

Tratamiento de las lesiones intraepiteliales glandulares endocervicales

Lorenzo Balagueró
Jordi Ponce
Enric Condom
Marta Padiu

La aplicación de programas de detección precoz del cáncer cérvico-uterino y el uso creciente de procedimientos de estudio histológico amplio, especialmente la biopsia con asa diatérmica, han propiciado la identificación, cada vez más frecuente en mujeres jóvenes, de lesiones glandulares con diferentes grados de atipia. A pesar de la introducción, todavía limitada, de técnicas moleculares como métodos complementarios de investigación en las neoplasias intraepiteliales de estirpe glandular, se dispone de muy poca información acerca del significado biológico y evolución natural de estos procesos. Es posible que, a semejanza de lo que ocurre con el modelo escamoso cervical, representen una parte del espectro de lesiones que van desde la hiperplasia simple del epitelio columnar al adenocarcinoma invasor.

En el presente trabajo nos referiremos fundamentalmente a la neoplasia intraepitelial glandular de endocérvix y a su posible relación con el adenocarcinoma.

El adenocarcinoma es la segunda forma, en orden de frecuencia, de neoplasia de localización cervical. Aunque las características epidemiológicas del adenocarcinoma son poco conocidas, en el curso de las dos últimas décadas se ha constatado un aumento significativo en su incidencia, que ha pasado de un 5% a más de un 20%¹.

El adenocarcinoma *in situ* (ACIS), cuya incidencia también se ha visto incrementada en los últimos años, es de observación ocasional, estimándose que su diagnóstico se realiza en una proporción aproximadamente diez veces inferior al del adenocarcinoma invasor. En consecuencia, son escasas las informaciones relativas a

su historia natural y comportamiento biológico. El número total de casos registrados en la literatura, la mayor parte de veces en forma de series cortas, probablemente no superen en la actualidad los 350.

El ACIS es, en efecto, una forma tumoral de observación relativamente poco común, ya que representa alrededor del 2% de los carcinomas *in situ* del cuello. La asociación a lesión escamosa intraepitelial de alto grado (CIN III) se observa en aproximadamente un 50% de los casos. En algunos trabajos, se ha descrito la aparición de focos de lesión escamosa intraepitelial de alto grado, en piezas de conización realizadas tras la aparición de anomalías en el seguimiento de pacientes con antecedente de ACIS y cono previo con márgenes libres, sin que en estas pacientes existiera previamente una asociación con la lesión escamosa².

El hallazgo inusual de esas lesiones obedece, en parte, a las dificultades diagnósticas, debido a que los focos tumorales no son a menudo visibles, por estar situados en tramos más o menos altos del conducto endocervical. Por otra parte, aunque no es rara la afectación del ectocérvix, las lesiones pueden no ser visibles, a causa de su ubicación profunda, en la base de los pliegues, o por debajo del epitelio metaplásico, razón por la cual sólo resultan reconocibles por citología en un 60% de los casos. A ello hay que añadir el hecho de no presentar un patrón colposcópico específico, circunstancia que contribuye a su dificultad diagnóstica.

Por otra parte, el estudio citológico o el legrado endocervical resultan inefectivos, desde el punto de vista del diagnóstico precoz de esas lesiones,

Correspondencia:
Lorenzo Balagueró
Hospital de Bellvitge
Servicio de Ginecología
y Obstetricia
Feixa Llarga s/n
L'Hospitalet del Llobregat
08907 Barcelona

en más de la mitad de los casos, que corresponden a hallazgos fortuitos en el estudio de piezas de conización o histerectomía.

Aunque el ACIS del cérvix fue descrito, como entidad independiente, hace más de 40 años, sólo en época mucho más reciente ha sido objeto de estudio y atención por parte de clínicos y patólogos. El ACIS fue identificado, como lesión precursora, por Friedell y McKay en 1953, sobre la base de dos observaciones personales.

El ACIS se considera un precursor del carcinoma endocervical si bien, a diferencia de lo que ocurre con las formas escamosas, el espectro de lesiones glandulares que preceden a la invasión no ha sido todavía suficientemente documentado. El hecho de que la edad media de aparición preceda en unos 6 a 10 años al adenocarcinoma invasor sugiere, sin embargo, la existencia de una relación de continuidad entre ambas formas neoplásicas^{3,4}. En los casos de ACIS asociado con adenocarcinoma invasor, la edad de las pacientes precede en 4-5 años respecto a las pacientes que presentan únicamente adenocarcinoma invasor⁵.

