



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Adenocarcinomas de cérvix: Frecuencia y características patológicas en un laboratorio de Colombia, evaluación de su reproducibilidad diagnóstica y revisión de la literatura

Ricardo González Arango

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Patología
Bogotá, Colombia
2013

Adenocarcinomas de cérvix: Frecuencia y características patológicas en un laboratorio de Colombia, evaluación de su reproducibilidad diagnóstica y revisión de la literatura

Ricardo González Arango

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Patología Anatómica y Clínica

Tutores Patología

Doctora Bernarda Jinneth Acosta Forero

Doctor Orlando Ricaurte Guerrero

Tutor Epidemiología

Doctor Ricardo Sánchez Pedraza

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Patología

Bogotá, Colombia

2013

(Dedicatoria o lema)

*A mi esposa, padres, hermanos y abuelos por
su cariño y apoyo incondicional.*

Agradecimientos

A todo el personal del *Laboratorio de patología de la Universidad Nacional de Colombia* que contribuyó con la búsqueda de los casos que fueron usados para la realización de este trabajo de investigación.

Resumen

Los carcinomas de cérvix constituyen un problema de salud pública a nivel mundial. A pesar de que los Adenocarcinomas constituyen el segundo tipo histológico más frecuente, es poco lo que se conoce acerca de su forma de presentación y problemas diagnósticos. En el presente trabajo de grado se muestra su frecuencia y características patológicas en un laboratorio de Colombia, se evalúa la reproducibilidad diagnóstica de la clasificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud, se propone una categorización basada en el pronóstico y se hace una revisión de sus aspectos clinicopatológicos. Los resultados obtenidos muestran la magnitud del problema en nuestro medio y una categorización más fácil de usar y con mayor reproducibilidad. Finalmente, los autores dan algunas recomendaciones para mejorar su manejo en la práctica rutinaria.

Palabras clave: Adenocarcinoma, Cérvix, epidemiología, Reproducibilidad de Resultados.

Abstract

Cervical carcinomas are a public health problem worldwide. Although adenocarcinomas are the second most common histological type, little is known about their presentation and diagnostic problems. In this paper, their frequency and pathological features in a Colombian laboratory are shown, the diagnostic reproducibility of the classification recommended by the World Health Organization is evaluated, a new categorization based on its prognosis is proposed and their clínico-pathological aspects are reviewed. The results show the magnitude of the problem in our population and a new categorization easier to be used and with a greater reproducibility. Finally the authors give some recommendations to improve their management in the routine practice.

Keywords: Adenocarcinoma, Cervix Uteri, epidemiology, Reproducibility of Results.

Contenido

	Pág.
Resumen.....	IX
Lista de figuras.....	XIII
Lista de tablas	XIV
Lista de Símbolos y abreviaturas	XV
Introducción	1
1. Adenocarcinomas de cérvix: Revisión de la literatura.....	5
1.1 Epidemiología	5
1.2 Factores de riesgo	6
1.3 Tamización.....	7
1.4 Presentación clínica	8
1.5 Estadificación y clasificación.....	8
1.6 Características histopatológicas	10
1.6.1 Adenocarcinomas mucinosos	10
1.6.2 Adenocarcinomas endometrioides	12
1.6.3 Adenocarcinomas de células claras.....	12
1.6.4 Adenocarcinomas serosos	12
1.6.5 Adenocarcinomas mesonéfricos	13
1.6.6 Adenocarcinomas de invasión temprana	13
1.6.7 Adenocarcinomas in situ	13
1.7 Inmunohistoquímica	14
1.8 Factores pronóstico.....	16
1.8.1 Estadio FIGO.....	16
1.8.2 Metástasis a ganglios linfáticos.....	17
1.8.3 Grado de atípia nuclear.....	17
1.8.4 Grado de diferenciación tumoral	18
1.8.5 Profundidad de la infiltración tumoral	18
1.8.6 Invasión linfática o vascular	18
1.8.7 Tamaño tumoral	18
1.8.8 Subtipos histológicos.....	18
1.8.9 Edad	20
1.8.10 Ausencia de citologías cérvico-vaginales previas	20
1.8.11 Citología peritoneal positiva	20
1.8.12 Índice de proliferación alto	20
1.8.13 Niveles de CA125.....	20

2. Adenocarcinomas de cérvix: Frecuencia y características patológicas en un laboratorio de Colombia.....	23
2.1 Introducción	23
2.2 Materiales y Métodos	23
2.3 Resultados	24
2.4 Discusión	26
3. Adenocarcinomas de cérvix: evaluación de su reproducibilidad diagnóstica ...	31
3.1 Introducción	31
3.2 Materiales y métodos	31
3.3 Resultados	32
3.4 Discusión	35
4. Conclusiones y recomendaciones	38
4.1 Conclusiones	38
4.1.1 Adenocarcinomas de cérvix: revisión de la literatura	38
4.1.2 Adenocarcinomas de cérvix: frecuencia y características patológicas en un laboratorio de Colombia	39
4.1.3 Adenocarcinomas de cérvix: evaluación de su reproducibilidad diagnóstica	40
4.2 Recomendaciones	41
Bibliografía.....	43

Lista de figuras

	Pág.
Ilustración 2-1: Edades de las pacientes con diagnóstico de AC	25

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1-1: Factores de riesgo para desarrollar AC del cérvix.....	6
Tabla 1-2: Estadaje de los carcinomas de cérvix de la FIGO	9
Tabla 1-3: Clasificación de la OMS (2003) de los AC del cérvix	9
Tabla 1-4: Tasas de supervivencia a 5 años de los AC de cérvix según el estadio FIGO	16
Tabla 1-5: Valor pronóstico de los subtipos histológicos de los AC del cérvix	19
Tabla 2-1: Frecuencia de carcinomas de cérvix	24
Tabla 2-2: Proporción de AC de cérvix en estudios previos y edades de las pacientes al momento del diagnóstico	28
Tabla 3-1: Clasificación de los casos en las categorías recomendadas por la OMS.	33
Tabla 3-2: Reproducibilidad inter e intraobservador de la clasificación de los AC de cérvix de la OMS	33
Tabla 3-3: Reproducibilidad inter e intraobservador de las categorías de los AC de cérvix reportadas en el estudio de Alfsen y col.	35

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término
κ	Índice Kappa

Abreviaturas

Abreviatura	Término
α -SMA	Alfa actina de músculo liso
AC	Adenocarcinomas
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGUS	Células glandulares atípicas de significado indeterminado
CAE	Carcinomas adenoescamosos
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CEC	Carcinomas escamocelulares
CK	Citoqueratina
cm	Centímetro
ER	Receptores de Estrógenos
FIGO	Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
LEI	Lesión Escamosa Intraepitelial
LETZ	Escisión de la zona de transformación con asa electroquirúrgica
LN-5 γ 2	cadena gamma 2 de la laminina-5
mm	Milímetro
NIC	Neoplasia escamosa intraepitelial cervical
OMS	Organización Mundial de la Salud
RR	Riesgo relativo
TEM	Metaplasias tuboendometriales
VPH	Virus del Papiloma Humano

Introducción

El cáncer de cérvix constituye un problema de salud pública a nivel mundial. Se calcula que cada año se presentan 500000 casos nuevos y 274000 mujeres mueren a causa de la enfermedad, siendo el segundo cáncer femenino más frecuente en el mundo y el primero en los países en vías de desarrollo, en donde ocurren cerca del 83% de los casos y el 80% de los fallecimientos^{1,2}. En América, para el año 2000 se calcularon 92136 casos nuevos y 37640 defunciones de los cuales el 83.9% y el 81.2% respectivamente corresponderían a América Latina y el Caribe³. En Colombia, las tasas de incidencia y de mortalidad ajustadas por edad son de 36.4 y 18.2 por 100000⁴, constituyendo el segundo cáncer de mayor incidencia (el 11.7% de los casos nuevos de cáncer) y el cuarto de mayor mortalidad (el 8.5% de las muertes por cáncer) en mujeres⁵. Como la mayoría de casos corresponden a Carcinomas Escamocelulares (CEC), gran parte de las publicaciones se han enfocado en estudiar esta entidad o con frecuencia no especifican el subtipo histológico⁶, sin embargo es importante anotar que la proporción informada de los adenocarcinomas (AC) en el mundo oscila entre el 7 y el 23.5% (en promedio 15.5%)⁷⁻³² de todos los carcinomas de cérvix y esta se ha venido incrementando en varias poblaciones^{6-8,13,16,18-19,21,26,28,33-39}, aunque en otras ha permanecido estable^{13,27,39-41} o ha disminuido^{13,25,36,39}. Según el conocimiento de los autores, en Colombia no existe información disponible acerca de su frecuencia actual. Adicionalmente, un estudio de reproducibilidad realizado recientemente encontró gran dificultad para diferenciar los subtipos histológicos de AC de cérvix entre patólogos de Noruega, con una reproducibilidad inter e intraobservador baja o moderada para la mayoría de las categorías recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2003⁶¹. Estos hallazgos coinciden con la experiencia de los autores quienes en su práctica diaria han observado dificultades al momento de diferenciar histológicamente varios subtipos histológicos.

Los objetivos de este trabajo de investigación fueron: 1) Realizar una revisión de la literatura para conocer los aspectos clínico-patológicos asociados a los AC de cérvix; 2) Establecer la proporción de AC dentro de todos los carcinomas de cérvix, determinar los

subtipos histopatológicos más frecuentemente diagnosticados y conocer la edad de presentación y los tipos de muestras y diagnósticos con los que enviaron los casos para su estudio en un centro de patología de la ciudad de Bogotá; 3) Establecer la reproducibilidad intra e interobservador de la clasificación histopatológica recomendada por la OMS de 2003 y de una categorización basada en el pronóstico; y 4) Elaborar unas conclusiones del trabajo y unas recomendaciones para mejorar el manejo de esta entidad en la práctica rutinaria.

Para conseguir esto se realizó:

1. Búsqueda de información relacionada con aspectos clínico-patológicos de los AC de cérvix y redacción de un artículo con una revisión de la literatura (Ver Capítulo 1).
2. Búsqueda de todos los casos diagnosticados como carcinomas del cérvix en el Laboratorio de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia entre los años 2005 – 2010, selección de los casos con diagnóstico de AC, obtención de información sociodemográfica y clínico-patológica proporcionada en la solicitud del estudio histopatológico, análisis de la información y redacción de un artículo con los hallazgos (Ver Capítulo 2).
3. Obtención de las láminas de los casos con diagnóstico de AC de cérvix diagnosticados entre 2005 y 2010 y otros casos posteriores, en un laboratorio de patología de Bogotá (Colombia), revisión de estas por parte de dos patólogos para el cálculo de la reproducibilidad inter e intra-observador de la clasificación histopatológica recomendada por la OMS y de una categorización basada en el pronóstico y redacción de un artículo mostrando los resultados (Ver capítulo 3).
4. Análisis de toda la información obtenida, discusión entre los autores y elaboración de unas conclusiones y recomendaciones para mejorar el manejo de los AC del cérvix en la práctica rutinaria (Ver capítulo 4).

Con los resultados de este proyecto de investigación se pretende aportar a la comunidad médica y científica una información necesaria para conocer la magnitud del problema en nuestra población y, posiblemente, para el diseño de programas de vigilancia, prevención y control que permitan disminuir la morbilidad y mortalidad por esta entidad en las mujeres de nuestra región.

Adicionalmente propone una nueva categorización basada en el pronóstico de más fácil utilización y con una mayor reproducibilidad que la recomendada por la OMS y brinda insumos para la realización de futuros proyectos de investigación como los relacionados

con la caracterización inmunohistoquímica y molecular de estos tumores y estudios de validación de la categorización propuesta en otras poblaciones.

1. Adenocarcinomas de cérvix: Revisión de la literatura

1.1 Epidemiología

El cáncer de cérvix constituye un problema de salud pública a nivel mundial. Se calcula que cada año se presentan 500000 casos nuevos y 274000 mujeres mueren a causa de la enfermedad, siendo el segundo cáncer femenino más frecuente en el mundo y el primero en los países en vías de desarrollo, en donde ocurren cerca del 83% de los casos y el 80% de los fallecimientos^{1,2}. En América, para el año 2000 se calcularon 92136 casos nuevos y 37640 defunciones de los cuales el 83.9% y el 81.2% respectivamente corresponderían a América Latina y el Caribe³. En Colombia, las tasas de incidencia y de mortalidad ajustadas por edad son de 36.4 y 18.2 por 100000⁴, constituyendo el segundo cáncer de mayor incidencia (el 11.7% de los casos nuevos de cáncer) y el cuarto de mayor mortalidad (el 8.5% de las muertes por cáncer) en mujeres⁵. Como la mayoría de casos corresponden a CEC, gran parte de los estudios se han enfocado en estudiar esta entidad o no han especificado el subtipo histológico⁶; no obstante, la proporción informada de los AC oscila entre el 7 y el 23.5% (en promedio 15.5%)⁷⁻³² de todos los carcinomas de cérvix y esta se ha venido incrementando en varias poblaciones^{6-8,13,16,18-19,21,26,28,33-39}, aunque en algunas ha permanecido estable^{13,27,39-41} o ha disminuido^{13,25,36,39}.

