

Curso 2010/11
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/41
I.S.B.N.: 978-84-15287-74-2

MARTA ISABEL CORREA RANCEL

**Neoplasia intraepitelial (CIN) y carcinoma
de células escamosas de cervix uterino**

Directores

**LUCIO DÍAZ-FLORES FEO
JOSÉ CARLOS ALBERTO BETHENCOURT
RICARDO GUTIÉRREZ GARCÍA**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

*A mis padres,
Baroncio y Nely
y a mis abuelos, Papá Nando y Mami;
por enseñarme a luchar ante la adversidad*

PROLOGO

Me crié entre doctorandos.
Recuerdo aquellos años de mi infancia en los que, mis padres siempre estaban haciendo Tesis.

Mi madre con su tesina, que entonces era un "libro gordo", respetable; después vino su Tesis Doctoral, y al poco tiempo, su oposición.

Mi padre también con su Tesis y algunos trabajos que estaban "en proceso".

Esas circunstancias me hicieron rechazar la idea de estudiar Medicina. Yo decía: - " No quiero ser médico, porque después tendría que hacer la Tesis"

Me causaba pavor ver a mis padres siempre trabajando en torno a unos libros y unos papeles que, se escribían y rompían una y otra vez.

¡Cuánto me alegro de que hoy dispongamos de ordenadores! ¡Cuánto alivio!

Pasaron los años y fui comprendiendo que las tesis pueden ser una ocasión para consolidar unos conocimientos y encauzar la disciplina.

Aprendí de mis padres y de mis maestros que, entre otros muchos valores, la vida es trabajo y que no hacerlo significaría un empobrecimiento de nuestras posibilidades.

Y aquí estoy, protagonizando todo lo que rechacé.

Estudié Medicina, contra todo pronóstico, y he realizado mi Tesis Doctoral, perseguida durante un puñado de años.

Está claro nuestro refrán: **"Nunca digas de esta agua no beberé"**.

Las vivencias familiares terminan pesando sobre nosotros, y aunque nos parece que nunca seguiríamos el oficio familiar, al final, cuando oteas el horizonte buscando un camino, descubres que aquel oficio familiar no es tan mala solución.

Es la inercia, lo que nos lleva y frente a la cual, difícilmente podemos substraernos.

AGRADECIMIENTOS

Llevar a buen fin una Tesis es una tarea que necesita de la colaboración de personas que poseen conocimientos en distintas facetas del saber, a quienes somos deudores los doctorandos. Yo quiero mostrar mi agradecimiento, en primer lugar a mis directores de Tesis:

Al Profesor Dr. D. Lucio Díaz-Flores, maestro de maestros, por su ejemplo, siempre perseverante en el trabajo, siempre creativo, argumentando hipótesis frente al comportamiento de la célula en la reparación o en la patología, a la luz del, cada vez más intrincado mundo de la inmunohistoquímica.

Con frecuencia se amenizaban las veladas de trabajo con lecciones sobre arquitectura, filosofía y otros temas de la vida diaria.

Al Profesor Dr. D. José Carlos Alberto, maestro relevante en la Obstetricia y Ginecología y pionero en el campo de la esterilidad en nuestra región. Él me ha introducido en los nuevos caminos de la medicina reproductiva, una disciplina que crece vertiginosamente, apuntando hacia un impredecible futuro, pero, sin duda, lleno de posibilidades. Agradezco su apoyo en el empeño de conseguir esta meta.

Al Profesor y amigo Dr. D. Ricardo Gutiérrez García por su ejemplo de dina-

mismo profesional, capacidades quasi ubicuas, entregado a la labor docente e investigadora, y siempre dispuesto a renunciar a su tiempo cuando está en juego una disertación científica o un experimento inconcluso, maestro de la reprografía de calidad, que ha puesto sin dudarle a mi disposición.

Muchas gracias a todos, por esas horas empleadas en ayudarme a salvar los peldaños que ha requerido esta escalada.

A mis compañeros de la Unidad de Reproducción, Prof. Dra. Dña. Delia Báez, Prof. Dra. Araceli Fernández, Prof. Dra. Rubí Rodríguez, Dr. D. Vikesh Mahtani, Dra. Dña. Elena Sosa y Dra. Dña. Yaiza Suárez que me han aconsejado y apoyado incondicionalmente.

A todos los miembros del servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Canarias. A la Prof. Dra. Dña. Nieves Luisa González y al Prof. Dr. D. José Luis Trujillo que me han ayudado desinteresadamente. A los profesores Dr. D. José Luis García Miranda y Dr. D. Manuel Mas por el interés manifestado sobre mi trabajo y sus sugerencias.

A la Prof. Dra. Dña Hilda Varela, Prof. Dra. Dña. Ana Otero, Prof. Dr. D. Francisco Valladares, Prof. Dra. Dña. Candelaria García por la colaboración prestada desde sus respectivos puestos de trabajo.

A mis compañeras de trabajo, Rebeca, Raquel, Jonay, Carmen Nazareth, Loly, Sandra, Dulce, M^a Carmen ("la super"), Andrea, Angelita, Melis, M^a José, M^a Jesús, Nuria, Déborath, Tomás, M^a Carmen("la secre"), Cristi, Sara,

Pedro por su amistad y porque todos me han animado, especialmente en los malos momentos.

A Carmen M^a Gil Casanova por colaborar en la selección de las citologías más específicas. Al equipo de técnicos de Anatomía- Patológica: Rita ("in memoriam"), Montse, Ángeles, Lourdes, Carmen y Liván por su buena disposición para colaborar en el procesamiento y actualización de las muestras y por la acogida amable que siempre encontré en ellos.

A los amigos Enrique Granados, Pepe Verdejo, Yolando Segurado y Javier Velasco. Con su colaboración se llevó a cabo el análisis estadístico.

A Peter, por las tantas horas pasadas traduciendo del inglés artículos sobre células de Langerhans e inmunohistoquímica.

A Blanca, con cuya participación se hizo más soportable el esfuerzo cotidiano.

A Fernando Fernández de Burgos por su entusiasmo y efectividad colaborando en el manejo de las gráficas distorsionadas.

A mis tíos y primos que han manifestado su interés.

A Elena, la hermana incondicional, que estuvo siempre dispuesta a la renuncia personal colaborando en beneficio de mi causa.

A Fernando Díaz Lluna, porque estuvo siempre a mi lado ofreciéndome su apoyo,

ayuda y comprensión. Me suministró continuo estímulo despertando mi interés en momentos de desánimo.

A mi padre que ha seguido los pasos de esta Tesis desde sus comienzos, un puñado de años compartiendo conmigo incontables horas de trabajo animándome en los momentos de debilidad.

Seguramente me quedan por citar personas a las que tengo que estar muy agradecida, en cuyo caso les pido perdón por mi lapsus.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Consideraciones generales	1
1.2 Histología normal del cérvix uterino	1
1.2.1 El epitelio del exocérnix	2
1.2.2 El epitelio del endocérnix	4
1.2.3 El epitelio de la zona de transformación	5
1.2.4 El estoma cervical	7
1.2.5 El cérvix durante el embarazo	8
1.3 Patología tumoral del carcinoma de células escamosas de cérvix uterino	8
1.3.1 Concepto y clasificación conceptual, general e histórica de las neoplasias de células escamosas	8
1.3.1.1 Neoplasia escamosa intraepitelial cervical	8
1.3.1.2 Carcinoma epidermoide “in situ”	10
1.3.1.3 Lesiones escamosas microinvasivas cervicales	11
1.3.1.4 Carcinoma invasivo de cérvix uterino	11
1.3.2 Epidemiología, factores de riesgo y patogenia	11
1.3.2.1 Edad	11
1.3.2.2 Incidencia según los países	12
1.3.2.3 Factores de riesgo	12
1.3.2.4 Virus del papiloma humano (HPV)	17
1.3.2.4.1 Genotipo y riesgo oncogénico	26
1.3.2.4.2 Expresión clínica	26
1.3.2.4.3 Datos epidemiológicos de las enfermedades por HPV	29
1.3.2.4.4 Oncogénesis	35
1.3.2.4.5 Cofactores en la oncogénesis por HPV	35
1.3.2.4.6 Vacunas contra el HPV	36
1.3.3 Detección y características morfológicas e inmunohistoquímicas de las neoplasias intraepiteliales escamosas del cérvix uterino	40
1.3.3.1 Neoplasia intraepitelial	42
1.3.3.2 Carcinoma microinvasor e invasor de células escamosas o epidermoide cervical	44

1.4 Especial referencia a células epiteliales y no epiteliales imbricadas en la neoplasia de células escamosas de cérvix uterino	52
1.4.1 Células madre del adulto y amplificadoras en el cérvix uterino	52
1.4.1.1 Tipos de células madre	53
1.4.1.2 Consideraciones generales sobre células madre	54
1.4.1.3 Ideas sobre cultivos de células madre	56
1.4.1.4 Transformación de células madre en células madre neoplásicas	58
1.4.1.5 Genes comunes con las células embrionarias	59
1.4.1.6 Control de la proliferación de células madre	61
1.4.1.7 Células madre en aparato genital	61
1.4.1.8 Células madre en el cérvix uterino	62
1.4.1.9 Implicación de células madre en la oncogénesis Cervical	64
1.4.2 Células de origen hematopoyético	67
1.4.2.1 Macrófagos cervicales	67
1.4.2.2 Células de Langerhans	69
1.4.2.3 Linfocitos cervicales	87
1.4.2.4 Eosinófilos cervicales	88
1.4.2.5 Mastocitos cervicales	88
1.4.3 Melanocitos cervicales	89
1.5 Planteamiento y objetivos	90
2. MATERIAL Y MÉTODOS	91
2.1 Muestra de estudio	91
2.2 Muestras citológicas, biópsicas y piezas quirúrgicas	91
2.2.1 Obtención de las muestras citológicas	91
2.2.2 Obtención de las muestras biópsicas	93
2.2.3 Obtención de las piezas quirúrgicas	95
2.2.3.1 Histerectomía radical	95
2.2.3.2 Linfadenectomía pélvica	95
2.3 Procesamiento de las muestras	97
2.3.1 Citología	97
2.3.2 Procesamiento de las muestras biópsicas	97
2.3.3 Procesamiento de las muestras quirúrgicas	98
2.4 Métodos citológicos e histológicos	98
2.4.1 Técnicas citológicas rutinarias	98
2.4.2 Técnicas histológicas rutinarias para microscopia óptica	99

