



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

Hospital General De Morelia "Dr. Miguel Silva".



Adenocarcinoma endocervical, patrones de infiltración y su correlación clínico-patológica.

TESIS:

Para obtener el diploma de Médico Especialista en Anatomía Patológica.

PRESENTA:

Dra. María Dolores Concepción Nava Espinal.

ASESORES:

Dra. Lorena Villagrán Mejorada.

Dra. María Leilanie Arias González.

MCFB. José Fortino Chávez Carbajal.

Morelia.Michoacán, Junio 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DIRECTORIO.

Dr. Jesús Ángel Villagrán Uribe.

Director del Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva" y profesor titular del curso de especialización en Anatomía Patológica.

Dr. José Luis Zavala Mejía.

Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva".

Dra. María Leilanie Arias González.

Jefa del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva" y profesora adjunta del curso de especialización en Anatomía Patológica.

Dra. Lorena Villagrán Mejorada.

Médico adscrito al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General de Morelia **"Dr. Miguel Silva"**.

MCFB. José Fortino Chávez Carvajal.

Coordinador del Programa Gratuidad del Adulto Mayor en el Hospital General de Morelia **"Dr. Miguel Silva"**.

Dra. María Dolores Concepción Nava Espinal.

Médico residente de tercer grado de la especialidad de Anatomía Patológica del Hospital General de Morelia **"Dr. Miguel Silva"**.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por permitirme experimentar los más bellos momentos al ser madre, hija y médico.

DEDICATORIA.

A Diego Nava.

A mis padres.

INDICE.

1. Resumen.....	6
2. Introducción	8
3. Marco Teórico	9
• Epidemiología.....	9
• Factores de Riesgo.....	9
• Clasificación.....	10
• Manifestaciones Clínicas.....	12
• Diagnostico.....	13
Citología.....	13
Colposcopia.....	14
Biopsia.....	14
• Tratamiento.....	14
• Pronóstico.....	16
4. Problema.....	18
5. Objetivo general	19
• Objetivos específicos.....	19
6. Justificación.....	20
7. Material y métodos	21
• Diseño del estudio.....	21
• Tipo y clasificación del estudio	21
• Universo.....	21
• Muestra.....	21
• Definición de las unidades de observación.....	21
• Criterios de inclusión.....	22
• Criterios de exclusión.....	22
• Criterios de eliminación.....	22
• Definición de variables y unidades de medida	22
• Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de datos.....	23
8. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.....	25
9. Aspectos éticos.....	25
10. Resultados	26
11. Discusión.....	37
12. Conclusión.....	41
13. Recomendaciones.....	42
14. Organización de la investigación	43
15. Programa de trabajo: cronograma de actividades.....	43
16. Recursos humanos.....	44
17. Recursos materiales	44
18. Referencias bibliográficas.....	45
19. Anexos	50
• Ficha de recolección de datos	50
• Ficha para determinar concordancia de diagnósticos histopatológicos.....	51
• Oficio de autorización para acceso de expedientes clínicos	52

1. RESUMEN.

❖ **Objetivo.**

Dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe correlación entre el patrón de infiltración en el adenocarcinoma endocervical y el pronóstico del paciente?

Reclasificar de acuerdo al sistema Silva los patrones de infiltración del adenocarcinoma endocervical en las pacientes del Hospital General "Dr. Miguel Silva" en el periodo comprendido del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2014, y determinar su asociación con la evolución clínico-patológica.

❖ **Metodología.**

Estudio descriptivo, observacional, analítico, retrospectivo y transversal. Se buscaron los casos con diagnóstico de adenocarcinoma endocervical y carcinoma epidermoide que contaban con laminillas, en el archivo del Departamento de Anatomía Patológica. El análisis de la concordancia interobservador se realizó para los casos de adenocarcinoma endocervical que cumplieron con los criterios de inclusión. Se correlacionó el patrón de infiltración de los casos con adenocarcinoma endocervical según el Sistema Silva, con la evolución clínica de las pacientes de acuerdo a la información recolectada de los expedientes clínicos. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central: promedios aritméticos y medianas, y de dispersión con la desviación estándar o típica, estadística inferencial con pruebas de T de student y de análisis de varianza (Kruskal-Wallis para la edad por su distribución no normal), pruebas de correlación múltiple y coeficiente de correlación producto momento de Pearson. Se procesó la información en hojas de cálculo de Excel y en el programa SSPS versión 22.

❖ **Resultados.**

Se encontraron 669 casos de carcinoma cervicouterino, de los cuales 540 correspondieron a carcinoma epidermoide (81%), 98 a adenocarcinoma (15%) y 31 se agruparon como otro tipo histológico (5%). La edad media de presentación para las neoplasias malignas epiteliales fue de 53 años. De los 98 casos con diagnóstico de adenocarcinoma endocervical, 20 cumplieron con los criterios de inclusión, en ellos se estudió la concordancia entre el diagnóstico previo y el actual interobservador, la cual fue del 100% con respecto al diagnóstico de adenocarcinoma. Un total de 14 casos de adenocarcinoma endocervical se clasificaron como bien diferenciados (70%), 12 casos se agruparon como patrón A según el Sistema Silva (60%), 7 como patrón B (35%) y 1 como patrón C (5%). El espesor de infiltración varió de 1 mm a 10 mm, 11 de casos (55%) tenían una profundidad de infiltración menor o igual a 3 mm, y en 9 casos (45%) se documentó un espesor de infiltración mayor a 3 mm. La sintomatología al momento del diagnóstico del adenocarcinoma endocervical más frecuente fue el sangrado, representando el 50% de los casos. De los 20 casos diagnosticados con adenocarcinoma endocervical, 18 pacientes no presentaron metástasis (90%) y en 2 se identificaron (10%). Existió recurrencia de la enfermedad en 2 pacientes (10%).

❖ **Conclusión.**

Se reclasificaron los 20 casos de adenocarcinoma endocervical según el Sistema Silva, sin embargo no se pudo correlacionar con la evolución de las pacientes debido a el escaso número de pacientes incluidos en este trabajo de investigación, es necesario un nuevo estudio que pueda determinar de forma confiable la correlación del patrón de infiltración del adenocarcinoma endocervical de acuerdo al Sistema Silva y el pronóstico de las pacientes.

2. INTRODUCCIÓN.

Durante la realización de esta tesis se reclasificaron, de acuerdo al sistema Silva, los patrones de infiltración del adenocarcinoma endocervical tratando de determinar su asociación con la evolución clínico-patológica. Es importante mencionar que tanto el cáncer de mama como el cervicouterino son considerados las neoplasias malignas más importantes entre las mujeres del continente americano, así como del mundo. En México, durante el año 2014, el cáncer cervicouterino representó el 12% de las causas de muerte por cáncer en la mujer¹. El adenocarcinoma endocervical representa del 15 al 20% de todas las neoplasias malignas del cérvix^{2, 3, 4}. La estadificación clínico-patológica del adenocarcinoma endocervical determina el tratamiento; una invasión mayor de 3 mm indica linfadenectomía pélvica, sin embargo se ha encontrado que en la mayoría de los casos no hay presencia de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos, esto genera morbilidades secundarias, innecesarias, al tratamiento radical^{5, 6}. Hasta el momento no se han realizado estudios acerca de la frecuencia de adenocarcinoma endocervical, ni se clasifican según el Sistema Silva. Al realizar la reevaluación y clasificación de las biopsias de las pacientes con adenocarcinoma endocervical, según los parámetros del Sistema Silva, conocimos la asociación del patrón de infiltración y la evolución clínica de las pacientes afectadas valorando el tiempo de sobrevida, la presencia o no de enfermedad metastásica y la recurrencia de la enfermedad, con el fin de aportar información para la toma de decisiones terapéuticas que beneficien a las mujeres con adenocarcinoma endocervical y minimizar la presencia de complicaciones secundarias a los procedimientos terapéuticos en este grupo de pacientes.

3. MARCO TEORICO.

❖ **Epidemiología.**

En México el cáncer cervicouterino representa el 12% de las neoplasias malignas en mujeres, después del cáncer de mama (15.8%), presenta una incidencia de 13 960 casos. El carcinoma epidermoide representa aproximadamente el 80% de todos los tipos histológicos de neoplasias malignas invasoras cervicales, y el adenocarcinoma primario el 5-15% de todos los carcinomas del cuello uterino^{2,3,4}.

La incidencia del adenocarcinoma endocervical y sus variantes ha aumentado durante las décadas pasadas, particularmente en mujeres jóvenes, se cree en parte, esto se debe a la introducción de los programas de tamizaje mediante citología cervicovaginal^{7,8,9,10}. La edad promedio de presentación del adenocarcinoma endocervical es a los 55 años, lo cual no difiere con el carcinoma epidermoide⁷.

❖ **Factores de Riesgo.**

Se cree que las células de las cuales se origina el adenocarcinoma endocervical son las células de reserva multipotenciales del epitelio endocervical.

Se sabe que tanto el adenocarcinoma endocervical como el epidermoide comparten factores etiológicos, como la presencia de lesión intraepitelial escamosa, múltiples parejas sexuales, relaciones sexuales a temprana edad^{7, 11}. También se han estudiado de forma profunda los efectos oncogénicos de la infección por el virus del papiloma humano^{12, 14, 15, 16, 17}. Las interacciones del epitelio cervical y el virus de papiloma humano fueron descritos inicialmente por el ginecólogo Jorge Nagel y el patólogo Elio Casale Ochoa en 1971, durante el VIII Congreso Latinoamericano de Patología, posteriormente

en México en 1973, y tiempo después se realizaron estudios sobre ultraestructura e inmunohistoquímica¹¹. Existe evidencia que indica que el tipo de VPH más frecuente en el adenocarcinoma endocervical es el genotipo 18, en contraste con el carcinoma epidermoide, en donde los subtipos más frecuentes son el 16 y 18, no se tiene certeza si esto tiene relación con el tipo histológico específico de las células^{11, 18, 19}. Las mutaciones en el PTEN son frecuentemente detectadas en adenocarcinomas endocervical que son VPH negativos, los cuales en su mayoría son del subtipo endometriode. Los cofactores que se conocen en las mujeres VPH positivas son: malos hábitos higiénicos, bajo nivel educativo, multiparidad y seropositividad para el virus del herpes simple tipo 2¹¹. Algunos estudios consideran como un factor de riesgo el uso de anticonceptivos orales, en especial aquellos con mayor contenido en progestágenos, por más de 10 años y en mujeres menores de 35 años^{7, 12, 20}. Se ha sugerido que existe ligera tendencia en las pacientes obesas, hipertensas y nulíparas. Además se conoce que existe una predisposición genética para el desarrollo de adenocarcinoma de desviación mínima en pacientes con síndrome de Peutz Jeghers¹¹. Es importante mencionar que los tumores mucinosos del ovario parecen ser más prevalentes en pacientes con adenocarcinoma mucinoso del cérvix de desviación mínima¹².