El AC incrementa su frecuencia con el aumento de la edad hasta alcanzar un pico alrededor de los 40 años, momento a partir del cual la incidencia permanece estable o disminuye discretamente^{17,42}, comportándose de forma similar a los carcinomas de cérvix en general⁴³.

1.2 Factores de riesgo

Estudios recientes realizados con métodos de detección sensibles han encontrado una prevalencia del Virus del Papiloma Humano (VPH) en los AC de cérvix oscila entre el 70.7 y el 98.6% (en promedio 87.9%)⁴⁴⁻⁵⁵ y han demostrado que la probabilidad de desarrollar AC es significativamente mayor en las pacientes que son portadoras de cualquier tipo de VPH y, particularmente, de los tipos de alto riesgo (RR: 65 [IC95%: 36-119] y RR: 110 [IC95%: 55-200] respectivamente)⁵⁴. Los tipos más frecuentemente encontrados son el VPH 16 (entre el 15 y el 64.7% de los casos; en promedio 45.9%) y el VPH 18 (entre el 19.5 y el 38.3%; en promedio 34%)^{44-45,47,49,51-55}. Otros tipos que se han identificado en una menor proporción son el VPH 31, 33, 35, 42, 45, 51, 52, 58, 59, 66 y 68^{44-45,47,51-53,55}, todos estos de alto riesgo a excepción del VPH 42.

Teniendo en cuenta la histología tumoral, la prevalencia promedio de VPH reportada en los AC de tipo endocervical es del 92.2%⁵¹⁻⁵³, intestinales del 83.1%⁵¹⁻⁵³, en anillo de sello del 75%⁵², de desviación mínima del 12.5%⁵²⁻⁵³, villoglandulares del 100%⁵¹⁻⁵², endometrioides del 93.3%⁵¹⁻⁵³, de células claras del 50%^{51,53}, serosos del 16.7%^{51,53}, mesonéfricos del 0%⁵³ y AC in situ del 100%⁵³. Otros factores de riesgo se incluyen en la Tabla 1-1.

Tabla 1-1: Factores de riesgo para desarrollar AC del cérvix

Infección por el VPH ⁴⁴⁻⁵⁵ .
Mayor número de compañeros sexuales ^{54,56} .
Menor edad al momento de la primera relación sexual ⁵⁴⁻⁵⁵ .
Menor edad al momento del primer parto ⁵⁴ .
Mayor paridad ^{54,56} .
Uso de anticonceptivos orales ⁵⁴⁻⁵⁶ .
No uso de dispositivo intrauterino ⁵⁵ .
Ausencia de citologías cérvico-vaginales previas ⁵⁵ .
Mayor índice de masa corporal ^{54,59} .
Antecedente de enfermedades de transmisión sexual de la paciente y la pareja ⁵⁵ .
Seropositividad para el virus del Herpes Simple tipo 2 ⁵⁵ .
Antecedente de coitos anales ⁵⁵ .
Menor escolaridad ⁵⁵ .
Menor número de baños a la semana ⁵⁵ .

Dos metaánalisis realizados recientemente en los que se analizaron CEC y AC (y que incluyeron Carcinomas Adenoescamosos (CAE)) encontraron que la infección por el

VPH⁵⁴, el mayor número de compañeros sexuales^{54,56}, la menor edad al momento de la primera relación sexual⁵⁶ y del primer parto⁵⁴, la mayor paridad^{54,56}, el uso prolongado de anticonceptivos orales^{54,56} y el tener sobrepeso⁵⁴ eran factores de riesgo comunes para desarrollar ambos tipos tumorales; que el tener una citología cérvico-vaginal previa era un factor protector común pero de menor magnitud en los AC⁵⁴ y que el tabaquismo solo aumentaba el riesgo de CEC^{54,56}.

Otro metaanálisis realizado con AC (y CAE), encontró que además de la infección por VPH, la menor edad al momento de la primera relación sexual y el uso prolongado de anticonceptivos orales, eran factores de riesgo el antecedente de enfermedades de transmisión sexual (en la paciente o en su compañero sexual estable), el haber tenido coitos anales y el ser seropositiva para el virus Herpes Simple tipo 2. Como factores protectores se encontraron el haber tenido citologías cérvico-vaginales previas, el haber usado dispositivo intrauterino, el tener una mayor escolaridad y el bañarse más de 5 veces a la semana. No influyeron en el riesgo el número de compañeros sexuales, el tabaquismo ni la seropositividad para *Chlamydia trachomatis* y la mayor paridad solo se encontró como factor de riesgo en las mujeres portadoras de VPH⁵⁵.

Otros estudios han reportado que la obesidad (más no el sobrepeso) es un factor de riesgo para presentar AC⁵⁷, no han encontrado ninguna relación estadísticamente significativa entre el tabaquismo⁵⁸ y los antecedentes de cáncer de cérvix o cánceres ginecológicos en los familiares en primer grado⁵⁹ y el riesgo de AC y han confirmado que el ADN de la *Chlamydia trachomatis* no se encuentra presente en estos tumores⁴⁴.

1.3 Tamización

La tamización mediante el uso de la citología cérvico-vaginal está dirigida al diagnóstico temprano de las neoplasias cervicales y su implementación, en programas de prevención de alta calidad, ha generado importantes reducciones en la incidencia y la mortalidad por CEC; sin embargo, su utilidad es controversial en los AC cervicales posiblemente debido a que estos se originan en una porción más alta del canal endocervical siendo de más difícil el acceso de los elementos de toma de la muestra como las espátulas de Ayre¹³, cuyo uso está ampliamente difundido en la práctica clínica a nivel mundial. Algunos estudios han demostrado que el uso de espátulas con la punta alargada y/o el uso de cepillos facilita el diagnóstico de las lesiones endocervicales, no obstante, existe

evidencia contradictoria sobre el impacto que tienen estos instrumentos en su detección oportuna^{13,32,36,60-64}.

En una revisión sistemática reciente se encontró que la células glandulares atípicas de significado indeterminado, conocidas por su sigla del inglés “AGUS” (Sistema Bethesda 1991), tiene una prevalencia del 0.29% en las citologías cérvico-vaginales, de esta categoría el 2.9% corresponden a AC in situ y el 5.2% a neoplasias invasivas, siendo las más frecuentes los AC de endometrio (3%) seguidos por los AC cervicales (1.2%)⁶⁵. Otro estudio encontró que la presencia de “AGUS que favorece neoplasia” se asocia en el 21% de los casos a lesiones neoplásicas invasivas y en el 13% a AC in situ, mientras que la categoría “neoplasia glandular” corresponde en un 11.9% a AC cervicales y en un 16.3% a AC de endometrio⁶⁶.

1.4 Presentación clínica

Las pacientes con AC de cérvix suelen consultar por sangrado vaginal o estar asintomáticas al momento del diagnóstico. Menos frecuentemente consultan con flujo vaginal o dolor^{32,67-68}.

Colposcópicamente, cerca del 64% de los casos tienen hallazgos sugestivos o altamente sugestivos de malignidad⁶⁸.

Aproximadamente la mitad se presentan como masas exofíticas polipoides o papilares con posible ulceración y/o necrosis de su superficie, una menor proporción como un engrosamiento difuso del cérvix dándole un aspecto de barril y otros sin ninguna lesión visible^{67,69-71}.

La probabilidad de estar asintomática y de no tener ninguna lesión visible es mayor en los estadios más tempranos de la enfermedad⁶⁷.

1.5 Estadificación y clasificación

El sistema recomendado para la clasificación por estados del carcinoma de cérvix es el de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO), sistema que ha tenido 8 modificaciones desde su publicación inicial luego del 4º Congreso Americano de

Obstetricia y Ginecología en 1950. La última versión (2009) se muestra en la Tabla 1-2⁷²⁻⁷³.

Tabla 1-2: Estadaje de los carcinomas de cérvix de la FIGO⁷²⁻⁷³

Estadio I: Tumor confinado al cérvix.
IA: Sin lesiones visibles, diagnosticado microscópicamente.
IA1: Invasión estromal menor de 3 mm de profundidad y menor o igual a 7 mm de extensión horizontal.
IA2: Invasión estromal entre 3 y 5 mm de profundidad y menor o igual a 7 mm de extensión horizontal.
IB: Lesión visible o lesión microscópica de más de 5 mm de profundidad o mayor de 7 mm de extensión horizontal.
IB1: Lesión visible menor o igual a 4 cm en su mayor dimensión.
IB2: Lesión visible mayor a 4 cm en su mayor dimensión.
Estadio II: Con invasión más allá del cérvix.
IIA: Sin invasión de parametrios.
IIA1: Lesión visible menor o igual a 4 cm en su mayor dimensión.
IIA2: Lesión visible mayor a 4 cm en su mayor dimensión.
IIB: Con invasión de parametrios.
Estadio III: Con extensión a las paredes de la pelvis y/o al tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis y/o disfunción renal.
IIIA: Con invasión del tercio inferior de la vagina.
IIIB: Se extiende a las paredes de la pelvis y/o causa hidronefrosis o disfunción renal.
Estadio IV: Con extensión más allá de la pelvis verdadera o con compromiso clínico de la mucosa vesical o rectal.
IVA: Con invasión de la mucosa de la vejiga o el recto y/o con extensión más allá de la pelvis verdadera.
IVB: Con metástasis distantes.

Histológicamente, a pesar de que la clasificación de la OMS (de 2003)⁶⁹ es la más aceptada a nivel mundial (Ver clasificación en la Tabla 1-3), un estudio reciente encontró una reproducibilidad interobservador “Razonable” e intraobservador “Moderada” para los AC⁷⁴.

Tabla 1-3: Clasificación de la OMS (2003) de los AC del cérvix⁶⁹

AC sin otra especificación.
AC mucinosos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Endocervicales. ▪ Intestinales. ▪ En anillo de sello. ▪ De desviación mínima. ▪ Villoglandulares.
AC endometrioides.
AC de células claras.

Tabla 1-3: (Continuación)

AC serosos.
AC mesonéfricos.
AC de invasión temprana.
AC in situ.

1.6 Características histopatológicas

1.6.1 Adenocarcinomas mucinosos

Son aquellos en los que al menos algunas células contienen moderada o gran cantidad de mucina intracitoplasmática⁶⁹.

- **Endocervicales:** Corresponden a aproximadamente al 70% de los AC del cérvix, suelen ser tumores bien o moderadamente diferenciados, constituidos por células columnares similares a las de la mucosa endocervical normal con núcleos atípicos de tamaños variables con tendencia a tener localización basal, cromatina gruesa de distribución irregular, nucleolos usualmente prominentes, mitosis frecuentes y grandes citoplasmas pálidos que contienen mucina. Las células se estratifican y conforman estructuras glandulares complejas y/o papilas proyectándose hacia las luces glandulares o hacia la superficie tumoral, conforman una organización cribiforme o, con menor frecuencia, se disponen en un patrón microglandular o microquístico. El estroma puede contener lagos de mucina y desmoplasia. Es común la coexistencia de NIC y AC in situ. Los tumores mal diferenciados están constituidos por células pleomórficas que se disponen en patrón sólido o conformando nidos con pocos espacios glandulares, requiriéndose en ocasiones la utilización de técnicas complementarias de histoquímica y/o inmunohistoquímica para la determinación de su histogénesis y diferenciación glandular⁶⁹⁻⁷¹.
- **Intestinales:** Presentan focal o difusamente células de apariencia colónica incluyendo células caliciformes y ocasionalmente endocrinas y de Paneth. Las células suelen estar pseudoestratificadas con escasa mucina intracelular y formando glándulas y proyecciones papilares que infiltran el estroma de forma similar a los AC colónicos^{69-71,75}.

