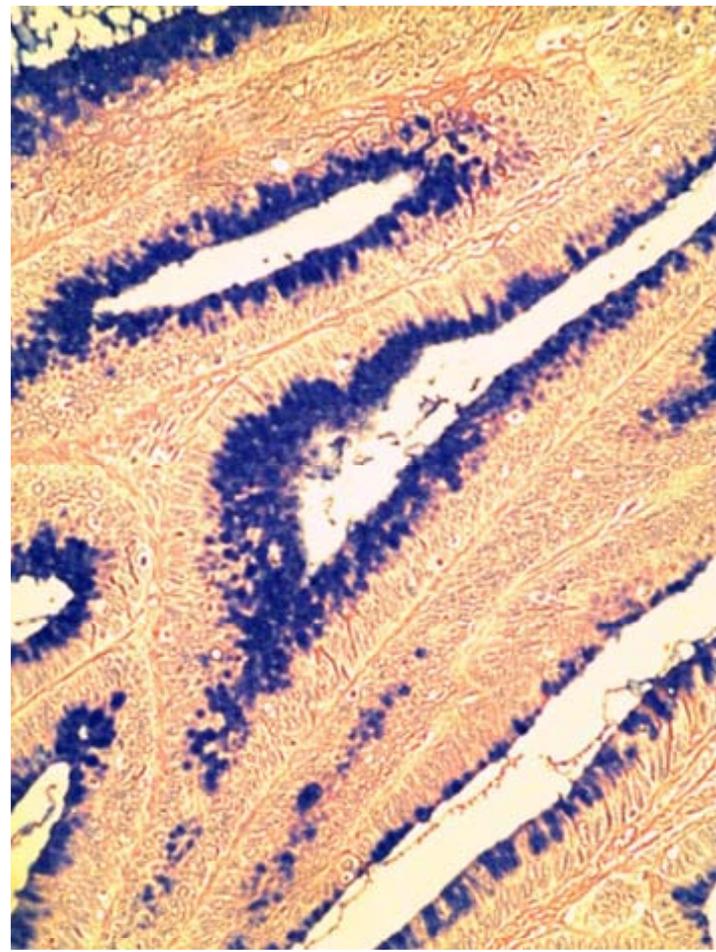
Azul alciano en tunnel clusters



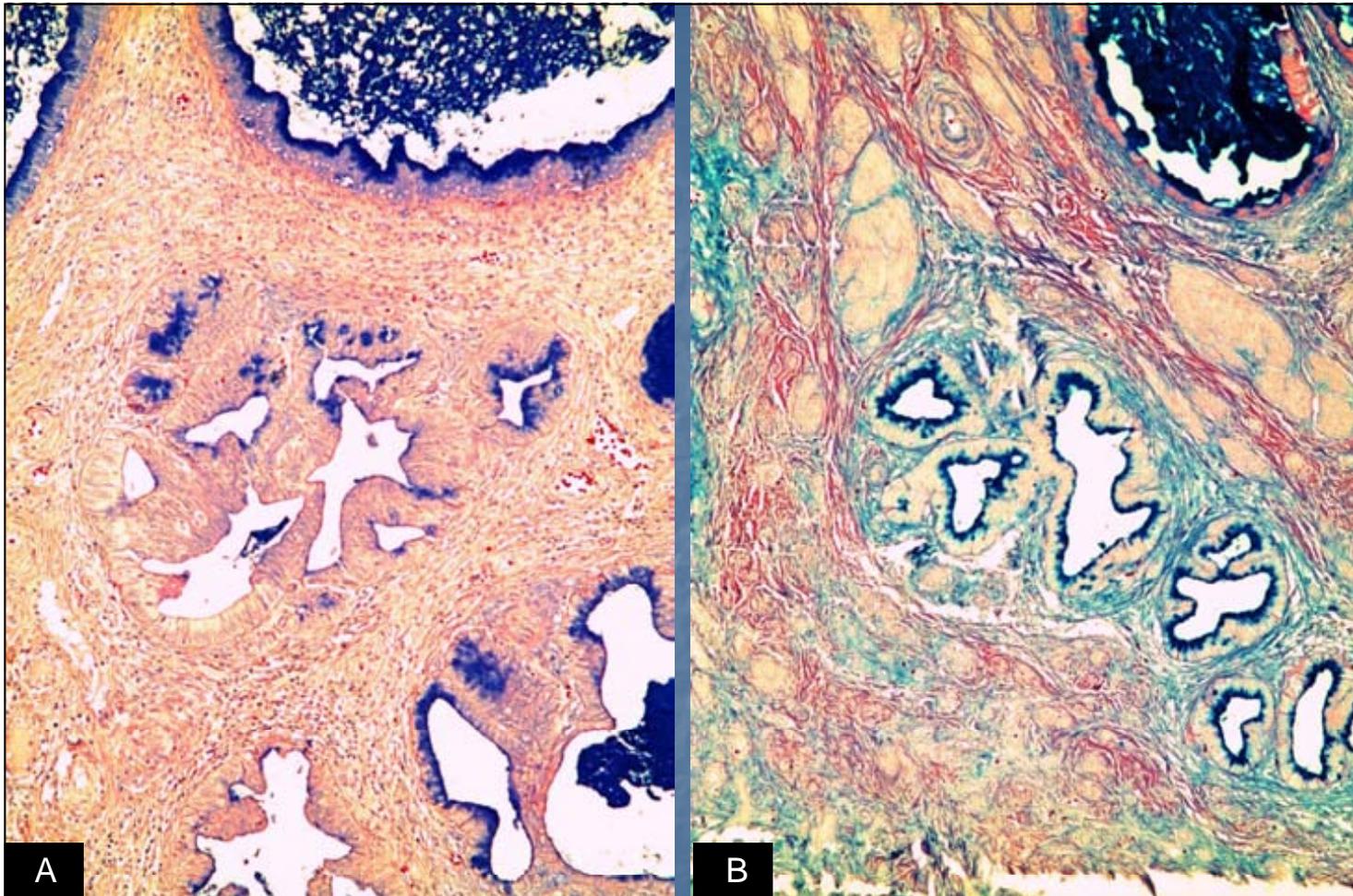
Azul alciano en metaplasia tubaria



Azul alciano en displasia glandular EC