Los argumentos aducidos para postular el carácter precursor del ACIS son:

- El hallazgo de áreas de adenocarcinoma invasor junto al ACIS.
- La semejanza histológica entre ambas formas tumorales, excepto la presencia de invasión. La imagen citológica del ACIS coincide con la propia del adenocarcinoma.
- Como se ha comentado ya, la edad media de presentación del ACIS es entre 6 y 10 años inferior a la que se tiene como propia del adenocarcinoma invasor.

Se han descrito ejemplos de progresión de adenocarcinoma in situ a invasivo. El período de latencia oscila entre los 3 y 7 años, pero existen casos en los que se ha señalado, de forma bien documentada, un tiempo sensiblemente mayor.

El hecho de que aproximadamente un 50% de casos de ACIS se hallen asociados a lesiones homónimas de naturaleza escamosa, plantea la posibilidad de que ambas formas tumorales respondan a una etiología y a un proceso histoge-

nético común, a partir de las células de reserva. Algunos estudios sugieren la implicación del virus del papiloma humano (HPV), particularmente el subtipo 18, tanto en la morfogénesis del ACIS como de la lesión intraepitelial de alto grado^{6,7}.

Existen dos variedades morfológicas de ACIS. La más común pertenece al tipo endometriode, con patrón glandular característico. La segunda forma muestra un aspecto típicamente endocervical, mucosecretor, que en ocasiones remeda el perfil coloideo del epitelio intestinal^{3,8}. Una tercera variante, extraordinariamente rara, de la que nosotros contamos con una observación, es el adenocarcinoma papilar villoglandular, descrito por Youg y Scully⁹.

Gloor y Hürlimann¹⁰ han propuesto la designación genérica de neoplasia glandular intraepitelial cervical (NGIC), para los diferentes tipos de ACIS, y la división en tres grados de diferenciación, en analogía con los criterios aplicados por Richart en la clasificación de las lesiones escamosas.

La hiperplasia endocervical microglandular se ha relacionado con el uso prolongado de contraceptivos, orales y el embarazo¹¹. En ese sentido, se ha postulado que los cambios prominentes de proliferación glandular endocervical obedecen a un estímulo hormonal. Fue precisamente en la década de los 60, coincidiendo con el uso de contraceptivos de alto contenido hormonal, cuando fueron descritos por primera vez los cambios de hiperplasia atípica a nivel del endocérvix. Su diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma se basa en la ausencia de actividad mitótica, la moderación de los cambios estructurales nucleares y, por supuesto, la falta de invasión del estroma. A diferencia de la hiperplasia endometrial, en la que las imágenes back-to-back glandular suelen observarse en las formas más severas, en la hiperplasia endocervical la falta de estroma conjuntivo entre la pared de las glándulas no es significativa en ausencia de características celulares malignas.

Desde el punto de vista histológico, el ACIS se caracteriza por presentar una arquitectura global de las glándulas endocervicales generalmente bien conservada. El perfil de las células, consideradas aisladamente, muestra un aumento de la relación núcleo-citoplasma. hiper cromasia

nuclear con nucléolos prominentes y actividad mitótica incrementada. A diferencia de lo que ocurre en el adenocarcinoma invasor, los cambios epiteliales quedan limitados a las glándulas. La rotura de la membrana basal, que es un criterio común de evaluación de la microinvasión en las neoplasias de células escamosas, no sirve, en cambio, para diferenciar el ACIS del adenocarcinoma, toda vez que la membrana basal se halla presente incluso en los focos de franca invasión. Por este mismo motivo, existen dificultades obvias en el reconocimiento histológico de la microinvasión, en el contexto de las lesiones glandulares, y los criterios morfológicos sobre los que debe basarse ese diagnóstico no han sido todavía claramente definidos.

El diagnóstico de ACIS, de acuerdo con los cambios arquitectónicos de las glándulas (irregularidad, patrón cribiforme) y de las características citológicas anteriormente descritas, sólo debe formularse a partir de piezas de conización. En general, las muestras procedentes de pequeñas biopsias en sacabocados o del legrado endocervical no ofrecen suficiente garantía para una formulación diagnóstica concluyente. Con el legrado endocervical se obtiene solamente la porción más superficial de las criptas y por tanto pueden pasar inadvertidos focos neoplásicos de localización profunda. En todo caso, es imprescindible imprimir a la legra movimientos firmes para desprender el epitelio de su base de unión al estroma conectivo denso, propio de esa región anatómica.