2.4.3 Técnicas histológicas para microscopia electrónica	99
2.4.4 Técnicas inmunohistoquímicas	99
2.5 Protocolo básico y asociado de las muestras microscópicas	101
2.6 Procedimientos analíticos	101
2.6.1 Método estadístico	101
3. RESULTADOS	103
3.1 Epidemiología	103
3.1.1 Distribución de los diagnósticos. Incidencia de las distintas Lesiones	103
3.1.2 Distribución según los años de recogida de la muestra	105
3.1.3 Distribución según edad de las pacientes	107
3.1.4 Distribución según municipios	111
3.1.5 Incidencia según el área de referencia	115
3.2 Factores de riesgo	117
3.2.1 HPV	117
3.2.1.1 Prevalencia en las distintas lesiones y serotipos	117
3.2.1.2 HPV en otras lesiones pre/neoplásicas	122
3.2.2 Enfermedades de transmisión sexual	123
3.2.3 Fumadoras	123
3.2.4 Inmunosupresión	123
3.2.5 Gestantes	125
3.2.6 Anticoncepción hormonal y otros métodos	125
3.2.7 Antecedentes obstétricos	125
3.3 Antecedentes personales	127
3.3.1 Antecedentes médico-quirúrgicos	127
3.3.2 Antecedentes oncológicos	128
3.4 Clínica	129
3.5 Diagnóstico	131
3.5.1 Citología	131
3.6 Estudio anatomopatológico	133
3.6.1 Cérvix uterino normal	133
3.6.1.1 Ectocérvix	133
3.6.1.1.1 Queratinocitos	133
3.6.1.1.2 Células de Langerhans	137
3.6.1.1.3 Células melánicas	139
3.6.1.1.4 Células madre	141

3.6.1.2 Endocérvix	142
3.6.1.2.1 Células madre	144
3.6.1.3 Estroma	145
3.6.1.4 Resumen de las características inmunohistoquímicas	148
3.6.1.5 Amiloide P	149
3.6.2 Cérvix uterino patológico	151
3.6.2.1 Cambios fenotípicos con diferenciación escamosa	151
3.6.2.1.1 Metaplasia	151
3.6.2.1.2 Hiperqueratosis	153
3.6.2.1.3 Paraqueratosis	155
3.6.2.2 Neoplasia intraepitelial cervical	157
3.6.2.2.1 Aspectos generales	157
3.6.2.2.2 Resultados según grado	158
3.6.2.3 Carcinoma “in situ”	171
3.6.2.3.1 Extensión glandular y transición con epitelio no displásico	175
3.6.2.3.2 Consideraciones de conjunto de la neoplasia Intraepitelial	177
3.6.2.4 Carcinoma escamoso microinvasor cervical	189
3.6.2.5 Carcinoma invasor	196
3.6.2.5.1 Tipos histológicos de carcinoma invasor	197
3.6.2.5.2 Características del estroma en el carcinoma infiltrante de células escamosas de cérvix uterino. Fenómenos inflamatorios, neovascularización (angiogénesis) y reparación	228
3.6.2.5.3 Vascularización	232
3.6.2.5.4 Fibronectina	239
3.6.2.5.5 Colágena IV	239
3.6.2.5.6 Invasión vascular	243
3.6.2.5.7 Vasos linfáticos	251
3.6.2.5.8 Invasión perineural	251
3.6.2.5.9 Extensión tumoral	253
3.7 Tratamientos realizados	254
3.8 Comportamiento tumoral	258
3.8.1 Recidivas	258
3.8.2 Extensión! Propagación	258
3.8.3 Complicaciones	266
3.8.4 Evolución	267

4. DISCUSIÓN	269
4.1 Epidemiología	269
4.1.1 Distribución de los diagnósticos. Incidencia de las distintas lesiones	269
4.1.1.1 Pacientes con uno o varios diagnósticos	269
4.1.1.2 Particularidades de la muestra	269
4.1.1.3 Estudio comparativo de los resultados en distribución de los diagnósticos en la muestra respecto a la obtenida por otros autores	269
4.1.1.4 Distorsión hospitalaria	270
4.1.2 Distribución según los años de recogida de la muestra	271
4.1.3 Distribución según edad de las pacientes	271
4.1.4 Distribución según municipios	277
4.1.5 Particular incidencia en el área de referencia	278
4.2 Factores de riesgo	281
4.2.1 HPV	281
4.2.1.1 Prevalencia de HPV y distribución según serotipos	281
4.2.1.2 Identificación de HPV	283
4.2.1.3 Otros factores	284
4.2.1.4 Lesiones no neoplásicas causadas por HPV. Condilomas	285
4.2.1.5 Carga viral	286
4.2.1.6 Antecedentes pre/neoplásicos provocados por HPV	286
4.2.2 Virus del herpes	287
4.2.3 Influencia del tabaco	288
4.2.3.1 Restricción del dato	288
4.2.3.2 Distribución de las pacientes fumadoras según Diagnóstico	289
4.2.4 Inmunosupresión	290
4.2.4.1 HIV	290
4.2.4.2 Enfermedades reumatológicas	291
4.2.4.3 Trasplante renal	291
4.2.4.4 Tratamiento por otros tumores	292
4.2.5 Gestantes	292
4.2.6 Anticoncepción hormonal (ACH)	295
4.2.7 Antecedentes obstétricos. Multiparidad	298
4.3 Antecedentes personales	298
4.3.1 Diabetes e HTA	298
4.3.2 Antecedentes oncológicos	300

4.4 Clínica	300
4.5 Diagnóstico	301
4.5.1 Citología	301
4.5.1.1 Correlación de citología con biopsia	302
4.6 Hallazgos anatomopatológicos	306
4.6.1 CIN y carcinoma “in situ”	306
4.6.1.1 Afectación de márgenes	307
4.6.1.2 Afectación de glándulas	308
4.6.1.3 Angiogénesis. Determinación mediante CD31	308
4.6.1.4 Células de Langerhans	309
4.6.1.5 Macrófagos	310
4.6.1.6 Linfocitos	311
4.6.1.7 Mastocitos	312
4.6.2 Carcinoma microinvasivo e infiltrante	313
4.6.2.1 Tamaño tumoral	313
4.6.2.2 Tipo histológico	313
4.6.2.3 Membrana basal	314
4.6.2.4 Afectación de márgenes	315
4.6.2.5 Invasión de espacios vasculares linfáticos en el cérvix uterino	316
4.6.2.6 Profundidad de la invasión	318
4.6.2.7 Necrosis tumoral	319
4.6.2.8 Invasión perineural	319
4.6.2.9 Invasión de parametrios	319
4.6.2.10 Metástasis ganglionares	320
4.6.2.11 Afectación vaginal	322
4.6.2.12 Afectación uterina	323
4.6.2.13 Marcadores tumorales	323
4.6.2.14 Infiltrado inflamatorio en el Ca. Invasor	327
4.6.2.15 Aportación a la histología tumoral durante la extensión y propagación de la neoplasia	330
4.6.2.16 Vasos especiales en la microvascularización de los carcinomas infiltrantes	334
4.7 Aspectos y consideraciones sobre el tratamiento	335
4.7.1 Neoplasia intraepitelial y carcinoma “in situ”	337
4.7.2 Carcinoma infiltrante	339

4.7.3 Condilomas	345
4.7.4 Radio y quimioterapia adyuvante	346
4.8 Comportamiento tumoral	349
4.8.1 Recurrencia o enfermedad residual. Seguimiento	349
4.8.2 Regresión	352
4.8.3 Importancia de la prevención en el carcinoma cervical	352
4.8.4 Supervivencia	353
5. CONCLUSIONES	357
6. BIBLIOGRAFÍA	363
7. Apéndice	435

INTRODUCCIÓN

1.1 CONSIDERACIONES GENERALES.

En la presente tesis doctoral pretendemos estudiar las características epidemiológicas, de presentación, morfológicas e inmunohistoquímicas de la neoplasia intraepitelial de cérvix uterino (CIN), y el carcinoma invasor de células escamosas, incluyendo las del parénquima neoplásico y del estroma, con particular referencia a la vascularización en este último.

Con el objetivo previamente expuesto, en la presente introducción tendremos en cuenta en un primer apartado las características histológicas normales del cuello uterino en microscopía óptica y electrónica, así como en su expresión inmunohistoquímica. En un segundo apartado consideraremos las características epidemiológicas, factores de riesgo y patogenia de la neoplasia de células escamosas en esta localización. Seguidamente tendremos en cuenta la detección de las características morfológicas e inmunohistoquímicas de la neoplasia intraepitelial y el carcinoma invasor, con la clasificación de las lesiones. En tercer lugar, analizaremos el comportamiento de los distintos tipos celulares presentes en el cuello uterino o incorporados tras "reclutamiento" y aportación vascular en el carcinoma de células escamosas.

1.2 HISTOLOGÍA NORMAL DEL CÉRVIX UTERINO

El cérvix uterino, que protruye en la vagina (portio vaginalis) y que constituye la porción elongada del útero hacia esta última, presenta en superficie el exocérvix o porción externa, orientada hacia la vagina y el endocérvix o zona interna en relación con el canal endocervical. El exocérvix está revestido por epitelio estratificado escamoso y el endocérvix por epitelio monoestratificado mucosecretor del que parten las glándulas endocervicales. La unión entre ambos tipos de epitelios se designa unión escamocolumnar o zona de transformación.

Subyacente a dichos epitelios se encuentra el estroma cervical. A continuación presentaremos las características de estos componentes (Esquema 1).