- **Anillo de sello:** Presentan células con núcleos excéntricos y citoplasmas pálidos ricos en mucina que se encuentran aisladas, en conglomerados, nidos o columnas. Estos tumores en su forma pura son infrecuentes, más comúnmente aparecen como un componente de los AC mucinosos endocervicales o intestinales pobremente diferenciados y en los CAE^{69-71,75}.
- **Desviación mínima:** También denominados “Adenomas Malignos”, son tumores altamente diferenciados que corresponden al 1-3% de los AC mucinosos. Suelen tener un grado bajo a moderado de atíпия nuclear, mitosis ocasionales y glándulas con formas y tamaños variables, algunas veces anguladas que se distribuyen aleatoriamente y en profundidad sobrepasando la localización habitual de las glándulas normales del endocérvix (comprometiendo más de las dos terceras partes del estroma cervical). Frecuentemente, la vecindad de las glándulas tumorales con estructuras vasculares y filetes nerviosos sugieren el carácter infiltrativo de la lesión, y eventualmente, se aprecia respuesta desmoplásica del estroma. Tienen tendencia a comprometer el miometrio y los parametrios^{69-71,75}.
Algunos autores plantean el uso de una coloración combinada de Azul de Alcian y Ácido Peryódico de Schiff (AB/PAS) para diferenciar estos tumores de las glándulas endocervicales normales ya que mientras las glándulas de los AC mucinosos de desviación mínima tiñen de rojo o magenta por contener casi exclusivamente mucinas neutras, las glándulas endocervicales normales adquieren una coloración violeta por su contenido mixto de mucinas ácidas y neutras. Sin embargo, una entidad benigna denominada “hiperplasia glandular lobular endocervical” también puede teñir de color rojo⁷⁶.
- **Villoglandulares:** Son tumores bien o moderadamente diferenciados que presentan papilas y glándulas de diversas formas y tamaños revestidas por una o varias capas de células con características endocervicales y, en menor proporción, intestinales o endometrioides. Tienen ligera o moderada atíпия nuclear; su patrón de crecimiento es exofítico con mínima infiltración estromal y se caracterizan por glándulas elongadas con ramificaciones irregulares separadas por un estroma fibroso con escasa desmoplasia^{69-71,75}.

1.6.2 Adenocarcinomas endometrioides

Corresponden aproximadamente al 30% de los AC del cérvix. Comparten características histológicas con los AC de endometrio de tipo endometriode pero con elementos escamosos menos frecuentes. Las células tienden a estar estratificadas con un núcleo oval cuyo eje mayor se encuentra perpendicular a la membrana basal glandular; la mucina intracelular esta ausente o es mínima y tiene menos citoplasma que las células de los carcinomas mucinosos⁶⁹⁻⁷¹. Morfológicamente podría diferenciarse del compromiso cervical de los AC de endometrio de tipo endometriode por la coexistencia con AC in situ endocervical y/o con Lesión Escamosa Intraepitelial (LEI) y/o con un componente de AC mucinoso que favorecería su origen cervical así como por la posible presencia de endometrio no neoplásico⁷¹.

1.6.3 Adenocarcinomas de células claras

Corresponden aproximadamente al 4% de los AC del cérvix. Están compuestos por células con un citoplasma claro abundante (por la acumulación de glucógeno) o granular eosinofílico y tienen núcleos prominentes que pueden ser ligeramente hiper cromáticos y pleomórficos y que se proyectan hacia la luz de los quistes y túbulos formando las “células en forma de tachuela”. Pueden tener un patrón sólido, tubuloquistico y/o papilar. Aunque en las mujeres jóvenes ha existido una clara relación de causalidad con la exposición in-útero al dietilestilbestrol, en la actualidad su pico de mayor incidencia es en las mujeres posmenopáusicas sin antecedentes de exposición⁶⁹⁻⁷¹.

1.6.4 Adenocarcinomas serosos

Corresponden aproximadamente al 1% de los AC del cérvix, se caracterizan por tener un patrón complejo de papilas revestidas por células con marcado pleomorfismo nuclear y cuerpos de psammoma frecuentes. Para su diagnóstico debe excluirse su origen endometrial, ovárico o peritoneal⁶⁹⁻⁷¹.

1.6.5 Adenocarcinomas mesonéfricos

Surge de los remanentes mesonéfricos localizándose principalmente entre las paredes laterales y posteriores del cérvix. Las áreas bien diferenciadas se caracterizan por la presencia de glándulas tubulares revestidas por un epitelio cuboidal no mucinoso con una secreción eosinofílica hialina en los lúmenes que puede ser positiva para PAS. A veces presentan glándulas de gran tamaño con diferenciación endometriode y pueden tener también un patrón sólido, papilar o ductal. La mayoría surgen en un fondo de hiperplasia de remanentes mesonéfricos de los cuales se puede diferenciar por la presencia de atípia citológica, actividad mitótica, detritus nucleares intraluminales y ausencia de arquitectura lobular⁶⁹⁻⁷¹.

1.6.6 Adenocarcinomas de invasión temprana

Aunque la OMS los considera como “neoplasias glandulares en las cuales la extensión de la invasión estromal es tan mínima que el riesgo de metástasis ganglionar es insignificante”⁶⁹, no existe un consenso para su definición operativa. Mientras que algunos autores plantean que deben tener menos de 3 o 5 mm de profundidad, para otros es necesario considerar su extensión horizontal, el volumen tumoral y/o la presencia de invasión linfovascular⁷². Histológicamente suelen presentar glándulas irregulares con células epiteliales atípicas con un patrón cribiforme, papilar o sólido y reacciones estromales en forma de edema, infiltrado inflamatorio crónico o desmoplasia⁶⁹⁻⁷¹. Para algunos autores los criterios inequívocos para establecer la existencia de invasión son la presencia de células individuales o glándulas fragmentadas o incompletas revestidas de células malignas a nivel de la interfase con el estroma y la presencia de glándulas con características de malignidad con reacción desmoplásica estromal⁷². Ante la dificultad para establecer con precisión la profundidad de la invasión, la OMS recomienda determinar el espesor tumoral, el cual se mide desde la superficie tumoral y el ancho, de forma paralela a esta⁶⁹⁻⁷¹.

1.6.7 Adenocarcinomas in situ

Consiste en la presencia de glándulas de ubicación normal con bordes delicados cuyos epitelios han sido reemplazados parcial o totalmente por células con las características citológicas de malignidad de los AC, pero sin invasión estromal. Suelen ser de tipo

endocervical con células elongadas en forma de cigarro, núcleos hipercromáticos y cromatina gruesa granular, escaso citoplasma y mínima mucina intracelular; que se agrupan formando un epitelio pseudoestratificado de dos o más capas con mitosis frecuentes y cuerpos apoptóticos. Las glándulas pueden tener numerosas evaginaciones y repliegues papilares y mostrar un patrón cribiforme focal. Menos frecuentemente los AC in situ son de tipo intestinal, endometrioide o de células claras⁶⁹⁻⁷¹. Para diferenciarlos de otras lesiones premalignas, algunos autores han planteado graduar de 0 a 3 la estratificación, la atíпия nuclear y el número de mitosis y apoptosis para sumar posteriormente estos resultados y calificar como “benignas” a aquellas lesiones que obtengan un puntaje de 0 a 3, como “displasias glandulares endocervicales” a aquellas con un puntaje de 4 a 5 y como AC in situ las que tengan un puntaje de 6 a 9⁷⁷. Aunque este sistema permite mejorar la reproducibilidad interobservador para el diagnóstico de estas entidades, la existencia y el significado clínico y biológico de la “displasia glandular endocervical” es controversial⁷².

1.7 Inmunohistoquímica

Los siguientes son los marcadores que han mostrado ser útiles para casos particulares en los que se presentan dificultades diagnósticas:

- La positividad para p16^{INK4a} puede ser útil para diferenciar los AC in situ e invasivos del cérvix de entidades benignas o tejido normal⁷⁸, al igual que la determinación de la expresión del antígeno carcinoembrionario (CEA), Ki-67, p53⁷⁹ y las Ciclinas A y B⁸⁰.
- La positividad para p63 puede ser útil para establecer la diferenciación escamosa en los tumores del cérvix mal diferenciados⁷⁶.
- Los AC mucinosos intestinales infiltrantes sin componente in situ del cérvix plantean como diagnóstico diferencial, el compromiso metastático de los AC colorrectales, de los cuales pueden diferenciarse porque los primeros suelen ser difusamente positivos para CK7 y negativos o muy focalmente positivos para CK20^{76,81-82}. La positividad para p16 de los primeros también puede ser de utilidad⁸².
- Para diferenciar los AC de desviación mínima del tejido normal, mientras que el estroma de estos tumores es predominantemente negativo para los Receptores de

Estrógenos (ER) y positivo para la α -SMA principalmente a nivel de los miofibroblastos que rodean las glándulas, el tejido normal suele ser positivo para los ER y negativo para α -SMA. Otro marcador que puede ser útil es el HIK1083 que es usualmente positivo en los AC de desviación mínima y negativo en el tejido normal (aunque puede ser positivo en hiperplasia glandular lobular endocervical)^{76,81}. A pesar de que el CEA suele ser positivo en estos tumores, su valor es limitado para casos particulares por su poca sensibilidad y especificidad⁷⁶.

- Para diferenciar los AC endometrioides de origen cervical de los AC endometrioides de origen endometrial, los marcadores más recomendados son los ER, la Vimentina, el p16 y el CEA. Mientras que los AC de origen endometrial típicamente presentan positividad difusa para ER y vimentina y negatividad o solo positividad focal para CEA y p16, los AC de origen cervical suelen ser positivos para CEA y p16, negativos para vimentina y negativos o focalmente positivos para ER^{76,81,83-84}.
- En casos en los que puede ser difícil diferenciar los AC de células claras de las hiperplasias glandulares cervicales, la positividad difusa para p53 y la negatividad para ER favorece el diagnóstico de esta neoplasia⁷⁶.
- Como los remanentes mesonéfricos y varios AC cervicales de diversos tipos son positivos para CD10, su uso para el diagnóstico de AC mesonéfricos no se recomienda^{76,81}. Otros marcadores que pueden ser positivos en los remanentes mesonéfricos (benignos o malignos) son los receptores de andrógenos, la vimentina, calretinina y la inhibina, y negativos, el CEA y los receptores de progesterona⁷⁶.
- Los focos de invasión en los AC invasivos tempranos son positivos para LN-5 γ 2, lo cual puede emplearse para diferenciarlos de los AC in situ⁷⁶.
- Para diferenciar los AC in situ de las Metaplasias tuboendometriales (TEM) y las endometriosis, es útil el uso de un panel con MIB1 (o KI67), Bcl-2 y p16. Mientras que las TEM y las endometriosis suelen tener un índice de proliferación MIB1 menor del 10%, positividad difusa para Bcl-2 y negatividad o solo positividad focal para p16, los AC in situ tienen un índice de proliferación MIB1 mayor del 30%, negatividad para Bcl-2 y positividad difusa para p16^{76,81,85}. Otros marcadores que pueden usarse son la vimentina (positiva en las TEM y endometriosis y negativa en los AC in situ) y los ER (positivos en las TEM y endometriosis y negativos o solo focalmente positivos en los AC in situ). El CEA, aunque fue recomendado hace algunos años, actualmente se considera un marcador poco sensible y específico. También se ha planteado la utilidad de los anticuerpos contra p53, CD44 y antígenos relacionados con la mucina

y los grupos sanguíneos para hacer esta diferenciación, sin embargo su uso rutinario aun no es recomendado⁷⁶.

1.8 Factores pronóstico

El análisis de los factores pronóstico se dificulta porque en la gran mayoría de los estudios no se discriminan los resultados entre los AC, los CAE, otros carcinomas no escamocelulares y, en algunos casos, los CEC.

Mientras que para algunos autores el pronóstico de las pacientes con AC es similar al de las pacientes con CEC⁸⁶⁻⁹⁴, otros han reportado que este es significativamente peor⁹⁵⁻¹⁰⁴. La tasa de supervivencia global a los 5 años de las pacientes con AC oscila entre el 23% y el 83%, con un promedio calculado del 61%^{95,100,101,105-109}. Los siguientes factores han demostrado influir en el pronóstico.

1.8.1 Estadio FIGO

Múltiples estudios han encontrado que el estadio tumoral según la clasificación FIGO tiene un gran valor pronóstico (Tabla 1-4). Considerando los estudios que incluyeron CAE y otros carcinomas no escamocelulares, las tasas de supervivencia a 5 años para los estadios FIGO I, II, III y IV son del 79%, 52%, 18% y 7% respectivamente; sin embargo, si solo se consideran los estudios realizados exclusivamente con AC, las tasas de supervivencia a 5 años para cada uno de los estadios FIGO son del 80%, 59%, 14% y 11%^{106,108-111}.

Tabla 1-4: Tasas de supervivencia a 5 años de los AC de cérvix según el estadio FIGO^{106,108-111}

AUTORES	AÑO DE PUBLICACIÓN	NÚMERO DE CASOS EVALUADOS	TASAS DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS (%) SEGÚN ESTADIO FIGO			
			I	II	III	IV
Kjorstad	1977	102	83	34	14	0
Korhonen et al.*	1984	163	71	40	30	0
Kjorstad y Bond*	1984	150	88	-	-	-
Gallup et al.	1985	30	83	100	0	0
Moberg et al.	1986	211	84	50	9	29

Tabla 1-4: (Continuación)

Saigo et al.*	1986	136	76	41	11	11
Lea et al.	1988	98	60	-	-	-
Goodman et al.	1988	35	79	-	-	-
Goodman et al.*	1988	21	-	90	38	-
Kleine et al.*	1989	144	76	49	27	0
Eifel et al.*	1990	334	75	35	27	10
Eifel et al.*	1991	160	82	-	-	-
Harrison et al.	1993	70	78	-	-	-
Eifel et al.*	1995	229	72	-	-	-
Look et al.	1996	168	87	-	-	-
Ishikawa et al.*	1998	193	88	45	0	0
Chen et al.*	1998	302	76	63	25	
Lea et al.*	2001	75	-	30	0	0
Alfsen et al.	2001	438	80	31	-	-
Alfsen et al.*	2001	505	66	46	19	0
Farley et al.	2002	273	89	80	32	14
Baalbergen et al.*	2004	305	79	37	< 9	
Chargui et al.*	2006	79	79	64	22	11

* Estudios que incluyeron en su análisis CAE y, en algunos casos, otros carcinomas no escamocelulares.

