

PATOLOGIA ENCONTRADA EN 2097 ESPECIMENES  
DE CUELLO UTERINO ESTUDIADOS CONSECUTIVA-  
MENTE EN EL HOSPITAL ARZOBISPO  
LOAYZA\*

EDGARDO REHDER REMY

INTRODUCCION

El creciente interés, al que se ha asistido en los últimos años, en el sentido de las lesiones atípicas del cuello uterino que se consideran como precancerosas y la serie de trabajos realizados en diversos laboratorios sobre este tema, nos estimuló a estudiar la frecuencia de las mismas en una larga serie de especímenes de cuello uterino remitidos consecutivamente al Laboratorio de la Cátedra de Anatomía Patológica en el Hospital A. Loayza. Durante la realización de este análisis, tuvimos oportunidad de recoger datos sobre la frecuencia de una serie de lesiones cervicales en este material. Los hallazgos obtenidos en esta investigación se describen en el presente trabajo.

Desde que muchos conceptos concernientes a la definición de las lesiones atípicas cervicales y de otros procesos del cuello uterino, no están suficientemente aclarados o todavía se disputan, nos ha parecido necesario el tratar de exponer nuestros puntos de vista en las ideas en controversia.

Se ha procurado unificar los criterios diagnósticos teniendo en cuenta la experiencia propia de este laboratorio y los datos referidos en la literatura.

No se ha realizado un estudio de correlación clínico-patológica pero la extensa casuística queda ordenada y fácilmente accesible para estudios de este tipo en colaboración con un servicio de Asistencia Social.

---

\* Tesis presentada por el autor para optar el grado de Bachiller en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 1961.

## MATERIAL Y METODO

Se han estudiado 2,097 especímenes de cuello uterino de otras tantas pacientes, remitidas, consecutivamente, como biopsias o piezas quirúrgicas al Instituto de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina en el Hospital Loayza. Biopsias en la proporción de 77% y piezas quirúrgicas 23%.

En cada caso las láminas fueron teñidas rutinariamente con hematoxilinaeosina. En casos seleccionados se hicieron cortes repetidos y tinciones para glicógeno y mucina.

El material procede en su gran mayoría de pacientes con sintomatología ginecológica. Un pequeño grupo corresponde a mujeres embarazadas.

## RESULTADOS Y COMENTARIO

El cuello uterino por su fácil accesibilidad brinda un campo muy apropiado para la investigación biopsica sistemática. Las neoplasias son muy frecuentes en este segmento del aparato genital y por eso el estudio de las fases iniciales de la cancerización encuentra un material incomparable en este órgano.

Los datos a consignarse no se pueden considerar como indicativos de la incidencia o prevalencia de las lesiones a discutirse, porque no proceden de la población en general, ni están hechos en un período de tiempo dado; por ello los consideramos como frecuente en el material biopsico enviado a la cátedra.

La patología encontrada es vasta e iremos tratando y discutiendo cada punto en orden, al mismo tiempo que comparando nuestros hallazgos con los relatados en la literatura mundial. Se ha puesto especial interés en las llamadas lesiones precancerosas y en el cáncer in-situ.

La inflamación del cuello uterino es muy común y frecuentemente en especial en la múltipara (1-2). Es tan común que en nuestros casos sólo existe un 9.8% de cervices no inflamados. Los grados de inflamación los hemos definido en cinco, considerando como primero, al que no presenta inflamación o es prácticamente nula, y, como quinta, la inflamación máxima encontrada. Entre estos extremos existen tres grados.

Los porcentajes encontrados se ven en la Tabla N° 1. Existen dos tipos de cervicitis: la específica y la no específica. Ambas pueden ser agudas o crónicas. Las agudas se presentan generalmente post-partum. Nosotros hemos observado un caso.

**TABLA N° 1. Inflamación crónica inespecífica sobre 2097.**

Inflamación grado	I	9.75 %
" "	II	38.56 %
" "	III	35.31 %
" "	IV	12.10 %
" "	V	4.28 %

Las cervicitis no específicas son causadas, por lo general, por los gérmenes existentes en la vagina o por el estafilococo o estreptococo. Las lesiones traumáticas, como las erosiones, las hemos incluido en cervicitis no específicas (Fig. N° 1).

El hecho de que la inflamación del cuello uterino sea un fenómeno muy frecuente ha inducido a pensar que ello juegue un papel importante en la etiopatogenia del cáncer. Sin embargo, no se ha dilucidado el exacto significado de este factor. Roblee (3), en una revisión de 25 años de casos de cervicitis tratados, llega a la conclusión que la eliminación de la infección, y extracción de lesiones benignas, no disminuye la incidencia de cáncer. Cree aún que la conización solamente demora la evolución del cáncer in-situ.

Entre otras formas de inflamación crónica tenemos a la cervicitis follicular (Fig. N° 2), de la que sólo hemos visto un caso (1: 2097). Los quistes de Naboth se producen por dos mecanismos principales: la inflamación con taponamiento de los orificios de salida de las glándulas endocervicales y la irritación mecánica más procesos metaplásicos que obturan estos orificios (Figs. N° 3-4). Granulomas a cuerpo extraño, hemos observado en un porcentaje de 0.09%. Como rareza en nuestra serie existe un caso de arteritis necrotizante.

Las cervicitis llamadas específicas, están constituidas por la tuberculosis, sífilis y gonorrea principalmente. De las dos últimas, no hemos visto ningún caso.

La cervicitis tuberculosa (4) es bastante rara. La tuberculosis en el aparato genital femenino es generalmente secundaria a la tuberculosis pulmonar y se localiza más frecuentemente en las trompas y el

endometrio; la localización cervical la hemos encontrado en un 0.28% (Ver Fig. N° 5).

*Cervicitis por Tricomonas.*— Las cervicitis por tricomonas dan lugar a cambios en el epitelio cervical. Las más de las veces estas alteraciones secundarias son de tipo degenerativo. En algunos casos se puede observar modificaciones de aspecto atípico que en casos extremos como los descritos por Bechtold y Reicher (5) pueden simular lesiones cancerosas. Koss (6), que es el que mejor ha estudiado el problema, diferencia bien una alteración por tricomonas, del cáncer.

Hemos tenido casos de cervicitis tricomoníasis con alteraciones atípicas pero que tampoco nunca llegaron a confundir con un proceso maligno.