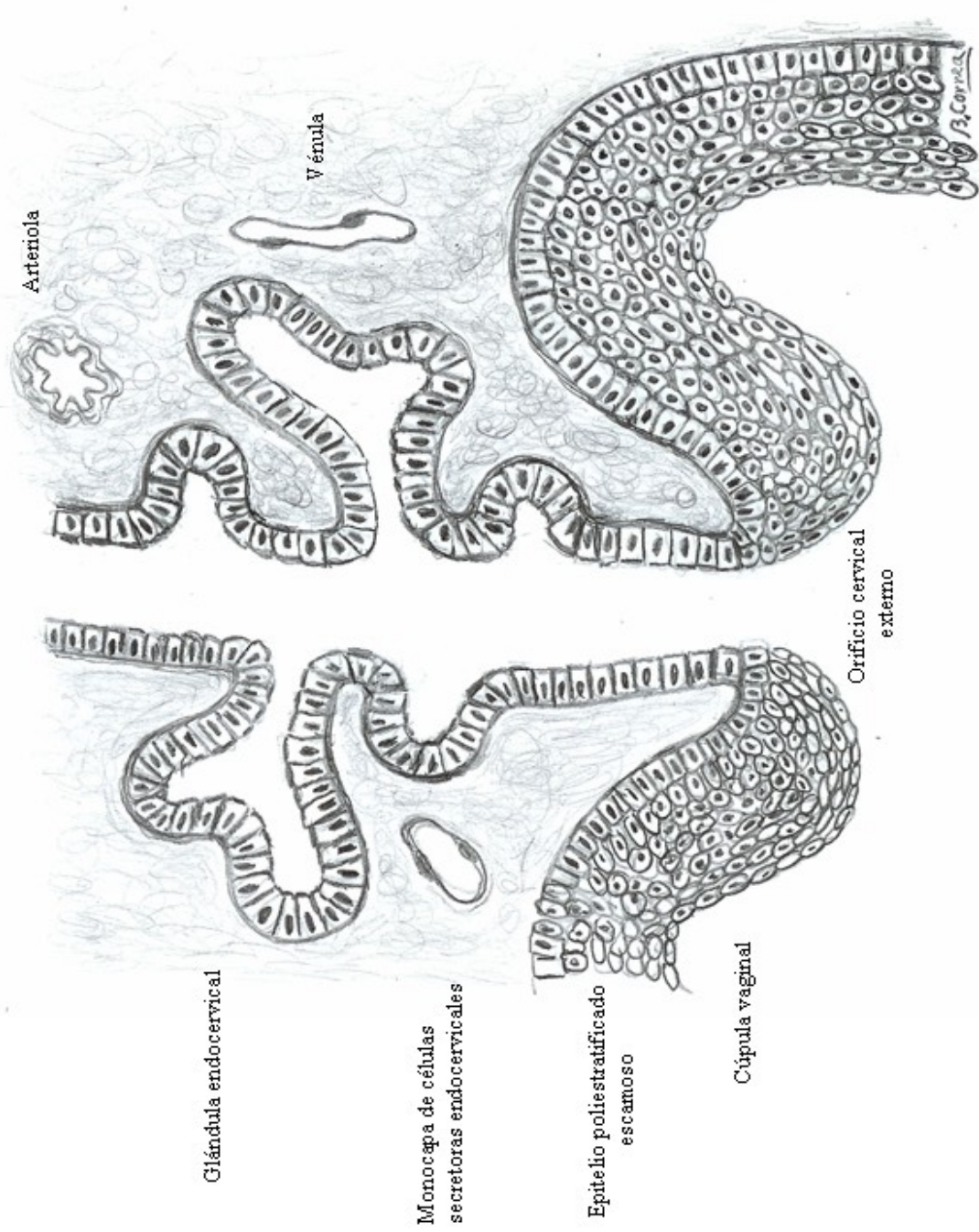
1.2.1 El epitelio del exocérvix.

El epitelio exocervical poliestratificado, normalmente no queratinizado, puede sufrir transformaciones a lo largo de la vida de la mujer, dependiendo de los niveles de hormonas circulantes y sobre todo del estradiol, que va a condicionar que se acumule glucógeno en sus capas superficiales. Así, en el período postnatal, el epitelio cervical del recién nacido está sujeto a los influjos hormonales maternos y es maduro, pero se vuelve atrófico y sin glucógeno, a medida que disminuyen los niveles de estrógenos, al separarse del útero materno. Se mantiene de esta manera hasta que llega la pubertad, donde aumentan nuevamente los niveles hormonales estrogénicos y el epitelio exocervical vuelve a madurar y cargarse de glucógeno, manteniéndose durante toda la etapa fértil y la gestación. Cuando llega la menopausia, los niveles de estrógenos caen paulatinamente, volviendo a la situación de la infancia, con atrofia cervical.

En el epitelio poliestratificado ectocervical de la mujer en etapa fértil, con niveles adecuados de estrógenos, se pueden diferenciar tres capas: 1) basal, 2) intermedia, parabasal o estrato esponjoso y 3) superficial. La capa basal está formada por uno o dos estratos de células que tienen poco citoplasma y núcleos de cromatina densamente agrupada y con frecuentes mitosis. La capa intermedia o parabasal, situada por encima de la capa basal, comprende las células parabasales, que tienen un tamaño mayor que las células basales debido a su citoplasma más amplio. En la tercera capa del ectocérvix, que es la más superficial, las células, llamadas intermedias, aumentan aún más el tamaño de su citoplasma, que se llena de glucógeno y se dispone de forma perinuclear. El núcleo se hace más pequeño. Las células de disposición más superficial en esta capa acumulan gran cantidad de glucógeno y tienen un núcleo picnótico y de poco tamaño. En algunos casos puede existir queratinización aislada de algunas de las células superficiales e intermedias. La disposición vacuolar perinuclear del citoplasma de las células infectadas por virus del papiloma humano (coilocitos) al igual que puede ocurrir en condiciones no patológicas en las células intermedias y superfi-

Introducción

HISTOLOGÍA DEL CÉRVIX UTERINO NORMAL EN LA UNIÓN ESCAMOCOLUMNAR



Esquema 1

ciales hace que el diagnóstico diferencial sea difícil y pueda estar sujeto a malas interpretaciones. Efectivamente, para precisar la coilocitosis es adecuado considerar la disposición arrosariada o con forma de cuerda de la cromatina del núcleo de los coilocitos, hecho que les diferencia de las células normales.

El exocérvix sufre una serie de cambios durante el ciclo menstrual de la mujer, dependiendo del equilibrio entre progesterona y estrógenos. Así, en la fase lútea, cuando predomina la acción de los gestágenos, existe un incremento de las células intermedias, mientras que en la estrogénica predominan las superficiales.

Durante la vida de la mujer, el epitelio poliestratificado cervical también oscila según la cantidad de estrógenos presentes en cada momento. En la menopausia es característico una depleción de estrógenos, dando lugar a una disminución de los niveles de glucógeno de las células basales y parabasales y por tanto del citoplasma, produciendo un epitelio atrófico. Ha de plantearse el diagnóstico diferencial con el CIN (neoplasia intraepitelial cervical), pero a diferencia de este último el epitelio atrófico de la menopausia no muestra alteraciones en los núcleos celulares.

Además de las células que componen el epitelio poliestratificado del exocérvix, existen otros elementos celulares de diferente estirpe, como pueden ser las células endocrinas, implicadas en la génesis de tumores carcinoides (Fetissof y cols., 1987, 1986 y 1985, Albores-Saavedra y cols., 1979), las células que contienen melanina (Osamura y cols., 1980) que pueden ser el origen de los melanomas cervicales o las células de Langerhans, sobre las cuales nos extenderemos posteriormente (Figuerola y cols., 1980, Morris y cols., 1983).

1.2.2 El epitelio del endocérvix.

El endocérvix está comprendido entre el orificio cervical externo y el orificio cervical interno, pero no está limitado exclusivamente a esta área anatómica durante la edad reproductiva de la mujer. Está compuesto por células cilíndricas, cuyo citoplasma está ampliamente ocupado por gotas de mucina (Laguens y cols., 1967) que desplazan el núcleo, pequeño y

Introducción

elongado, hacia la base celular. Cuando hay fenómenos regenerativos, el núcleo puede ser de mayor tamaño y más redondeado, siendo más difíciles de ver las gotas de mucina (Hiersche y cols., 1980). Los nucleolos son poco prominentes, salvo cuando la mujer está embarazada o sufre un proceso regenerativo. Por eso, ante el hallazgo abundantes mitosis, fáciles de identificar, y nucleolos evidentes hay que plantear el diagnóstico de malignidad. Las glándulas son menos numerosas que en el endometrio y se orientan oblicuamente con respecto al eje del canal cervical. En cortes histológicos, estas glándulas puede parecer que carecen de estroma, pero no es sino una falsa impresión. Los cuellos de una o dos glándulas pueden obstruirse con acumulación de moco, lo que hacen que se transformen en quistes, de hasta 6mm de diámetro, llamados quistes de Naboth. La profundidad de las glándulas es variable y puede llegar al componente muscular. Como media tienen un profundidad de 5mm, hecho importante a tener en cuenta para diferenciarlo del adenocarcinoma (Bertrand y cols., 1987).

Intercaladas entre las células secretoras de moco se pueden encontrar algunas ciliadas (Bloom 1995) y también células de reserva subcolumnares, similares a linfocitos, y que pueden diferenciarse a células mucosecretoras capaces de multiplicarse sin la ayuda de la intersección de células de reserva (Gould y cols., 1979, Peters 1986) y células endocrinas.

Durante el ciclo menstrual el epitelio cervical muestra cambios morfológicos y funcionales. En cuanto a la morfología hay una evidente modificación del lugar que ocupa el núcleo en la célula y, a nivel bioquímico, (Daunter 1984, Elstein 1982, Gilks y cols., 1989) existe un aumento en la cantidad de secreción de material acuoso durante la fase proliferativa, que permitirá la penetración del espermatozoide (Wolf y cols., 1978) a través del material mucinoide del canal, y un espesamiento por acción de la progesterona durante la fase lútea.

1.2.3 El epitelio de la zona de transformación.

A lo largo de la vida de la mujer, el epitelio de la zona de transformación sufre cambios debidos a las variaciones que experimentan los niveles hormonales. (Pixley 1976, Singer 1975, Ferenczy y cols., 1987, McDonnell y cols., 1984). En recién nacidos de pocos días de

Marta I. Correa Rancel

vida, donde hay estrógenos maternos, el estroma cervical se hincha e induce que el epitelio cilíndrico endocervical llegue hasta el exocérnix. Seguidamente, con la desaparición brusca de los estrógenos, dicho epitelio queda restringido al canal endocervical, permaneciendo durante toda la infancia, y no es hasta la pubertad, cuando los ovarios productores de estrógenos hacen que el epitelio endocervical vuelva a avanzar hasta el exocérnix. La everción del epitelio endocervical al ectocérnix se llama "ectropion" o ectopia. Poco a poco, y a lo largo de toda la vida reproductiva de la mujer, el epitelio mucoso se va sustituyendo por epitelio escamoso y a esta zona se le llama zona de transformación y al lugar donde se unen los dos tipos de epitelio, unión escamo-columnar (Singer 1987). Es en esta zona de transformación donde se suelen asentar las alteraciones patológicas del epitelio que pueden dar lugar a procesos neoplásicos, los cuales pueden ser diagnosticados de forma precoz gracias al estudio citológico, colposcópico y toma de biopsias.

Durante el embarazo, la cantidad de estrógenos es aún mayor y la ectopia se extiende a una zona mucho más amplia. Cuando llega la menopausia, los estrógenos descienden nuevamente y el epitelio endocervical vuelve a situarse en el canal.