❖ **Clasificación.**

La Organización Mundial de la Salud clasifica las neoplasias epiteliales del cérvix uterino en 3 grupos: tumores y lesiones precursoras escamosas, tumores y lesiones precursoras glandulares y otros tumores epiteliales. Dentro de los tumores glandulares se encuentra el adenocarcinoma endocervical, el cual se define como una neoplasia que muestra diferenciación glandular^{3, 21}. Según su morfología el adenocarcinoma del cérvix uterino se divide en adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma endocervical de tipo usual,

carcinoma mucinoso no especificado de otra manera (de tipo gástrico, tipo intestinal, con células en anillo de sello), carcinoma villoglandular, carcinoma endometriode, carcinoma de células claras, carcinoma seroso, carcinoma mesonéfrico, adenocarcinoma mezclado con carcinoma neuroendocrino³.

Según su aspecto macroscópico, aproximadamente el 50% de los adenocarcinomas son exofíticos, usualmente polipoides o papilares, algunos pueden ser nodulares, con aumento del tamaño difuso o ulceración, cerca de 1/6 no son visibles debido a su localización dentro del canal endocervical. Usualmente la apariencia macroscópica no predice su morfología microscópica⁸.

Existen varios sistemas de clasificación para las neoplasias de cérvix; uno de ellos; el de la Federación de Ginecólogos y Obstetras (FIGO), lo clasifica en cuatro estadios. El estadio I incluye todos los tumores confinados al cérvix y se divide en dos subcategorías; aquellas que miden 5 mm o menos o que no son macroscópicamente visibles. En el estadio II se extienden más allá del cérvix, pero no a las paredes laterales del cérvix ni al tercio inferior de la vagina. El estadio III es aquel en donde hay extensión a la pared pélvica lateral, en el que hay hidronefrosis o invade el tercio inferior de la vagina.

La gradificación de esta neoplasia sigue los lineamientos generales del sistema de la FIGO, también descritos para las neoplasias del ovario y del endometrio; así son grado I (bien diferenciados) aquellos tumores que muestran un patrón de crecimiento con estructuras glandulares, con menos del 5% de áreas con patrón sólido. Las neoplasias grado II (moderadamente diferenciadas) tienen un patrón de crecimiento glandular y más del 5%, pero menos del 50% de áreas sólidas, y finalmente los tumores grado III (poco diferenciados) tienen más del 50% de componente neoplásico con una disposición

en nidos sólidos, las células neoplásicas pueden mostrar formación de pseudorosetas o palizada nuclear y escasa mucina intracitoplasmática¹¹.

Se ha propuesto un nuevo sistema de clasificación basado en patrones (A, B, C) de infiltración del adenocarcinoma endocervical, con impacto en la evolución clínica (Sistema Silva). El patrón A se define como glándulas bien delimitadas con contornos redondeados, frecuentemente formando grupos, que muestran un patrón de crecimiento empujante más que destructor. No hay células individuales ni reacción desmoplásica del estroma. La localización de dichas glándulas de acuerdo con su profundidad y con su relación con los grandes vasos no es relevante en la evaluación de este patrón. Puede haber crecimiento intraglandular complejo, es decir cribiforme o papilar, pero no hay permeación linfovascular, son adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados. El patrón B se caracteriza por invasión temprana y destructiva al estroma que se origina de glándulas bien delimitadas (glándulas parecidas al patrón A), y puede o no haber permeación linfovascular. En el patrón C hay invasión destructiva difusa^{5, 6}.

❖ **Manifestaciones Clínicas.**

Con respecto a su comportamiento clínico, los síntomas de presentación dependen del tamaño y estadio de la lesión; los más comunes son el sangrado uterino anormal (75%), también se pueden presentar flujo transvaginal o dolor pélvico. Debido a que la mayoría de los adenocarcinomas endocervicales se originan en la zona de transformación, a la exploración física, el 50% se puede observar un tumor fungante, polipoide o papilar. En el 15% de las pacientes el cérvix tiene un aumento de tamaño difuso o nodular. Se sabe que el adenocarcinoma endocervical está confinado al cérvix

(estadio I) o a los parametrios/vagina (estadio II) en el 80% de los casos de las mujeres en el momento del diagnóstico¹¹.

❖ **Diagnóstico.**

▪ **Citología cervicovaginal.**

La citología cervicovaginal es un método de exploración básico en ginecología, desde su introducción en 1940 ha tenido un papel fundamental en la reducción de la mortalidad del carcinoma epidermoide, cabe mencionar que el punto central de los programas de tamizaje son las lesiones más comunes, es decir el carcinoma epidermoide y sus lesiones precursoras. Desde 1953 se describió el adenocarcinoma in situ como entidad patológica, y existe evidencia suficiente como para considerarla una lesión precursora del adenocarcinoma endocervical invasor. En el sistema Bethesda, utilizado como un lenguaje común para la interpretación de la citología cervicovaginal, se reconocen las anomalías de las células epiteliales, dentro de éstas; las que se encuentran en las células glandulares se denominan: células glandulares atípicas, adenocarcinoma in situ y adenocarcinoma invasor. Entonces, aunque la sensibilidad para detectar lesiones glandulares está limitada, probablemente por problemas relacionados con la obtención de la muestra y su interpretación, si se emplean criterios bien establecidos, la interpretación citológica de adenocarcinoma in situ se corresponde con el resultado histológico. La interpretación del Sistema Bethesda de células endocervicales, endometriales o glandulares atípicas define un aumento del riesgo en contraposición con una neoplasia precursora específica²².

- **Colposcopia.**

Es un método de exploración del cuello uterino de gran valor en el diagnóstico precoz de carcinoma cervicouterino, suele realizarse cuando la citología es positiva o se observa macroscópicamente alguna anomalía del ectocervix. Es una herramienta indispensable para conocer cuál es la zona en la cual se debe de realizar biopsia^{23, 24}.

- **Biopsia.**

El estudio histopatológico es el que proporciona el diagnóstico de certeza. La mayoría de las veces, la biopsia se realiza a partir de una citología o colposcopia sospechosa, o en ocasiones, tras la observación directa de una lesión. Existen varios tipos de biopsia: en cuatro cuadrantes, biopsia bajo control colposcópico, biopsia con asa diatérmica, legrado endocervical y conización²⁴.

- ❖ **Tratamiento.**

El adenocarcinoma endocervical y el carcinoma epidermoide son tratados con los mismos esquemas de manejo, siendo controversial si los diferentes tipos celulares tienen diferentes patrones de respuesta al tratamiento y sobrevida²⁵.

La terapéutica puede realizarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, el tipo depende de las características de la lesión y del paciente. De acuerdo a la guía de atención al paciente con cáncer cervicouterino emitida por el Instituto Nacional de Cancerología, los lineamientos para el tratamiento se basan en la estadificación según la clasificación de la FIGO, son los siguientes:

- Cáncer cervico uterino in situ:

Cono terapéutico (preservación de fertilidad), cono terapéutico o histerectomía tipo I con preservación de anexos (fertilidad satisfecha, menores de 50 años o pre menopausia), cono terapéutico o histerectomía tipo I con salpingo-ooforectomía bilateral (fertilidad satisfecha, mayores de 50 ó postmenopausicas):

- Cáncer cervico uterino IA 1:

Cono terapéutico o histerectomía tipo I. Preservación de anexos en menores de 50 años o premenopáusicas. Salpingo-ooforectomía bilateral en mayores de 50 años o postmenopáusicas.

- Cáncer cervico uterino IA 2:

Histerectomía radical tipo II con preservación de anexos en menores de 50 años y linfadenectomía pélvica, en caso de permeación linfovascular. Braquiterapia con o sin radioterapia externa a pelvis total en caso de pacientes médicamente inoperables.

- Cáncer cervico uterino IB1:

Histerectomía radical tipo II (en tumores menores de 2 cm) o III y linfadenectomía pélvica bilateral. Preservación de anexos en menores de 50 años o premenopáusicas. En caso de contraindicación médico quirúrgica; radioterapia externa a pelvis total con braquiterapia.

- Cáncer cervico uterino IB2 – IVA:

Radioterapia externa a pelvis total concomitante con quimioterapia y braquiterapia. Exenteración pélvica para pacientes con fistula vesico-vaginal y/o recto-vaginal sin infiltración a la pared pélvica y con ECOG I y K más del 90%.

- Cáncer cervico uterino IVB:

Tratamiento sistémico paliativo.

- Enfermedad recurrente o persistente:

Exenteración pélvica de acuerdo a la localización de la recurrencia dentro de la pelvis. En los casos de enfermedad pélvica recurrente no resecable, se administra quimioterapia paliativa valorando periódicamente posibilidad de resección y/o cuidados paliativos y clínica del dolor²⁶.

Cabe mencionar que la linfadenectomía pélvica, es un procedimiento importante en el manejo quirúrgico de las neoplasias ginecológicas, mediante la cual se extraen los ganglios linfáticos que rodean los vasos sanguíneos principales en la pelvis. En los pacientes con cáncer cervical temprano, la realización de linfadenectomía pélvica es un procedimiento de estadificación ganglionar y es el factor predictor más importante de estado libre de enfermedad y supervivencia global^{27, 28, 29}. Sus complicaciones son la formación de linfocel, linfedema, duración prolongada de la cirugía, obstrucción del uréter, dolor pélvico, formación de coágulos en la circulación venosa de la extremidad inferior, alteraciones en la motilidad del intestino e infección. La prevalencia del involucro en el cáncer cervicouterino es de aproximadamente 15 a 20%, esto quiere decir que la mayoría de los pacientes que se someten a esta no tendrán ningún beneficio del procedimiento, y además tendrán complicaciones importantes²⁷.

❖ **Pronóstico.**

Los factores pronósticos principales para el adenocarcinoma endocervical son los mismos que para el carcinoma epidermoide; estadio, tamaño del tumor, grado histológico, profundidad de la invasión al estroma, invasión linfovascular y estado de los ganglios linfáticos^{25, 26, 30, 31}.