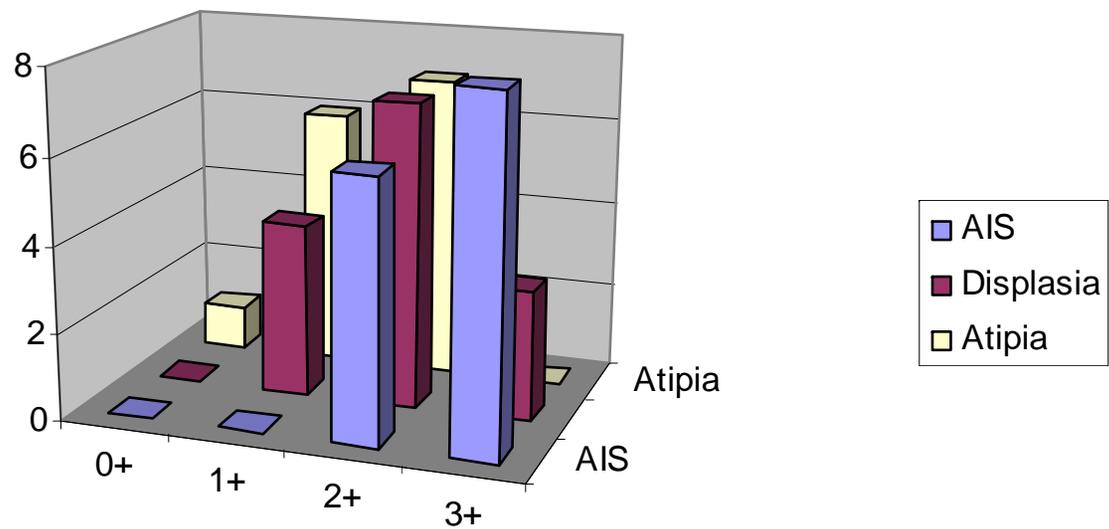


Azul alciano en AIS

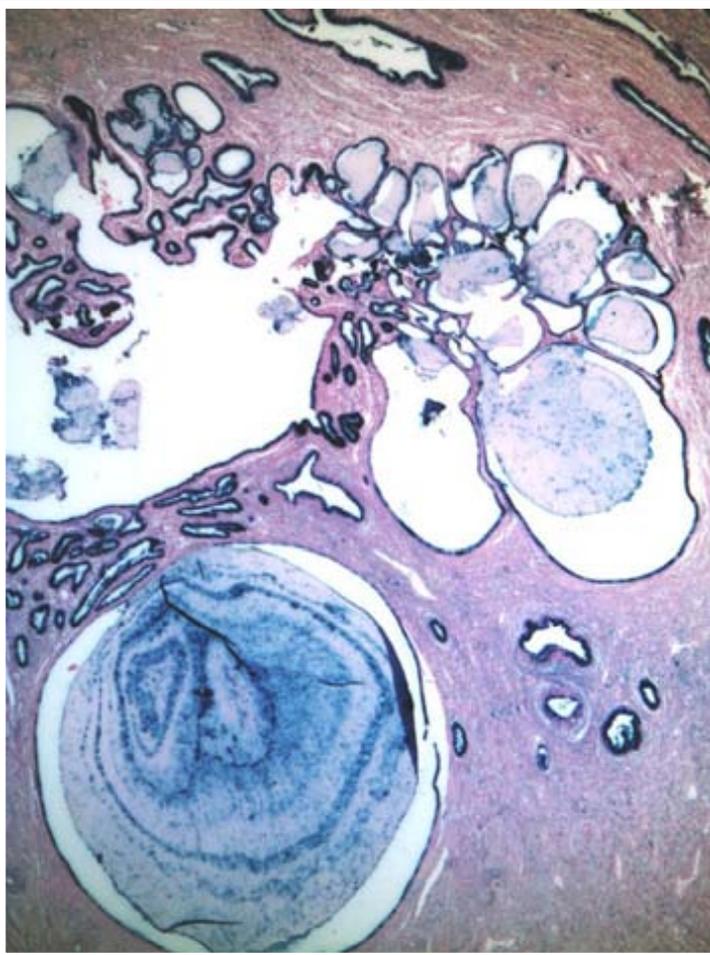


Confrontación de la evaluación del azul alciano (A) y el hierro coloidal (B) en un ejemplo de AIS.