1.8.2 Metástasis a ganglios linfáticos

En un estudio realizado con 57 AC mucinosos en estadios FIGO IB y IIA se encontró como el único factor pronóstico independiente para predecir las recurrencias¹¹² y, en otro con 107 AC entre los estadios FIGO IB y IIB, estuvo asociado independientemente con una menor supervivencia global y libre de la enfermedad¹¹³. Otros estudios que incluyeron CAE y otros carcinomas no escamocelulares en diferentes estadios también han reportado que su presencia disminuye significativamente la supervivencia global^{107-108,110-111,114} y la supervivencia libre de la enfermedad¹¹⁵, al igual que varios estudios realizados junto con CEC^{18,89,96,98-99,101}.

1.8.3 Grado de atípi nuclear

Un estudio realizado con 36 AC encontró que un mayor grado de atípi nuclear era el único factor que disminuía de forma independiente la supervivencia global¹⁰⁵. Otro

estudio que incluyó CAE encontró que disminuía la supervivencia libre de la enfermedad¹¹⁵.

1.8.4 Grado de diferenciación tumoral

Un estudio con 107 AC entre los estadios FIGO IB y IIB encontró que un menor grado de diferenciación tumoral disminuía la supervivencia global y la supervivencia libre de la enfermedad¹¹³. Similares hallazgos han sido encontrados en estudios que incluyeron CAE y otros carcinomas no escamocelulares^{106,108,111,116-117} y CEC^{87,95,99}.

1.8.5 Profundidad de la infiltración tumoral

Un estudio que incluyó CAE y otros carcinomas no escamocelulares¹¹⁵ y otros estudios que incluyeron CEC^{86,89,97} han reportado que la mayor profundidad de la infiltración tumoral en el estroma cervical disminuye la supervivencia global y libre de la enfermedad.

1.8.6 Invasión linfática o vascular

Estudios realizados junto con CAE y otros carcinomas no escamocelulares^{110,115} y con CEC⁸⁶⁻⁸⁷ han encontrado que la invasión linfovascular disminuye la supervivencia global y libre de la enfermedad.

1.8.7 Tamaño tumoral

En estudios que incluyeron CAE y otros carcinomas no escamocelulares^{108,115-116} y CEC^{86-87,95-96,98-99}, se ha encontrado que un mayor tamaño tumoral se asocia con una menor supervivencia global y libre de la enfermedad.

1.8.8 Subtipos histológicos

En la Tabla 5 se resumen los hallazgos de diversos estudios que han evaluado el posible valor pronóstico que tienen los diferentes subtipos histológicos de AC.

Tabla 1-5: Valor pronóstico de los subtipos histológicos de los AC del cérvix

AUTOR	CASOS ANALIZADOS	HALLAZGO
Alfsen et al ¹⁰⁹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AC: sin otra especificación (n=45), mucinosos sin otra especificación (n=34), endocervicales (n=120), intestinales (n=7), en anillo de sello (n=4), endometriales (n=104), de células claras (n=37), villoglandulares (n=8), serosos (n=18), mesonéfricos (n=3) y mixtos (n=37). ▪ Otros carcinomas: CAE (n=36), de células vidriosas (n=2), adenoideos quísticos/basales (n=4), carcinoides (n=1), de células pequeñas (n=29) e indiferenciados (n=16). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solo los carcinomas de células pequeñas se asociaron con una menor supervivencia global. ▪ No reportan diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico de los diferentes subtipos de AC.
Costa et al ¹¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumores en estadios FIGO I o II: <ul style="list-style-type: none"> ▪ AC: mucinosos (n=18), serosos (n=6), endometrioides (n=5), de células claras (n=5) y villoglandulares (n=4). ▪ CAE (n=26). ▪ Carcinoma adenoideo quístico (n=1). ▪ Hiperplasias microglandulares (n=2). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solo los CAE y la presencia de diferenciación serosa (en los AC y CAE conjuntamente) se asociaron con una menor supervivencia libre de la enfermedad.
Grisaru et al ⁹⁵	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumores en estadios FIGO IA y IB: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CEC (n=544). ▪ AC mucinosos y endometrioides (n=155). ▪ AC de células claras y CAE (n=81). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los CAE y los AC de células claras se asociaron con una menor supervivencia libre de la enfermedad comparados con los AC mucinosos y endometrioides y los CEC.
Chen et al ¹⁰⁷	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AC: “de células columnares endocervicales” (n=202), “papilares” (n=16), de células claras (n=8) y “mucoides” (n=5). ▪ CAE (n=71). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los AC de células claras se asociaron con una menor supervivencia global. ▪ Los CAE se asociaron con una supervivencia global estadísticamente superior a la de los “AC de células columnares endocervicales”.
Nola et al ¹⁰⁴	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AC: mucinosos (n=18), endometrioides (n=15), de células claras (n=2) y de desviación mínima (n=1). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No reportan diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico de los diferentes subtipos de AC.
Erzen et al ⁶⁷	<ul style="list-style-type: none"> Tumores en estadios FIGO I y II: <ul style="list-style-type: none"> ▪ AC: endocervicales (n=57), endometrioides (n=15), mesonéfricos, serosos y mixtos (n=6). ▪ CAE (n=16). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No reportan diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico de los diferentes subtipos de AC.
Lea et al ¹¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AC entre estadios FIGO IIB y IVB: endocervicales (n=49), de células claras (n=3), villoglan-dular (n=1) y de desviación mínima (n=1). ▪ CAE en estadios IIB a IVB (n=26). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No reportan diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico de los diferentes subtipos de AC.

1.8.9 Edad

Estudios que incluyeron CAE y otros carcinomas no escamocelulares^{114,117}, y otros con CEC¹⁰⁰, han encontrado que en las pacientes de mayor edad el pronóstico es significativamente peor.

1.8.10 Ausencia de citologías cérvico-vaginales previas

En un estudio realizado con AC y CAE⁶⁷ y en otro que incluyó adicionalmente CEC⁹¹, se encontró que la ausencia de citologías cérvico-vaginales previas se asocia independientemente con una menor supervivencia global y libre de la enfermedad.

1.8.11 Citología peritoneal positiva

Un estudio realizado con 107 pacientes con AC en estadios FIGO IB a IIB que fueron tratadas con histerectomía encontró que la citología peritoneal positiva se asocia a una menor supervivencia global y libre de la enfermedad¹¹³.

1.8.12 Índice de proliferación alto

Un estudio realizado con 57 AC mucinosos en estadios FIGO IB y IIA encontró que un índice de proliferación alto (determinado por citometría de flujo como S% + G2M% > 20%) en los tumores no metastásicos, se asocia independientemente con una menor supervivencia global¹¹².

1.8.13 Niveles de CA125

Un estudio con 91 AC encontró que solo los niveles elevados de CA125 (presentes en el 27% de los casos) se asocian independientemente con una menor supervivencia libre de la enfermedad luego de evaluar múltiples marcadores tumorales¹¹⁸.

2. Adenocarcinomas de cérvix: Frecuencia y características patológicas en un laboratorio de Colombia

2.1 Introducción

El cáncer de cérvix constituye un problema de salud pública a nivel mundial y es de especial importancia en los países en vías de desarrollo^{1,2}. A pesar de que en Colombia el cáncer de cérvix constituye el segundo cáncer de mayor incidencia y el cuarto de mayor mortalidad en mujeres⁵, no existen estudios donde se especifique la frecuencia de los AC ni se describan variables clínico-patológicas que permitan conocer mejor su forma de presentación. El presente estudio se realizó para establecer la proporción de AC dentro de todos los carcinomas de cérvix, determinar los subtipos histopatológicos más frecuentemente diagnosticados y conocer la edad de presentación y los tipos de muestras y diagnósticos con los que enviaron los casos para su estudio en un centro de patología de la ciudad de Bogotá entre los años 2005 y 2010.

2.2 Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo en el Departamento de Patología de la Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia) buscando en los archivos sistematizados todos los carcinomas invasivos y lesiones premalignas del cérvix diagnosticados entre enero de 2005 y diciembre de 2010. Para cada caso se obtuvo información correspondiente a la edad de la paciente al momento del diagnóstico, diagnóstico de ingreso (diagnósticos con los que fueron remitidas las muestras para su estudio histopatológico) y tipo de muestra enviada para estudio histopatológico (tipos de muestras en los que se realizaron los diagnósticos). En caso de no tener dicha

información disponible se realizó una anotación al respecto y si una paciente tuvo más de una muestra de cérvix evaluada durante el periodo de estudio, únicamente se tuvo en cuenta para el análisis la primera muestra en la que se le realizó el diagnóstico más avanzado según la historia natural de la enfermedad (no se presentaron casos en los que a una paciente se la haya tenido un diagnóstico menos avanzado un muestras subsecuentes).

Se realizó un análisis estadístico univariado calculando la proporción de AC y CEC invasivos e in situ (incluyendo dentro de estos últimos los LEI de alto grado, NIC III) y discriminando los resultados de los AC según los subtipos histológicos y las otras variables recolectadas. Todos los cálculos, tablas y gráficas se realizaron usando Microsoft® Office Excel® 2007.

2.3 Resultados

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 275 carcinomas en 273 pacientes, 71 invasivos (25,8%) y 204 in situ (74,2%), encontrándose en dos pacientes, AC invasivos y CEC invasivo e in situ respectivamente, de forma concomitante. Dentro de los carcinomas invasivos, 17 correspondieron a AC (23,9%), 50 a CEC (70,4%) y 4 a otros tipos histológicos - 2 CAE, 1 pobremente diferenciado de célula pequeña y 1 metastásico - (5,6%). De los carcinomas in situ, 6 fueron AC (2,9%) y 198 CEC (97,1%) para una proporción global de AC del 8,4% y de CEC del 90,2%. La frecuencia de los diferentes tipos histológicos de AC y CEC se muestran en la Tabla 2-1.

Tabla 2-1: Frecuencia de carcinomas de cérvix

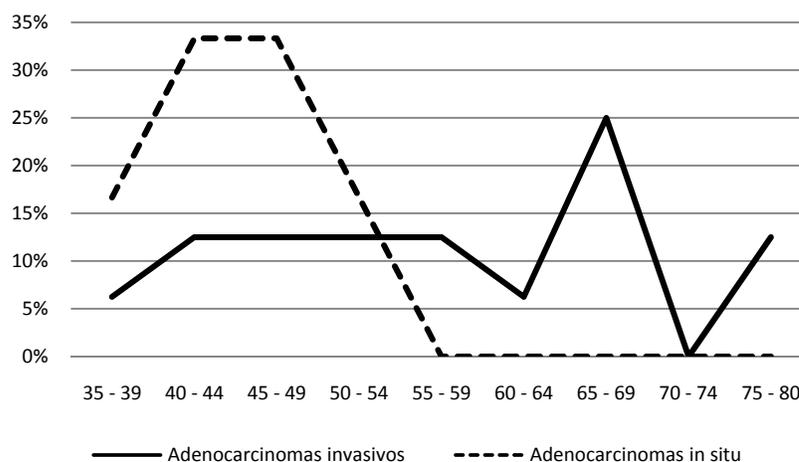
TIPO HISTOLÓGICO	Casos (%)
AC	
Invasivos (n = 17):	
▪ Mucinosos endocervicales	9 (52,9)
▪ Mucinosos intestinales	3 (17,6)
▪ Endometrioides	2 (11,8)
▪ Seroso	1 (5,9)
▪ No especificado	2 (11,8)
In situ (n = 6).	

Tabla 2-1: (Continuación)

CEC	
Invasivos (n = 50):	
▪ Queratinizante	8 (16)
▪ No queratinizante	20 (40)
▪ De invasión temprana	7 (14)
▪ No especificado	15 (30)
In situ (n = 198).	
OTROS (n = 4):	
CAE	2 (50%)
Pobrementemente diferenciado de célula pequeña	1 (25%)
Metastásico	1 (25%)

La distribución de las edades al momento del diagnóstico de los AC se muestran en la Figura 1. Para los AC invasivos, estas oscilaron entre los 35 y los 78 años con un pico entre los 65 y 69 años para un promedio de 57,1 años y una mediana de 55,5 años (información no disponible en un caso) y para los AC in situ estuvo entre los 35 y los 52 años con un pico entre los 40 y los 49 años, un promedio de 44,7 años y una mediana de 44,5 años. En cuanto a los CEC invasivos, las edades oscilaron entre los 24 y los 88 años con un pico entre los 35 y los 39 años, un promedio de 47,9 años y una mediana de 43 años y para los CEC in situ estuvo entre los 18 y los 80 años con un pico entre los 35 y 39 años, un promedio de 42,6 años y una mediana de 41 años (información no disponible en 5 casos).