Algunos estudios muestran que el adenocarcinoma endocervical y el carcinoma epidermoide no tienen diferencia con respecto a la sobrevida, sin embargo algunos autores han reportado resultados menos favorables al tratamiento entre los pacientes con adenocarcinoma endocervical comparado con el carcinoma epidermoide^{28, 32, 33, 34, 35} especialmente en los estadios I y II, mientras que Hopkins y cols demostraron que los pacientes con adenocarcinoma endocervical tienen peor sobrevida global a 5 años, siendo de 15-30% comparado con el carcinoma epidermoide en todos los estadios²⁵.

Hay pocos estudios que han comparado directamente los resultados al tratamiento con carcinoma epidermoide y adenocarcinoma endocervical durante el mismo periodo de tiempo. En un estudio de 1538 pacientes con carcinoma epidermoide y 229 con adenocarcinoma endocervical con estadio IB inicialmente tratados con radioterapia, Eifel y cols observaron un peor pronóstico en mujeres con adenocarcinoma¹¹.

La sobrevida a 5 años para el adenocarcinoma es: estadio IA1 100%, estadio IA2 93%, estadio IB 83%, estadio II 37%, estadio 3 13-31% y estadio IV 6%. La sobrevida más larga se ha observado en aquellas pacientes más jóvenes y en las tratadas con cirugía primaria⁴. También se menciona que el adenocarcinoma endocervical tiene tasas más altas de metástasis a los ovarios, con respecto al carcinoma epidermoide cervicouterino³⁶.

De acuerdo al estudio realizado por Díaz De Vivar y cols, en el cual utilizaron el nuevo Sistema Silva del patrón de infiltración del adenocarcinoma, se estudiaron un total de 352 casos (estadios de la FIGO I-IV), la profundidad de la invasión al estroma osciló de 0.2 a 27 mm, y la invasión linfovascular se presentó en 141 casos. De estos 13.9% demostraron metástasis a ganglios linfáticos⁶.

4. PROBLEMA.

El adenocarcinoma endocervical es la segunda neoplasia maligna más frecuente del cérvix uterino y es frecuentemente asociado a infección por virus del papiloma humano.

Actualmente los parámetros que determinan el estadio y pronóstico de los pacientes incluyen el tamaño y profundidad de la invasión del tumor, independientemente de las características histológicas propias del mismo.

Las pacientes con más de 3 mm de invasión al estroma se someten a linfadenectomía pélvica, sin embargo un gran número de casos no muestran evidencia de metástasis, lo cual confiere morbilidades importantes con la disección de ganglios pélvicos.

A partir del 2014 se ha contemplado un nuevo sistema de clasificación del adenocarcinoma endocervical basado en el patrón de infiltración con significado clínico, también llamado Sistema Silva.

En el Hospital General "Dr. Miguel Silva", el adenocarcinoma endocervical es una entidad que no ha sido sometida a este nuevo sistema de clasificación, debido a su reciente divulgación en la literatura médica, por lo que se propone la reevaluación de las biopsias de los pacientes con adenocarcinoma endocervical diagnosticadas desde el 1 de enero del 2009 hasta el 31 de diciembre del 2014 **del Hospital General "Dr. Miguel Silva"** de acuerdo con el Sistema Silva, para comparar los resultados obtenidos. Se estudiará el comportamiento de este grupo de pacientes para determinar la utilidad de la implementación de esta clasificación en este hospital.

Por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe correlación entre el patrón de infiltración en el adenocarcinoma endocervical y el pronóstico del paciente?

5. OBJETIVO GENERAL.

Reclasificar con el sistema Silva los patrones de infiltración en el adenocarcinoma endocervical en las pacientes del Hospital General "Dr. Miguel Silva" en el periodo comprendido del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2014, y su asociación con la evolución clínico-patológica.

❖ **Objetivos Específicos.**

1. Identificar frecuencia de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma cervicouterino en las muestras del periodo comprendido del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2014 en el Hospital General "Dr. Miguel Silva".
2. Determinar la concordancia entre diagnóstico previo y actual interobservador en los casos de adenocarcinoma endocervical.
3. Identificar grado histológico y patrón de infiltración (Sistema Silva) y espesor de infiltración que es más frecuente en el adenocarcinoma endocervical.
4. Conocer las manifestaciones clínicas más frecuentes al momento del diagnóstico del adenocarcinoma endocervical.
5. Conocer la evolución de los pacientes con adenocarcinoma cervical según el patrón de infiltración.

6. JUSTIFICACIÓN.

En el departamento de Anatomía Patológica se analizan todas las biopsias cervicales y productos de histerectomías, que se realizan en el Hospital General "Dr. Miguel Silva", en el Centro Estatal de Atención Oncológica de Michoacán, así mismo se recibe material de otras instituciones y del medio privado para su revisión y diagnóstico. Además, el laboratorio cuenta con el personal capacitado (químicos, histotecnólogos, médicos anatomopatólogos) y la infraestructura necesaria para el manejo de los especímenes de forma adecuada y confiable. El departamento cuenta con un archivo de laminillas que datan desde el año de 1954, así como con sus correspondientes descripciones macroscópicas, microscópicas y diagnósticos, todo lo anterior se encuentra disponible para la investigación y enseñanza.

En la actualidad la incidencia relativa del adenocarcinoma endocervical ha aumentado, y ha disminuido la del carcinoma epidermoide de cérvix, por los métodos de tamizaje y el mejor reconocimiento de las lesiones glandulares en la citología cervical. La estadificación clínico-patológica determina el tratamiento; una invasión mayor de 3 mm indica linfadenectomía pélvica y en la mayoría de los casos no se encuentran metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos, esto genera morbilidades secundarias al tratamiento radical. La identificación y correlación de los nuevos patrones de infiltración podrían evitar resecciones innecesarias en estas pacientes. Hasta el momento no se han realizado estudios acerca de la frecuencia de adenocarcinoma endocervical, ni se clasifican según el Sistema Silva. Al realizar la reevaluación y clasificación de las biopsias de las pacientes con adenocarcinoma endocervical, según los parámetros del Sistema Silva, conoceremos la asociación del patrón de infiltración y la evolución clínica de las pacientes afectadas

valorando el tiempo de sobrevida, la presencia o no de enfermedad metastásica y la recurrencia de la enfermedad, con el fin de tomar decisiones terapéuticas que beneficien a las mujeres con adenocarcinoma endocervical y minimizar la presencia de complicaciones secundarias a los procedimientos terapéuticos realizados.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

❖ **Diseño de estudio.**

❖ **Tipo y clasificación del estudio.**

Estudio descriptivo, observacional, analítico, retrospectivo y transversal.

❖ **Universo o población.**

Todos los casos con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma endocervical y carcinoma epidermoide cervicouterino, con laminillas en los archivos del Departamento de Anatomía Patológica, con expediente en el archivo del Centro Estatal de Atención Oncológica del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2014.

❖ **Muestra.**

El estudio no se aplica en una sola muestra sino en el total de la población ya descrita.

❖ **Definición de las unidades de observación.**

Reportes con diagnóstico histopatológico y laminillas.

Expedientes con diagnóstico histopatológico.

❖ **Criterios de inclusión.**

- Expedientes completos con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma endocervical en los archivos del Departamento de Anatomía Patológica, del archivo clínico del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y del Centro Estatal de Atención Oncológica.

❖ **Criterios de exclusión.**

- Expedientes clínicos con información clínica incompleta.
- Los casos que no contaran con laminillas y/o bloques de parafina.
- Aquellos casos con diagnóstico de adenocarcinoma endocervical con material incompleto (biopsia de tamaño pequeño).

❖ **Criterios de eliminación.**

- Casos sin expediente clínico.

❖ **Definición de variables y unidades de medida.**

Objetivo Específico.	Variable de Estudio.	Clasificación de la Variable.	Unidades de Medida.
Identificar frecuencia de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma cervicouterino en las muestras del periodo comprendido del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2014 en el Hospital General Dr. Miguel Silva.	Tipo histológico: -Carcinoma cervicouterino epidermoide. -Adenocarcinoma endocervical. -Otros	Cualitativa nominal.	Marcar con una x.
Determinar la concordancia entre diagnóstico previo y actual interobservador en los casos de adenocarcinoma endocervical.	-Igual. -Diferente.	Cualitativa dicotómica.	Si No

Identificar grado histológico, patrón de infiltración (Sistema Silva) y espesor de infiltración que es más frecuente en el adenocarcinoma endocervical.	-Grado histológico <ul style="list-style-type: none"> • Bien diferenciado. • Moderadamente diferenciado. • Poco diferenciado. 	Cualitativas ordinales.	Marcar con una x.
	-Patrón de infiltración: <ul style="list-style-type: none"> • A • B • C 	Cualitativas ordinales.	Marcar con una x.
	-Espesor de la infiltración: <ul style="list-style-type: none"> • Milímetros 	Cuantitativas continúa.	Escribir cifra en milímetros.
Conocer las manifestaciones clínicas más frecuentes al momento del diagnóstico del adenocarcinoma endocervical.	-Sintomatología <ul style="list-style-type: none"> • Dolor. • Sangrado. • Tumor. • Asintomático. • Otros. 	Cualitativa nominal.	Marcar con una x.
Conocer la evolución de los pacientes con adenocarcinoma cervical según el patrón de infiltración.	-Vivo. <ul style="list-style-type: none"> ❖ Años. 	Cuantitativa continúa.	Mencionar número de años.
	-Muerto. Con/sin metástasis. -Desconocido.	Cualitativa dicotómica.	Marcar con x presencia de metástasis
	-Recurrencia: Si. No.	Cualitativa dicotómica.	Marcar con una x.

❖ Selección de las Fuentes, Métodos, Técnicas y Procedimientos de Recolección de la Información.

El investigador principal buscó los nombres de las pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma endocervical y carcinoma epidermoide en el archivo del Departamento de Anatomía Patológica del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2014. Localizó las laminillas de dichos casos para verificar su existencia.

Los casos con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma epidermoide fueron cuantificados solo para valorar la proporción entre estos y el adenocarcinoma endocervical, y compararlo con los publicados en la literatura, sin que se realice concordancia interobservador.

Se llevó a cabo el estudio microscópico de las laminillas correspondientes, emitiendo un diagnóstico. Uno de los asesores reviso nuevamente los cortes histológicos, ya diagnosticados por el investigador principal, y emitió su diagnóstico. Con la información generada se correlaciono la concordancia del diagnóstico del investigador, el del asesor y el del registro previo.