Este proceso de transformación de un epitelio mucoso a otro escamoso se llama "epitelización escamosa" y podría ser explicado por dos mecanismos. El primero es que, durante la epitelización, las células escamosas se asientan bajo las células cilíndricas, que paulatinamente son empujadas desde su primitiva posición sobre el epitelio hacia la membrana basal. El epitelio escamoso va recubriendo poco a poco la luz de las glándulas, quedando obstruidos sus orificios de excreción de la mucina por lo que se forman grandes quistes con material eosinófilo, que pueden romperse y alcanzar el estroma. La diferencia de los procesos de epitelización escamosa con los carcinomas es que, en los primeros, las células que los constituyen no presentan núcleos irregulares, ni pleomorfismos y no se observan alteraciones mitóticas, infiltración del estroma, ni respuesta inflamatoria, tan característicos de los tumores. El segundo mecanismo que podría explicar esta conversión del epitelio mucoso en escamoso está basado en que las células de reserva endocervicales experimentan diferenciación hacia células escamosas en presencia de nuevos estímulos. Este mecanismo se denomina metaplasia escamosa, mediante, él las células de reserva se transforman en

Introducción

escamosas en vez de en mucosas (Forsberg 1973). La metaplasia escamosa difiere de la epitelización escamosa en que las células basales tienen una morfología cuboidea y no tienen glucógeno en su interior. Poco a poco, y a medida que se transforman en células del epitelio escamoso, aumentan su citoplasma y su contenido en glucógeno se incrementa, no pudiéndose diferenciar de las células del exocérvix. Este proceso, al igual que la epitelización escamosa, es susceptible de ser confundido con una neoplasia intraepitelial cervical, pero sin las alteraciones nucleares y sin la ausencia de maduración que presentan las lesiones malignas, como ya se ha expuesto previamente.

1.2.4 El estroma cervical

El estroma cervical está formado por tejido conjuntivo junto con elastina y músculo liso, que viene a ser aproximadamente el 15% de su masa (Aspden 1988, Kiwi y cols., 1988, Leppert y cols., 1986). En la porción vaginal están ausentes las células musculares lisas. En el estadio final de la gestación, tienen lugar los cambios en los componentes fibrosos y amorfos de la matriz extracelular, que dan por resultado el reblandecimiento del cuello, lo cual facilita su dilatación por la cabeza fetal que avanza durante el trabajo de parto. Todo ello está recorrido por múltiples vasos sanguíneos que forma una trama alrededor de la unión entre el epitelio y el estroma. La parte más superior del endocérvix y la más baja del útero comparten una misma estructura en su estroma y esto hace que, en caso de un tumor de esta zona límite, sea muy difícil distinguir si proviene del endometrio o si por lo contrario es del cérvix.

En el estroma, sobre todo en la parte endocervical, existen células plasmáticas dispersas y células linfoides que se disponen en nódulos y que forman parte del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) que segregan inmunoglobulina A. Cuando experimentan exocitosis a través del epitelio, en procesos de cervicitis, pueden adquirir el aspecto de células claras. También en 1/3 de las mujeres pueden existir restos de conductos mesonéfricos (Bransilver y cols., 1973), tanto en el estroma, como cercanos a las glándulas, que están formados por túbulos revestidos por una sola fila de células cuboideas con núcleo redondeado, con secreciones eosinófilas en su luz.

En ocasiones, pueden encontrarse células gigantes multinucleadas, por lo que es importante conocer su existencia (Clement 1985) así como de los restos de conductos mesonéfricos para no confundirlos con estructuras típicas de un carcinoma infiltrante.

1.2.5 El cérvix durante el embarazo

Durante el embarazo existe una proliferación del epitelio mucoso sobre el epitelio escamoso, aumentando el número de glándulas, pero sin estroma cervical, que lleva a que este proceso fisiológico se llame "hiperplasia glandular endocervical". Todo estos cambios, que también son producidos por gestágenos sintéticos, lleva a formar una barrera de protección epitelial en la vagina para poder aislar al endometrio de agentes externos (Ledger 1987).

Por otro lado, el estroma cervical también sufre cambios necesarios para preparar el cuello para el momento del parto. El cuello se vuelve más blando, mediante la destrucción de las fibras de colágeno por colagenasas y aumento de sustancias similares a los mucopolisacáridos. En el estroma cervical, sobre todo en el canal, se puede generar una reacción decidual, típicamente irregular. Los cambios focales de reemplazamiento del estroma cervical con células epitelioides pueden recordar a un carcinoma invasivo no queratinizado.

1.3 PATOLOGÍA TUMORAL DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CÉRVIX UTERINO

1.3.1 Concepto y clasificación conceptual general e histórica de las neoplasias de células escamosas.

Tendremos en cuenta las formas intraepiteliales (displasias y carcinomas "in situ") y los carcinomas infiltrantes.

1.3.1.1 Neoplasia escamosa intraepitelial (CIN)

Las lesiones escamosas intraepiteliales cervicales están caracterizadas por maduración anormal, irregularidades nucleares (atipias) y presencia de figuras de mitosis e incremento

Introducción

del índice proliferativo. Representan lesiones precursoras del carcinoma epidermoide. También se han denominado como displasias (leve, moderada, severa), neoplasia intraepitelial de cérvix uterino-CIN (grado I, II, III, según corresponda a lesiones de bajo grado- CIN I- o alto grado, CIN II y III según la clasificación citológica de Bethesda) (Tabla I) o lesión escamosa intraepitelial de bajo (LSIL, corresponde a CIN I, displasia leve) o alto grado (HSIL, corresponde a CIN II, III o displasia moderada y severa). A todo ello hay que añadir el carcinoma "in situ" (CIS), englobado dentro del CIN III por algunos autores.

A continuación ampliamos lo previamente expuesto. En efecto, en 1969 y 1973 Richard propuso englobar todas las lesiones malignas del cuello bajo un mismo término, el de neoplasia intraepitelial, con el acronismo inglés CIN (cervical intraepitelial neoplasia), introduciendo el concepto de continuidad en la historia natural entre las lesiones preinvasoras del cuello uterino.

Estas terminologías derivan del análisis histológico de las lesiones, tienen una base anatómo-patológica y se corresponden del siguiente modo:

Se acepta también el término AIS (adenocarcinoma in situ) que detecta lesiones glandulares de alto grado.

En 1989, en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI) (The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda) se introdujo una clasificación citológica, clasificación de Bethesda sustituyendo a la de Papanicolaou utilizada hasta entonces, que fue

Displasia leve CIN I (bajo grado)	- Las alteraciones afectan 1/3 inferior del epitelio. - Suelen ser expresión de la infección HPV.
Displasia moderada CIN II (grado medio)	- Las alteraciones afectan a + 1/3 inferior del epitelio sin sobrepasar los 2/3.
Displasia grave CIN III (alto grado) CIS	- Las alteraciones alcanzan la totalidad el epitelio. - Difícil separar CIN III y CIS. - Si hay mitosis, CIS. Si no hay CIN III

Tabla I: Clasificación de las lesiones cervicales

revisada en ocasiones, sin grandes cambios (The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda Workshop, Solomon y cols. 2002). Esta terminología está ampliamente difundida en la actualidad.

En la clasificación de Bethesda las alteraciones se denominan lesiones escamosas intraepiteliales (SIL-squamous intraepithelial lesion), que se subdivide en bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL), según el riesgo de progresión hacia cáncer invasor. Todos los SIL presentan alteraciones nucleares, aumentando su tamaño más de tres veces el de la célula normal, hiper cromatismo y contornos regulares. En las LSIL, que suelen representar modificaciones transitorias por HPV, las alteraciones nucleares se presentan en las células superficiales, con abundante citoplasma y halos claros paranucleares (coilocitosis) y paraqueratosis. En las HSIL, consideradas auténticas lesiones neoplásicas premalignas, las alteraciones nucleares son más notorias y el citoplasma es escaso.

En el sistema Bethesda se reconocen además una serie de atipias de las células escamosas (atypical squamous cells- ASC) que se dividen a su vez en: ASC de significado indeterminado (ASCUS) y atipias que no permiten descartar HSIL (ASC-H).

También incluye este sistema criterios para el AIS y atipias en células glandulares de significado incierto (AGC). Se incluyen anomalías de las glándulas que sugieren neoplasias (AGC-N) a las que no tienen todos los criterios de AIS o de adenocarcinoma invasivo, lo cual requiere exhaustivo estudio en mujeres de más de 40 años.

1.3.1.2 Carcinoma epidermoide "in situ".

El término "carcinoma in situ" (CIS) se introdujo en 1932 para definir lesiones en las que las células carcinomatosas abarcaban todo el espesor del epitelio sin interrumpir la membrana basal. El término displasia fue introducido en 1953 por Reagan (Reagan y cols., 1953), como epitelio escamoso situado en la superficie del cérvix o en el interior de las glándulas que muestran cambios en la diferenciación celular sin alcanzar la intensidad propia del CIS. Posteriormente, en 1968, la OMS definió el CIS como un epitelio que tiene las características

Introducción

histológicas y citológicas propias del carcinoma, pero limitadas al epitelio de superficie ecto o endocervical; y se asoció este estado con el riesgo de evolución hacia malignización. Pero se observó que algunos casos que habían sido diagnosticados como displasia también evolucionaron hacia malignidad, creándose una cierta confusión inicial, hoy en día salvada.

1.3.1.3 Lesiones escamosas microinvasivas del cérvix.

Término introducido por Mestwerdt en 1947 como carcinoma microinvasivo (CMI). En 1994 la FIGO, Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, introdujo una clasificación que incluye el CIS como estadio 0, y el cáncer microinvasor como estadio I; Ia1 si penetra hasta 3mm, y 7mm de extensión y Ia2 cuando sobrepasa al estroma en más de 3mm y menos de 5mm y en superficie menos de 7mm. El diagnóstico es histológico y difícil, por lo que se buscan marcadores como el CD44, el p53, etc (Callagy y cols., 2000). Las posibilidades de metástasis locorregionales de estas lesiones son muy bajas (Tseng y cols., 2006).

1.3.1.4 Carcinoma invasivo de cérvix uterino.

Formado por las neoplasias en las que hay invasión más allá de las formas microinvasivas.

1.3.2 Epidemiología, factores de riesgo y patogenia.

1.3.2.1. Edad

La edad de presentación de la neoplasia intraepitelial cervical predomina en la segunda y tercera décadas de la vida. En el caso del carcinoma invasor de cérvix, la edad media del diagnóstico está entre los 40- 50 años, 48 años de media.

No obstante, aproximadamente un 47% de las mujeres con carcinoma invasivo de cérvix se diagnostica antes de los 35 años. Solo el 10% de los diagnósticos se hacen en mujeres mayores de 65 años. El tipo histológico más común es el carcinoma de células escamosas, uno de los objetivos del presente estudio que representa el 80% de todos los carcinomas invasivos de cérvix (Lowndes 2006).