Ilustración 2-1: Edades de las pacientes con diagnóstico de AC



Los tipos de muestras enviadas para estudio histopatológico de las pacientes con AC invasivos o in situ fueron biopsias/curetajes endocervicales en 17 casos (74%), histerectomías en 4 casos (17%) y conos/cubos/LETZ en 2 casos (9%) y de las pacientes con CEC invasivos o in situ fueron biopsias/curetajes endocervicales en 128 casos (65%), histerectomías en 18 casos (9%), conos/cubos/LETZ en 50 casos (25%) y bloques de parafina o láminas recibidas para su revisión (sin especificación del espécimen procesado) en 2 casos (1%).

De todos los casos con diagnóstico final de AC y CEC invasivos o in situ, los diagnósticos de ingreso fueron Atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) en 2 (8,7%) de los AC y en 18 (7,3%) de los CEC, AGUS en 2 (8,7%) de los AC y en 4 (1,6%) de los CEC, LEI de BG en 49 (19,8%) de los CEC, LEI de alto grado en 6 (26,1%) de los AC y en 100 (40,3%) de los CEC, LEI no especificado en 2 (0,8%) de los CEC, Carcinoma in situ no especificado en 3 (1,2%) de los CEC, CEC invasivo en 6 (2,4%) de los CEC, AC invasivo en 2 (8,7%) de los AC y en 1 (0,4%) de los CEC, Carcinoma de cérvix no especificado en 4 (17,4%) de los AC y en 26 (10,5%) de los CEC, Tumor no especificado en 1 (4,3%) de los AC y en 1 (0,4) de los CEC y otras patologías (Cervicitis, Miomatosis uterina, Atonía uterina, Hemorragia uterina anormal) en 1 (4,3%) de los AC y en 11 (4,4%) de los CEC. No hubo información disponible en 5 (21,7%) de los AC y en 27 (10,9%) de los CEC.

2.4 Discusión

El cáncer de cérvix constituye un problema de salud pública a nivel mundial. Se calcula que cada año se presentan 500000 casos nuevos y 274000 mujeres mueren a causa de la enfermedad, siendo el segundo cáncer femenino más frecuente en el mundo y el primero en los países en vías de desarrollo, en donde ocurren cerca del 83% de los casos y el 80% de los fallecimientos^{1,2}. En América, para el año 2000 se calcularon 92136 casos nuevos y 37640 defunciones de los cuales el 83.9% y el 81.2% respectivamente corresponderían a América Latina y el Caribe³. En Colombia, a pesar de que las tasas de incidencia y de mortalidad ajustadas por edad son de 36.4 y 18.2 por

100000⁴, constituyendo el segundo cáncer de mayor incidencia (el 11.7% de los casos nuevos de cáncer) y el cuarto de mayor mortalidad (el 8.5% de las muertes por cáncer) en mujeres⁵, no existe información acerca de la frecuencia de sus subtipos histológicos más comunes (CEC y AC).

La proporción de AC invasivos encontrada en el presente estudio (23,9%) es superior a la reportada por otros autores hasta la fecha, según los cuales esta oscila entre 7,7 y 23,5% con un promedio de 16,4% y una mediana de 16%. Esta superioridad es aún mayor si se compara con los estudios (similares a este) en los cuales se excluyeron los tumores invasivos de cérvix diferentes a los CEC y los AC y no agruparon los CAE con los AC^{11,14,16,17,19,21}; en estos, la proporción de AC oscila entre 10,6% y 16% con un promedio de 13% (Ver Tabla 2-2).

De igual manera, la proporción de AC in situ encontrada en el presente estudio (2,9%) es superior a la reportada por otros autores, según los cuales esta oscila entre 0,4 y 2,1% con un promedio de 1,2% (Ver Tabla 2-2) siendo importante anotar que esta diferencia se presenta aun teniendo en cuenta que en el presente estudio las LEI de alto grado NIC III se incluyeron dentro de la categoría de CEC in situ, sin las cuales la superioridad sería aun mayor.

En cuanto a la edad de presentación, el promedio y la mediana encontrado en el presente estudio (57,1 y 55,5 años respectivamente) para los AC invasivos son superiores a los reportados previamente^{8,19,20,29,32} al igual que su pico de incidencia (65 y 69 años), excepto por lo reportado en dos estudios realizados en Estados Unidos^{16,33}. Para los AC in situ, el pico de hallado (40 – 49 años) es mayor que lo reportado en un estudio de Suecia¹⁴, comienza y termina a mayor edad que lo reportado en otro estudio de Holanda⁴¹ y comienza después pero termina antes que lo reportado en uno realizado en Estados Unidos¹⁶, y aunque el promedio (44,7 años) es similar a lo reportado en Brasil⁸, es superior a lo encontrado en un estudio de Estados Unidos¹⁹ (Ver Tabla 2-2). Aunque no se dispone de información clínica referente al estadio FIGO de los tumores diagnosticados, es probable que los AC in situ e invasivos se presenten en mujeres de mayor edad en la población estudiada.

Tabla 2-2: Proporción de AC de cérvix en estudios previos y edades de las pacientes al momento del diagnóstico

AUTORES (PAISES ESTUDIADOS)	PERIODO DE TIEMPO ANALIZADO (AÑOS)	TAMAÑO DE LA MUESTRA Y PROPORCIÓN DE AC COMPARADA CON LA DE OTROS TUMORES	EDADES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO
Martins E et al. (Brasil) ⁸	1998 – 2002	Tumores invasivos e in situ (n = 3531): ▪ AC: 7%. ▪ CEC y otros: 93%.	AC in situ: ▪ Promedio: 44 años. AC invasivos: ▪ Promedio: 52 años.
Chirenje ZM et al. (Zimbawbe) ⁹	1998	Tumores Invasivos (n = 195): ▪ AC: 7,7%. ▪ CEC: 91,8%. ▪ Otros: 0,5%.	Sin información.
Krishnamurthy S et al. (India) ⁷	1990	Tumores Invasivos (n = 444): ▪ AC = 8%. ▪ CEC = 90%. ▪ Otros: 2%.	AC invasivos: ▪ Pico de incidencia: 50 – 55 años.
Bergstrom R et al. (Suecia) ²¹	1995	"Cáncer in situ" no especificado (n = 110653) Carcinomas invasivos (n = 24389): ▪ AC: 10,6% ▪ CEC: 89,4%	Sin información.
Hemminki K et al. (Suecia) ¹⁷	1958 – 1996	Carcinomas Invasivos (n = 16980): ▪ AC: 11%. ▪ CEC: 89%	AC invasivos: ▪ Pico de incidencia: 40 – 44 años.
Hemminki K et al. (Suecia) ¹⁴	1958 – 1996	Carcinomas in situ (n = 105771): ▪ AC: 0,4%. ▪ CEC: 99,6% Carcinomas Invasivos (n = 17325): ▪ AC: 11,1%. ▪ CEC: 88,9%	AC in situ: ▪ Pico de incidencia: 30 – 39 años. AC invasivos: ▪ Pico de incidencia: 40 – 44 años.
Vizcaino AP et al. (27 países de 4 continentes) ¹³	1962 – 1991	Tumores invasivos (n = 175110): ▪ AC : 11,4%. ▪ CEC y Otros: 88,6%	Sin información.
Movva S et al. (Estados Unidos) ¹⁵	1988 – 1992	Tumores Invasivos (n = 1036): ▪ AC: 12,1%. ▪ CEC: 82,9% ▪ Carcinomas adenoescamosos: 5%.	Sin información.
Pretet JL et al. (Francia) ¹¹	1995 – 2005	Carcinomas invasivos (n = 516): ▪ AC: 14%. ▪ CEC: 86%	Sin información.
Monchy D et al. (Camboya) ¹²	2005	Tumores invasivos (n = 35): ▪ AC: 14%. ▪ CEC: 83% ▪ Otros: 3%	Sin información.
Wang SS et al. (Estados Unidos) ¹⁶	1976 – 1995	Carcinomas in situ (n = 58197): ▪ AC: 2,1%. ▪ CEC: 97,9% Carcinomas invasivos (n = 19050): ▪ AC: 15%. ▪ CEC: 85%	AC in situ: ▪ Pico de incidencia: 35 – 54 años. AC invasivos: ▪ Pico de incidencia: Mayores de 75 años.
Sasieni et al. (Inglaterra) ³⁵	1971 - 1994	Tumores invasivos (n = 71208): ▪ AC + CAE: 15,3%. ▪ CEC: 83,7%. ▪ Histología desconocida: 1%.	AC + CAE invasivos: ▪ Pico de incidencia: 55 – 69 años.
Smith HO et al. (Estados Unidos) ¹⁸	1973 – 1996	Tumores invasivos (n = 28975): ▪ AC: 16%. ▪ CEC: 74%. ▪ Otros: 10%.	Sin información.

Tabla 2-2: (Continuación)

Plaxe SC et al. (Estados Unidos) ¹⁹	1973 – 1995	Carcinomas in situ (n = 121793): ▪ AC: 1,2%. ▪ CEC: 98,8% Carcinomas invasivos (n = 27385): ▪ AC: 16%. ▪ CEC: 84%.	AC in situ: ▪ Promedio: 39 años. AC invasivos: ▪ Promedio: 52 años.
Bulk S et al. (Holanda) ²⁰	1988 – 2000	Tumores invasivos (n = 1925): ▪ AC: 17,1%. ▪ CEC: 79,8%. ▪ Otros: 3,1%.	AC invasivos: ▪ Pico de incidencia: 35 – 49 años. ▪ Mediana: 44 años.
Watson M et al. (Estados Unidos) ²⁴	1998 – 2003	Carcinomas invasivos (n = 65074): ▪ AC: 19%. ▪ CEC: 72,1%. ▪ Otros: 8,9%	AC invasivos: ▪ Pico de incidencia: 40 – 44 años.
Liu S et al. (Canadá) ²²	1994 - 1996	Tumores invasivos (n = 21268): ▪ AC: 19,2%. ▪ CEC y otros: 80,8%	AC invasivos: ▪ Pico de incidencia: 40 – 49 años.
Andrae B et al. (Suecia) ²³	1999 - 2001	Tumores invasivos (n = 1230): ▪ AC: 19,8 %. ▪ CEC: 74,9%. ▪ Otros: 5,3%.	AC invasivos: ▪ Pico de incidencia: 30 – 69 años.
Howlett RI et al. (Canadá) ²⁵	1981 - 2002	Tumores invasivos (n = 595): ▪ AC + CAE: 20%. ▪ CEC: 72%. ▪ Otros: 8%.	Sin información.
Visioli CB et al. (Italia) ²⁶	1997 - 2000	Tumores invasivos (n = 440): ▪ AC + CAE: 20,9%. ▪ CEC y otros: 79,1%.	AC + CAE invasivos: ▪ Pico de incidencia: 25 – 44 años.
Bulk S et al. (Holanda) ²⁷	1998	Tumores invasivos (n = 733): ▪ AC: 21%. ▪ CEC: 74,5%. ▪ Otros: 4,5%.	AC invasivos: ▪ Pico de incidencia: 40 – 44 años.
Bates JH et al. (Estados Unidos) ³¹	1990 – 2004	Tumores invasivos (n = 13190): ▪ AC: 21,1%. ▪ CEC: 67,8%. ▪ Otros: 11,1%	AC invasivos: ▪ Pico de incidencia: 40 – 64 años.
Gari A et al. (Canadá) ²⁸	1970 – 1999 (carcinomas in situ) 1999 (tumores invasivos).	Carcinomas in situ (n = 10006): ▪ AC: 1,1 %. ▪ CEC: 98,7%. Tumores invasivos (n = 51): ▪ AC: 22%. ▪ CEC: 69%. ▪ Otros: 9%.	AC invasivos: ▪ Pico de incidencia: 50 – 69 años.
Miller BE et al. (Estados Unidos) ³²	1980 – 1989	Tumores invasivos (n = No reportado): ▪ AC: 22%. ▪ CEC y otros: 78%.	AC invasivos: ▪ Mediana: 47 años.
McDougall JA et al. (Estados Unidos) ²⁹	1992 – 2003	Tumores invasivos (n = 20615): ▪ AC + CAE: 22,3%. ▪ CEC: 70,4%.	AC + CAE invasivos: ▪ Pico de incidencia: 40 – 49 años. • Promedio: 48 años.
Smrkolj S et al. (Eslovenia) ³⁰	1995 – 2000	Tumores invasivos (n = 20615): • AC + CAE: 23,5%. • CEC: 74,1%. • Otros: 1,9%.	Sin información.
Zheng T et al. (Estados Unidos) ³³	1973 - 1990	Sin información.	AC invasivos: • Pico de incidencia: 70 – 80 años.
Liu S et al. (Canadá) ³⁴	1970 - 1996	Sin información.	AC invasivos: • Pico de incidencia: 35 – 49 años.