### Valoración del hierro coloidal



	0+	1+	2+	3+
AIS	0	0	6	8
Displasia	0	4	7	3
Atipia	1	6	7	0



Hierro coloidal en tunnel clusters



Hierro coloidal en metaplasia tubaria

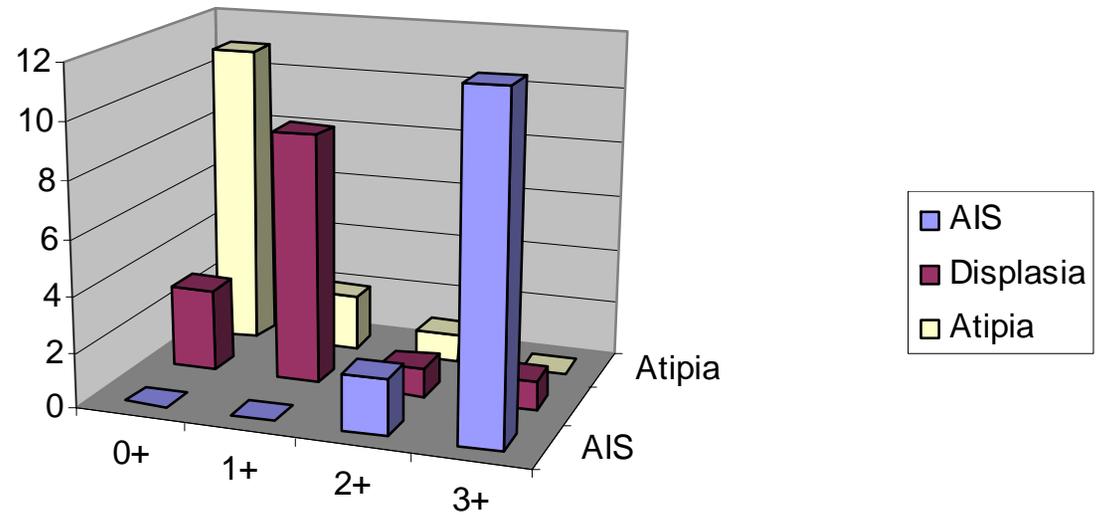


Hierro coloidal en displasia glandular EC