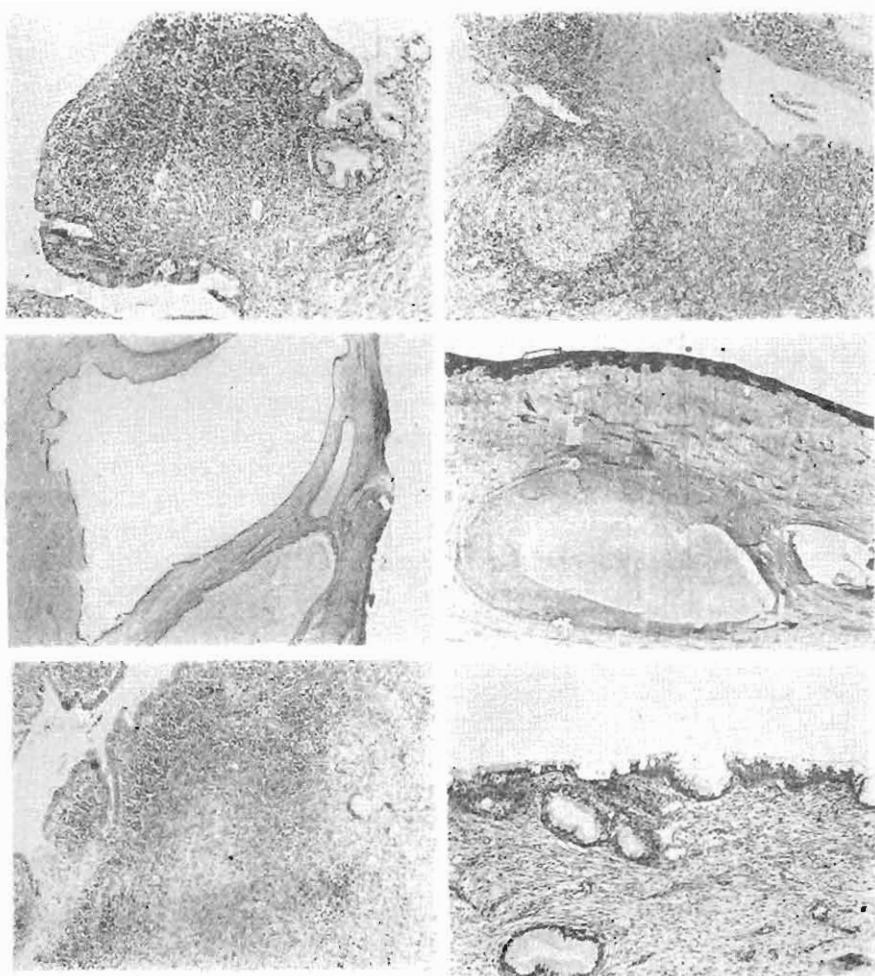
*Tumores Benignos del Cuello Uterino.*— Tenemos entre ellos a los pólipos, papilomas, condilomas y leiomiomas. Los más frecuentes son los pólipos (7), en su gran mayoría evaginaciones de la mucosa endocervical, que en nuestras series suman 120 casos o sea 10.9%. Hemos encontrado en ellos que el 40 % de los casos estaba asociado a metaplasia epidermoide. Algunos autores (8), los clasificaban en benignos y malignos. Los malignos pueden ser de tres tipos: primariamente malignos, secundariamente invadidos o secundariamente transformados en cáncer.

Nosotros hemos visto un rhabdiosarcoma en un pólipo, probablemente por invasión secundaria (0.83%), Tweedale y Tanner (8), encuentran un porcentaje de 0.22%, con un tamaño que fluctúa entre 1.5 y 2.5 cms. y edad promedio de 52.8 años

No tenemos en nuestros casos ni papilomas ni condilomas (9). Los leiomiomas, tan frecuentes en el cuerpo uterino, no lo son igualmente en el cuello uterino; hemos tenido 14 casos (0.66%).

*Lesiones Atípicas del Cérvix.*— Indudablemente uno de los problemas que más han sido estudiados desde el punto de visto histológico, en el terreno de los tumores, en los últimos años, es el de las fases iniciales del cáncer del cuello uterino. Ha sido precisamente en el cuello uterino, donde se ha logrado una mejor definición, comprensión y análisis de la historia natural, de la lesión denominada cáncer in-situ.

Como resultado se ha pretendido definir y comprender en idéntica forma las fases ya no inmediatamente anteriores al carcinoma infiltrante, sino los que serían pre-monitores del llamado carcinoma in-situ.



Figs. 1 - 6.— Fig. 1. Pequeña formación polipoide endocervical, mostrando desaparición del epitelio de cubierta e intensa reacción inflamatorio agudo y crónico y neoforación de pequeños vasos.— Fig. 2. Intensa reacción inflamatoria crónico con folículos linfoides y metaplasia epidermoide en una glándula.— Fig. 3. Quiste de Naboth de diverso tamaño. Se observa la desembocadura normal de una glándula endocervical.— Fig. 4. Dos quistes de Naboth, uno de ellos mostrando ruptura del contenido mucosido en el estroma con reacción inflamatoria histiocitaria secundaria.— Fig. 5. Endocervix con intensa reacción inflamatoria crónica del estroma, y granuloma compuesto por células histioides y células gigantes tipo tuberculoso.— Fig. 6. Se observa de una a tres hileras de células "de reserva" inmediatamente por debajo del epitelio columnar monoestratificado normal.

Estas lesiones que por su naturaleza no se pueden catalogar todavía como carcinoma in-situ, han recibido los más variados nombres de acuerdo con los diversos autores: atipia, atipia benigna, epitelio atípico simple, irregular, epitelio atípico en aumento, metaplasia escamosa con atipicidad, anaplasia, metaplasia precancerosa, anaplasia intraepitelial disociada, displasia, hiperplasia de las células basales, hiperactividad, discariosis, leuchiperqueratosis, leuco-parahiperqueratosis, hiperplasia atípica

Desde que existe cada vez más evidencia de que estas alteraciones del epitelio cervical están en alguna forma relacionadas, en casos, con el desarrollo del carcinoma, es muy interesante su estudio comparativo.

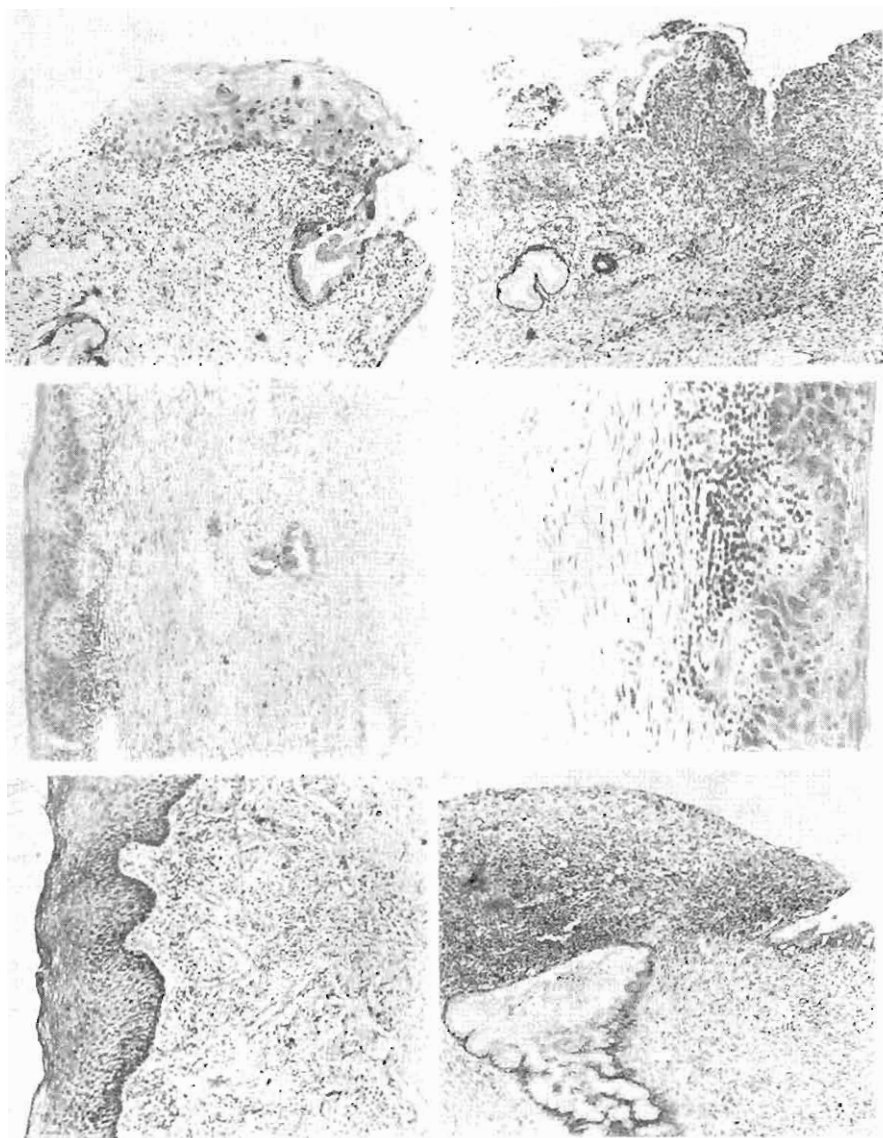
¿A qué es lo que se denomina atipias del cuello uterino?