Tabla 2-2: (Continuación)

van de Nieuwenhof HP (Holanda) ⁴¹	2001 – 2003	Sin información.	AC in situ: <ul style="list-style-type: none"> • Pico de incidencia: 30 – 44 años. AC invasivos: <ul style="list-style-type: none"> • Pico de incidencia: 30 – 44 años.
--	-------------	------------------	---

Con relación a los tipos de muestras y los diagnósticos con los que enviaron los casos para su estudio histopatológico, aunque los autores desconocen estudios previos donde se analicen estas variables; los resultados encontrados sugieren que las biopsias y los curetajes endocervicales (en los que se realizaron el 74% de los diagnósticos) constituyen métodos útiles para el abordaje de las pacientes con sospecha de AC (invasivos e in situ) y apoyan su uso en nuestro medio. Adicionalmente, es llamativo que la mayoría de AC (invasivos e in situ) ingresaron con un diagnóstico previo de LEI de alto grado (26,1% de las muestras) superando a las lesiones de tipo glandular (AGUS y AC invasivo: 8,7% cada uno).

Siendo este el primer estudio realizado en Colombia sobre AC de cérvix, la información obtenida sugiere que tanto las lesiones in situ como las invasivas en nuestro medio, aunque en promedio se presentan en mujeres de mayor edad, son proporcionalmente superiores a las reportadas en otras partes del mundo, constituyendo este un motivo para considerarlos un problema de especial importancia para nuestro país. Se necesitan nuevos estudios en otras regiones del país para confirmar estos hallazgos.

3. Adenocarcinomas de cérvix: evaluación de su reproducibilidad diagnóstica

3.1 Introducción

El cáncer de cuello uterino constituye un problema de salud pública a nivel mundial y es de especial importancia en los países en vías de desarrollo¹⁻². Aunque los CEC constituyen el tipo histológico más frecuente, diversos estudios han reportado que la proporción de los AC ha venido incrementándose en los últimos años^{6-8,13,16,18-19,21,26,28,33-39}.

A pesar de que la clasificación de los AC recomendada por la OMS en el 2003⁶⁹ es la más empleada a nivel mundial, un estudio de reproducibilidad encontró dificultades para diferenciar varios subtipos histológicos de AC de cérvix entre patólogos de Noruega⁷⁴. Estos hallazgos coinciden con la experiencia de los autores quienes en su práctica diaria han observado dificultades al momento de diferenciar histológicamente varios subtipos histológicos y es de especial importancia si se considera que dos de estos subtipos (los AC serosos y los de células claras) se han asociado a un peor pronóstico^{95,107,114}.

El objetivo de este estudio fue determinar la reproducibilidad inter e intraobservador de la clasificación histopatológica de los AC de cérvix recomendada por la OMS y de una categorización basada en el pronóstico.

3.2 Materiales y métodos

Se realizó un estudio de reproducibilidad diagnóstica buscando todos los AC de cérvix diagnosticados entre enero de 2005 y diciembre de 2010 y algunos casos posteriores (para aumentar la muestra) en el *Laboratorio de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia*. Se escogieron una o dos láminas de histopatología

representativas por cada caso (coloreadas con Hematoxilina/Eosina) y se les pidió a dos patólogos experimentados que clasificaran en dos oportunidades los AC usando las categorías y criterios diagnósticos descritos en el libro “Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs” (de la serie “World Health Organization Classification of Tumours” de 2003)⁶⁹ con la inclusión de una categoría adicional llamada “AC mixto” (para aquellos tumores constituidos por dos o más de las otras categorías). Adicionalmente se les solicitó que clasificaran los AC como pertenecientes o no a una categoría de peor pronóstico (conformada por los AC serosos y de células claras). Los casos fueron distribuidos aleatoriamente y los evaluadores permanecieron ciegos en todo momento a la información clínica de los pacientes y a los diagnósticos previos. Como criterio de exclusión se tuvo la presencia de material insuficiente para un diagnóstico conclusivo. Con los resultados obtenidos en la primera evaluación se calculó la reproducibilidad interobservador y con los de la segunda revisión, la reproducibilidad intraobservador para cada evaluador, las cuales se promediaron posteriormente. El análisis estadístico se realizó siguiendo la metodología empleada por Alfsen y col.⁷⁴, usando Stata 11 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP) y expresando la reproducibilidad en términos de Porcentaje de acuerdo e Índice kappa (κ). Este último se interpretó así: De 0.00 a 0.20: “Pobre”; De 0.21 a 0.40: “Razonable”; De 0.41 a 0.60: “Moderada”; De 0.61 a 0.80: “Sustancial”; y de 0.81 a 1.00: “Casi perfecta”⁷⁴.

3.3 Resultados

En total se encontraron 24 casos con diagnóstico de AC en el periodo evaluado. Los resultados de la clasificación de los casos en las categorías recomendadas por la OMS⁶⁹ se muestran en la Tabla 3-1.

Tabla 3-1: Clasificación de los casos en las categorías recomendadas por la OMS⁶⁹.

Categorías	Evaluador No. 1 (Primera revisión)	Evaluador No. 2 (Primera revisión)	Evaluador No. 1 (Segunda revisión)	Evaluador No. 2 (Segunda revisión)
Sin otra especificación	0	0	0	0
Mucinoso, endocervical	5	5	7	6
Mucinoso, intestinal	1	1	0	1
Mucinoso, en anillo de sello	0	0	0	0
Mucinoso, de desviación mínima	0	0	0	0
Mucinoso, villoglandular	2	2	0	2
Endometrioide	2	5	2	3
De células claras	2	1	2	1
Seroso	0	1	0	1
Mesonéfrico	0	0	0	0
Mixto*	1	1	1	1
In situ	11	7	11	9
De invasión temprana	0	1	1	0

Como se observa en la Tabla 3-1, las categorías de la OMS más frecuentemente diagnosticadas fueron el AC in situ (40%) seguido de los AC endocervicales (24%) y de los AC endometrioides (13%). No se encontraron casos correspondientes a las categorías “Sin otra especificación”, “Mucinoso, en anillo de sello”, “Mucinoso de desviación mínima” y “Mesonéfrico”. Los resultados del análisis de reproducibilidad para cada una de las categorías de la clasificación de la OMS se muestran en la Tabla 3-2.

Tabla 3-2: Reproducibilidad inter e intraobservador de la clasificación de los AC de cérvix de la OMS

Categorías	Reproducibilidad Interobservador		Reproducibilidad Intraobservador	
	Porcentaje de acuerdo (%)	Índice Kappa	Porcentaje de acuerdo (%)	Índice Kappa
Sin otra especificación	*	*	*	*
Mucinoso, endocervical	75	0,24	83,34	0,51
Mucinoso, intestinal	91,67	0	93,75	0
Mucinoso, en anillo de sello	*	*	*	*
Mucinoso, de desviación mínima	*	*	*	*
Mucinoso, villoglandular	83,33	0	87,50	0,05
Endometrioide	70,83	0	77,78	0,43
De células claras	95,83	0,65	97,92	0,82
Seroso	95,83	0	97,92	0,50
Mesonéfrico	*	*	*	*

Tabla 3-2: (Continuación)

Mixto	100	1	100	1
In situ	83,33	0,65	91,67	0,83
De invasión temprana	95,83	0	95,83	0
<i>* Categorías en las que no se identificaron casos.</i>				

Como se observa en la Tabla 3-2, la reproducibilidad interobservador fue “Casi perfecta” para los AC mixtos, “Sustancial” para los AC de células claras y AC in situ, razonable para los AC mucinosos endocervicales y “Pobre” para las demás categorías. La reproducibilidad intraobservador fue “Casi perfecta” para los AC mixtos, AC de células claras y AC in situ, “Moderada” para los AC mucinosos endocervicales, AC endometrioides y AC serosos y “Pobre” para los AC mucinosos intestinales, AC mucinoso villoglandular y AC de invasión temprana.

Considerando que el porcentaje de acuerdo fue del 100% con un $\kappa = 1$ en las categorías donde no se presentaron casos, la clasificación de la OMS tuvo una reproducibilidad interobservador global “Moderada” (Con un porcentaje de acuerdo de 91,67% y un Índice kappa de 0,48) y una reproducibilidad intraobservador global “Sustancial” (Con un porcentaje de acuerdo de 94,26% y un Índice kappa de 0,62). Sin embargo, si se excluyen del análisis las categorías sin casos, la reproducibilidad interobservador global es “Razonable” (Con un porcentaje de acuerdo de 87,96% y un Índice kappa de 0,25) y la intraobservador global es “Moderada” (Con un porcentaje de acuerdo de 91,46% y un Índice kappa de 0,42).

Con relación a la categorización basada en el pronóstico, ambos observadores consideraron 3 casos como pertenecientes a la categoría de peor pronóstico y 21 como pertenecientes a la categoría de mejor pronóstico. Sin embargo, el observador No. 1 diagnosticó dos casos como “AC de células claras” y un caso como “AC mixto” (con un componente de “Células claras”) en sus dos revisiones, mientras que el observador No. 2 diagnosticó un caso como “AC de células claras”, un caso como “AC seroso” y un caso como “AC mixto” (con un componente de “Células claras”) en sus dos revisiones. Teniendo esto en cuenta, la categorización basada en el pronóstico tuvo una reproducibilidad interobservador global “Sustancial” (Con un porcentaje de acuerdo de

91,70% y un Índice kappa de 0,62) y una reproducibilidad intraobservador global “Casi perfecta” (Con un porcentaje de acuerdo de 100% y un Índice kappa de 1).

3.4 Discusión

Varios estudios han demostrado que el uso de varios sistemas taxonómicos aceptados actualmente en patología genera desacuerdos entre patólogos cuando se evalúan casos específicos. Es por esto que se han realizado estudios para evaluar la reproducibilidad inter e intraobservador de las clasificaciones empleadas en diferentes áreas de la patología¹¹⁹. Según el conocimiento de los autores, hasta la fecha solo Alfsen y col.⁷⁴ han evaluado la reproducibilidad diagnóstica de los AC de cérvix, en un estudio en el que los agruparon con otros tumores no escamocelulares y adicionaron las categorías “Mucinoso, sin otra especificación” y “Mixto”. Los resultados reportados por ellos para los diferentes subtipos histológicos de AC se muestran en la Tabla 3-3.

Tabla 3-3: Reproducibilidad inter e intraobservador de las categorías de los AC de cérvix reportadas en el estudio de Alfsen y col⁷⁴.

Categorías	Reproducibilidad Interobservador		Reproducibilidad Intraobservador	
	Porcentaje de acuerdo (%)	Índice Kappa	Porcentaje de acuerdo (%)	Índice Kappa
Sin otra especificación	8	0	28	0,19
Mucinoso sin otra especificación	4	0	16	0,09
Mucinoso, endocervical	74	0,7	68	0,65
Mucinoso, intestinal	0	0	17	0,09
Mucinoso, en anillo de sello	50	0,42	50	0,45
Mucinoso, de desviación mínima	0	0	*	*
Mucinoso, villoglandular	29	0,17	63	0,59
Endometriode	61	0,55	59	0,55
De células claras	70	0,65	67	0,64
Seroso	57	0,50	71	0,68
Mesonéfrico	50	0,42	100	1
Mixto	28	0,22	28	0,16
De invasión temprana	*	*	*	*
In situ	100	1	100	1
* Categorías en las que no se identificaron casos.				

Partiendo de los datos mostrados en la Tabla 3-3 y excluyendo las categorías en las que no se encontraron casos, la reproducibilidad interobservador global sería “Razonable”

(Con un porcentaje de acuerdo de 40,85% y un Índice kappa de 0,36) y la reproducibilidad intraobservador global sería “Moderada” (Con un porcentaje de acuerdo de 55,58% y un Índice kappa de 0,51). Esto coincide con lo encontrado en el presente estudio cuando se realiza el mismo tipo de análisis (Con reproducibilidades “Razonable” y “Moderada” respectivamente); confirmando en parte sus hallazgos.

Con estos resultados y los reportados por Alfsen y col.⁷⁴ se puede concluir que la clasificación histopatológica de la OMS de los AC de cérvix tiene problemas de reproducibilidad, principalmente a nivel interobservador. Esto, según la opinión de los autores, se debe a la ausencia de criterios diagnósticos específicos para diferenciar algunos de sus subtipos.