Durante este proceso se llenó la ficha de datos, que incluía número de biopsia, edad de la paciente, tipo histológico de la neoplasia cervical, concordancia entre diagnóstico previo y actual, grado histológico, patrón de infiltración de acuerdo al Sistema Silva y espesor de la infiltración.

Se solicitó autorización para ingresar al archivo expedientes clínicos del Centro Estatal de Atención Oncológica, posteriormente se recolectó la información clínica pertinente (sintomatología al momento del diagnóstico y evolución en el momento de la revisión) para el llenado de la hoja de datos de las pacientes seleccionadas.

El investigador principal analizó la información recolectada, realizando tablas y graficas que facilitaron esta tarea. Esta información fue evaluada por los asesores de la investigación. El investigador principal realizó las correcciones y redactó la tesis respetando el orden de las partes que la constituyen, con asesoría estrecha de los asesores. Se sometió a revisión el borrador de la tesis. Posteriormente se corrigieron las observaciones. Se imprimió.

8. DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central: promedios aritméticos y medianas, y de dispersión con la desviación estándar o típica, estadística inferencial con pruebas de T de student y de análisis de varianza (Kruskal-Wallis para la edad por su distribución no normal), pruebas de correlación múltiple y coeficiente de correlación producto momento de Pearson. Se procesó la información en hojas de cálculo de Excel y en el programa SSPS versión 22.

9. ASPECTOS ÉTICOS.

Según la declaración 23 de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, la investigación médica que se realizó, respeta el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de los pacientes incluidos.

Así mismo se tomaron las precauciones necesarias para resguardar la confidencialidad de la información personal y reducir las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

Es importante mencionar que el estudio propuesto es de mínimo riesgo para el paciente incluido en el mismo.

De igual manera este estudio no conlleva ningún propósito de lucro de ninguna de las partes involucradas.

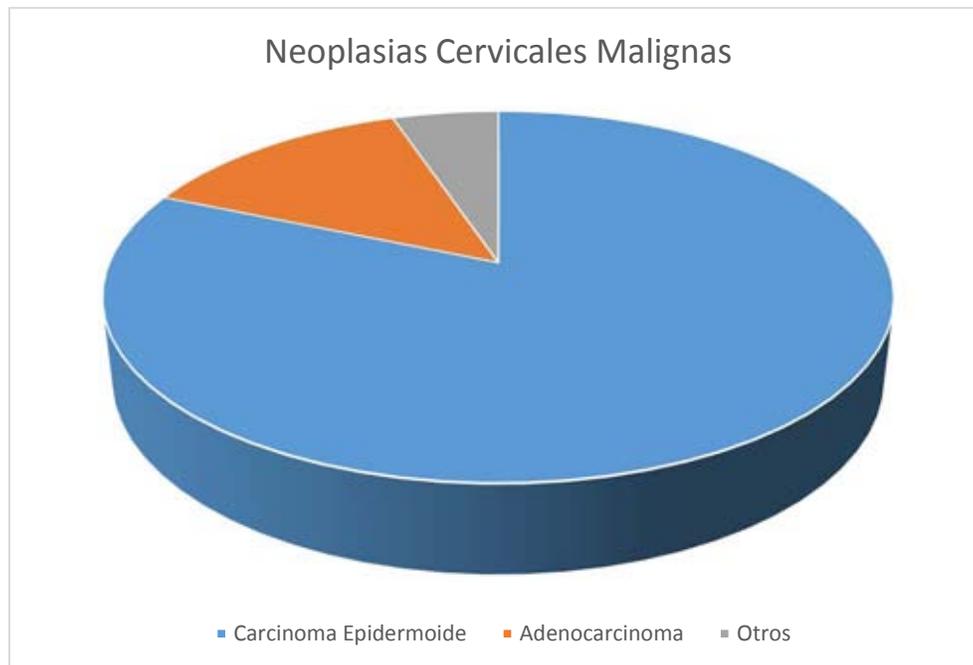
10. RESULTADOS.

Se estudió un total de 669 casos de carcinoma cervicouterino, de estos 540 fueron diagnosticados como carcinoma epidermoide (81%), 98 correspondieron a adenocarcinoma (15%) y 31 pacientes se agruparon como otro diagnóstico histopatológico (5%), este último grupo incluye carcinoma poco diferenciado, carcinoma neuroendocrino y carcinoma adenoescamoso (Tabla 1, gráfica 1).

Tabla 1. Distribución de las neoplasias malignas epiteliales cervicales según la clasificación de la OMS

Tipo Histológico.	Número de casos.	Porcentaje.
Carcinoma Epidermoide.	540	81
Adenocarcinoma.	91	13
Otros tipos histológicos	35	5

Gráfica 1. Distribución de las neoplasias malignas epiteliales cervicales.



La edad media de presentación en el carcinoma epidermoide cervical fue de 53.1 años, con una desviación estandar de 14.95, en el total de casos de adenocarcinoma

endocervical fue de 50.5 años (desviación estándar de 12.3), y para el resto de neoplasias malignas epiteliales fue de 53.9 años (desviación estándar 14.6).

En el análisis de la varianza de las edades entre los tres diferentes grupos de neoplasias epiteliales malignas se encontró que no había diferencias significativas por medio de la prueba de Kruskal-Wallis ($H= 1.548$, $p=0.461$), las medianas de edad fueron 50.5, 56.0 y 50.5 años respectivamente para CE, CO y AC.

Tipo de Ca:	CE	CO	AC
Media	53.13	53.94	50.51
D.E.	14.95	14.64	12.33
P	0.77	0.20	0.10

Ca: Carcinoma, CE: Carcinoma Epidermoide, CO: Otros Carcinomas, AC: Adenocarcinoma; D.E.: Desviación estándar. P: probabilidad del error tipo alfa con la prueba T de Student no pareada a igual varianza y a 2 colas sucesivamente entre CE vs CO, CO vs AC y entre AC vs CE.

El promedio global de la edad \pm desviación estándar de todos los pacientes independientemente del tipo de carcinoma fue de 52.79 ± 14.6 años (Tabla 2).

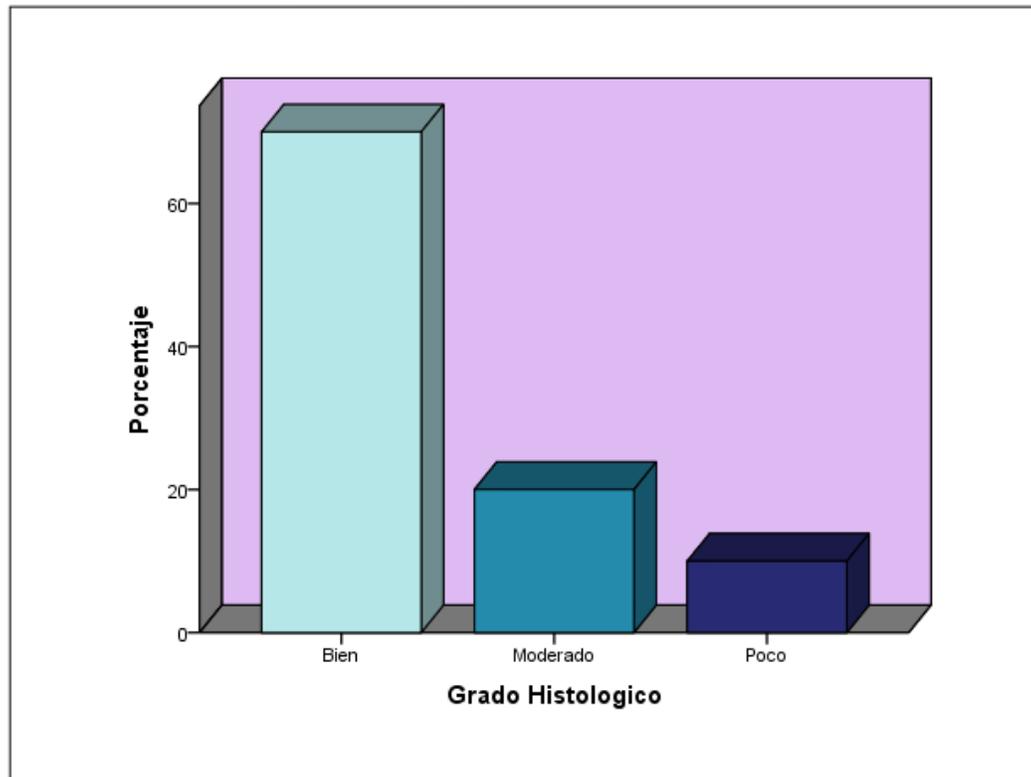
De los 98 casos con diagnóstico de adenocarcinoma endocervical, sólo 20 cumplieron con los criterios de inclusión, en ellos se estudio la concordancia entre el diagnóstico previo y el actual interobservador, cabe mencionar que la concordancia fue del 100% con respecto al diagnóstico de adenocarcinoma, y las diferencias en el diagnóstico histopatológico que se estudiaron fueron el grado histológico (Tabla 3).

	Concordancia 1 patologo	Concordancia 2 patologos	No concordaron con el diagnostico inicial.
Número de casos.	3	12	5

En 13 casos hubo concordancia con el diagnóstico inicial, incluyendo la concordancia con al menos 1 patólogo, esto representa el 75%, entre los 2 patólogos la concordancia se dió en 17 casos (85%).

En cuanto al grado histológico; 14 casos fueron bien diferenciados (70%), 4 fueron moderadamente diferenciados (20 %) y 2 se diagnosticaron como poco diferenciados (10%) (Gráfica 2).