Como ya hemos señalado, en esencia son lesiones hiperplásicas del epitelio que aunque anormales por la morfología celular, no lo son en grado tal que permita calificarlas como carcinomas. Esto es, no se ajustan al criterio anteriormente definido para esta lesión. Existe la tendencia a considerar a todos estos fenómenos proliferativos como de idéntica naturaleza y significado. Sin embargo, la variedad de nombres con que han sido calificados por diversos autores, es indicio de una probable heterogeneidad.

Nosotros creemos que en realidad dentro de las atipias cervicales existen modalidades que tienen diversa histogénesis y es probable que la historia natural de estas lesiones no sea siempre la misma. Así cabe distinguir una forma de metaplasia atípica, otra de hiperplasia basal atípica y por último formas especiales como la atipia coilocitólica. Además, tenemos las atipias en relación con el embarazo.

La metaplasia escamosa o epidermoide es una lesión que asienta, indudablemente, sobre epitelio columnar endocervical y consiste en el reemplazo de éste por epitelio escamoso simple o/y atípico. Se cree que ello se produce por la proliferación de las llamadas "células de reserva", que se consideran como multipotentes, (10), de probable origen de células primitivas y no del estroma y que pueden malignizarse. La metaplasia simple está también en relación con factores mecánicos o traumáticos, como lo demuestra su frecuencia en pólipos (40%), con el prolapso uterino (41%), y con las erosiones.

La proliferación de las "células de reserva" (Fig. N° 6), se ha observado en la vida fetal, en el recién nacido, en tumores feminizantes y durante el embarazo, por lo que Hellmann (11) lo relaciona con un nivel alto de estrógenos circulantes.



Figs. 7 - 12.— Fig. 7. Metaplasia epidermoide simple que muestra a cada lado epitelio endocervical. Leve reacción inflamatoria crónica del estroma.— Fig. 8. Metaplasia epidermoide atípica mostrando la abrupta transición entre el epitelio endocervical normal y el atípico. Leve reacción inflamatoria del estroma.— Fig. 9. Metaplasia epidermoide con marcada atipia. Puede ser considerada en los límites con cáncer in-situ.— Fig. 10. Hiperplasia basal simple. Obsérvese la actividad de las células basales que se diferencian por su orientación vertical y estratificación del 1/3 superior del epitelio dispuesto en sentido horizontal.— Fig. 11. Epitelio exocervical con hiperactividad atípica de las células basales y que ocupa aproximadamente la mitad del espesor del epitelio.— Fig. 12. Mayor aumento del mismo caso. Leve infiltrado inflamatorio crónico.

Dicha proliferación se encuentra además en erosiones del cérvix, pólipos mucosos y concomitantemente con el cáncer.

La metaplasia epidermoide simple es bastante común (Fig. N° 7). La hemos encontrado en 29.2% de nuestras series y según la extensión en que se observaba, se le clasificaba en tres grados (Ver Tabla N° 2).

**TABLA N° 2. Metaplasia Epidermoide en 2097 cuellos uterinos.**

Edad promedio		39.05 años
Frecuencia		29.28%
Metaplasia grado	I	64.82%
" "	II	27.03%
" "	III	8.15%

El criterio para su diagnóstico se puede unir con el referente a la metaplasia atípica, en que debe observarse:

1. Que asiente sobre epitelio cilíndrico monoestratificado —es decir— sobre endocérnix.
2. Que exista epitelio endocervical a cada extremo de la lesión metaplásica.
3. Pueden observarse por debajo del epitelio pluriestratificado, una o dos capas de las llamadas "células de reserva".
4. Que la metaplasia puede ocurrir tanto en el epitelio de cubierta como en las glándulas endocervicales.

Para la metaplasia atípica se añadirá:

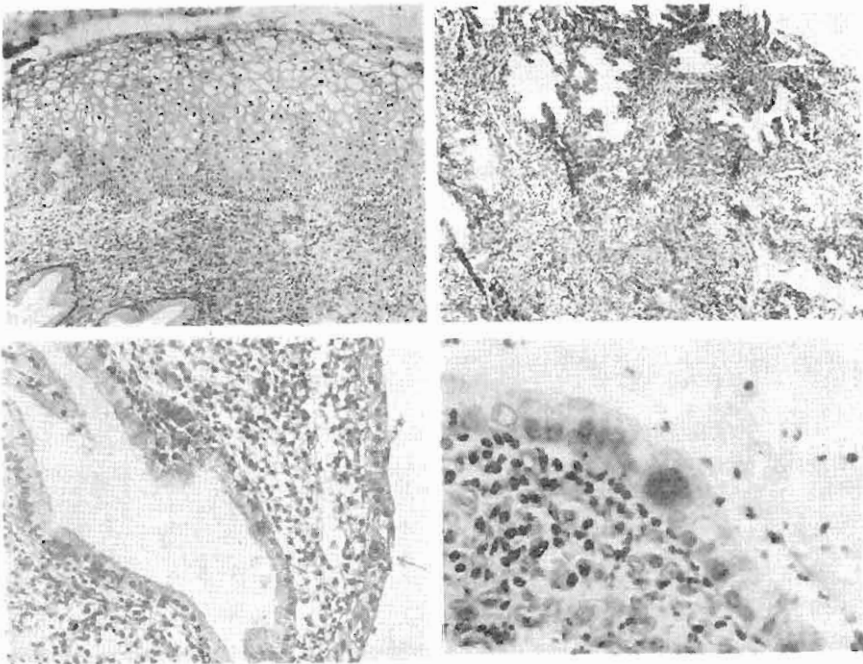
5. Epitelio escamoso atípico en todo el espesor de la lesión, pero sin tener las características atípicas marcadas del epitelio canceroso (Ver Figs. 8 y 9).

Los criterios para diagnosticar estas lesiones llamadas precancerosas (metaplasia atípica e hiperplasia basal atípica) no están bien establecidos.

Esto quedó muy bien demostrado por la reciente experiencia de Fennel quien remitió un conjunto de láminas a una serie de expertos, sin obtener un acuerdo en la mayoría de ellos.

Un ejemplo lo hemos visto en el criterio utilizado por Carson y Gall (12), para designar a la metaplasia precancerosa y que es prácticamente igual al nuestro referente a hiperplasia basal atípica.