Considerando que para ser clínicamente útil una clasificación histopatológica debe proveer información pronóstica significativa, ser relativamente fácil de usar y reproducible¹²⁰; en el presente artículo se evaluó adicionalmente una categorización basada en el pronóstico conformada únicamente por dos grupos: Categoría de peor pronóstico (Constituida por los AC serosos y de Células claras) y categoría de mejor pronóstico (Constituida por los otros subtipos histológicos). Al clasificar los AC de acuerdo a estos parámetros, la reproducibilidad interobservador fue “Sustancial” y la intraobservador fue “Casi perfecta”, superando los resultados obtenidos con la clasificación de la OMS. Sin embargo, a pesar de que los evaluadores refirieron que era una categorización fácil de usar, uno de los casos diagnosticado como “AC villoglandular” por el evaluador No. 1 fue considerado como un “AC seroso” por el evaluador No. 2 y, un caso diagnosticado como “AC de células claras” por el evaluador No. 1 fue diagnosticado como “AC endocervical” por el evaluador No. 2. Al tratar de llegar a un consenso se concluyó que los criterios histopatológicos recomendados por la OMS eran insuficientes y que no tenían información útil sobre técnicas auxiliares de histoquímica o inmunohistoquímica para diferenciar algunos casos.

En conclusión, mientras no existan marcadores confiables que permitan predecir el comportamiento biológico de los diferentes AC, el uso de una categorización histopatológica basada en el pronóstico puede ser de gran utilidad dada su significancia

clínica, facilidad de uso y mayor reproducibilidad. Sin embargo, son necesarios nuevos estudios con un mayor número de casos y con un seguimiento a largo plazo de las pacientes para confirmar estos resultados y corroborar la utilidad de esta propuesta de categorización.

4. Conclusiones y recomendaciones

4.1 Conclusiones

4.1.1 Adenocarcinomas de cérvix: revisión de la literatura

- El cáncer de cérvix constituye un problema de salud pública a nivel mundial y es de especial importancia en los países en vías de desarrollo.
- Aunque los CEC constituyen el tipo histológico más frecuente, la proporción de los AC de cérvix ha venido incrementándose en algunas poblaciones.
- Dentro de los factores de riesgo reportados para desarrollar AC están: Infección por el VPH, mayor número de compañeros sexuales; menor edad al momento de la primera relación sexual y del primer parto, mayor paridad, uso de anticonceptivos orales, no uso de dispositivo intrauterino, ausencia de citologías cérvico-vaginales previas, mayor índice de masa corporal, antecedente de enfermedades de transmisión sexual de la paciente y la pareja, seropositividad para el virus del Herpes Simple tipo 2, antecedente de coitos anales, menor escolaridad y menor número de baños a la semana.
- La utilidad de la citología cervico-vaginal para el diagnóstico de AC de cérvix es controversial.
- La mayoría de las pacientes con AC consultan con sangrado vaginal o están asintomáticas al momento del diagnóstico y el 64% tienen hallazgos colposcópicos sugestivos de malignidad.
- El sistema recomendado para la clasificación por estadios de los carcinomas de cérvix es el de la FIGO.

- Histológicamente, a pesar de que la clasificación de 2003 de la OMS es la más aceptada a nivel mundial, un estudio reciente encontró una reproducibilidad interobservador “Razonable” e intraobservador “Moderada” para los AC.
- Los estudios de inmunohistoquímica han demostrado ser útiles para casos particulares en los que se presentan dificultades diagnósticas con los AC.
- Mientras que en algunos estudios los AC han mostrado tener un pronóstico similar al de los CEC, en otros estudios su pronóstico es significativamente peor.
- Dentro de los factores que influyen negativamente en el pronóstico de las pacientes con AC están: Mayor estadio según la clasificación de la FIGO, metástasis a ganglios linfáticos, mayor grado de atíпия nuclear, menor grado de diferenciación tumoral, mayor profundidad de la infiltración tumoral, invasión linfática o vascular, mayor tamaño tumoral, subtipo histológico (De células claras y serosos), mayor edad, ausencia de citologías cérvico-vaginales previas al diagnóstico, citología peritoneal positiva, índice de proliferación alto y altos niveles de CA125.

4.1.2 Adenocarcinomas de cérvix: frecuencia y características patológicas en un laboratorio de Colombia

- Se evaluaron 275 carcinomas de cérvix diagnosticados entre enero de 2005 y diciembre de 2010 en el Departamento de Patología de la Universidad Nacional de Colombia.
 - La proporción de AC invasivos (23,9%) y de AC in situ (2,9%) fue superior a la reportada en otros países.
 - Las edades de las pacientes al momento de la presentación de los AC in situ (Promedio: 44,7 años) y los AC invasivos (Promedio: 57,1 años) fueron superiores a las encontradas en otros países.
 - Los AC invasivos más comunes fueron “Mucinosos endocervicales” (52,9%), “Mucinosos intestinales” (17,6%), Endometrioides (11,8%), Seroso (5,9%) y no especificado (11,8%).
 - La mayoría de AC (invasivos e in situ) ingresaron con un diagnóstico previo de “LEI de alto grado” superando a las lesiones de tipo glandular (“AGUS” y “AC invasivo”).

- La mayoría de los diagnósticos se realizaron en muestras de biopsias/curetajes endocervicales (74%).

4.1.3 Adenocarcinomas de cérvix: evaluación de su reproducibilidad diagnóstica

- Se evaluó la reproducibilidad diagnóstica de la clasificación de los AC de la OMS y de una categorización basada en el pronóstico, con todos los casos diagnosticados entre 2005 y 2010 y algunos casos posteriores en un laboratorio de patología de Bogotá (Colombia).
- Las categorías de la OMS más frecuentemente diagnosticadas fueron el AC in situ (40%) seguido de los AC endocervicales (24%) y de los AC endometrioides (13%).
- Excluyendo del análisis las categorías sin casos, la reproducibilidad interobservador global fue “Razonable” y la intraobservador global fue “Moderada”, similar a lo encontrado por Alfsen y col. cuando se realiza el mismo tipo de análisis.
- La categorización según el pronóstico tuvo una reproducibilidad interobservador global “Sustancial” y una reproducibilidad intraobservador global “Casi perfecta”, superando los resultados obtenidos con la clasificación de la OMS.
- Los criterios histopatológicos recomendados por la OMS son insuficientes y no tienen información útil sobre técnicas auxiliares de histoquímica o inmunohistoquímica que permita diferenciar algunos casos específicos.
- Mientras no existan marcadores confiables que permitan predecir el comportamiento biológico de los AC, el uso de una categorización histopatológica basada en el pronóstico puede ser de gran utilidad.
- Son necesarios nuevos estudios que incluyan un mayor número de casos y un seguimiento a largo plazo de las pacientes para confirmar estos resultados y corroborar la utilidad de esta propuesta de categorización.

4.2 Recomendaciones

- Realizar estudios en otros centros de patología de Colombia para poder confirmar la importancia que tienen los AC de cérvix en nuestra población.
- Promover la realización de legrados endocervicales en las pacientes con factores de riesgo para desarrollar AC de cérvix y en aquellas en quienes la citología reporta un LEI de alto grado y la coloscopia es negativa.
- Como en la mayoría de los casos los criterios histopatológicos de la clasificación de la OMS son suficientes para el diagnóstico, se recomienda el uso de la inmunohistoquímica para documentación.
- En la pequeña proporción de casos en los que el diagnóstico es difícil con base en los criterios histopatológicos de la clasificación de la OMS, se recomienda el uso de la inmunohistoquímica para definir el diagnóstico.
- Realizar estudios sobre marcadores de inmunohistoquímica y/o pruebas moleculares que permitan conocer mejor la patogénesis de estos tumores, ayuden a diferenciar los subtipos histológicos y sirvan para predecir su comportamiento biológico.
- Hacer nuevos estudios para validar la utilidad de la categorización de los AC de cérvix basada en su pronóstico.
- Realizar estudios para proponer unos criterios diagnósticos más específicos y reproducibles que permitan diferenciar los AC de cérvix.

Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
2. World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines: Key points for policy-makers and health professionals. Geneva: WHO; 2008.
3. Lewis M. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2004.
4. Instituto Nacional de Salud (INC). Recomendaciones para la tamización de neoplasias de cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. Bogotá: INC; 2007.
5. Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Incidencia de cáncer en el sexo femenino 2001-2005 y mortalidad por cáncer en el sexo femenino 2004-2008. Cali: Registro Poblacional de Cáncer de Cali; 2009.
6. Rohan TE. The Epidemiology of Adenocarcinoma of the Cervix. En: Shah KV, Rohan TE, editores. *Cervical cancer: from etiology to prevention*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2004. p. 217-34.
7. Krishnamurthy S, Yecole BB, Jussawalla DJ. Uterine cervical adenocarcinomas and squamous carcinomas in Bombay: 1965-1990. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997 Dec;23(6):521-7.

8. Martins E, Curado MP, Freitas NM, de Oliveira JC, Freitas R, Jr. Increase in cervical adenocarcinoma rate in Goiania, GO, Brasil. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 May;19(4):694-8.
9. Chirenje ZM, Rusakaniko S, Akino V, Mlingo M. A review of cervical cancer patients presenting in Harare and Parirenyatwa Hospitals in 1998. *Cent Afr J Med*. 2000 Oct;46(10):264-7.
10. Badar F, Anwar N, Meerza F, Sultan F. Cervical carcinoma in a Muslim community. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007 Jan-Mar;8(1):24-6.
11. Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer*. 2008 Jan 15;122(2):428-32.
12. Monchy D, Lieng CR, Kruey LS, Kahler K, Eav S. [Diagnosis and treatment of invasive cervical cancer in Cambodia (apropos of 35 cases)]. *Bull Soc Pathol Exot*. 2005 Sep;98(3):183-6.
13. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer*. 1998 Feb 9;75(4):536-45.
14. Hemminki K, Li X, Vaittinen P. Time trends in the incidence of cervical and other genital squamous cell carcinomas and adenocarcinomas in Sweden, 1958-1996. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Feb 10;101(1):64-9.
15. Movva S, Noone AM, Banerjee M, Patel DA, Schwartz K, Yee CL, et al. Racial differences in cervical cancer survival in the Detroit metropolitan area. *Cancer*. 2008 Mar 15;112(6):1264-71.

16. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV, Jr., Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer*. 2004 Mar 1;100(5):1035-44.
17. Hemminki K, Li X, Mutanen P. Age-incidence relationships and time trends in cervical cancer in Sweden. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(4):323-8.
18. 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 Aug;78(2):97-105.
19. 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 Oct;75(1):55-61.
20. Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Incidence and survival rate of women with cervical cancer in the Greater Amsterdam area. *Br J Cancer*. 2003 Sep 1;89(5):834-9.
21. Bergstrom R, Sparen P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer*. 1999 Sep;81(1):159-66.
22. Liu S, Semenciw R, Probert A, Mao Y. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality. *Int J Gynecol Cancer*. 2001 Jan-Feb;11(1):24-31.
23. Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 7;100(9):622-9.
24. Watson M, Saraiya M, Benard V, Coughlin SS, Flowers L, Cokkinides V, et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10 Suppl):2855-64.

25. Howlett RI, Marrett LD, Innes MK, Rosen BP, McLachlin CM. Decreasing incidence of cervical adenocarcinoma in Ontario: is this related to improved endocervical Pap test sampling? *Int J Cancer*. 2007 Jan 15;120(2):362-7.
26. Visioli CB, Zappa M, Ciatto S, Iossa A, Crocetti E. Increasing trends of cervical adenocarcinoma incidence in Central Italy despite Extensive Screening Programme, 1985-2000. *Cancer Detect Prev*. 2004;28(6):461-4.
27. Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer*. 2005 Mar 1;113(6):1005-9.
28. Gari A, Lotocki R, Krepart G, Popowich S, Demers A. Cervical cancer in the province of Manitoba: a 30-year experience. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008 Sep;30(9):788-95.
29. McDougall JA, Madeleine MM, Daling JR, Li CI. Racial and ethnic disparities in cervical cancer incidence rates in the United States, 1992-2003. *Cancer Causes Control*. 2007 Dec;18(10):1175-86.
30. Smrkolj S, Rakar S, Mozina A, Erzen M. Evaluation of causes of increased incidence of cervical cancer in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Dec 1;117(2):213-21.
31. Bates JH, Hofer BM, Parikh-Patel A. Cervical cancer incidence, mortality, and survival among Asian subgroups in California, 1990-2004. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10 Suppl):2955-63.
32. Miller BE, Flax SD, Arheart K, Photopoulos G. The presentation of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1993 Aug 15;72(4):1281-5.

33. Zheng T, Holford TR, Ma Z, Chen Y, Liu W, Ward BA, et al. The continuing increase in adenocarcinoma of the uterine cervix: a birth cohort phenomenon. *Int J Epidemiol*. 1996 Apr;25(2):252-8.
34. Liu S, Semenciw R, Mao Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. *CMAJ*. 2001 Apr 17;164(8):1151-2.
35. Sasieni P, Adams J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet*. 2001 May 12;357(9267):1490-3.
36. Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakej MP, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Sep;14(9):2191-9.
37. Stockton D, Cooper P, Lonsdale RN. Changing incidence of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix in East Anglia. *J Med Screen*. 1997;4(1):40-3.
38. Bjorge T, Thoresen SO, Skare GB. Incidence, survival and mortality in cervical cancer in Norway, 1956-1990. *Eur J Cancer*. 1993;29A(16):2291-7.
39. Mathew A, George PS. Trends in incidence and mortality rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix--worldwide. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009 Oct-Dec;10(4):645-50.
40. Chan PG, Sung HY, Sawaya GF. Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old. *Obstet Gynecol*. 2003 Oct;102(4):765-73.
41. van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, de Hullu JA, van Ham MA, van Dijck JA, Siebers AG, et al. Significant decrease of adenocarcinoma in situ not reflected in cervical adenocarcinoma incidence in the Netherlands 1989-2003. *Br J Cancer*. 2008 Jan 15;98(1):165-7.