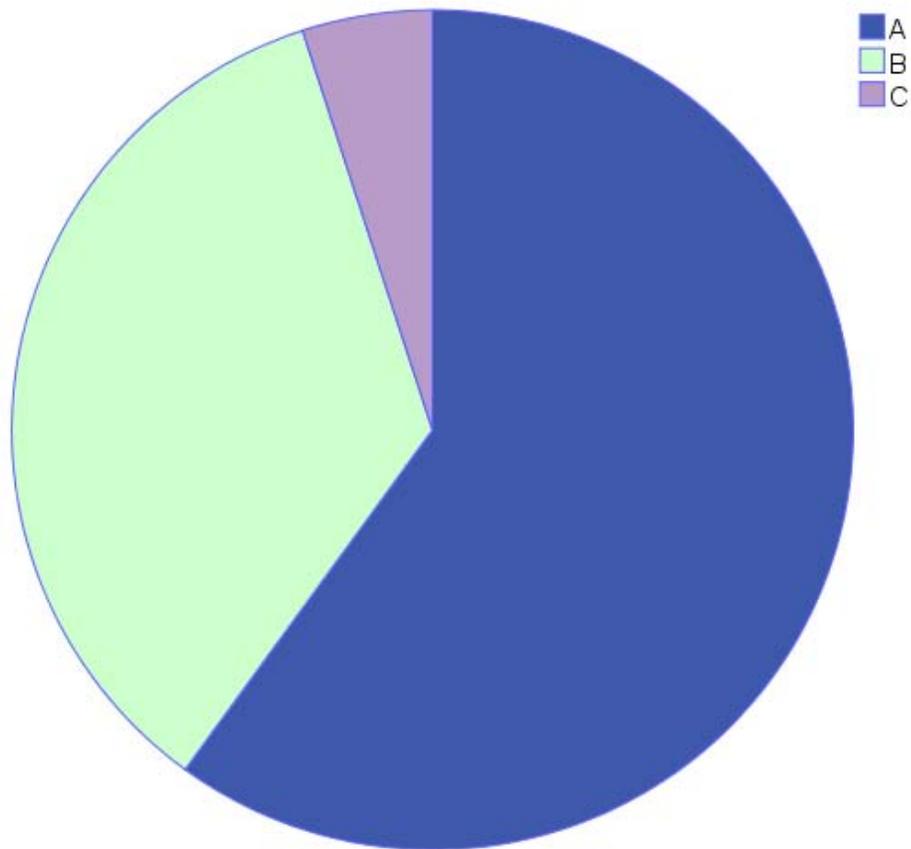
Gráfica 2. Frecuencia de grado histológico en los casos de adenocarcinoma endocervical.



Con respecto al patrón de infiltración según el Sistema Silva, se clasificaron 12 casos como patrón A (60%), 7 como patrón B (35%) y 1 como patrón C (5%) (Tabla 4, gráfica 3, figuras 1, 2 y 3).

Tabla 4. Patrón de Infiltración de acuerdo al Sistema Silva.			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	A	12	60.0
	B	7	35.0
	C	1	5.0
	Total	20	100.0

Gráfica 3. Frecuencia de los patrones de infiltración según el Sistema Silva.



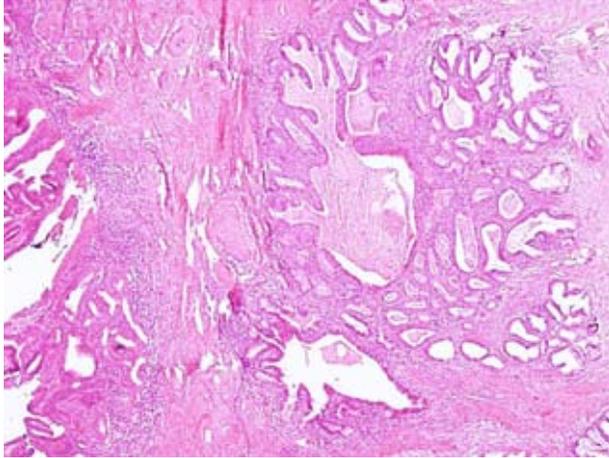


Figura 1. Adenocarcinoma endocervical con patrón de infiltración A. (Tinción de Hematoxilina y Eosina, 5x). Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

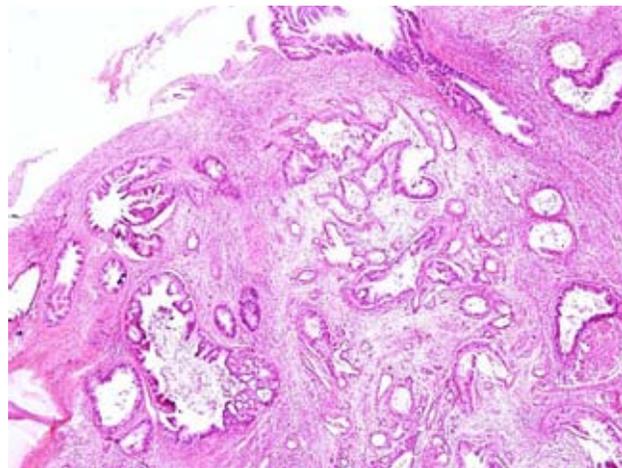


Figura 2. Adenocarcinoma endocervical con patrón de infiltración B. (Tinción de Hematoxilina y Eosina, 5x). Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

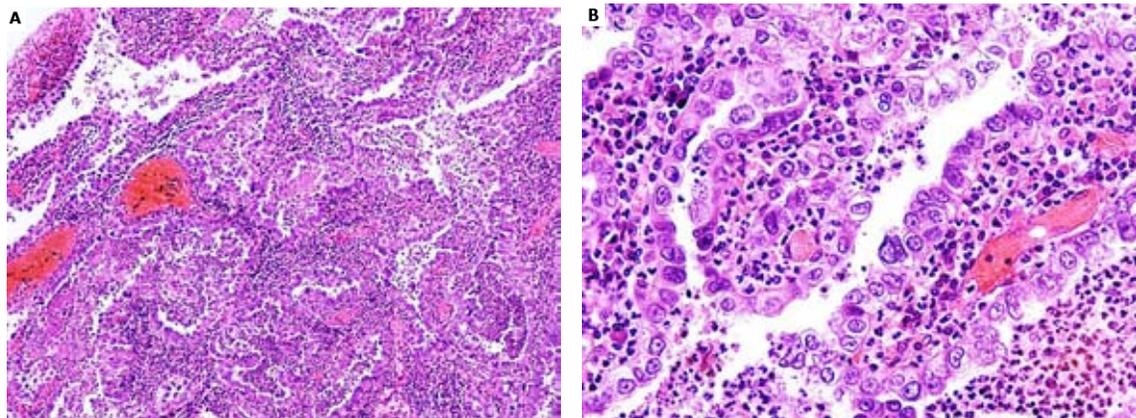
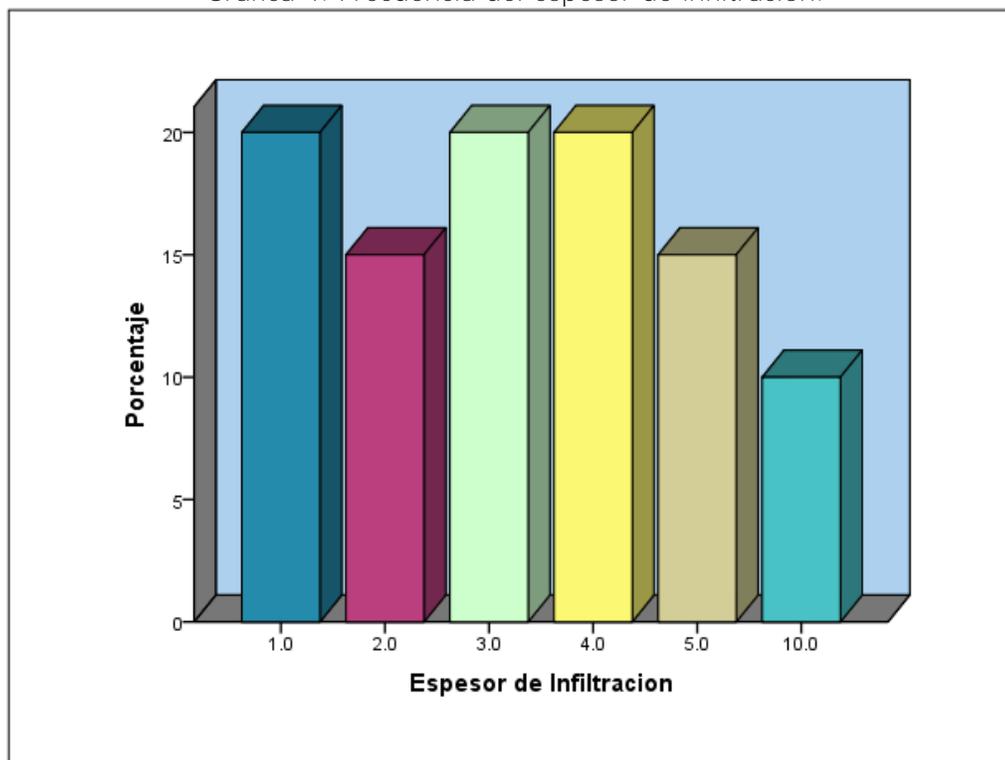


Figura 3.A. Adenocarcinoma endocervical con patrón de infiltración C. (Tinción de Hematoxilina y Eosina, 5x).B. Mismo caso, aumento 40x. Fuente: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

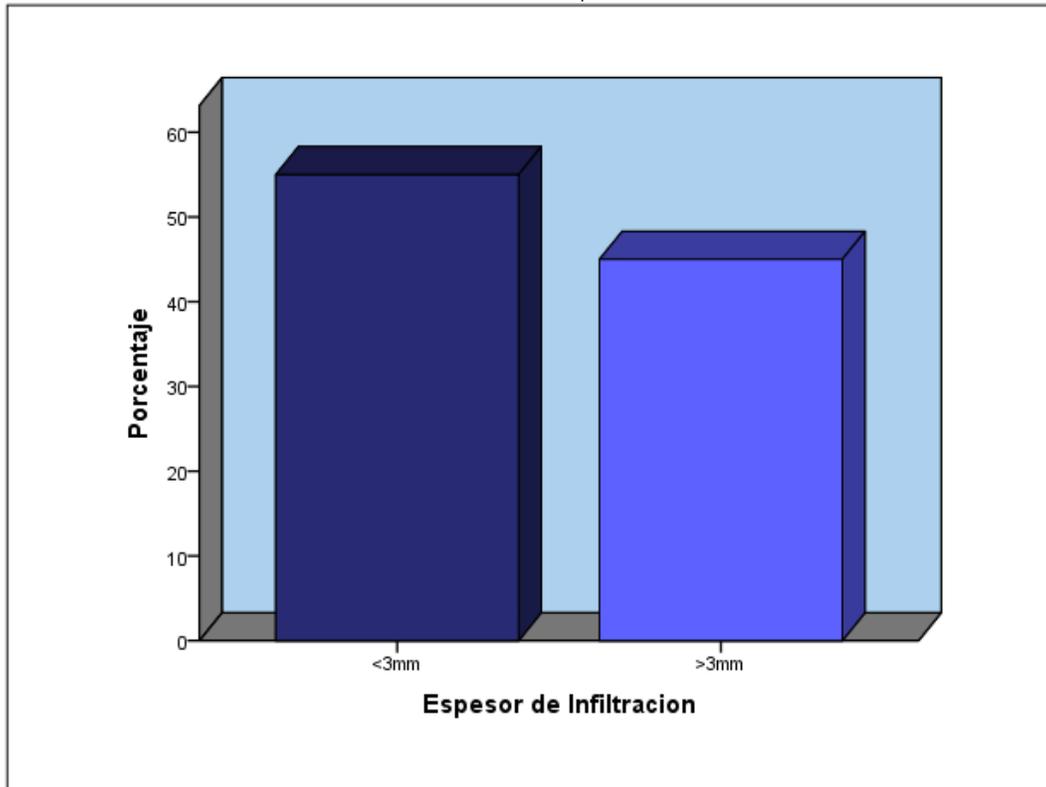
El espesor de infiltración varió de 1 mm a 10 mm, con el mayor número de casos (20%) en 1 mm, 3 mm y 4 mm (Tabla 5, gráfica 4). También se clasificaron las medidas obtenidas en dos grupos, mayor a 3mm, y en el de menor o igual a 3mm (Gráfica 5), se observó que en la mayoría de los casos (11 casos, 55%) había una profundidad de infiltración al estroma menor o igual a 3mm, y en 9 casos (45%) se registró un espesor de infiltración mayor a 3 mm.