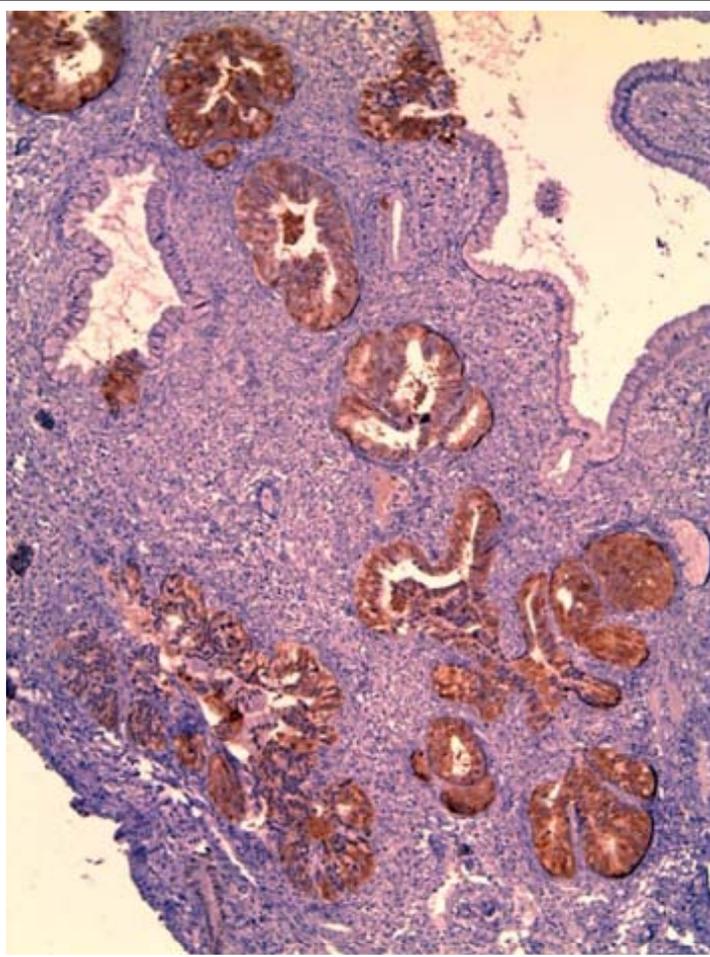


Hierro coloidal en AIS

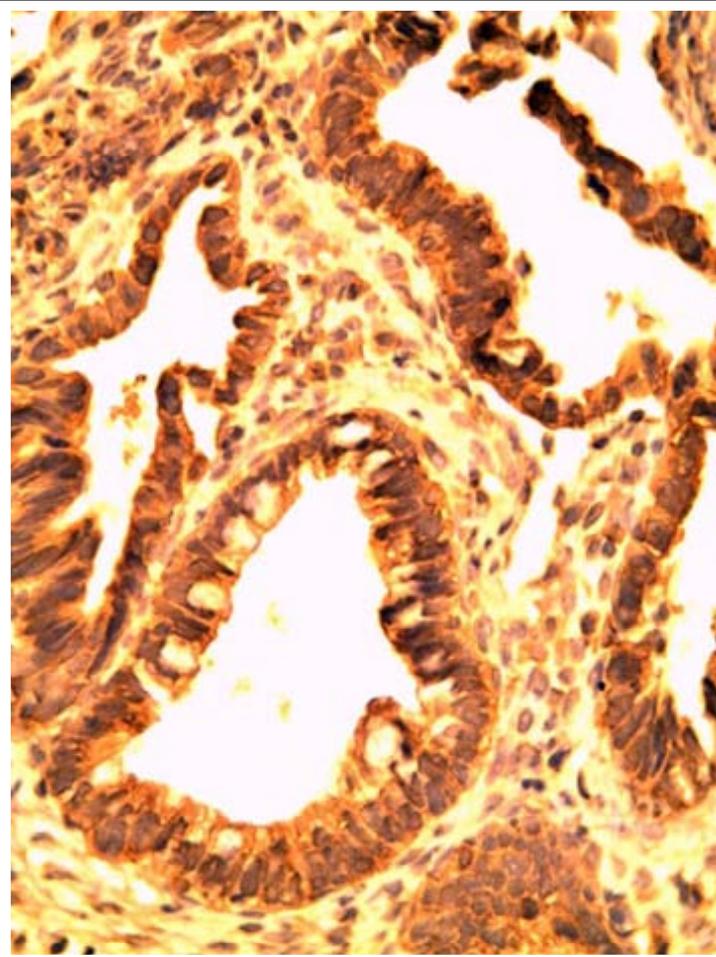
### Valoración de p16



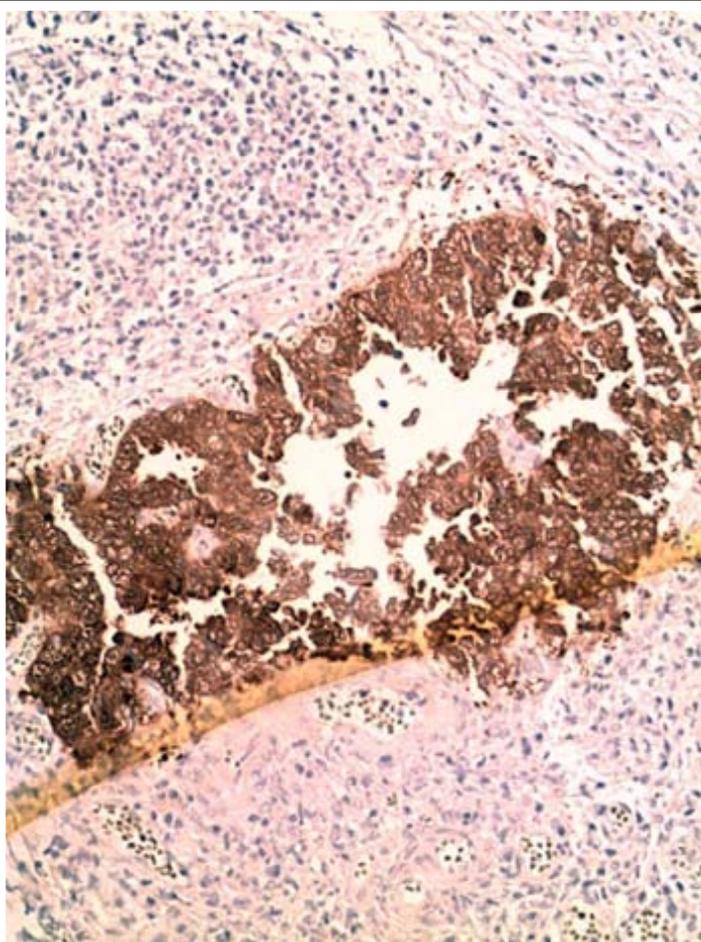
	0+	1+	2+	3+
AIS	0	0	2	12
Displasia	3	9	1	1
Atipia	11	2	1	0