42. Schiffman MH, Brinton LA, Devesa SS, et al. Cervical Cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editor. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 1090-1116.
43. Gustafsson L, Ponten J, Bergstrom R, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer*. 1997 Apr 10;71(2):159-
44. Quint KD, de Koning MN, Geraets DT, Quint WG, Pirog EC. Comprehensive analysis of Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis in in-situ and invasive cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 2009 Sep;114(3):390-4.
45. Brebi MP, Ili GC, Lopez MJ, Garcia MP, Melo AA, Montenegro HS, et al. [Detection and genotyping of human papillomavirus in biopsies of uterine cervical adenocarcinoma]. *Rev Med Chil*. 2009 Mar;137(3):377-82.
46. Ogura K, Ishi K, Matsumoto T, Kina K, Nojima M, Suda K. Human papillomavirus localization in cervical adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma using in situ polymerase chain reaction: review of the literature of human papillomavirus detection in these carcinomas. *Pathol Int*. 2006 Jun;56(6):301-8.
47. Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer*. 2008 Jan 15;122(2):428-32.
48. Hadzisejdic I, Simat M, Bosak A, Krasevic M, Grahovac B. Prevalence of human papillomavirus genotypes in cervical cancer and precursor lesions. *Coll Antropol*. 2006 Dec;30(4):879-83.

49. Chen W, Zhang X, Molijn A, Jenkins D, Shi JF, Quint W, et al. Human papillomavirus type-distribution in cervical cancer in China: the importance of HPV 16 and 18. *Cancer Causes Control*. 2009 Nov;20(9):1705-13.
50. Moreira MA, Longato-Filho A, Taromaru E, Queiroz G, Jube LF, Pinto SA, et al. Investigation of human papillomavirus by hybrid capture II in cervical carcinomas including 113 adenocarcinomas and related lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Mar-Apr;16(2):586-90.
51. Hadzisejdic I, Krasevic M, Haller H, Grahovac B. Distribution of human papillomavirus types in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *Coll Antropol*. 2007 Apr;31 Suppl 2:97-102.
52. An HJ, Kim KR, Kim IS, Kim DW, Park MH, Park IA, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in various histological subtypes of cervical adenocarcinoma: a population-based study. *Mod Pathol*. 2005 Apr;18(4):528-34.
53. Pirog EC, Kleter B, Olgac S, Bobkiewicz P, Lindeman J, Quint WG, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *Am J Pathol*. 2000 Oct;157(4):1055-62.
54. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007 Feb 15;120(4):885-91.
55. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Mar 1;98(5):303-15.

56. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2004 May 4;90(9):1787-91.
57. Lacey JV, Jr., Swanson CA, Brinton LA, Altekruze SF, Barnes WA, Gravitt PE, et al. Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer*. 2003 Aug 15;98(4):814-21.
58. Lacey JV, Jr., Frisch M, Brinton LA, Abbas FM, Barnes WA, Gravitt PE, et al. Associations between smoking and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix (United States). *Cancer Causes Control*. 2001 Feb;12(2):153-61.
59. Zelmanowicz Ade M, Schiffman M, Herrero R, Goldstein AM, Sherman ME, Burk RD, et al. Family history as a co-factor for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: results from two studies conducted in Costa Rica and the United States. *Int J Cancer*. 2005 Sep 10;116(4):599-605.
60. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer*. 2009 Aug 1;125(3):525-9.
61. Howlett RI, Marrett LD, Innes MK, Rosen BP, McLachlin CM. Decreasing incidence of cervical adenocarcinoma in Ontario: is this related to improved endocervical Pap test sampling? *Int J Cancer*. 2007 Jan 15;120(2):362-7.
62. Mitchell H, Hocking J, Saville M. Improvement in protection against adenocarcinoma of the cervix resulting from participation in cervical screening. *Cancer*. 2003 Dec 25;99(6):336-41.
63. Bergstrom R, Sparen P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer*. 1999 Sep;81(1):159-66.

64. Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2008 May 7;100(9):622-9.
65. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol.* 2006 Mar;107(3):701-8.
66. Alazzam M, Patterson A, Shafi M. Histologic and colposcopic correlation of cervical cytology showing "? glandular neoplasia". *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Sep 23.
67. Erzen M, Mozina A, Bertole J, Syrjanen K. Factors predicting disease outcome in early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Mar 10;101(2):185-91.
68. Leminen A, Paavonen J, Forss M, Wahlstrom T, Vesterinen E. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer.* 1990 Jan 1;65(1):53-9.
69. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
70. Tiltman AJ. The pathology of cervical tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005 Aug;19(4):485-500.
71. Blaustein AU, Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th ed. New York: Springer; 2002.
72. Park KJ, Soslow RA. Current concepts in cervical pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 May;133(5):729-38.
73. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 May;105(2):103-4.

74. Alfsen GC, Reed W, Abeler VM. Reproducibility of classification in non-squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2003 Aug;90(2):282-9.
75. Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology*. 2002 Sep;41(3):185-207.
76. McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. *Pathology*. 2007 Feb;39(1):97-111.
77. Ioffe OB, Sagae S, Moritani S, Dahmouh L, Chen TT, Silverberg SG. Proposal of a new scoring scheme for the diagnosis of noninvasive endocervical glandular lesions. *Am J Surg Pathol*. 2003 Apr;27(4):452-60.
78. Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, Romano F, Haitel A, Mian C. p16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol*. 2003 Feb;27(2):187-93.
79. Cina SJ, Richardson MS, Austin RM, Kurman RJ. Immunohistochemical staining for Ki-67 antigen, carcinoembryonic antigen, and p53 in the differential diagnosis of glandular lesions of the cervix. *Mod Pathol*. 1997 Mar;10(3):176-80.
80. El-Ghobashy AA, Shaaban AM, Herod J, Innes J, Prime W, Herrington CS. Overexpression of cyclins A and B as markers of neoplastic glandular lesions of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2004 Feb;92(2):628-34.
81. McCluggage WG. Immunohistochemical and functional biomarkers of value in female genital tract lesions. *Int J Gynecol Pathol*. 2006 Apr;25(2):101-20.

82. McCluggage WG, Shah R, Connolly LE, McBride HA. Intestinal-type cervical adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma exhibit a partial enteric immunophenotype with consistent expression of CDX2. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Jan;27(1):92-100.
83. McCluggage WG. A critical appraisal of the value of immunohistochemistry in diagnosis of uterine neoplasms. *Adv Anat Pathol.* 2004 May;11(3):162-71.
84. McCluggage WG. Recent advances in immunohistochemistry in gynaecological pathology. *Histopathology.* 2002 Apr;40(4):309-26.
85. Marjoniemi VM. Immunohistochemistry in gynaecological pathology: a review. *Pathology.* 2004 Apr;36(2):109-19.
86. Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1996 Dec;63(3):304-11.
87. Kristensen GB, Holm R, Abeler VM, Trope CG. Evaluation of the prognostic significance of nm23/NDP kinase protein expression in cervical carcinoma: an immunohistochemical study. *Gynecol Oncol.* 1996 Jun;61(3):378-83.
88. Kilgore LC, Soong SJ, Gore H, Shingleton HM, Hatch KD, Partridge EE. Analysis of prognostic features in adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1988 Sep;31(1):137-53.
89. Fregnani JH, Soares FA, Novik PR, Lopes A, Latorre MR. Comparison of biological behavior between early-stage adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Feb;136(2):215-23.
90. Tong SY, Lee YS, Park JS, Namkoong SE. Human papillomavirus genotype as a prognostic factor in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Nov-Dec;17(6):1307-13.

91. Flores-Luna L, Salazar-Martinez E, Escudero-De los Rios P, Gonzalez-Lira G, Zamora-Munoz S, Lazcano-Ponce E. Prognostic factors related to cervical cancer survival in Mexican women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001 Oct;75(1):33-42.
92. Soisson AP, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Montana G, Creasman WT. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with stage IB and IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1990 Jun;37(3):390-5.
93. Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, Nadji M, Koechli OR, Averette HE. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer.* 1996 Oct 1;78(7):1438-46.
94. Anton-Culver H, Bloss JD, Bringman D, Lee-Feldstein A, DiSaia P, Manetta A. Comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a population-based epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 May;166(5):1507-14.
95. Pedersen D, Sogaard H, Overgaard J, Bentzen SM. Prognostic value of pretreatment factors in patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy alone. *Acta Oncol.* 1995;34(6):787-95.
96. Grisar D, Covens A, Chapman B, Shaw P, Colgan T, Murphy J, et al. Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma? *Cancer.* 2001 Dec 15;92(12):2999-3004.
97. Samlal RA, van der Velden J, Ten Kate FJ, Schilthuis MS, Hart AA, Lammes FB. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. *Cancer.* 1997 Oct 1;80(7):1234-40.
98. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inoue T, Nakamura S, Kuzuya K. A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2000 Nov;79(2):289-93.

99. Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol.* 1991 Jun;77(6):912-7.
100. Chen RJ, Lin YH, Chen CA, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY. Influence of histologic type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan. *Gynecol Oncol.* 1999 May;73(2):184-90.
101. Irie T, Kigawa J, Minagawa Y, Itamochi H, Sato S, Akeshima R, et al. Prognosis and clinicopathological characteristics of Ib-IIb adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2000 Aug;26(5):464-7.
102. Tinga DJ, Bouma J, Aalders JG. Patients with squamous cell versus adeno(squamous) carcinoma of the cervix, what factors determine the prognosis? *Int J Gynecol Cancer.* 1992 Mar;2(2):83-91.
103. Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Saito T, Matsuyama T, Akazawa K, et al. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer.* 1992 Jan 1;69(1):181-6.
104. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1995 Oct;59(1):38-44.
105. Nola M, Tomicic I, Dotlic S, Morovic A, Petroveckii M, Jukic S. Adenocarcinoma of uterine cervix -- prognostic significance of clinicopathologic parameters. *Croat Med J.* 2005 Jun;46(3):397-403.
106. Korhonen MO. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and prognostic significance of histology. *Cancer.* 1984 Apr 15;53(8):1760-3.

107. Chargui R, Damak T, Khomsi F, Ben Hassouna J, Chaieb W, Hechiche M, et al. Prognostic factors and clinicopathologic characteristics of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Jan;194(1):43-8.
108. Chen RJ, Chang DY, Yen ML, Lee EF, Huang SC, Chow SN, et al. Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 1998 May;69(2):157-64.
109. Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2196-202.
110. Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Pettersen EO, Abeler VM. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer*. 2001 Nov 1;92(9):2471-83.
111. Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P, Helmerhorst TJ. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2004 Jan;92(1):262-7.
112. Magtibay PM, Perrone JF, Stanhope CR, Katzmann JA, Keeney GL, Li H. Flow cytometric DNA analysis of early stage adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1999 Nov;75(2):242-7.
113. Kasamatsu T, Onda T, Sasajima Y, Kato T, Ikeda S, Ishikawa M, et al. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2009 Dec;115(3):488-92.
114. Leveque J, Laurent JF, Burtin F, Foucher F, Goyat F, Grall JY, et al. Prognostic factors of the uterine cervix adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Oct;80(2):209-14.

115. Costa MJ, McIlroy KR, Treford J. Cervical carcinoma with glandular differentiation: histological evaluation predicts disease recurrence in clinical stage I or II patients. *Hum Pathol.* 1995 Aug;26(8):829-37.
116. Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer.* 1990 Jun 1;65(11):2507-14.
117. Lea JS, Sheets EE, Wenham RM, Duska LR, Coleman RL, Miller DS, et al. Stage IIB-IVB cervical adenocarcinoma: prognostic factors and survival. *Gynecol Oncol.* 2002 Jan;84(1):115-9.
118. Ngan HY, Cheung AN, Lauder IJ, Cheng DK, Wong LC, Ma HK. Tumour markers and their prognostic value in adenocarcinoma of the cervix. *Tumour Biol.* 1998;19(6):439-44.
119. Izadi-Mood N, Khaniki M, Irvanloo G, Ahmadi SA, Hayeri H, Meysamie A. Determining the inter- and intraobserver reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia subgroups and well-differentiated endometrioid carcinoma in endometrial curettage specimens. *Arch Iran Med.* 2009 Jul;12(4):377-82.
120. Singh RV, Agashe SR, Gosavi AV, Sulhyan KR. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma among general pathologists. *Indian J Cancer.* 2011 Oct-Dec;48(4):488-95.