Figs. 13 - 16.— Fig. 13. Epitelio exocervical con apariencia vacuolar. Núcleos hiper cromáticos. Dbles núcleos. Obsérvese que las alteraciones son mayores hacia la superficie. Estas características corresponden a lo descrito por Koss como atipia coileicitótica.— Fig. 14. Endocérvix. En 3 glándulas se observan núcleos hipertróficos e hiper cromáticos situados en la vecindad del borde libre celular. Hay también reduplicación celular. Esta forma de atipia endocervical está relacionada al embarazo y es reflejo de la actividad hormonal del tejido coriónico. La paciente de ésta biopsia tenía meses de embarazo.— Fig. 15. La flecha señala una célula epitelial de regeneración con un núcleo hipertrófico. Esta es una de las variedades de células atípicas aisladas que pueden verse en el endocérvix. Su correcta interpretación puede plantear problemas en los estudios citológicos.— Fig. 16. Se ilustra aquí otra variedad de alteración nuclear frecuente en los cérvix inflamados. Además de un núcleo relativamente hipertrófico, posiblemente por tumefacción, se puede observar una masa de núcleos conglomerados. Cuando la fusión de estos núcleos se completa se forma una masa cromatinica con aspecto de núcleo bizarro. Estos cambios son secundarios al proceso inflamatorio degenerativo.

El papel que desempeña la metaplasia atípica como etapa anterior al cáncer aún no está probado. Los autores que piensan que el origen del cáncer cervical está en la endocérvix creen en la sucesión de células de reserva —metaplasia atípica— cáncer in-situ, cáncer infiltrante. Entre ellos está principalmente: Fund, Nettles, Caldwell y Nieburgs (13); Howard, Erickson y Stoddard (14); Wheeler y Hertig (15). La proporción de casos encontrados por nosotros de metaplasia atípica es de 1.6% y la edad promedio 39.2 años (Ver Tabla Nº 3).

La hiperplasia basal es una exageración de la actividad normal de las células basales del epitelio escamoso exocervical (Fig. N° 10). En nuestras series la encontramos en 53 casos (2.52%) (Ver Tabla N° 4).

**TABLA N° 3. Metaplasia Epidermoide Atípica en 2097 Cervix.**

Edad promedio	39.2 años
Frecuencia	2.23 %
Metaplasia epidermoide atípica pura	1.66 %
Asociada a cáncer	0.43 %
„ Hiperplasia basal atípica	0.143%

**TABLA N° 4. Hiperplasia Basal en 2097 Cuellos Uterinos**

Edad promedio	37.5 años
Frecuencia	2.527 %
Hiperplasia grado I	86.8 %
„ „ II	11.32 %
„ „ III	1.88 %

**TABLA N° 5. Hiperplasia Basal Atípica en 2097 Cérnix**

Edad promedio	44.37 años
Hiperplasia basal atípica pura	0.76 %
Asociado o metaplasia epidermoide atíp.	0.143%
„ a cáncer	1.03 %

Para la hiperplasia basal atípica sería esta misma exageración de la actividad basal, pero con lesiones atípicas (Figs. Nos. 11 y 12).

Como criterio diagnóstico tenemos:

1. Que asiente sobre epitelio exocervical.
2. Que las alteraciones ocupen o sean predominantes en las capas basales del epitelio pluriestratificado, generalmente los 2/3 del espesor.
3. Que el límite entre hiperplasia basal y epitelio normal exocervical sea una línea oblicua en donde las células hiperplásicas más basales son las que se profundizan en el epitelio escamoso normal. Los datos estadísticos de la hiperplasia basal atípica se ven en la Tabla N° 5.

Hay muchos autores que creen que la hiperplasia basal atípica es la verdadera precursora del cáncer. Lo piensan por varios motivos, principalmente:

1. Estrecha relación cronológica, como la que encontró Stern (16), en relación con el cáncer in-situ.
2. Posible evolución a cáncer, como lo sospechó Petersen (17), en lesiones observadas en un lapso de 5 a 12 años.
3. Su incidencia y distribución anatómica con relación al carcinoma. Guin (18), encuentra la hiperplasia basal localizada en el portio vaginalis en un primer grupo; principalmente alrededor de la unión escamo-columnar (gpo. 2º) ésta en unión con cáncer in-situ, y, por último, en un tercer grupo, alrededor de cáncer infiltrante y uniéndose con él insensiblemente.

Conviene destacar en relación con esto que Foote (19), encuentra el cáncer in-situ, estadio posterior a la hiperplasia basal atípica, principalmente en el portio.

Los porcentajes encontrados por diversos autores y por nosotros están en la Tabla Nº 6 y que son semejantes.

**TABLA Nº 6**

Reagan	3.2%
Howard, Ericson y Stoddard	1.8%
Gusberg	2.0%
Guin	3.1%
Lopid y Goldberger	2.3%
Murphy y Herbut	6.0%
Nesbitt y Hellman	6.6%
Nosotros	2.9%

**TABLA Nº 7. Frecuencia de Cáncer.**

Cáncer en general	14.1%
„ in-situ	1.3%
„ infiltrante	12.8%

Reagan, Hicks y Scott (20), no le dan importancia al embarazo como factor condicionante de la hiperplasia basal atípica.

La asociación con cáncer es más frecuente en la hiperplasia basal atípica que en la metaplasia atípica (Ver Tablas Nos. 3 y 5), la que también estaría más a favor de aquella como precursora del cáncer.

*La metaplasia y la hiperplasia basal atípicas son, esencialmente las denominadas "atípicas o lesiones precancerosas".*

Existen además una serie de lesiones atípicas que se han pretendido individualizar sobre la base de algunas características histológica.

*Atipia Coilocitólica.*— Koss (22), que ha sido uno de los que más ha estudiado esta lesión, dice que esta atipia está constituida por un epitelio estratificado con células de un citoplasma muy claro, amplio, que da la apariencia de huecos ("Koilos": hueco y que probablemente se debe a la presencia de abundante glucógeno. Los núcleos son hiper cromáticos, pequeños e irregulares en esta lesión. Ocasionalmente se ven dobles núcleos. Las atípicas más marcadas eran en la periferia y la intensidad de la atipia disminuía hacia la profundidad (Fig. N° 13).

En una serie de casos, Koss (22), vio que una regular proporción estaban asociados a cáncer in-situ. Nosotros hemos considerado a la atipia coilocitólica en el grupo de la metaplasia epidermoide atípica. Solamente hemos visto dos casos: uno de ellos en una embarazada de 3 meses. La edad varió de 24 a 46 años.

*Atípicas del Embarazo.*— Se ha discutido y escrito bastante al respecto, en especial si tenían importancia real en el desarrollo del cáncer.

Peckham (25), cree que el embarazo no influye porque de 5 lesiones precancerosas que observó, 4 de ellas persistieron después del parto. El añade sus casos a otras especies y concluye: de 19 casos con estas lesiones, 16 persistieron o sea el 84.2%.

Marsh y Fitzgerald (26), encuentran que 95% de sus casos de embarazadas que mostraban cáncer in-situ, esta lesión no era atribuible al embarazo.

Nesbitt (27), estudia 7 casos de cáncer in-situ en sus series, todos los cuales regresan a lo normal y han permanecido así, uno por más de 3 años.

La hiperplasia basal, dice, regresiona a las 7 a 12 semanas post-partum.

Epperson (28), indica 5 casos indiferenciables de cáncer in-situ, pero que en el período de observación post-partum todas estas lesiones desaparecieron.