1.3.2.2 Incidencia según países

Las cifras estimadas para mujeres mayores de 15 años indican que actualmente hay en el mundo 27 millones de mujeres con displasia de bajo grado, 1,5 millones con displasia de alto grado y 400.000 con carcinoma invasor de cuello (Bosch y cols., 2006, Diestro y cols., 2007). Actualmente, los países de Latinoamérica, Caribe y África subsahariana son los que tienen una incidencia más alta de carcinoma invasor de cérvix, mientras que Europa está entre los de más baja incidencia. En España, el cáncer invasor de cuello uterino es el sexto más frecuente, constituyendo el 4,8% de los cánceres en la mujer, una de las tasas más bajas del mundo, entre 3,4 y 2,2 casos por 100.000 mujeres/año (Parkin y cols., 2004). La incidencia se ha mantenido constante en los últimos 15 años (1983-1997), aunque analizando por edades, se observa un aumento de incidencia para las mujeres nacidas entre los años 30-40 (Bray y cols., 2005). La tasa de mortalidad es de 2,7 por 100.000 mujeres/año, semejante al promedio europeo (De Sanjosé y cols., 2006).

1.3.2.3 Factores de riesgo.

A principios de los años 90, los estudios epidemiológicos corroboraron la hipótesis de que la infección por HPV era una condición necesaria para el desarrollo y crecimiento del cáncer de



cuello uterino. Además se confirmó que los tipos del HPV de alto riesgo constituyen el principal factor (Bosch y cols., 1995, Muñoz y cols., 1992) para su desarrollo, de forma que actualmente la fracción atribuible del cáncer cervical al HPV es cercana al 100% (Bosch y cols., 2008, Wright y cols., 2006, IARC

Esquema 2: Contribución del HPV 16 y 18 al cancer genital (Palefsky et al., 2009, Miralles- Guri y coet al., 2009, De Sanjosé et al., 2010)

WG 2007, Palefsky y cols., 2009, Miralles- Guri y cols., 2009) (Esquema 2).

Introducción

El riesgo de padecer un CIN es más alto en las etapas más jóvenes de la vida reproductiva. En los últimos años, la edad de aparición del CIN es cada vez más precoz, con aumento de su prevalencia en adolescentes y, en general, por debajo de los 30 años, siendo la media de edad de aparición los 26 años (Sadeghi y cols.1984). La prevalencia de esas lesiones en Estados Unidos es variable, de 0.5%-0.6%, según la población estudiada (Feldman y cols. 1976, Stern 1969). Todo esto es debido a que las mujeres jóvenes presentan tasas elevadas de adquisición del VPH, sobre todo después del inicio de las primeras relaciones sexuales y se mantienen elevadas con cada nueva pareja sexual (Collins y cols., 2005). Además las tasas de incidencia suelen ser más altas para los HPV de alto riesgo, en particular para el tipo 16 (Trottier y cols., 2006). Esta susceptibilidad aumentada a esta edad puede ser debida, entre otras causas, a la inmadurez cervical, el déficit de flujo protector y la ectopia periorificial. Es conocido que en la pubertad se observa un cambio en la relación anatómica de la parte inferior del cuello uterino, formado por epitelio escamoso, la unión escamocolumnar y el epitelio columnar. En esta zona hay una eversión del epitelio columnar, la cual lleva a una metaplasia escamosa a través de células de reserva, hiperplasia y metaplasia inmadura con la formación de una nueva zona de transformación. Estos cambios histológicos son totalmente fisiológicos. Sin embargo, la unión escamocolumnar es muy susceptible a los estímulos oncogénicos.

Se han descrito aproximadamente varios tipos de HPV que pueden infectar al epitelio metaplásico escamoso del cérvix, pero la mayoría no provoca lesiones detectables en la citología o en la colposcopia. De las lesiones citológicas de bajo grado, un metaanálisis que incluyó 8308 casos, provenientes de 53 estudios encontró positividad para HPV entre el 29 y 100% de los casos (Clifford y cols., 2005) y de todos ellos el subtipo más frecuente fue el HPV 16. Por el contrario, cuando se realizaron estudios que incluían lesiones de alto grado y carcinoma, (Clifford y cols., 2003, De Sanjosé y cols., 2010) este porcentaje llegaba al 85%, siendo también el más frecuente el subtipo 16, seguidos del 18 y 45 en el 94% de los casos (Fig 1). Para las mujeres asintomáticas, sin anomalías cervicales es difícil establecer su prevalencia pues depende de la edad y la zona geográfica.

Según los datos publicados por De Sanjosé se observa un pico de prevalencia del VPH justo

al inicio de las relaciones sexuales, pudiendo llegar a alcanzar el 70% de los casos. En la segunda década de la vida, la prevalencia disminuye hasta el 20-25% y a los 35 años se mantiene estable en valores próximos al 5%.

Aunque sabemos que muchas mujeres contraen la infección cervical por HPV, la mayoría de

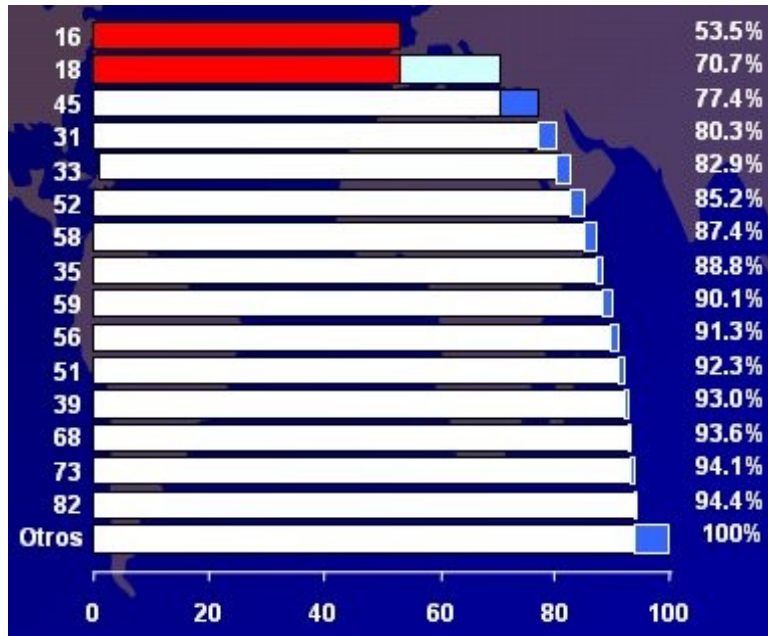


Fig. 1. Contribución relativa al cáncer cervicouterino de los subtipos de HPV: todas las regiones del mundo combinadas. (Bosch y cols., 1995).

ellas no sufren lesiones ni éstas progresan a cáncer, por lo que la infección por HPV es necesaria, pero no suficiente, para desarrollar una neoplasia. Es por ello, que parece necesario que intervengan otros cofactores en este proceso, que pueden ser exógenos o medioambientales, cofactores propios del huésped, o bien cofactores virales.

Entre los cofactores medioambientales se encuentran el tabaco, los anticonceptivos orales, la paridad y la coinfección por otras enfermedades de transmisión sexual (Tabla II).

A continuación, consideraremos de forma breve otros factores de riesgo y la asociación de varios factores, terminando este aspecto con especial referencia al HPV, al que dedicaremos un amplio apartado.

Introducción

COFACTORES ESTABLECIDOS	COFACTORES PROBABLES
Tabaquismo	Coinfección por virus herpes simple-2
Uso a largo plazo anticonceptivos orales	Coinfección por chlamydias trachomatis
Coinfección por VIH	Inmunosupresión
Alta paridad	Dieta y alimentación

Tabla II. Cofactores establecidos y probables en la carcinogénesis cervical (Muñoz y cols. 2006).

El tabaco es uno de los cofactores establecidos en el cáncer de cérvix (IARC 2004). Las mujeres fumadoras presentan un aumento significativo de neoplasia cervical frente a las que nunca habían fumado (RR= 1,60, intervalo de confianza 95%: 1,48- 1,73) y además el riesgo aumenta en función del número de cigarrillos fumados al día (más riesgo por encima de 15 cigarrillos/día), pero no con el tiempo del hábito (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2006). El riesgo parece ser menor para las exfumadoras (RR= 1,12; IC 95%: 1,01- 1,25) pero no se estudió el tiempo transcurrido desde el cese del hábito tabáquico hasta la disminución de dicho riesgo. El papel de las fumadoras pasivas no ha sido bien establecido y los últimos estudios al respecto no muestran diferencias significativas entre fumadoras y fumadoras pasivas, de tal forma que no se puede considerar a las fumadoras pasivas como un factor de riesgo independiente para carcinoma invasivo (Louie y cols., 2011).

El número de hijos ha sido asociado con un riesgo aumentado de cáncer de cuello uterino, siendo este mayor cuando es mayor el número de embarazos y con la menor edad en el momento del primer embarazo a término (RR= 1,10, Intervalo de confianza del 95%; 1.08-1,12 por cada embarazo adicional). Los estudios epidemiológicos muestran que las lesiones cervicales y el carcinoma invasivo cervical están relacionados con la historia sexual de ambos miembros de la pareja, la promiscuidad y la exposición a HPV. Una revisión realizada por Rotkin (Rotkin 1973), tras analizar 17 estudios epidemiológicos de diferentes autores, concluyó que la primera relación sexual antes de los 17 años y múltiples parejas sexuales

Marta I. Correa Rancel

era el factor de riesgo más importante para desarrollo de carcinoma cervical. En esta misma línea, es conocido que en los países occidentales se ha incrementado la permisividad en las conductas sexuales (Aral y cols., 1999), influyendo así en la transmisión del HPV, al igual que el número de parejas sexuales.

Los anticonceptivos orales han sido considerados como oncogénicos para el cáncer de cuello y así lo muestra un metanálisis realizado por Cogliano y cols., 2005. Unos años más tarde, con estudios más completos se ha estimado que 10 años de uso de anticonceptivos orales, entre los 20 y 30 años, aumenta la incidencia acumulativa de cancer invasor cervical a los 50 años desde un 7.3 a un 8.3 por 1000 en países poco desarrollados y de un 3.8 a un 4.5 por 1000 en países desarrollados. Este riesgo desaparece tras su cese y vuelve a ser el mismo que el de las no usuarias tras 10 años de uso (RR con más de 5 años de uso de 1,90, IC 95%: 1,69- 2,13) (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer 2007). A pesar de todo esto, no se debería modificar ni la prescripción de anticonceptivos ni su uso sólo en función del ligero incremento del cáncer de cérvix (Cibula y cols, 2010).

La infección por HIV (como se verá más adelante), u otros estados de inmunosupresión secundaria a otras causas, presentan un riesgo incrementado de desarrollar cánceres anogenitales asociados al HPV si se comparan con individuos sanos de la misma edad y HIV negativos (Palefsky y cols., 2003). Esta asociación es más intensa cuando las mujeres presentan un recuento de linfocitos TCD4 más bajos. Sin embargo, aunque es HIV es considerado como un factor de riesgo establecido, para otros autores, como Negrini y cols., 1990, presenta una menor importancia, junto con la frecuencia coital, los patrones menstruales, la circuncisión de la pareja y el estado inmunológico.