En lo que respecta a la distribución de la neoplasia glandular intraepitelial, debe señalarse que, al menos en un plano teórico, los cambios histológicos definitorios de dicha lesión pueden afectar sólo una parte o la totalidad del campo glandular del cérvix. Sin embargo, la mayoría de observaciones de ACIS se han hecho en zonas adyacentes a la unión escamocilíndrica, ya sea en el epitelio superficial o en el de las formaciones glandulares próximas. Son raros los casos en los que se señala, como fenómeno único y aislado, la afectación de las criptas profundas. Sin embargo, su aparente rareza puede obedecer únicamente a dificultades de identificación, toda vez que, salvo hallazgos fortuitos, dichas formas tumorales sólo se hacen expresivas cuando tiene lugar la invasión.

Como se ha comentado ya, el ACIS puede involucrar a veces, en su desarrollo, varios campos glandulares, no necesariamente relacionados entre sí. El problema de la distribución espacial, en superficie y profundidad, así como el multacentrismo de las lesiones, ha sido abordado en varios estudios topográficos. La mayoría de autores que se han ocupado del tema coinciden en señalar que el lugar selectivo de aparición del ACIS es el campo glandular, dentro de la zona de transformación (ZT) o próxima a ella. Otra área de común afectación es la correspondiente a las criptas glandulares del tramo inferior del conducto endocervical.

Como es bien sabido, la ubicación de la unión escamocilíndrica y consecuentemente del campo glandular ectópico, en relación al orificio cervical externo, varía con la edad. Estos cambios morfodinámicos repercuten también en la topografía del ACIS, que suele ocupar tramos cada vez más altos del conducto cervical, a medida que progresa la involución postmenopáusica.

Los límites máximos encontrados en el estudio de Östör¹² son de 5 mm de penetración en profundidad, con compromiso de los pliegues glandulares y criptas (con una media de 2.6 mm) y de 30 x 25 mm de extensión en superficie (con una media de 7 x 12 mm). En casos extremos, puede hallarse afectada la totalidad del campo glandular^{13,14}. La frecuencia estimada de multifocalidad oscila entre un 12% y un 87%. Esos hechos deben tomarse en consideración al considerar la idoneidad de la pieza de conización que, en términos generales, deberá ser profunda y de configuración cilíndrica¹⁴.

El tratamiento del ACIS es controvertido. Clásicamente la histerectomía se ha venido considerando como el método terapéutico de elección. Sin embargo, existe actualmente una general tendencia a adoptar conductas más conservadoras, basadas en la conización, en pacientes que deseen preservar la fertilidad. En las series de Andersen y Arffmann¹³ y de Muntz¹⁵, ninguna de las pacientes tratadas mediante conización presentaron recidivas. Resultados igualmente favorables, con algún caso esporádico de reaparición del tumor, han sido referidos por otros autores^{12,14,16,17}, aunque el número de casos incluidos en los estudios y el tiempo de seguimiento son, en general, demasiado cortos para poder validar esa conducta.

En un estudio retrospectivo basado en 46 casos de ACIS tratados de forma conservadora¹⁸, llegan a la conclusión de que la conización con bisturí frío, supuesta la indemnidad de los márgenes, es una técnica adecuada en mujeres jóvenes deseosas de preservar la fertilidad. La escisión con asa diatérmica, en cambio, aunque de fácil realización, no ofrece garantías de seguridad al no facilitar la ablación de las criptas más profundas o próximas al orificio cervical interno. En relación a ello, Widrich¹⁸, advierten del riesgo que implica la utilización de dicho método ablativo en el tratamiento de las displasias glandulares y ACIS. Esta recomendación parece razonable, por cuanto sólo el bisturí convencional permite obtener una configuración cilíndrica del cono y modular selectivamente la sección en la profundidad y altura necesarias para conseguir, en cada caso, el máximo rendimiento clínico.

Aunque puedan estar indicadas otras técnicas menos invasivas, la histerectomía extrafascial ha sido postulada por muchos autores como método de tratamiento idóneo en mujeres sin deseos de descendencia. La extirpación del útero se justifica por el frecuente carácter multicéntrico del ACIS, posibilidad de extensión de las lesiones hacia zonas altas del conducto cervical y riesgo teórico de asociación a focos de carcinoma invasivo oculto.

Sin embargo, estudios topográficos recientes han puesto de manifiesto que el ACIS se desarrolla habitualmente en la inmediaciones de la ZT, involucrando en su crecimiento campos del epitelio glandular del endocérnix contiguos a la misma. De ahí que la conización pueda resultar efectiva y, consecuentemente, considerarse indicada como método de tratamiento definitivo en casos seleccionados.