El tema central de la discusión es si el embarazo "per se" produce cambios en la morfología del epitelio cervical, del tipo de las alteraciones denominadas "atípicas". Si se acepta esta idea, estos cambios serían transitorios y pasado el embarazo, regresionarían. Así mismo, no tendrían ninguna relación con el desarrollo de verdaderas neoplasias. Para otros, el hallazgo de un epitelio "atípico cervical" de una embarazada no sería otra cosa que la ocurrencia fortuita de esta lesión en una mujer en este estado fisiológico especial. Por lo tanto, para los



Fig. N° 17.— Típico cáncer in-situ con extensión glandular. Glándulas endocervicales normales

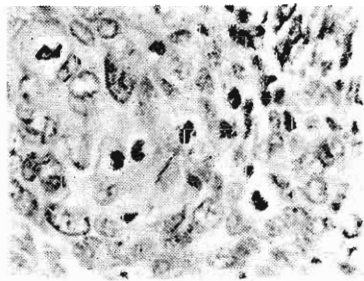
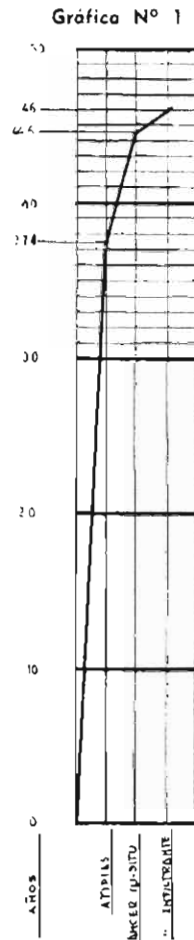


Fig. N° 18.— Mitosis de Dustin (flecha) en un cáncer epidermoide infiltrante. Obsérvese la barra central de cromatina y los dos cromosomas polares



que sostienen esta idea, las "atípias" del embarazo tendrían el mismo significado e idéntica "historia natural" que las atípias en la mujer no embarazada. Por último, hay quienes piensan que siendo esto último cierto, parece aceptable el pensar que el influjo hormonal del embarazo haga más intensas u ostensibles estas lesiones que, por azar, pueden presentarse en algunas mujeres embarazadas.

Nosotros tenemos la impresión que esta última explicación es la más acertada y la que puede hacernos comprender la diversidad de aparentes opiniones opuestas que se refieren en la literatura.

En relación con el embarazo, también es interesante mencionar que recientemente (29), se ha encontrado que la lesión atípica endometrial descrita en asociación con la presencia de tejido coriónico, lesión Arias-Stella (30), puede ocurrir también en el endocérvix (Ver. Fig. N° 14).

Por último, dentro de las atípias cervicales no cancerosas, debemos referir que, células epiteliales endocervicales con núcleos homogéneos e hiper cromáticos, que dan la apariencia de atipicidad (Ver Fig. N° 15), suelen verse ocasionalmente, en forma aislada, sobre todo asociadas a inflamación y sin que haya siempre una causa que las explique. Además, hemos dado el nombre de células pseudo-atípicas, a ocasionales conglomerados de núcleos que simulan un gran núcleo y que hay que aprender a reconocer. Estas células al descamarse pueden constituir un problema en los estudios citológicos (Fig. N° 16).

*Cáncer in-situ.*— Esta lesión, a diferencia de las lesiones precancerosas, es bien conocida y mejor catalogada (Tabla N° 8).

**TABLA N° 8. Cáncer in-situ**

Frecuencia	4.9 %
Casos puros	1.32 %
Asociados a cáncer infiltrante	3.58 %

Sobre su etiopatogenia, que es prácticamente la del cáncer, no es conocida y no vamos a insistir. Simplemente mencionaremos los factores que podrían intervenir: inflamación crónica, bajo las formas de cervicitis crónica inespecífica, prolapsos, relaciones sexuales (esmegma como carcinogénico); las alteraciones hormonales y por fin, por viro-

sis, ninguna de las cuales aporta base firme por el momento, como para considerarlas factores etiológicos establecidos.

El diagnóstico macroscópico o clínico es muy difícil, si nó imposible. La única ayuda clínica es la prueba del yodo de Schiller (31) (32), que, desgraciadamente, es una prueba de valor relativo por los falsos positivos a que da lugar. Se basa en el contenido de glicógeno del epitelio; los procesos que producen falta de glicógeno son los que dan positividad a este examen; así tenemos:

1. Cáncer incipiente.
2. Hiperqueratosis (prolapso).
3. Ciertas cervicitis crónicas de larga duración.
4. Sífilis.
5. Anomalía constitucional.
6. Senilidad.
7. Caquexia.

Además, Foraker (33), encuentra, en 13 de 21 casos de cáncer infiltrante, glicógeno presente, aunque en cantidad menor que lo normal.

Luego tenemos como gran ayuda, el frotis vaginal y/o raspado cervical por la espátula de Ayre, por el método de Papanicolau, (34) (35) (36) (37), cuya importancia está hoy plenamente comprobada. No es el caso el discutir aquí este procedimiento diagnóstico. Como criterio diagnóstico histológico de cáncer in-situ tenemos:

1. Proliferación del epitelio pluriestratificado en el que las células muestran las atipias características del cáncer (Fig. N° 17).
2. Es fundamental para el diagnóstico que las atipias celulares se extiendan en todo el espesor de la proliferación epitelial.
3. No invasión de estas células atípicas en el corion inmediato, es decir, respetando la membrana basal.
4. Se acepta que la mera extensión de la proliferación epitelial atípica, dentro del lumen glandular, no representa invasión, es decir, sería un cáncer in-situ con extensión glandular (Fig. N° 17).

Solamente, como comentario, citaremos que en el cáncer in-situ, se dijo que, característicamente, se presentaban unas mitosis peculiares, descritas por Dustin, consistentes en una barra central de cromatina y un cromosoma en cada polo celular (Fig. N° 18). Hemos visto que no obstante existir estas mitosis en mayor número en el cáncer in-situ, también están presentes en el cáncer infiltrante y, aunque raramente, en las lesiones atípicas precancerosas.

Ya se ha hablado bastante sobre la importancia para el diagnóstico del cáncer in-situ, tomar la biopsia en los 4 cuadrantes y especialmente en la unión escamo-columnar, sitio de la mayor frecuencia del cáncer.

Respecto a las tinciones especiales para diferenciar un epitelio canceroso de uno que no lo es y, más interesante aún, diferenciar uno precanceroso de otro normal; últimamente Louis C. J. (38), ha descrito que con los complejos fluoresceína-globulina el epitelio canceroso no se tiñe, mientras que el normal si se tiñe.

La membrana basal intacta nos da la diferencia entre un cáncer in-situ y uno infiltrante. Por lo tanto, es de suma importancia tratar de delimitar en toda su extensión dicha membrana ante la presencia de cáncer. El cáncer tiene dos formas de crecimiento: extensión por superficie, incluyendo las glándulas endocervicales y que es lento, y otro que es hacia la profundidad, invasivo y de evolución más rápida y maligna.

Dougherty (39), ha estudiado la membrana basal con el microscopio electrónico y la describe como una estructura continua por debajo del epitelio cervical y que rodea los pequeños espacios vasculares. Encuentra que hay una gran variabilidad en la estructura de la membrana basal en el cáncer, pero que existe evidencia de que ciertas áreas en que la M. B. es indistinta y borrosa y probablemente sean evidencia de invasión.