Otras infecciones, como la ocasionada por chlamydias trachomatis han demostrado asociarse con una duplicación del riesgo para carcinomas escamosos de cérvix uterino (OR= 1,8; IC 95%: 1,2- 2,7), al igual que la infección por el virus del herpes simple tipo 2 (OR= 2,3; IC 95%: 1,4- 3,4) si las comparamos con mujeres negativas para estos agentes (Smith y cols., 2002, 2004). Otros autores creen que esta asociación aumentada de carcinoma en

Introducción

estas pacientes con anticuerpos positivos para herpes y chlamydias están relacionadas con la coinfección por HPV (Kwaśniewska y cols., 2009, Safaeian y cols., 2010) y por ello no podemos concluir que se traten de factores de riesgo establecidos, sino sólo probables.

Los datos disponibles para mostrar una asociación entre el estado nutricional y la carcinogénesis cervical todavía no son suficientes para evidenciar cierta función protectora, aunque la evidencia disponible hasta la fecha muestra que las dietas ricas en frutas, verduras, vitaminas C y E, beta y alfa caroteno, licopeno, luteína/zeaxantina y criptoxantina pueden tener un efecto protector. La evidencia a favor de un riesgo aumentado de neoplasia cervical asociada a niveles altos de homocisteína se considera probable (Castle y cols., 2003, García- Closas y cols., 2005)

Como hemos expuesto, dada la importancia del virus del papiloma humano en la patogenia de las neoplasias de células escamosas en el cérvix uterino, a continuación, dedicamos un apartado especial a este respecto.

1.3.2.4 VIRUS PAPILOMA HUMANO (HPV)

La evidente implicación entre la infección por HPV y la génesis de las lesiones preneoplásicas y su posible evolución hacia carcinoma invasivo ha dado lugar a que los conceptos y la terminología acerca de estas lesiones haya tenido una evolución paralela al avance en los conocimientos de su biología e historia natural.

Una de las primeras asociaciones entre el cáncer de cuello uterino y la actividad sexual fue sugerida por Rigoni y Stern en 1842. Sin embargo, la concepción del origen viral de las lesiones del cuello uterino y su relación con el cáncer la desarrolló Alexander Meissels, citopatólogo en Québec, en 1975.

Los virus de la familia del HPV están relacionados con problemas que surgen en la piel y mucosas y entre ellas las mucosas genitales. Hace más de 20 años que se sabe que la infección genital por HPV coincide con neoplasias genitales y ello ha llamado la atención de los investigadores sobre patología cervical (Hawthorn 1988).

Marta I. Correa Rancel

Se pensó que la presencia de estos virus de la familia del HPV en el cáncer de cérvix sería una prueba a favor de que podrían tener algún papel en el desarrollo de ciertas neoplasias, como un cofactor coadyuvante. A este respecto, se encontraban coilocitos, que son células con halo perinuclear, consideradas típicas de la infección por HPV (Fletcher 1983).

Desde el punto de vista clínico, la presencia de estas células indujo a intensificar los métodos diagnósticos en busca de evolución indeseada. Los HPV presentes en la mayoría de los cánceres vendrían a desempeñar un papel más importante de lo supuesto, un factor iniciador y necesario para desarrollar malignidad. Algunos autores como Zur Hausen 1982, Gissman y cols. 1983, Crum y cols. 1984 y Singer y cols. 1984, postularon, que estos virus provocaban la neoplasia intracervical, especialmente las cepas 16 y 18. Como una hipótesis de trabajo especularon que los virus habían desarrollado en el humano mecanismos inmunosupresores, con disminución local de las células de Langerhans (Tay y cols. 1987). Trabajos anteriores realizados por Lee y cols. 1976 y otros habían propuesto que la inmunidad mediada por células tendría un papel principal en la defensa frente a infecciones víricas del cuello uterino.

En este sentido, la inmunosupresión, tanto exógena como endógena, está relacionada con el padecimiento de procesos víricos. Efectivamente, se conocía personas inmunodeprimidas por tratamientos inmunosupresores, por ejemplo, después de trasplantes de órganos, tenían riesgos más elevados de sufrir neoplasias de los epitelios escamosos cutáneos, y en el caso de las mujeres, especialmente en las mucosas genitales (Schenneider y cols. 1983, Sillman y cols. 1984, Penn 1986).

El paso crucial en la respuesta inmunológica del huésped contra la infección por virus parece producirse en la presentación de antígenos de superficie por parte de las células de Langerhans (APC), al sistema inmunológico de los linfocitos T (Braathen y cols. 1984). Las células de Langerhans tienen esta función especializada en la inmunovigilancia de los epitelios escamosos (Rowden 1981), aunque en el desarrollo completo de la respuesta inmunitaria mediada por células, se verían apoyadas por las propias células epiteliales, que en determinadas circunstancias y en medio de citoquinas e interferones son capaces de desarro-

Introducción

llar antígenos de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, que son esenciales para la presentación de antígenos y su reconocimiento por las células T; es una función cooperadora que cada vez se ha visto más documentada (Gaston y cols. 1985, Lew y cols. 1986).

La infección por los tipos HPV 16 y 18 está relacionada con la afectación de la inmunocompetencia local, y este es uno más de los mecanismos que los virus ponen en marcha para ejercer su potencial oncogénico. Esta capacidad patogénica también está relacionada con el número de copias del ADN viral en el interior de las células: bajo, entre 10 y 100 copias, alto más de 100, y en parte con el genotipo viral.

Las primeras sospechas que implicaban una correlación entre virus y cáncer es ya histórica. Las hizo Rous en 1910 (Francis Peyton Rous 1879-1970) trabajando en el instituto Rockefeller, al demostrar que un agente filtrable, obtenido de cultivos celulares, era capaz de inducir cáncer en las aves.

Efectivamente, transmitía el sarcoma del pollo a partir de cultivo de células tumorales, en las que éstas no eran vitales en el momento de su extracción. Pensó que el agente responsable debería de ser más pequeño que las células y lo denominó: agente carcinogénico. Más tarde, reconoció que se trataba de virus. Pasaron 56 años hasta que su trabajo fue reconocido, recibiendo por este descubrimiento el premio Nobel en 1966.

El virus del sarcoma de Rous (src) es el prototipo de retrovirus cuya información genética no se transfiere solamente de forma unidireccional, de ADN a ARN y de éste a las proteínas, sino que los retrovirus, mediante la enzima transcriptasa inversa son capaces de sintetizar ADN a partir de RNA. El src es carcinógeno. Está formado por cuatro genes, tres de los cuales son necesarios para la multiplicación del virus, y el cuarto gen el v-src no realiza ninguna función en el virus, pero cuando una célula es infectada por el virus, éste v-src provoca su transformación maligna.

Dado el mérito de este autor, y como homenaje al mismo, resumimos a continuación su

biografía.



**(Fig. 2. Peyton Rous 1879
– 1970)**

Francis Peyton Rous (1879-1970) nació en Texas (Fig.2). Los antepasados de su madre eran hugonotes que se asentaron en Virginia, después del edicto de Nantes. Justo antes de la guerra civil americana, el padre de ella al preveer el desastre compró tierras en Texas, trasladó a su familia numerosa allí, después de que terminara la guerra. Allí llegó a ser juez y trabajaba en tres condados, y la familia prosperó. Su padre, de Baltimore, de antepasados ingleses se casó con su madre cuando visitaba Texas y al volver a casa se convirtió en exportador de grano hacia Europa. Su padre murió pronto, dejando a su madre con tres niños pequeños y escasos medios para mantenerlos. Sin embargo, ella no volvía a la casa de su familiar tejana porque estaba decidida a obtener la mejor educación posible para sus hijos, y con algunos inconvenientes en Baltimore, consiguió hacerlo.

Durante su segundo curso en el Johns Hopkins Medical School -después de licenciarse en Filosofía y Letras en su Universidad en 1900- Peyton Rous se raspó la piel de uno de sus dedos con un hueso tuberculoso mientras realizaba una autopsia y pronto un tuberculoma se formó allí. La enfermedad se trasladó a sus glándulas axilares y después de extirparlas le dijeron que no se podía hacer nada más "que marcharse e intentar ponerse bien". Peyton Rous fue a Texas y allí un tío le consiguió un trabajo a cambio de su manutención, en un rancho cerca de Quanah; y a principios de la primavera, un amigo que vivía en el pueblo le dijo que iba a mandar dos carros cubiertos llenos de artículos de ferretería al rancho Spur, a unas 125 millas al Oeste del Ferrocarril y preguntó si Peyton quería ir a acompañarlos. Al llegar al rancho a Peyton le dieron el trabajo de ayudar a caballo a recoger al ganado esparcido por todas partes del rancho, y por supuesto él dormía en el suelo, como todo el mundo. Durante estos meses allí, Peyton aprendió un hecho maravilloso que no se enseña en la Universidad, es decir, que los hombres sin formación pueden ser tan generosos y dignos de afecto que los que saben mucho. Esto fue una fuente continua de ánimo para él desde entonces.

De vuelta a la Facultad Médica, después de haber perdido un año se graduó en 1905 y se convirtió en residente en su hospital. Luego descubrió que era incapaz de ser un "auténtico médico" y en lugar de esto se dedicó a la investigación médica. Y con este propósito él se hizo instructor en Patología en la Universidad de Michigan, con un sueldo mísero. Su trabajo en el laboratorio resultaba, principalmente, el de un técnico, porque la Universidad tenía pocos fondos, pero con noble generosidad

Introducción

el profesor Alfred Warthin, jefe del departamento, llegó a salvarle, ofreciéndose, para dar clases de verano de Rous y dándole el dinero si él estudiaba mucho alemán y usaba el dinero pasar el verano en un determinado hospital de Dresden, donde se enseñaba anatomía mórbida. ¡Dresden en 1907!, una ciudad exquisita, en un país exquisita sin indicios de la futura guerra mundial.

Después de su regreso el doctor Warthin le dijo a Peyton Rous que el Instituto Rockefeller ofrecía un buen número de becas para principiantes y le preguntó a Peyton si quería que él solicitara una para que le liberara para hacer trabajos experimentales. Esa beca permitió que Rous descubriera lo suficiente sobre los linfocitos para merecer publicarse en el *Journal of Experimental Medicine*, editado por Simon Flexner, el cual era también director del instituto; y después de unos cuantos meses más, Flexner le pidió a Rous que asumiera la responsabilidad del laboratorio para la investigación del cáncer que Flexner estaba dejando para aprender más sobre la poliomielitis que en aquel entonces estaba dejando a muchos niños americanos parálíticos.