La opción conservadora ha sido, no obstante, cuestionada por algunos autores, debido a la no infrecuente comprobación de focos residuales de ACIS en el estudio de piezas de histerectomía pacientes conizadas de forma aparentemente satisfactoria. Tanto en la serie de Poynor¹⁹, como en la de Im²⁰, se refiere un alto porcentaje de lesiones residuales (40 y 44%, respectivamente) en pacientes previamente conizadas con márgenes libres. Haciendo abstracción de esos

dos últimos estudios, el riesgo de lesión persistente en casos de ACIS aparentemente escindidos de forma completa por conización, es significativamente inferior situándose alrededor del 8% en la mayoría de series publicadas. De, Shin², esos datos, el tratamiento basado exclusivamente en la conización podría ser una alternativa aceptable, en pacientes jóvenes con deseos de conservar la fertilidad. La conducta conservadora requiere, sin embargo, el cumplimiento de una serie de condiciones:

- Conización inicial de tamaño adecuado con márgenes libres y verificación del resto del conducto endocervical, mediante microcolpohisteroscopia o legrado, sin evidencia de signos morfológicos de alerta.
- Posibilidad de seguimiento estricto, con utilización de procedimientos de estudio adecuados.
- Aceptación formal del riesgo de recidiva y de sus posibles consecuencias, lo cual deberá hacerse constar, de manera expresa, en el consentimiento informado.

En la serie de Poynor¹⁹, comprendiendo un total de 28 pacientes, hubo un 50% de afectación de márgenes en las piezas de conización. En la serie de Shin², recientemente publicada (2000), se incluyen 132 casos de ACIS, de los cuales 95 (72%) fueron tratados de forma conservadora. Dentro de este grupo 24 pacientes (25%), precisaron una o más reconizaciones para obtener márgenes libres. Teniendo en cuenta la naturaleza preinvasiva del ACIS, se considera que la permanencia de focos glandulares neoplásicos en áreas más o menos próximas a la línea de resección, puede predisponer, en pacientes tratadas con criterio conservador, a la aparición de un carcinoma invasivo.

En otro orden de ideas, llama la atención, en el citado estudio de Poynor, que nada menos que un 40% de pacientes conizadas con márgenes negativos, sometidas posteriormente a histerectomía, mostrarán lesiones de ACIS residual en la pieza quirúrgica, proporción muy superior a la referida en la literatura. La presencia de focos neoplásicos residuales, en casos de conización con lesión aparentemente extirpada in toto, responde probablemente a la distribución multicéntrica del ACIS.

El concepto de cono adecuado es, en la práctica, cuando menos ambiguo. De los estudios topográficos de Bertrand⁴, se deduce que el cono considerado óptimo, desde la perspectiva de los objetivos terapéuticos, debería tener una configuración cilíndrica, incluir la totalidad de la ZT y un tramo de conducto cervical de al menos 25 mm. La profundidad necesaria para comprender las formaciones glandulares y criptas más profundas es, como mínimo de 5 mm.

Aunque este es el criterio más comúnmente aceptado, existen datos recientes, basados en descripciones topográficas de la extensión lesional⁷, que sugieren la posibilidad de reducir las dimensiones del cono en pacientes jóvenes. En cualquier caso, los resultados de la serie de Widrich¹⁸, parecen indicar que la conización con bisturí frío ofrece mayores garantías de seguridad que la practicada con asa diatérmica.

En un estudio diseñado con el fin de evaluar comparativamente la eficacia de los diferentes tipos de conización⁵, demostraron que los conos obtenidos con bisturí frío eran de mayor volumen y más adecuados para el examen histológico que los procedentes de la escisión con asa diatérmica. Esas limitaciones, que podrían carecer de importancia en los casos de las lesiones escamosas, deben tenerse, sin embargo, en cuenta al considerarlas en el contexto de las neoplasias glandulares, en las que la altura del cono es esencial para garantizar el control efectivo de las pacientes que pretenden ser tratadas con criterio conservador²¹.

En el estudio publicado por Shin² se muestran unos excelentes resultados del tratamiento conservador en casos de ACIS, con márgenes libres en la pieza de conización. En este trabajo, solamente se observó un caso de recurrencia de ACIS, en una paciente que presentaba un cono previo con márgenes libres, realizándose una histerectomía como tratamiento de la recidiva. Por otro lado no se observó ningún caso de adenocarcinoma invasor. Sin embargo, una de las principales limitaciones de este estudio la constituye el escaso periodo de seguimiento (media de 30 meses).