Otros autores han encontrado también focos de invasión en el cáncer in-situ, como Wheeler y Hertig (15), en un 5%; Carson y Gall (12), 18%; Galvin y Te Linde (40), 68%; Schmitz, en un 30%, aproximadamente.

Esta invasión precoz no sería sino un hecho más a favor de la progresión del cáncer in-situ al invasivo. Sin embargo, no se sabe bien qué porcentaje de cáncer in-situ evoluciona a infiltrante y qué porcentaje de infiltrantes comenzaron como in-situ. Dunn (41), establece para el cáncer in-situ un tiempo arbitrario de 5 años y para el cáncer invasivo pre-clínico, dos años. Dahlin (37), lo establece en 15 años; Taylor (42), en 5 años; Hertig y Younge (43), lo han observado en un período de 11 meses a 13 años.

En nuestras series, en las edades promedio, solamente existe una diferencia de algo menos de dos años.

Como evidencias de progresión del cáncer in-situ al infiltrante (41) (43) (44), podemos enumerar las siguientes:



1. Evidencia de focos de invasión en el cáncer in-situ.
2. El cáncer infiltrante muchas veces tiene focos de in-situ en su periferie.
3. Se han descrito casos de evolución de in-situ a infiltrante.
4. La edad promedio del cáncer in-situ es varios años menor a la del invasivo.
5. La prevalencia del cáncer in-situ es comparable a la del infiltrante.
6. Estudios citológicos revelan células malignas en alto porcentaje en cáncer in-situ.
7. Tanto el cáncer in-situ como el infiltrante son menos comunes en judías.
8. Tanto el uno como el otro tienen cifras parecidas de absorción a la luz y cito-química, como con la fluoresceína.

En nuestras series, de 102 casos de cáncer in-situ, 75, (73.5%), estaban asociados a cáncer infiltrante.

El cáncer in-situ en la gran mayoría de los casos, por no decir todos, es del tipo escamoso. En casos raros se puede presentar el adenocarcinoma in-situ (51). Nuestra serie no incluye ningún caso. Tenemos conocimiento, sin embargo, (52), que, posteriormente, se ha encontrado un ejemplo de esta lesión en el laboratorio de la Cátedra de Anatomía Patológica.

La presentación simultánea de cáncer in-situ con otros tipos de cáncer genital no es frecuente. Tenemos un caso de cáncer in-situ con adenocarcinoma del cérvix (ver foto N° 19). En la literatura existen variadas asociaciones. Así tenemos que Friedell (51), refiere un caso de adenocarcinoma in-situ junto con cáncer in-situ escamoso y adenocarcinoma in-situ del endometrio; Mulla (53), un caso de cáncer in-situ escamoso con adenocarcinoma endometrial. Además, señala 3 casos de adenocarcinoma endometrial con adenocarcinoma cervical, 2 casos de carcinoma más sarcoma endometrial junto con carcinoma escamoso infiltrante cervical y por fin 12 casos de adenocarcinoma endometrial con cáncer infiltrante del cérvix. Por último, encontramos un caso en la Ohio Society of Pathologist (54), de adenocarcinoma más carcinoma escamoso in-situ.

La frecuencia y la edad promedio con que hemos visto al cáncer in-situ, se correlacionan bien con la literatura mundial. Nuestro porcentaje de 1.32% es algo menor que el referido por Campos Rey de Castro, de 3.2%, no obstante suponer que nuestro material es de un sector de la población más seleccionado.

La edad promedio encontrado por nosotros de 44.37 es algo mayor a la de Dahlin (37), Dunn (41) y Stern (16), de 42.1, 41.6 y 40 años respectivamente.

Uno de los puntos más importantes de la presente tesis, es tratar de relacionar las lesiones atípicas precancerosas, el cáncer in-situ y el cáncer infiltrante, como etapas sucesivas de un mismo proceso.

Ya hemos discutido el paso del cáncer in-situ al infiltrante. De que las lesiones llamadas precancerosas evolucionen a cáncer in-situ es más difícil de establecer. En especial, la hiperplasia basal atípica parece ser la precursora por los siguientes hechos observados:

1. La edad promedio es en varios años menor a la del cáncer in-situ. El escalonamiento sugestivo de las edades se observa en la gráfica N° 1. Stern (16), encuentra una estrecha relación cronológica de HBA y cáncer in-situ.
2. La prevalencia al parecer, es semejante también. Nuestro trabajo no es en la población en general, pero la ocurrencia encontrada nos puede dar algunos datos.
3. La asociación frecuente de HBA y cáncer in-situ. Tenemos que de 40 casos de HBA, 21 están asociados con cáncer in-situ o infiltrante, es decir, el 52.5% de los casos.
4. Un hecho muy discutible pero interesante de tener en cuenta, es la relación que podría haber entre estrógenos e hiperplasia basal atípica. Lilienfield (55), encuentra que los estrógenos y/u otras hormonas tienen significación en la edad susceptible al cáncer. Por otro lado, hemos visto algunos casos de hiperplasia basal atípica asociados con un nivel alto de estrógenos.
5. La localización en que se encuentra la hiperplasia basal atípica, es muy semejante a la del cáncer in-situ, es decir, principalmente alrededor de la unión escamo-columnar.
6. Aún más, si recordamos que las lesiones precancerosas tienen iguales características histoquímicas que el cáncer in-situ y el infiltrante, tendremos en conjunto una evidencia fuerte de que las lesiones atípicas son realmente precancerosas, en especial la hiperplasia basal atípica.

*Cáncer infiltrante.*— En el cuello uterino, el cáncer infiltrante que tiene gran predominio, es el carcinoma epidermoide, escamoso o pluriestratificado, y constituye el 96.2% del total en nuestra serie.

El otro tipo de cáncer es el adenocarcinoma y constituye el 2.7%

(Ver Tabla Nº 9). Una variedad del adenocarcinoma es el carcinoma muco-epidermoide, que lo encontramos en el 1.1% de los casos.

Solamente a grandes rasgos revisaremos algunos puntos no estudiados en la presente tesis, pero que son necesarios para dar un enfoque general del cáncer.

**TABLA Nº 9. Cáncer Infiltrante**

Carcinoma epidermoide	12.1 %
Adenocarcinoma	0.57 %
Adenocarcinoma muco-epidermoide	0.14 %

El cáncer infiltrante, desde el punto de vista macroscópico crece en dos formas: exofítico y endofítico. El exofítico, generalmente "en coliflor", es de mejor pronóstico que el endofítico. Según Randal (56), es más frecuente en una proporción de 63.2%. El endofítico, menos frecuente (36.8%), es de peor pronóstico por la diseminación linfática precoz.

Microscópicamente, el cáncer infiltrante se caracteriza por disponerse en islas o columnas de células epiteliales malignas separadas por tejido conectivo, generalmente con intensa reacción inflamatoria.

Según la desdiferenciación celular que se observe existe una clasificación de Broders que se le daba mucha importancia para la susceptibilidad a la actinoterapia. Así tenemos:

Grado	1º	Broders	—	0-25%	células	indeferenciadas
	2º	"		25-50%	"	"
	3º	"		50-75%	"	"
	4º	"		75-100%	"	"

Gilmour y col. (57), notaron un aumento de la proporción de tumores diferenciados con el incremento de la edad.

Existe además otra clasificación, pero es más bien macroscópica: es la clasificación internacional o de la Liga de las Naciones:

Estadio 0 : Cáncer in-situ. Cáncer limitado al epitelio cervical.