Desde estos sucesos en 1909, la vida de Peyton Rous como científico fue una maravilla. Poco tiempo después de empezar pudo demostrar que algunos tumores "espontáneos" de pollo, al parecer, neoplasias típicas eran provocadas, en realidad e impulsadas por virus que determinan sus formas también. Estos hallazgos le llevó a dedicar varios años a intentar conseguir agentes similares en los cánceres de ratón; pero al fracasar en esto dejó de trabajar con los tumores en 1915 y se puso a estudiar otros problemas en la fisiopatología. Los resultados del estudio le animaron a Rous a realizar más esfuerzos en el mismo campo y no regresó al tema del cáncer hasta 1934 cuando se le ofreció una oportunidad única.

El doctor Richard Shope, un íntimo amigo personal del instituto, le pidió a Rous que trabajara con un virus que Shope había descubierto y que había encontrado que era responsable de las verrugas gigantes, a menudo presentes en la piel de los conejos salvajes que están en el suroeste de los Estados Unidos. ¿Eran quizás tumores auténticos? Rous no pudo resistirse a este gran reto y trabajó desde entonces, no sólo con las verrugas mismas -que resultaron ser tumores benignos, que frecuentemente son el origen de los cánceres- sino también con otros problemas de neoplasias.

La investigación del cáncer significa más para el público que la investigación de cualquier otra enfermedad. Puede ser la razón en parte por la que Rous recibió tantos honores y premios. Muchas universidades le otorgaron títulos honoríficos. Él era miembro extranjero de la Royal Society de Inglaterra, de la Royal Society of Medicine de Inglaterra y Dinamarca y de la Academia Noruega de Ciencias y Letras. El Instituto de Ciencias de Weizmann nombró a Rous miembro honorífico y la Academia de Medicina de París correspondiente extranjero. También le otorgaron la medalla Kovalenko de la

Marta I. Correa Rancel

National Academy of Sciences y el premio por el servicio distinguido de la American Cancer Society. Rous también recibió un premio Lasker de la American Public Society, un premio de las Naciones Unidas por la investigación en el cáncer y durante 1966 una medalla Nacional de Ciencias, y el premio Paul Ehrlich-Ludwig Darmstadter de la República Federal de Alemania.

En 1920, Peyton Rous se hizo miembro del Instituto Rockefeller y en 1945, cuando tenía 65 años se convirtió en Miembro Emérito, pero continuó su actividad en el laboratorio hasta su muerte. El Instituto Rockefeller se convirtió en la Universidad Rockefeller y siguió apoyando el trabajo de Rous tan generosamente como en el pasado.

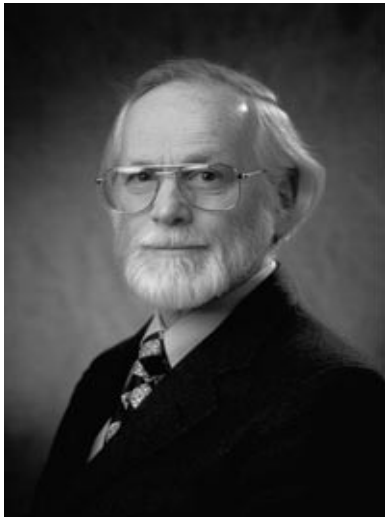
Peyton Rous se casó con Marion Eckford Dekay; era hija de un crítico de las Letras. Tuvieron tres hijas: Marion, Ellen y Phoebe. El marido de Marion, Alan Hodgkin era profesor de Biofísica en la Universidad de Cambridge y recibió el Premio Nobel para Fisiología/Medicina en 1963. Phoebe se casó con Thomas J Wilson que murió en 1969; él era director de Harvard University Press. Peyton Rous murió el 16 de febrero de 1970.

Desde entonces se han encontrado muchos retrovirus responsables de la transformación maligna en especies animales, en mamíferos y en humanos. El proceso oncogénico despertó mucho interés en los investigadores y dieron lugar a innumerables aportaciones científicas. En 1964, Epstein y Barr identificaron virus en neoplasias humanas, en el linfoma de Burkitt (Epstein y cols., 1964), a los que se sumaron otros descubrimientos, adenovirus, hepadnavirus, herpes virus (Bosch y cols., 1994) poliovirus, flavivirus, papilomavirus.....

John Michael Bishop, en 1989 (premio Nobel de Medicina en 1989) descubrió que la secuencia homóloga del v-src también se encuentra en el DNA de las células normales, tanto de las aves como de otros muchos vertebrados y el hombre. El estudio de secuencia de nucleótidos el v-src, que posee intrones y exones que son secuencias exclusivas del ADN animal y no virales hace deducir que éste gen no pertenece a los virus, sino que debió ser arrastrado por el virus después de unirse y desprenderse del ADN de alguna célula animal infectada durante la evolución. Resumimos también brevemente la biografía de Bishop.

Michael Bishop nació en Pennsylvania, Estados Unidos en 1936 (Fig. 3). Experto en Inmunología y Microbiología, comenzó a trabajar en la sección de Biología Celular del Instituto Nacional de la Salud de Bethesda, Maryland. Pasa un año de investigación en el Instituto Heinrich-Pette de Hamburgo,

Introducción



**Fig 3. Michael Bishop
(1936-)**

Alemania. En 1968 se incorpora a la facultad de Medicina de San Francisco, donde continúa trabajando junto a Harold E. Varmus.

Lo previamente expuesto nos lleva al concepto de los oncogenes. Numerosos investigadores, Robert A. Weinberg (Tabin y cols., 1982), Geoffrey M. Cooper (Erhardt y cols., 1997), Michael Wigler (Lucito y cols., 2003), Mariano Barbacid (Zarbl y cols., 1985) aislaron oncogenes que inducen el desarrollo general en cultivos de fibroblastos. Estos autores aislaron muestras de ADN de diferentes tumores humanos y lo añadieron a cultivos celulares de fibroblastos no tumorales de ratón. Las células fibroblásticas normales dejan de multiplicarse cuando entran en contacto unas con otras, fenómeno denominado "inhibición por contacto", mientras que grupos celulares de cultivos de fibroblastos, que contenían ADN tumoral se multiplicaban sin control, perdiendo la inhibición por contacto y, además, formaban nódulos tumorales al inocularlos en ratones inmunodeprimidos, fenómeno que no ocurría al inyectar fibroblastos normales. Se volvieron a aislar las células fibroblásticas transformadas en tumorales, fragmentando su ADN mediante enzimas de restricción, y los fragmentos obtenidos de ADN se inyectaron en fibroblastos normales, volviéndose unos cancerosos y otros no. El proceso de aislar a las células tumorales, fragmentar su ADN e inocularlo a células normales se repitió varias veces, hasta aislar varios fragmentos de ADN humano que provocan cáncer, es decir, los oncogenes.

La Asociación de HPV y cáncer de cérvix humano es ya considerada como una relación causal (Bosch y cols. 2002) Dentro del gran número de genotipos virales de HPV, algunos son especialmente oncogénicos para el cérvix uterino, como los tipos 16 y 18, llamados HPV de alto riesgo (HPV- HR) (junto con otros 13 tipos) responsables del 85% de los carcinomas de cérvix. Otros genotipos de HPV, llamados de bajo riesgo (HPV-BR), que no son expresamente carcinogénicos para el cérvix, sin embargo pueden dar lugar al desarrollo maligno del 15% de los casos (Ordi y cols., 2007, Alonso y cols., 2007). El HPV 16, como

hemos dicho, constituye un potente carcinógeno humano, y probablemente podría conside-

Tumor primario	Nº casos año	Fracción atribuable HPV	Nº casos atribui-	Fracción total atribuibles al HPV
Cuello uterino	492.000	100%	492.000	4,5%
Pene	26.300	40%	10.520	0,1%
Vulva/Vagina	40.000	40%	16.000	0,2%
Ano	30.400	90%	27.360	0,2%
Cavidad oral	274.289	25%	68.570	0,6%
Orofaringe	52.100	30%	15.630	0,1%
Todas localizaciones	10.843.600		630.080	5,8%

Tabla III. Tumores asociados al HPV y estimación mundial cuantitativa para ambos sexos (Parkin y cols., 2006).

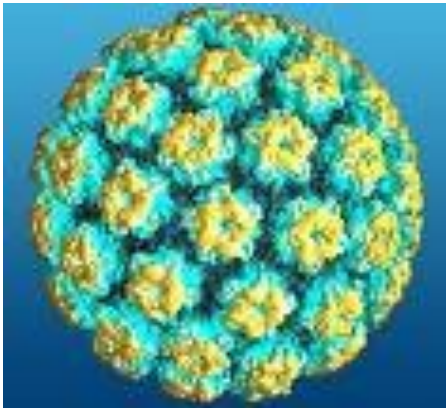
rarse el segundo factor de riesgo tras el tabaco. Además de su asociación con el cáncer de cérvix, está implicado en la génesis de otros tumores, como el cáncer de pene, vulva, vagina, ano, cavidad oral y orofaringe (Tabla III).

Los virus oncogénicos infectan las células epiteliales del cérvix, especialmente la unión escamocolumnar que, por su dinámica citológica, es donde empieza la transformación displásica. Gran parte de estas lesiones tienden a regresar en estadios iniciales, es decir, cuando son displasia leve, CIN I o LSIL, en aproximadamente el 60% de las veces (Moscicki y cols. 2004). En otros casos se asiste a la progresión hasta estadios más avanzados, CIN II o CIN III, pero también pueden regresar, y aproximadamente el 0.3% evolucionan hacia carcinoma invasor (Ostor 1993, Solomon y cols., 2001, Cox y cols., 2003).

El tiempo medio que dura la infección por HPV se ha calculado entre 6 y 12 meses en los casos de HPV-BR y puede ser más largo para los virus de alto riesgo 16 y 18, hasta 24 meses (Ho y cols. 1998, Richardson y cols. 2003). Un 7% puede llegar al 5º año (Molano y cols. 2003) y es un factor de riesgo para la progresión maligna (Trottier y cols. 2006). Asimismo, un 20% de las mujeres tiene coinfección por más de un tipo viral.

Introducción

Los HPV son virus de ADN de la familia papilloma viridae, de doble cadena (8000 pares de bases) y de pequeño tamaño, aproximadamente 55 nm, ampliamente distribuidos por la naturaleza. El HPV es específico de la especie humana ya que, desde hace años, convive



con nuestra especie, y sin embargo, han sufrido pocos cambios en su composición genética. Es un virus sin envoltura, con una cápside icosaédrica, compuesta con 72 capsómeros, pentaméricos (Fig. 4 y 5 tabla VI).

La infección por HPV es actualmente una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes en la población, y aunque se ha tardado mucho tiempo en ser reconocida, es espectacular su desarrollo en los

Fig. 4. Concepción tridimensional del virus del papiloma humano últimos años.