Tabla 5. Espesor de Infiltración.			
	mm	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	1.0	4	20.0
	2.0	3	15.0
	3.0	4	20.0
	4.0	4	20.0
	5.0	3	15.0
	10.0	2	10.0
	Total	20	100.0

Gráfica 4. Frecuencia del espesor de infiltración.



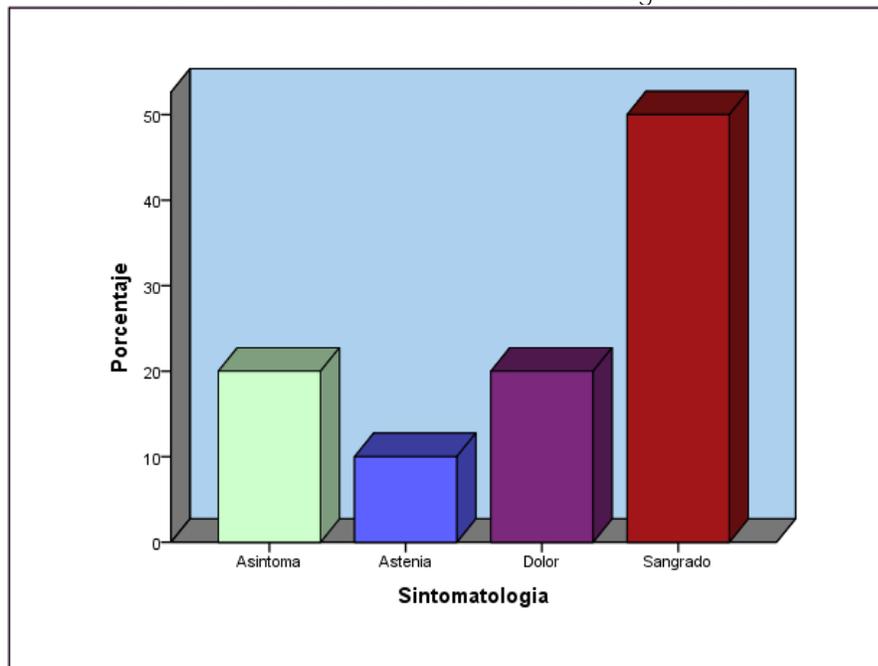
Gráfica 5. Frecuencia del espesor de infiltración.



En el estudio de la sintomatología al momento del diagnóstico del adenocarcinoma endocervical, se encontró que el sangrado fue el síntoma más frecuente en el 50% de los casos, seguido de dolor abdominal (20%), ausencia de sintomatología (20%) y astenia (10%) (Tabla 6, gráfica 6).

Tabla 6. Frecuencia de la sintomatología inicial.			
		Frecuencia	%
Válidos	Asintomática	4	20.0
	Astenia	2	10.0
	Dolor	4	20.0
	Sangrado	10	50.0
	Total	20	100.0

Gráfica 6. Frecuencia de la sintomatología inicial.



De los 20 casos diagnosticados con adenocarcinoma endocervical, 18 pacientes no presentaron metástasis (90%) y en 2 se identificaron (10%) (Gráfica 7). En el grupo de pacientes sin metástasis se llevó un seguimiento que osciló de 1 a 7 años, el mayor número de pacientes (33%) tenían un seguimiento de 3 años (Tabla 7, gráfica 8). Una de los pacientes con metástasis presentó además recurrencia (Gráfica 9).

Gráfica 7. Pacientes con adenocarcinoma endocervical y metástasis.

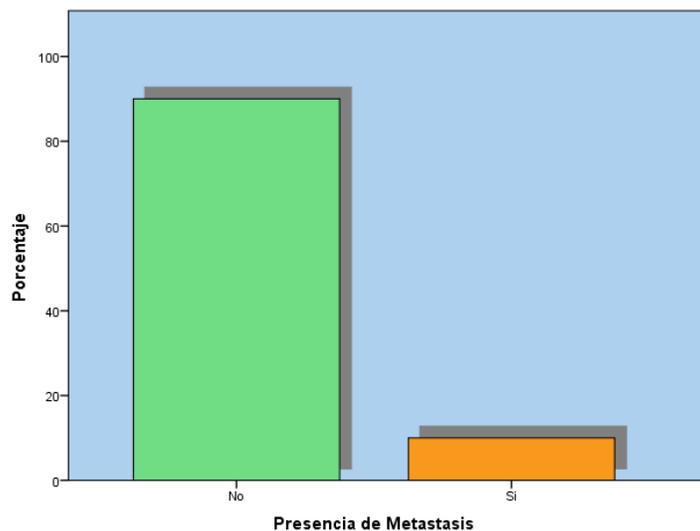
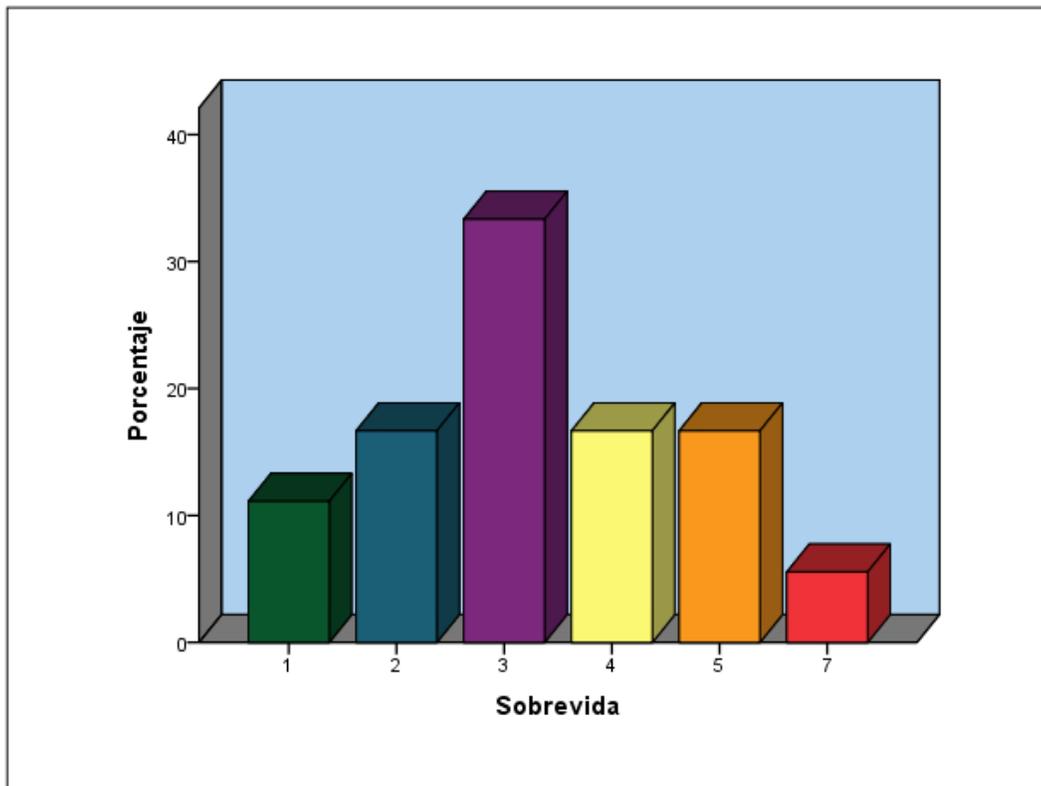
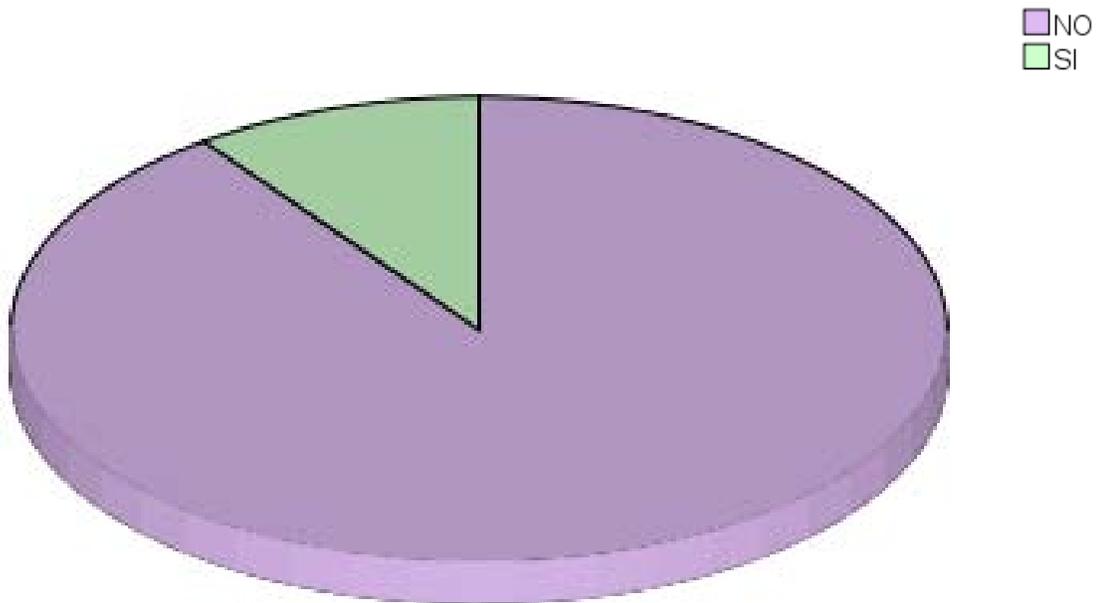


Tabla 7. Sobrevida en el grupo de pacientes sin metástasis.				
		Años.	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	1		2	10.0
	2		3	15.0
	3		6	30.0
	4		3	15.0
	5		3	15.0
	7		1	5.0
	Total		18	90.0
Perdidos	Sistema		2	10.0
Total			20	100.0

Gráfica 8. Años de vida después del diagnóstico de adenocarcinoma endocervical.