Estadio 1º: Cáncer que no invade 1/3 inferior de la vagina.

Estadio 2º: Cáncer que invade 1/3 inferior de la vagina.

Estadio 3º: Cáncer que invade parametrios.

Estadio 4º: Cáncer que invade parametrios y/o pared de la pelvis, recto y/o vagina, ganglios y por último la llamada "pelvis congelada". Clínicamente existe bastante correlación, como demostró Heyman (58), pero existe menor correlación clínico-quirúrgica, según Cherry (59).

**TABLA N° 10. Edades Promedio en Atipias**

Hiperplasia basal atípica	34.06 años
Metaplasia epidermoide atípica	39.02 años

**TABLA N° 11. Edades Promedio en Atipias y Cáncer**

Atipias	37.4 años
Cáncer in-situ 34.06 años	43.37 años
Cáncer infiltrante	39.2 años

Se ha visto que no hay correlación clara entre el grado histológico del cáncer infiltrante, estadio clínico y metástasis ganglionares.

Las edades en que hemos observado el cáncer infiltrante han variado entre 22 y 90 años; la edad de mayor ocurrencia fue de 48 años, con 14 casos (6%), sin embargo, la edad promedio es de 45.97 años.

El número de casos de carcinoma epidermoide de nuestras series bastante alto; 254 casos que arrojan un porcentaje de 12.1% del número total de casos estudiados. Actualmente, tenemos la impresión que la frecuencia del hallazgo de cáncer epidermoide del cuello uterino en el material remitido al laboratorio de la Cátedra de Anatomía Patológica, es mucho más bajo.

Ese porcentaje tan alto, se puede explicar, al menos en parte, por el hecho de que nuestras series abarcan un período del año 1949 al año 1955, en el que el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas aún no funcionaba como centro detector del cáncer y muchos casos de

cáncer con sintomatología clínica eran enviados al Hospital Loayza. Además, se practicaban biopsias en casos sospechosos de cáncer, y no de manera rutinaria en todas las pacientes genecópatas como ahora es la regla.

El cáncer infiltrante lo encontramos asociado al cáncer in-situ en 72 casos. Las mitosis de Dustin que ya citamos, las vimos en 16 casos ó 6.3% de los carcinomas epidermoides.

Observamos tres casos de un adenocarcinoma con características especiales, el carcinoma muco-epidermoide.

Se distingue, en esencia, por estar compuesto de dos tipos de epitelio, el escamoso y el glandular tipo mucoidé. Se les observa entremezclados sin predominar mayormente el uno sobre el otro.

## SUMARIO Y CONCLUSIONES

1. Se han estudiado 2,097 especímenes de biopsia y quirúrgicos de cuello uterino, enviados en forma consecutiva a la Cátedra de Anatomía Patológica.

El material procede en su gran mayoría de pacientes con sintomatología ginecológica.

Se ha revisado la patología encontrada, poniendo especial interés en las llamadas lesiones precancerosas y en el cáncer in-situ.

2. Se encontró la siguiente frecuencia de lesiones inflamatorias:

Cervicitis crónica inespecífica 90.1% y sólo 9.8% de cérvices no inflamados.

Cervitis granulomatosa: a cuerpo extraño, 0.09% y tuberculosa en el 0.28% de los casos.

Cervicitis crónica con arteritis necrotizante: 1 caso.

3. En el 10.9% de los casos se encontró pólipos en su gran mayoría endocervicales.

Los leiomiomas cervicales estuvieron presentes en el 0.66% de los especímenes.

4. Se delimitan los conceptos que definen a las lesiones metaplásicas atípicas precancerosas cáncer in-situ e infiltrante.

La frecuencia y edad promedio de ellas en el material estudiado fue como sigue:

Metaplasia epidermoide simple: 29.2%, con edad promedio de 39.05 años.

Hiperplasia basal simple: 2.52% y 37.5 años de edad promedio.

Metaplasia epidermoide atípica: 1.6% y 39.2 años de edad.

Hiperplasia basal atípica: 0.76% y edad promedio de 34.06 años.

En conjunto tienen estas dos últimas un porcentaje de 2.9%.

Cáncer in-situ: 1.3% y 44.37 años.

Cáncer infiltrante 12.1% y 45.97 años de edad promedio.

5. Se ha señalado la serie de evidencias que indican que la progresión de lesiones atípicas —cáncer in-situ— cáncer infiltrante, son probablemente etapas de un mismo proceso.

6. Los resultados obtenidos en esta serie armonizan con los encontrados en estudios similares en el extranjero.

7. Por último, se insiste que los datos estadísticos encontrados no se pueden considerar como incidencia o prevalencia, porque el material no proviene de la población en general.

### B I B L I O G R A F I A

1. Robbins: Textbook of Pathology W. B. Saunders, 1957.
2. Anderson: Textbook of Pathology C. V. Mosby, 1957.
3. Roblee M.: Cervicitis Clinic. Twenty-five years in review. *Am. J. Obst. & Gynec.* 71:660, 1956.
4. Nogales, O. F.: Tuberculosis y carcinoma del cérvix. *Acta Ginec., Madrid* 2:143, 1951.
5. Bechtold & Reicher: Relationship of trichomonos vaginalis infestations to false diagnosis of squamous carcinoma of cervix. *Cáncer* 5:445, 1952.
6. Koss, L.; Wolinska, W.: Trichomonas vaginalis cervicitis and its relationship to cervical cancer. *Cáncer* 12:1171, 1959.
7. Goforth, J. L.: Polyps and papillomas of the cervix interi. *Texas, J. M.* 81, 1953.
8. Tweedale, D., Tanner, F.: Malignant cervical polyps. *Am. J. Clin. Pathol.*, 24:11, 1954.
9. Woodruff, D., Peterson, W.: Condyloma acuminata of the cervix. *Am. J. Obst. & Gynec.* 75:1354, 1958.
10. Fluhmann, C. F.: The histogenesis of squamous cell metaplasia of the cervix and endometrium.
11. Hellman, Rosenthal, Kistner and Gordon: Some factors influencing the proliferation of the reserve cells in the human cervix. *Am. J. Obst. & Gynec.* 67:899, 1954.
12. Corson, R. P., Gall, E. A.: Pre-invasive and pre-cancerous metaplasia of the cervix, a serial block survey. *Am. J. Path.* 30:15, 1954.
13. Pund, E. R., Nettles, J. E., Caldwell, J. D., Nieburgs, H. E.: Pre-invasive and invasive carcinoma of the cervix uteri, pathogenesis, detection, differential diagnosis and pathologic basis for management. *Am. J. Obst. & Gynec.* 831, 1948.
14. Howard, L., Erickson and Stoddard: A study of the incidence and histogenesis of endocervical metaplasia and cancer in-situ; observations on 400 uterus removed for non cervical disease. *Cáncer*, 4:1210, 1951.
15. Wheeler, J. D., Hertig, A. T.: The pathologic anatomy of carcinoma of the uterus. Squamous carcinoma of the cervix. *Am. J. Clin. Path.* 25:345, 1955.
16. Stern, E.: Rate, stage and patient age in cervical cancer. *Cáncer*, 12:933, 1959.
17. Petersen, O.: Some clinical and histologic observations on "precanceroses" of the