En mujeres sin deseos de conservar la fertilidad, la histerectomía extrafascial constituye el trata-

miento de elección del ACIS, incluso en casos de conización informada como con márgenes libres²¹. Esta conducta se apoya en el criterio de que no menos un 8% de lesiones extirpadas aparentemente de manera completa por conización, se identifican ulteriormente en la pieza de histerectomía, en alguna ocasión junto a focos de carcinoma invasor oculto no detectados en el estudio histológico previo^{2,14,15,22}.

La histerectomía, que puede ser aconsejable por las razones ya aducidas en pacientes conizadas con indemnidad de los márgenes, es sin embargo obligada cuando estos aparecen afectados. Excepcionalmente y previa comprensión del método quirúrgico y de sus consecuencias, una reconización y estudio pormenorizado del resto del conducto podría ser una alternativa aceptable en pacientes en las que la preservación de la fertilidad se considera indicada. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que los intentos repetidos de conización conllevan un riesgo no despreciable de incompetencia cervical, hecho que debe tenerse en cuenta por sus posibles repercusiones sobre la fertilidad futura.

Bibliografía

1. Fu YS, Berek JS, Hilborne LH. Diagnostic problems of in situ and invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Applied Pathol* 1987;5: 47-52.
2. Shin Christine H, M.D John O, M.D Schorge, M.D. Kenneth Lee R, and M.D Sheets Ellen E. Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000;79:6-10.
3. Teshima ST, Shimosato Y, Kishi K, Kasamatsu T, Ohmi K, Uei Y. Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. Histopathologic analysis with consideration of histogenesis. *Cancer* 1985;56: 167-72.
4. Hopkins MP, Roberts JA, Schmidt RW. Cervical adenocarcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 1988; 71:842-4.
5. Díez Gómez E. Adenocarcinoma in situ del cuello uterino. *Ginedips* 1999;3:101-9.
6. Duggan MA, Benott JL, Mc Gregor SE, et al. The human papillomavirus status of 114

- endocervical adenocarcinoma cases by dot blot hybridization. *Hum Pathol* 1993;24:121-5.
7. Nicklin JL, Wright RO, Bell JR, Samaratunga H, Cox NC, Ward BO. A clinicopathological study of adenocarcinoma in situ of the cervix. The influence of cervical HPV infection and other factors and the role of conservative surgery. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1991;2: 179-83.
 8. Ayer B, Pacey F, Greenberg M, Bonsfield S. The cytologic diagnosis of adenocarcinoma in situ of the cervix and related lesions I. Adenocarcinoma in situ. *Acta Cytol* 1987;31:397-411.
 9. Young RH, Scully RE. Villoglandularpapillary adenocarcinoma of uterine cervix. *Cancer* 1989;63:1773-9.
 10. Gloor E, Hürlirnnann J. Cervical intraepithelial glandular neoplasia, adenocarcinoma in situ and glandular dysplasia. *Cancer* 1986;58:1272-80.
 11. Ursin G, Peters RK, Herderson BE, d'Ablaing O, Monroe RK, Pike MC. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 1994; 344:1390-3.
 12. Östör AG, Pagano R, Davoren RAM, Fortune DW, Chanen W, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1984;3: 179-90.
 13. Andersen E A, Arffmann E. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix, A clinico-pathologic study of 36 cases. *Gynecol Oncol* 1989;35:1-7.
 14. Bertrand M, Lickrish OM, Colgan TJ. The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ. Implications for treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:21-5.
 15. Muntz HG, Bell DA, Lage JM, Goff BA, Feldman S, Rice LW. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1992;80:935-9.
 16. Gloor E, Ruzicka J: Morphology of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. A study of 14 cases. *Cancer* 1982;49:294-302.
 17. Luesley DM, Jordan JA, Woodman CBJ, Watson N, Williams DR, Waddell C. A retrospective review of adenocarcinoma in situ and glandular atypia of the uterine cervix, *Br J Obstet Gynecol* 94:699-703.
 18. Widrich T, Kennedy AW, Myers TM, Hast WR, Wirth S. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. Management and outcome. *Gynecol Oncol* 1996;61:304-8.
 19. Poynor EA, Barakat RR, Hoskins WJ. Management and follow-up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995;57:158-64.
 20. Im DD, Duska LR, Rosenshein NB. Adequacy of conization margins in adenocarcinoma in situ of the cervix as apredicor of residual disease. *Gynecol Oncol* 1995;59:179-82.
 21. Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JI. Adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 1999;73: 248-353.