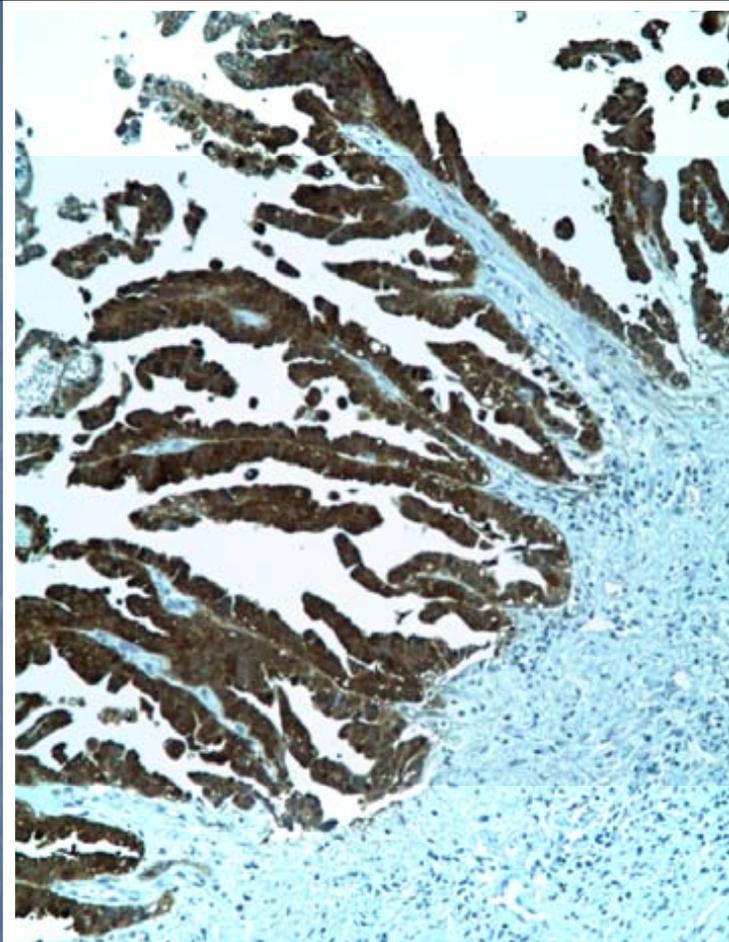
P16 en un AIS de tipo endocervical



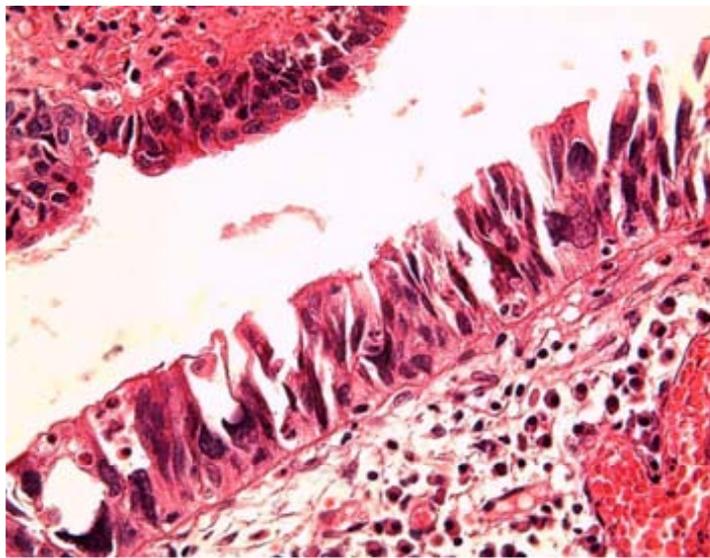
P16 en un AIS de tipo intestinal



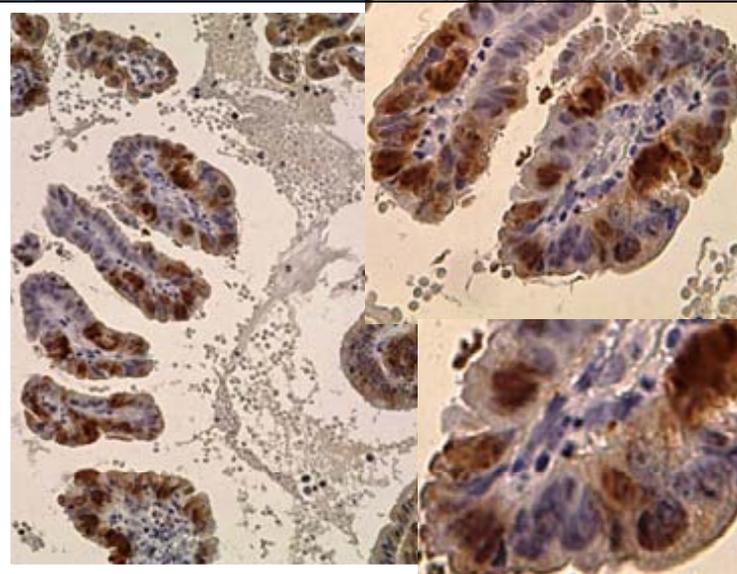
P16 en un AIS de tipo seroso