- portio vaginalis uteri with special reference to frequency of development of cancer. *Acta Radiol.*, 38:49, 1952.
18. Guin, G. H.: The incidence and anatomical distribution of basal cell hyperactivity and its relationship to carcinoma of the cervix uteri. *Am. J. Obst. & Gynec.* 65:1081, 1953.
  19. Foote, F. Jr., Stewart, F. W.: The anatomical distribution of intraepithelial epidermoid carcinomas of the cervix. *Cancer* 1:431, 1948.
  20. Reagon, J. W., Hicks, D., Scott, R.: Atypical hyperplasia of uteri cervix. *Cancer*, 8:42, 1955.
  21. Jones, H. E.: Cervical epithelial changes over a thirteen year period terminating in cancer. *Am. J. Obst. & Gynec.* 60:1369, 1950.
  22. Koss, L. G., Durfee, G. R.: Unusual patterns of squamous epithelium of uterine cervix; cytologic study of Koilocytotic atypia. *Ann. New York Acad. Sc.* 63: 1245, 1956.
  23. Ober, W. B.: Essentials of human reproduction. The endocrine pathology of the female reproductive system - Cervix uteri. *Velardo-Oxford Univ. Press*, 1958.
  24. Greene, R. R.: Preinvasive carcinoma of the cervix during pregnancy. *Surg. Gynec. & Obst.* 96:71, 1953.
  25. Peckham, B., Greene, M. S., Chung, M. S., Bayly, M., Benaron, H.: Epithelial abnormalities of the cervix during pregnancy *Am. J. Obst. & Gynec.* 67:21, 1954.
  26. Marsh, M., Fitzgerald, P.: Carcinoma in-situ of human uterine cervix in pregnancy; prevalence and post-pregnancy persistence. *Cancer* 9:1195, 1956.
  27. Nesbitt, R. R. Jr., Hellman, L. M.: The histopathology and cytology of the cervix in pregnancy. *Am. J. Obst. & Gynec.* 94:10, 1952.
  28. Epperson, J. W., Hellman, L. M., Galvin, G. A., Busby, T.: The morphological changes in the cervix during pregnancy, including intraepithelial carcinoma. *Am. J. Obst.* 61:50, 1951.
  29. Arias-Stella, J.: A topographic study of the atypical changes of the Uteris associated with the presence of chorionic tissue. Demonstration of the alteration in the endocervix. *Am. J. Path.* 3:584, 1957.
  30. Arias Stella, J.: Atypical endometrial changes associated with the presence of chorionic tissue. *A.M.A. Arch. Path.* 58:112, 1954.
  31. Schiller: Clinical behavior of early carcinoma of the cervix. *Surg. Gynec. & Obst.* 66:129, 1938.
  32. Younge, P. A., Hertig, A. T., Armstrong, G. D.: A study of 135 cases of cancer in-situ of the cervix at the Free Hospital for Women. *Am. J. Obst. & Gynec.* 58:867, 1949.
  33. Foraker, A., Maxino, G.: Glycogen in invasive squamous carcinoma of the uterine cervix. *Am. J. Obst. & Gynec.*
  34. Paponicolaou, G. N.: Cytologic diagnosis of uterine cancer by examination of vaginal and uterine secretions. *Am. J. Clin. Path.* 19:301, 1949.
  35. Fremont-Smith and Graham: Screening for cervical cancer in internist office by rotative vaginal smear. *Jama.* 150:587, 1952.
  36. Graham, R. M.: The validity of vaginal smear to the gynecologist. *J. Obst. & Gynec. Brit. Emp.* 60:483, 1953.
  37. Dahlin, D., Randall, L., Somle, E., Dockerty, M.: Smears in the detection of pre-clinical carcinoma of the uterine cervix, further studies with emphasis on

- the significance of the negative "repeats". *Surg Gynec. & Obst.* 100:463, 1955.
38. Louis, C. J.: A histochemical study by fluorescence technique of the epithelial tumors of the cervix and uterus. *Am. J. Obst. & Gynec.* 79:336, 1960.
  39. Dougherty, C. M.: Junction of cancerous epithelium and stroma in the uterine cervix: electron microscope studie. *Am. J. Obst. & Gynec.* 79:330, 1960.
  40. Te Linde, R. W., Galvin, G.: The minimal histological changes in biopsies to justify a diagnosis of cervical cancer. *Am. J. Obst. & Gynec.* 48:774, 1944.
  41. Dunn, J. E., Jr.: The relationship between cancer in-situ and invasive cancer. *Cáncer* 6:873, 1953.
  42. Stewart Taylor, Walker, L.: Preinvasive cancer of the uterine cervix. Post grad. Med. 23:105, 1958.
  43. Hertig, A. T., Younge, P. A.: A debate: what is cancer in situ of the cervix? Is it the preinvasive form of true carcinoma? *Am. J. Obst. & Gynec.* 64:807, 1952.
  44. Galvin, G. A., Jones, H. W. Jr., Te Linde: Clinical relationship of cancer in-situ and invasive cancer. *J.A.M.A.* 149:744, 1952.
  45. Eitel Duarte: O chamado "carcinoma superficial da portio" *Anais Brasileiros de Ginecologia.* 42:6, 1956.
  46. Gusberg, S. B., Fish, S. A. and Wang, Y. Y. The growth pattern of cervical cancer. *Obst & Gynec.* 2:557, 1953.
  47. Koss, L. G. and Durfee, G. R.: Cytological changes preceding appearance of in-situ carcinoma of the uterine cervix. *Cáncer* 8:295, 1955.
  48. Reagan, J. W.: A cytologic study of incipient carcinoma. *Am. J. Clin. Path* 22:231, 1952.
  49. Reagan, J. W., Seidemann and Saracusa: The cellular morphology of cancer in-situ and atypical hyperplasia of uterine cervix. *Cáncer* 6:224, 1953.
  50. Novak, E. R.: Mistakes in interpreting of intraepithelial carcinoma. *Am. J. Obst. & Gynec.* 62:1079, 1951.
  51. Friedell, G. A., Mckoy, D. G.: Adenocarcinoma in-situ of the endocervix. *Cáncer* 6:887, 1953.
  52. Arias-Stella, J.: Comunicación personal. *Dic.* 18, 1960.
  53. Mulla, N.: Carcinoma of the cervix and adenocarcinoma of the endometrium - Report of a case. *Am. J. Obst. & Gynec.* 79:370, 1960.
  54. Slide Library - Ohio Soc. Of Pathologists: Adenocarcinoma and cancer in-situ - Case Nº 452. Cincinnati, 1952.
  55. Lilienfeld, A. M., Johnson, E. A.: Age distribution in female breast and genital cancers.
  56. Randall, J. H., Keetel, J. B., Willumsen and Scott: Carcinoma of the cervix. *Am. J. Obst. & Gynec.* 56: 1021, 1948.
  57. Gilmour, M., Glucksmann, A., Spear, F. G.: The influence of tumour histology, duration of symptoms and age of patients on the radiocurability of cervix tumors. *Brit. J. Radiol.* 22:38, 1952.
  58. Heyman, J., Kottmeier, H. L., and Segerdahl, C. O.: An investigation of the reliability of stage-grouping in cancer of the uterine cervix. *Acta Obst. et Gynec. Scandinov.* 32:65, 1953.
  59. Cherry, C. P., Glucksmann, A., Dearing and Way. Observations on lymphnode involvement in carcinoma of the cervix. *J. Obst. & Gynec. Brit. Emp.* 60:368, 1953.