Gráfica 9. Pacientes con recurrencia.



Se obtuvo por medio de regresión múltiple la siguiente ecuación para mostrar la relación entre el patrón de infiltración, la profundidad de infiltración, los años de vida posterior al diagnóstico, y la edad al momento del diagnóstico del adenocarcinoma endocervical.

$$\text{Grado} = -0.250 + (0.720 * \text{Patrón}) - (0.0348 * \text{Infiltración}) - (0.147 * \text{Sobrevida}) + (0.0236 * \text{Edad})$$

A través de ella se dedujo que solo el patrón de infiltración y la edad al momento del diagnóstico se relaciona significativamente con el grado histológico con un valor de $p < 0.001$ y $p < 0.05$ respectivamente, la potencia estadística de 99% (0.994), confiere gran confianza al resultado.

El grado y el patrón tienen gran correlación como lo muestra la correlación múltiple que se describe abajo (Tabla 8), también destaca la correlación significativa de la edad con la infiltración.

Tabla 8. Correlación entre variables.				
	Patrón de infiltración	Espesor de infiltración.	Años de vida posterior al diagnóstico	Edad
Grado	0.674 0.00111 20	0.145 0.542 20	-0.0423 0.859 20	0.375 0.104 20
Patrón de infiltración		0.164 0.489 20	0.288 0.218 20	0.149 0.531 20
Espesor de infiltración			0.105 0.660 20	0.483 0.0310 20
Años de vida posterior al diagnóstico.				0.198 0.402 20

Hay correlación ($p= 0.483$) significativa entre la edad y el espesor de infiltración con una $p=0.03$, si bien, el poder o la potencia de la prueba es sólo del 60% (0.584), esto quiere decir que en muestras mayores la tendencia es a confirmarse esta significancia. La ecuación es la siguiente:

Infiltración = $-1.861 + 0.109$ Edad, nos refiere al esquema de $y= -1.861 + 0.109$ Edad, y se deduce que la infiltración de 3 mm en promedio se alcanza a los 44.6 años de edad y tiende a ser menor antes y mayor después.

No se encontró correlación entre el patrón de infiltración según el Sistema Silva y el número de años de vida posterior al diagnóstico, ni con la presencia o ausencia de metástasis, pero 75% de los casos de metástasis y/o recurrencia ocurrieron por arriba de la media y la mediana de edad y el 100% después de los 45 años.

11. DISCUSION.

En la población que acude al Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva", se encontró que el porcentaje de pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide es de 81% y el adenocarcinoma endocervical del 15%; lo cual concuerda con la revisión de la literatura; donde el tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide representando el 80% de los casos, seguido por el adenocarcinoma endocervical con el 15%^{2, 3, 4}.

En este estudio la edad media de presentación de las neoplasias epiteliales malignas es de 53 años, de igual manera se apega a lo reportado por otros autores ³⁴ que señalan que el adenocarcinoma endocervical se presenta a inicios de la 6ta década de la vida.

El adenocarcinoma de tipo endocervical es el subtipo de adenocarcinoma más frecuente (80%)³, en nuestro estudio el 100% de los casos correspondió a este.

Se revisó la concordancia interobservador, la cual fue del 75% por lo menos con un patólogo, es importante mencionar que hubo un 100% de concordancia interobservador con respecto al diagnóstico de adenocarcinoma, las diferencias que se encontraron y que fueron sujeto de estudio fue el grado de diferenciación del adenocarcinoma, con 4 casos que se consideraron en el diagnóstico inicial como moderadamente diferenciados que posteriormente fueron reclasificados como adenocarcinoma endocervical bien diferenciado y un caso con diagnóstico inicial de adenocarcinoma in situ el cual se determinó que se trataba de un caso de adenocarcinoma endocervical invasor.

Rosai menciona que el grado histológico es de importancia en el pronóstico de estas pacientes, junto con la etapa clínica, el tamaño del tumor y la presencia o no de metástasis ganglionares². Se encontró que el 70% de los casos de adenocarcinoma endocervical, en las pacientes de este estudio, eran bien diferenciados, y el 90% de las mismas no presentaban metástasis, sin embargo las dos pacientes con metástasis y recurrencia tenían un grado histológico bien diferenciado.

En la clasificación de los patrones de infiltración según el Sistema Silva, se observaron 12 casos con patrón A (60%), 7 con patrón B (35%) y 1 con patrón C (5%), en el estudio llevado a cabo por Roma y cols hubo una distribución de los casos de adenocarcinoma endocervical de 20.7 % para el patrón A y el patrón que tuvo mayor número de casos con el 53.7% fue el C. Roma y cols obtuvieron un 20.7% de pacientes sin metástasis ganglionares (patrón A), el grupo de pacientes con patrón B rara vez se presentaron con metástasis en los ganglios linfáticos y el 53.7% de los casos fueron patrón C, de estos el 23.8% mostraron metástasis ganglionares, en este grupo de pacientes del patrón C; 41 pacientes (21.7%) tuvieron recurrencia, 10 casos (5.2%) presentaron recurrencia vulvar o vaginal y 31 pacientes (16.4%) presentaron recurrencia pélvica local y a distancia⁵. En nuestro trabajo de investigación no se pudo demostrar correlación entre el patrón de infiltración con el pronóstico, ya que los dos casos con presencia de metástasis (10%), tenían un patrón de infiltración A, uno de estos se presentó con un tumor de 10 cm de diámetro, el espesor de la infiltración era de 5mm, mostró infiltración en parametrio izquierdo así como en el tercio inferior de la vagina, y durante su abordaje de estudio se identificaron adenopatías intercavaoorticas, el seguimiento fue de 4 años durante los cuales desarrollo recurrencia local pélvica.

El segundo caso con metástasis ganglionares no presentó recurrencia, su seguimiento fue de 3 años y la profundidad de invasión era de 2 mm. Con respecto al segundo y último caso con recurrencia, en este se realizó un seguimiento de 4 años, correspondía a un adenocarcinoma endocervical moderadamente diferenciado, con patrón de infiltración B según el Sistema Silva y profundidad de invasión al estroma de 1 mm, sin metástasis en ganglios linfáticos, sin embargo presentó recurrencia pélvica de la enfermedad. Además en los 2 casos diagnosticados como patrón de infiltración C, la profundidad de infiltración fue de 1 mm y 4 mm no existieron metástasis ganglionares, ni recurrencia de la enfermedad. Estas 2 pacientes tiene un seguimiento, al momento, de 2 años, actualmente son asintomáticas y llevan control con realización de citología cervicovaginal, estudios de laboratorio, además de exploración física completa. Es evidente que el número de casos que cumplen con los criterios de inclusión es muy pequeño, durante la recolección de datos, se encontró que algunas pacientes con diagnóstico por biopsia se encontraban en estadios clínicos avanzados, motivo por el cual ya no se realizó conización ni histerectomía, debido a que no representaban un beneficio en el pronóstico²⁶. Esto plantea la necesidad de un estudio con un mayor número de casos, lo cual implicaría un periodo de tiempo mayor para contar con datos confiables y significativos.

El espesor de infiltración vario de 1 mm a 10 mm, con el mayor número de casos (20%) de 1 mm a 4 mm. También se llevó a cabo la clasificación de las medidas obtenidas en dos grupos: mayor a 3 mm, y en el de menor o igual a 3 mm, observándose que en la mayoría de los casos (11 casos, 55%) presentó una profundidad de infiltración menor o igual a 3 mm, y en 9 casos (45%) se registró un espesor de infiltración mayor a 3 mm. Roma y cols encontraron que en los pacientes con patrón de infiltración A y B, los

milímetros de profundidad de la invasión varían de 0.2 mm a 27 mm, en el patrón C de 0.3 mm a 2 mm⁵.

Como ya se mencionó, se realizó una ecuación para mostrar la relación entre el patrón de infiltración, la profundidad de infiltración, los años de vida posterior al diagnóstico, y la edad al momento del diagnóstico del adenocarcinoma endocervical. A través de ella se dedujo que solo el patrón de infiltración y la edad al momento del diagnóstico se relaciona significativamente con el grado histológico con un valor de $p < 0.001$ y $p < 0.05$ respectivamente, la potencia estadística de 99% (0.994), confiere gran confianza al resultado.

El grado histológico y el patrón de infiltración según del Sistema Silva tienen gran correlación, esto no se ha estudiado con anterioridad.

También existe una correlación significativa de la edad con el espesor de infiltración, con una $p=0.03$, si bien, el significado de la prueba es solo del 60% (0.584), esto quiere decir que en muestras mayores la tendencia es a confirmarse esta significancia. Y se deduce que la profundidad de infiltración de 3 mm en promedio se presenta a los 44.6 años de edad.

No se encontró correlación entre el patrón de infiltración según el Sistema Silva y el número de años de vida posterior al diagnóstico, ni con la presencia o ausencia de metástasis.

En este estudio la sintomatología más frecuente al momento del diagnóstico del adenocarcinoma endocervical, fue el sangrado representando el 50% de los casos, seguido de dolor abdominal (20%), ausencia de sintomatología (20%) y astenia (10%), lo cual concuerda con la literatura donde mencionan que el sangrado es la principal manifestación del adenocarcinoma endocervical, seguido de flujo transvaginal y dolor.