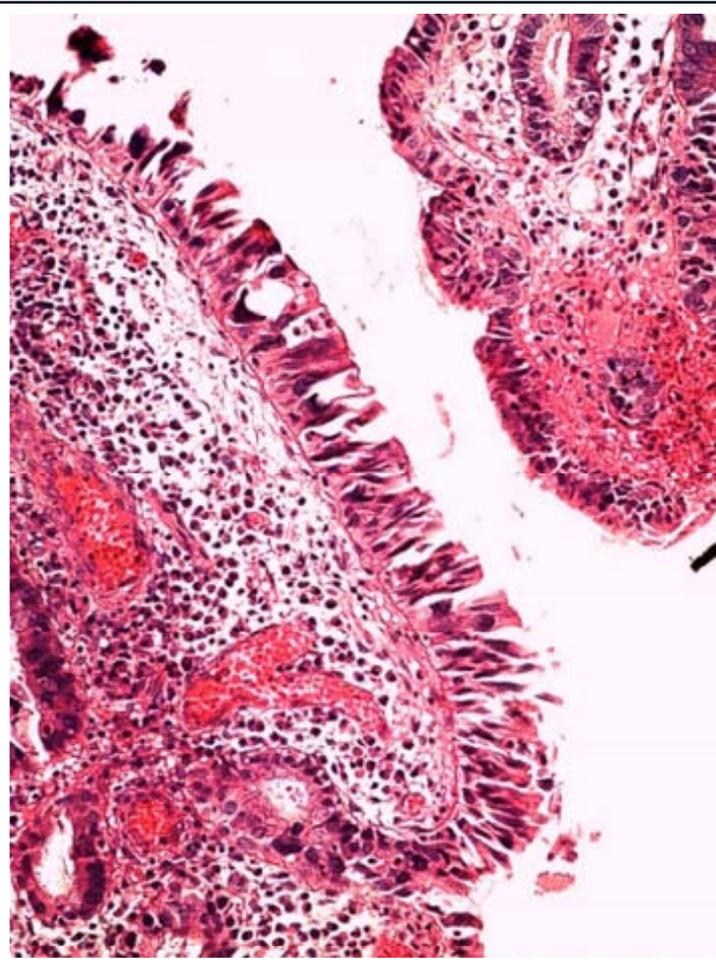
P16 en un AIS de tipo papilar



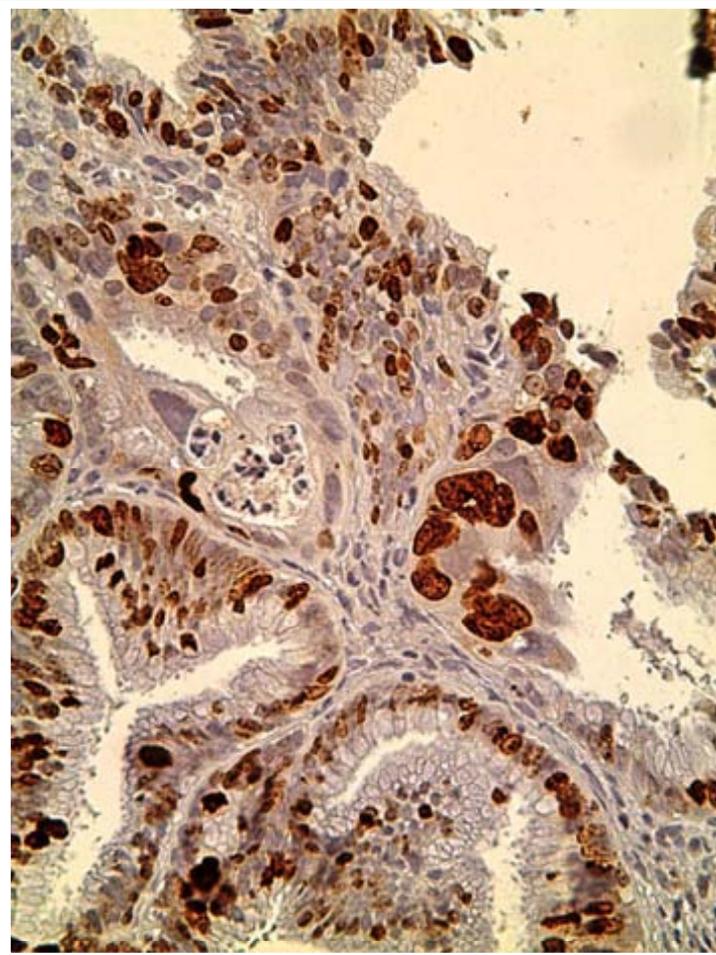
HE de AIS papilar seroso. Pleomorfismo intenso, estratificación y pérdida de la cohesividad.