12. CONCLUSIONES.

- ❖ Se cumplieron la mayor parte de los objetivos planteados en esta tesis.
- ❖ Se reclasificaron los 20 casos de adenocarcinoma endocervical según el Sistema Silva, sin embargo no se pudo correlacionar con la evolución de las pacientes debido a el escaso numero casos.
- ❖ **Se reunieron 669 casos de neoplasias epiteliales cervicales, de estas 540** correspondieron a carcinoma epidermoide (81%), 98 correspondieron a adenocarcinoma (15%) y 31 pacientes se agruparon como otro diagnostico histopatologico (5%).
- ❖ La concordancia interobservador para el diagnostico de adenocarcinoma endocervical fue del 100%, y en cuanto al grado histologico fue del 75%.
- ❖ El promedio global de la edad \pm desviación estándar de todos los pacientes independientemente del tipo de carcinoma fue de 52.79 ± 14.6 años.
- ❖ Se identifico que el grado histologico mas frecuente observado en el adenocarcinoma endocervical en nuestra muestra fue el bien diferenciado (70%).
- ❖ El patron de infiltracion según el Sistema Silva, mas frecuente fue el A (60%).
- ❖ La profundidad del espesor de infiltracion mas frecuente se encontro en el grupo de pacientes con una profundidad de invasion del adenocarcinoma endocervical menor o igual a 3 mm (55%).
- ❖ La manifestacion clínica mas frecuente del adenocarcinoma endocervical en este trabajo de investigacion fue el sangrado (50%) seguido por dolor abdominal, ausencia de sintomatologia y astenia.

13. RECOMENDACIONES.

- ❖ Para lograr el objetivo de correlacionar el patrón de infiltración con la evolución del paciente es indispensable una muestra con un mayor número de casos, lo cual con lleva un estudio con un periodo de tiempo mayor.

14. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION.

❖ Programa de Trabajo: Cronograma de Actividades.

Actividad	Marzo				Abril				Mayo					Junio				Julio			
	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Identificación del proyecto de investigación.																					
Revisión bibliográfica																					
Redacción del marco teórico																					
Redacción de PROYIN																					
Evaluación por el comité de investigación																					
Selección de materiales, métodos.																					
Redacción																					
Evaluación de los cortes histológicos																					
Recolección de datos clínicos en expedientes.																					
Análisis e interpretación de los datos.																					
Redacción y revisión.																					
Impresión y entrega																					

❖ **Recursos Humanos.**

Dra. María Dolores Concepción Nava Espinal, residente de tercer grado de la especialidad en Anatomía Patológica.

Dos médicos especialistas en Anatomía Patológica adscritos al Hospital Civil "Dr. Miguel Silva".

Histotecnólogos y químicos del Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

Médicos asesores especialistas en medicina de investigación.

Personal de archivo clínico del Centro Estatal de Atención Oncológica.

❖ **Recursos Materiales.**

Computadora con los programas de Microsoft Office Word y Excel.

Programa estadístico SSPS versión 22.

Servicio de internet.

Laminillas y bloques de parafina de los casos involucrados.

Microscopio de luz.

Impresora.

Hojas tamaño carta.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Organización Mundial de la Salud (homepage en internet): World Health Organization - Cancer Country Profiles, 2014 (actualizada en 2014; consultada en marzo 2015). Disponible en: <http://www.who.int/research/es/>
2. Rosai J. Rosai and Ackerman- Patología Quirúrgica: Vol 2. 10ª ed. New York: Elsevier; 2013. p. 1441-1456.
3. Bosman F T, Jaffe E S, Lakhani S R, Ohgaki, editores. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.p 170-200.
4. Rubin R, Strayer D. Rubin´s Pathology, Clinicopathologic foundations of medicine. 6th ed. Philadelphia: Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
5. Roma A, Díaz De Vivar A, Park Kay J, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis J, et alt. Invasive Endocervical Adenocarcinoma A New Pattern-based Classification System With Important Clinical Significance. Am J Surg Pathol, 2015; 00(00) (1-6).
6. Díaz De Vivar A, Roma A, Park K, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis J et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: a multi-institutional study. Int J Gynecol Pathol.2013; 32(6):592-60.
7. Robboy S, Mutter G, Prat J, Bentley Rex, editores. Pathology of the female reproductive tract. 2ª ed. USA: Elsevier; 2009.p 260-274.

8. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000; 78:97.
9. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125:287.
10. Sainsieni P, Adams J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138(4):453-83.
11. Kurman R, Ronnet B, Hedrick-Ellenson L, editores. Blaustein´s pathology of the of the female genital tract. 6ª ed. EUA; Springer. p 254-286.
12. Gien LT, Beauchemin MC, Thomas G. Adenocarcinoma: A unique cervical cáncer. *Gynecologic Oncology*.2009 Oct; 116:140-146.
13. Kawakami F, Semba S, Itami H, Oka N, Sudo T, Ebina Y, Ohbayashi C, Mikami Y, Yokozaki H, Itoh T. Pathogenesis of combined high-grade squamous intraepithelial lesion and adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: Human Papillomavirus genotype and methylation status and immunohistochemical study. *Med Sci*.2014; 60(3):E66-E73.
14. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:303.
15. García-Tamayo J, Molina J, Blasco-Olaetxea E. El virus del papiloma humano y el cáncer cervical. Una revisión de la historia actualizada sobre la investigación del cáncer del cuello uterino en Venezuela. *Invest Clin*. 2010; 51(2): 193 – 208.

16. Piror E. Diverse facets of cervical adenocarcinoma: comprehensive review of clinicopathologic features and diagnostic criteria. *Diagnostic Histopathology*. 2010; 16(10); 455-467.
17. Miller R, Mody D, Tams K, Thrall M. Glandular Lesions of the Cervix in Clinical Practice A Cytology, Histology, and Human Papillomavirus Correlation Study From 2 Institutions. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 1-6.
18. Tornesello ML, Losito S, Benincasa G, et al. Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants and risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2011; 121-132.
19. Im SS, Wilczynski SP, Burger RA, Monk BJ. Early stage cervical cancers containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion. *Clin Cancer Res* 2003; 9:41-45.
20. Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. *Cancer* 2005; 103:1258.
21. Loureiro J, Oliva E. The Spectrum of Cervical Glandular Neoplasia and Issues in Differential Diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2014; 138 (4):453-483.
22. Solomon D, Nayar R. El sistema Bethesda para informar la citología cervical. 1 ed. Argentina: La Stampa; 2006.
23. Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino, México, Secretaría de Salud. *Diario Oficial de la Federación* de 31-05-07.

24. Usandizaga JA, De La Fuente P. Tratado de obstetricia y ginecología. Vol 2. 1ª ed. España: McGraw-Hill; 1998.
25. Kanyarat Katanyoo, Sompol Sanguanrungrasirikul, Sumonmal Manusirivithaya. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2012 Jan; 292-296.
26. Montalvo G, Coronel J, Alvarado A, Cantú de León D, Flores D, Ortega et al. Oncoguía cáncer cervicouterino. *Cancerología* 6.2011: 61-69.
27. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, Sadeghi R. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *EJSO*.2015; 41:1-20.
28. Eifel PJ, Burke TW, Delclos L, et al. Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors less than or equal to 4 cm in diameter. *Gynecol Oncol* 1991; 41:199.
29. Macdonald OK, Chen J, Dodson M, et al. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 2009; 32:411.
30. Kilgore LC, Soong SJ, Gore H, et al. Analysis of prognostic features in adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988; 31:137.
31. Huang Y, Wang C, Tsai C, Lai C, Chang T, Chou H, Lee S, Hong J. Clinical Behaviors and Outcomes for Adenocarcinoma or Adenosquamous Carcinoma of Cervix Treated by Radical Hysterectomy and Adjuvant Radiotherapy or Chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84(2):420-7.

32. Lee KB, Lee JM, Park CY, et al. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:1569.
33. Kleine W, Rau K, Schwoerer D, Pfeiderer A. Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri: a comparative study. *Gynecol Oncol* 1989; 35:145.
34. Plaxe SC, Saltzstein SL. Estimation of the duration of the preclinical phase of cervical adenocarcinoma suggests that there is ample opportunity for screening. *Gynecol Oncol.* 1999; 75:55.
35. Williams N, Wherner T, Jarboe E, Gaffney D. Adenocarcinoma of the cervix: should we treat it differently? *Curr Oncol Rep.*2015; 17 (4):17.
36. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 101:234.

15. ANEXOS.

❖ **Ficha para recolección de datos.**

Variable de estudio	Unidades de medida.
Numero de biopsia:	
Edad de la paciente:	Años
Tipo histológico: -Carcinoma cervicouterino epidermoide _____ -Adenocarcinoma endocervical. _____ -Otros _____	Marcar con una x.
Diagnostico: -Igual. Sí _____ No _____ -Diferente. Sí _____ No _____	Marcar con una x.
-Grado histológico. • Bien diferenciado _____ • Moderadamente diferenciado _____ • Poco diferenciado _____	Marcar con una x.
-Patrón de infiltración: • A _____ • B _____ • C _____	Marcar con una x.
-Espesor de la infiltración: • _____ mm.	Registrar en milímetros.
-Sintomatología • Dolor _____ • Sangrado _____ • Tumor _____ • Asintomático _____	Marcar con una x.

<p>-Vivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Número de años - con metástasis _____ - sin metástasis _____ <p>-Muerto.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Con metástasis _____ ❖ Sin metástasis _____ <p>-Desconocido _____</p>	<p>Marcar con una x.</p>
<p>-Recurrencia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sí _____ • No _____ 	<p>Marcar con una x.</p>

❖ **Tabla para determinar concordancia.**

Numero	Diagnóstico Inicial.	Concuera 1 Patólogo	Concuerdan Ambos Patólogos.	No Concuerdan	Diagnostico Final.

❖ **Carta de autorización para el acceso a expedientes clínicos.**

Morelia, Michoacán, a de Mayo del 2015.

ASUNTO: Autorización para acceso de expedientes clínicos.

Dr. Jorge E. Barajas Echartea.

Director del Centro Estatal de Atención Oncológica.

Por este conducto me dirijo a usted de la manera más atenta para pedir su autorización para el acceso a los expedientes clínicos de las pacientes con adenocarcinoma endocervical, con el objetivo de realizar un protocolo de investigación, con el cual pretendo alcanzar el diploma de la Especialidad de Anatomía Patológica. Dicho trabajo se titula "Adenocarcinoma endocervical, patrones de infiltración y su correlación clínico-patológica" en el Hospital Civil de Morelia "Dr. Miguel Silva", 2009 - 2014.

Sin más por el momento me despido de usted de la manera más atenta, no sin antes enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE.

Dra. María Dolores Concepción Nava Espinal.
Residente de 3er grado de Anatomía Patológica

Dra. María Leilanie Arias González.
Jefa del Departamento de Anatomía Patológica.

Director del Centro Estatal de Atención Oncológica.

FIRMA DE AUTORIZACION.