Mismo caso con p16 altamente positivo pero heterogéneo

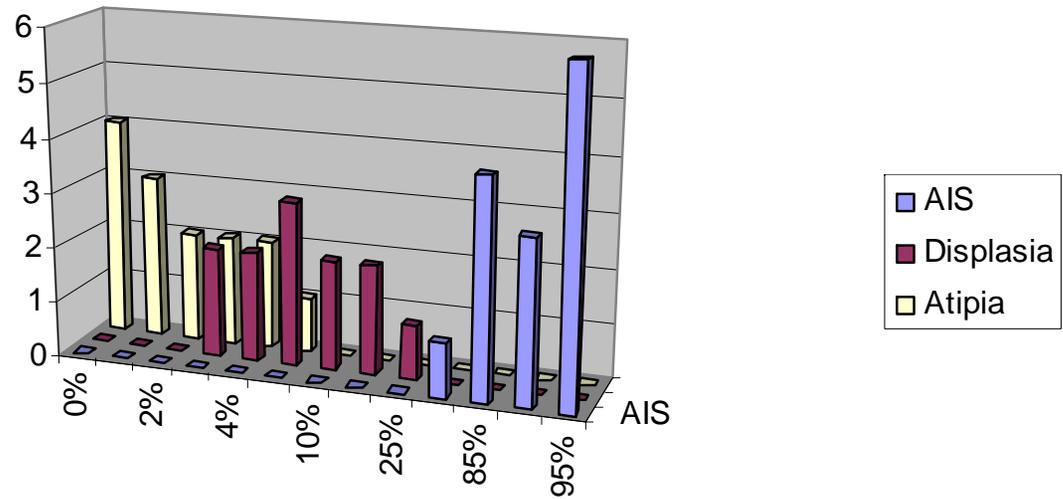


HE de AIS papilar seroso

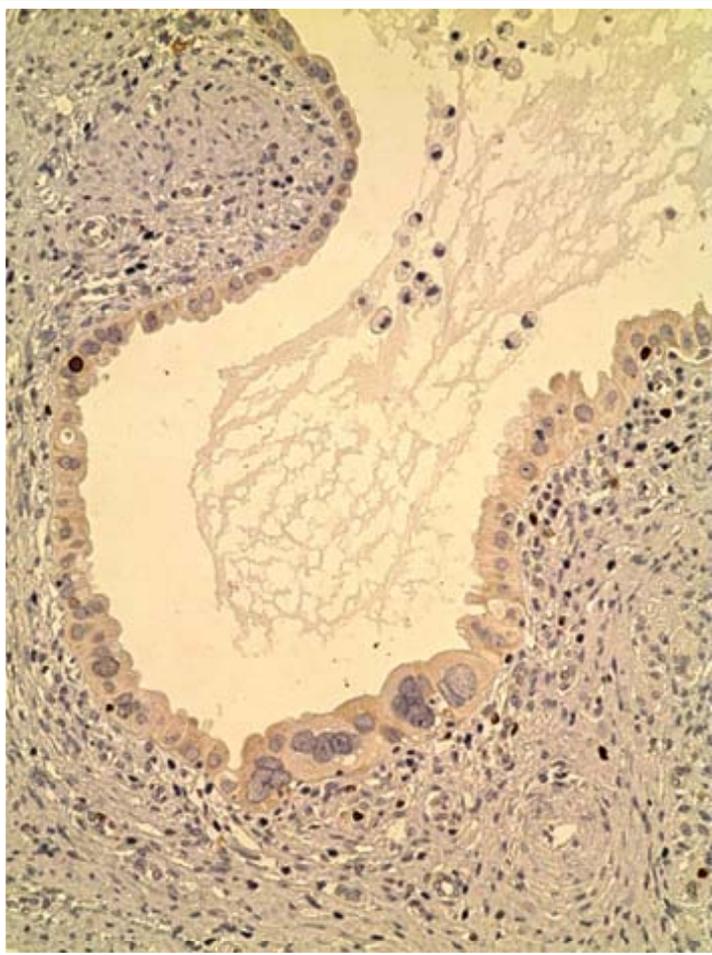


Ki-67 altamente positivo de AIS papilar seroso

### Valoración de Ki 67



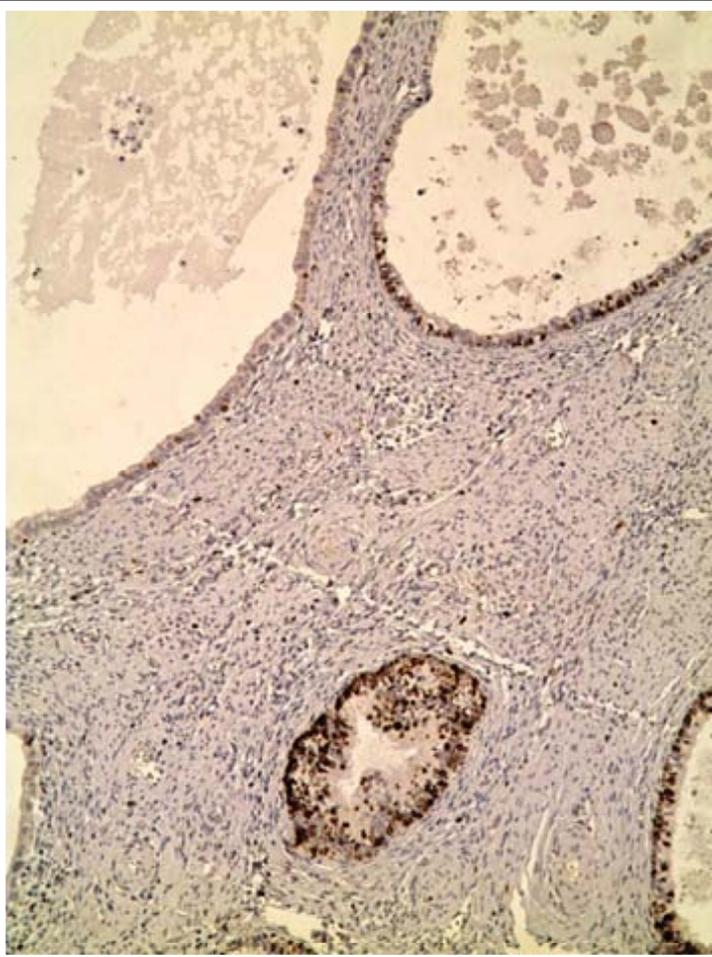
	0%	1%	2%	3%	4%	5%	10%	20%	25%	70%	85%	90%	95%
<i>AIS</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	3	6
<i>Displasia</i>	0	0	0	2	2	3	2	2	1	0	0	0	0
<i>Atipia</i>	4	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0



Ki-67 negativo en displasia glandular EC



Ki-67 positivo en displasia glandular EC



Ki-67 positivo en AIS



Ki-67 positivo en AIS