TROPISMOS	GENOTIPOS	LESIONES EN QUE SE ENCUENTRAN
Cutáneos Epidermotropos	1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63, 65	- Verrugas cutáneas y plantares - Epidermodisplasia verruciforme - Lesiones de pacientes inmunodeprimidos
Mucosas Mucotropos	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70,73	- Neoplasia de cérvix y útero - De la vagina y vulva - Del ano y el pene - Cavidad oral, orofaringe - Laringe, esófago, pulmón
Piel y mucosas	2, 3, 7, 18, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62, 72	- Vinculación neoplásica no especificada

Tabla IV. Tropismos de los virus de HPV.

Se han identificado más de 150 tipos virales y su número aumenta por días y presentan tropismos característicos (Tabla IV). Unos son cutáneotropos, epidermotropos, como los tipos: 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 y 65 y pueden aislarse de las verrugas cutáneas y planta-

res, de las lesiones cutáneas de las pacientes con epidermodisplasia verruciforme, en las lesiones cutáneas que representan los pacientes inmunodeprimidos, después de los trasplantes de órganos, renal y hepático, y en algunos tumores epiteliales. Otros tipos de HPV, tales como 6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 73 tienen afinidad por las mucosas, mucotropos, y se identifican en lesiones neoplásicas del cérvix uterino, de la vagina, de la vulva, del ano, del pene y ocasionalmente, también en lesiones malignas del carcinoma oral, faringe, laringe, el esófago, incluso del pulmón (tipos 6, 16 y 18 Miyagi y cols., 2001). Otro tipo de HPV se aísla indistintamente de lesiones cutáneas y mucosas, pero cuya vinculación con lesiones malignas no está bien establecida (Castellsagué Piqué y cols., 2008).

1.3.2.4.1 Genotipos y riesgo oncogénico.

Como se ha expuesto, se han reconocido genotipos más oncogénicos, como el 16 y 18 y otros trece genotipos con menor capacidad pero también aislados de los tumores malignos del cérvix.

Tres tipos más se consideran posiblemente de alto riesgo y once se incluyen en los HPV de bajo riesgo oncogénico (Tabla V).

1.3.2.4.2. Expresión clínica.

La expresión clínica más conocida de la infección genital por virus es la formación de condilomas acuminados o verrugas genitales, asociados en el 90% aproximadamente de los casos al HPV de los tipos 6 y 11, y más raramente al HPV de tipos 42 y 16. Estos genotipos pueden transmitirse excepcionalmente de la madre al recién nacido en el momento del par-

ALTO RIESGO	POSIBLE ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
6, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82	23, 53, 66	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

Tabla V. Algunos genotipos del virus de HPV y capacidad oncogénica

Introducción

PROTEÍNA	FUNCIÓN
E1	ATPasa y ADN helicasa; reconoce y está unido al origen viral de replicación de ADN como un complejo hexamérico; necesario para replicación viral.
E2	Regulador principal de la transcripción viral; se une al promotor viral transcripcional; implicado en la replicación viral del ADN; interactúa y recluta la E1 al origen.
E3	Función no conocida
E4	Interactúa con la queratina del citoesqueleto y los filamentos intermedios; localiza ND10; induce la detención de G2, facilitando el ensamblaje del virus y su emisión.
E5	Induce la proliferación celular no programada; interactúa con la subunidad de 16 kc de ATPasa vacuolar; activa receptores de factores de crecimiento y otras proteínas quinasa; inhibe la apoptosis; inhibe el tráfico de complejos de MHC a la superficie celular.
E6	Induce la síntesis del ADN e induce la telomerasa; previene la diferenciación celular; interactúa con cuatro clases de proteínas celulares (coactivadores transcripcionales, proteínas implicadas en polaridad de célula y motilidad, supresores tumorales, como el p53)
E7	Proteína transformadora. Inhibe la función de la proteína del retinoblastoma (PRB) del gen supresor tumoral.
L1	Proteína mayor de la cápside
L2	Proteína menor de la cápside

Tabla VI. Proteínas del virus del HPV y sus funciones (Campo 2005)

to, ocasionando la papilomatosis laríngea, que es una complicación muy rara y benigna, pero que puede dificultar la respiración del recién nacido y por ser recidivante, de difícil tratamiento. Las afecciones del tracto anogenital, como la neoplasia intraepitelial de la vulva (VIN), de la vagina (VAIN), del pene (PIN), del ano (AIN) están asociadas a los HPV de bajo riesgo. Es frecuente, encontrar asociaciones con HPV-HR.

1.3.2.4.3 Datos epidemiológicos de las enfermedades por HPV.

Importancia del HPV en el mundo.

Utilizando técnicas de hibridación molecular de alta sensibilidad, como la PCR, se calcula que la frecuencia de mujeres portadoras de HPV en los países desarrollados es del 10% y en los subdesarrollados alrededor del 15% (De SanJosé y cols., 2007). Otros cálculos aproximados son:

- Condilomas acuminados 2%,
- Lesión intraepitelial de bajo grado 3%
- Lesión intraepitelial de alto grado 2%
- Citología alterada 5%.
- El desarrollo del cáncer invasivo de cérvix es de aproximadamente 15 casos nuevos por 100.000 mujeres/ año.
- Supervivencia media de los casos de carcinoma invasivo de cérvix 10 años (5 años en países subdesarrollados)
- Una mujer muere de cáncer de cérvix cada 2 minutos.
- En Estados Unidos, 15.000 casos nuevos cada año, 5000 fallecimientos
- Se estima que en la población mundial de mujeres mayores de 15 años son 500 millones en países desarrollados y 1600 millones en los países en vías de desarrollo, lo que supone: 310 millones de portadoras de HPV, 39 países desarrollados, 271 países en vías de desarrollo.
- 27 millones de lesiones condilomatosas.
- 27 millones de LSIL
- 1.5 millones de HSIL

Introducción

- 400.000 carcinomas invasivos (Ferlay y cols., 2004)

Estimaciones para Europa.

Se estimó para el año 2005, considerando los 25 países que integran la Comunidad Europea los siguientes datos:

- 195 millones mayores de 15 años.
- 15.5 millones de mujeres portadoras del ADN del HPV
- 2 millones de condilomas acuminados clínicos
- 2 millones de LSIL
- 95.000 mujeres con HSIL
- 33.000 nuevos casos de cáncer invasivo

Podríamos estimar que 20 millones de mujeres mayores de 15 años, 10 % de la población en este grupo de edades, estarán afectadas en su vida por una lesión genital clínica o subclínica atribuible a lesión por HPV o a alguna de sus secuelas neoplásicas.

Estimaciones para España

En el año 2000 se calculó una prevalencia del ADN del HPV viral de 1.3 a 5%, lo cual, correspondió a unos 350.000- 900.000 mujeres portadoras. Entre 175 y 350.000 serían portadoras de condilomas acuminados, un número equivalente sería portadora de LSIL, entre 8 y 9000 mujeres HSIL. La incidencia de carcinoma invasivo fue de 2103 casos para el año 2002, estimándose una mortalidad de 739 casos por año, o sea, 2 mujeres diarias por cáncer de cuello uterino (Castellsagué Piqué y cols., 2008).

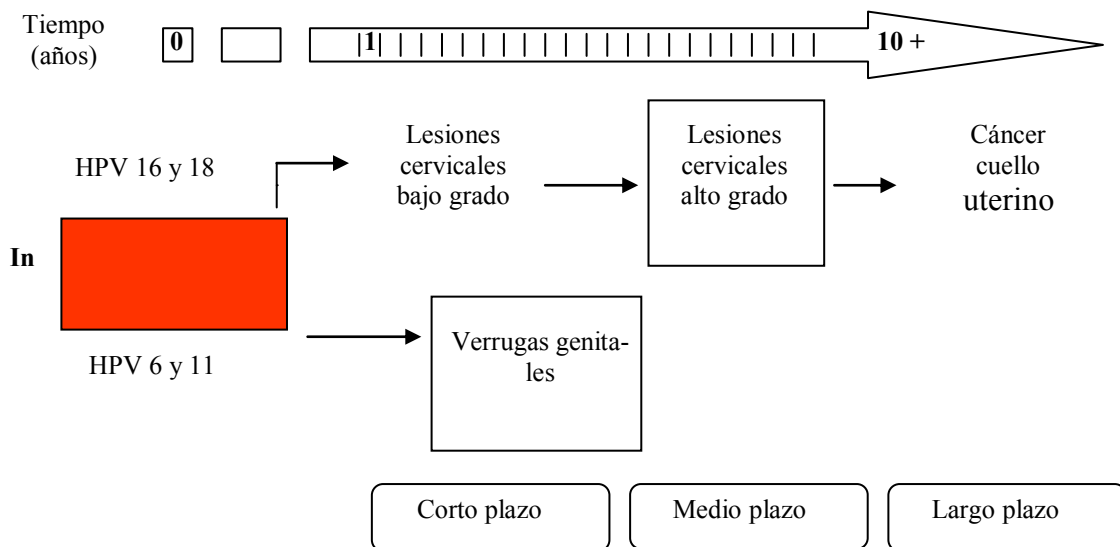
1.3.2.4.4 Oncogénesis

La duración media de la infección por HPV es de 4 a 24 meses. Al cabo de un año más del 50% de las infecciones siguen presentes. La persistencia se define como la detección de HPV después de un período de 1 a 2 años (Richardson y cols., 2003, Molano y cols., 2003).

Es menos duradera en los HPV de bajo riesgo que en los HPV de alto grado (Trottier y cols., 2002), lo cual se asocia con un mayor riesgo de evolución hacia la malignidad. La infección por HPV tipo 16, progresa a CIN III en un 17.2% y el HPV 18 en un 13.6%, mientras que el HPV de bajo riesgo sólo progresará en un 3% (Khan y cols., 2005, Cattle y cols., 2005) (Esquemas 3 y 4).

La presencia de ADN del HPV está en relación con la edad. Es muy alta en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales, correspondiendo con el patrón de comportamiento sexual de la comunidad. Cuando el número de compañeros sexuales distintos y ocasionales es elevado, la prevalencia es elevada (30- 40% en grupos de 15-20 años) (Bosch y cols., 2002).

La persistencia de la infección es el factor de riesgo más importante para que se inicien en el epitelio los cambios necesarios para la transformación maligna. El tiempo entre infección y aparición de la neoplasia es estimado por la mayoría de los autores entre 10 y 15 años. El primer pico de prevalencia del DNA viral, que se ha relacionado con el inicio de las relaciones sexuales, va seguido de una disminución notable, de modo que, en las edades intermedias 20-40 años, la detección viral se estabiliza a niveles del 3-10%. Esta fracción prevalente se interpreta como medida indirecta del grupo de mujeres portadoras crónicas de la in-

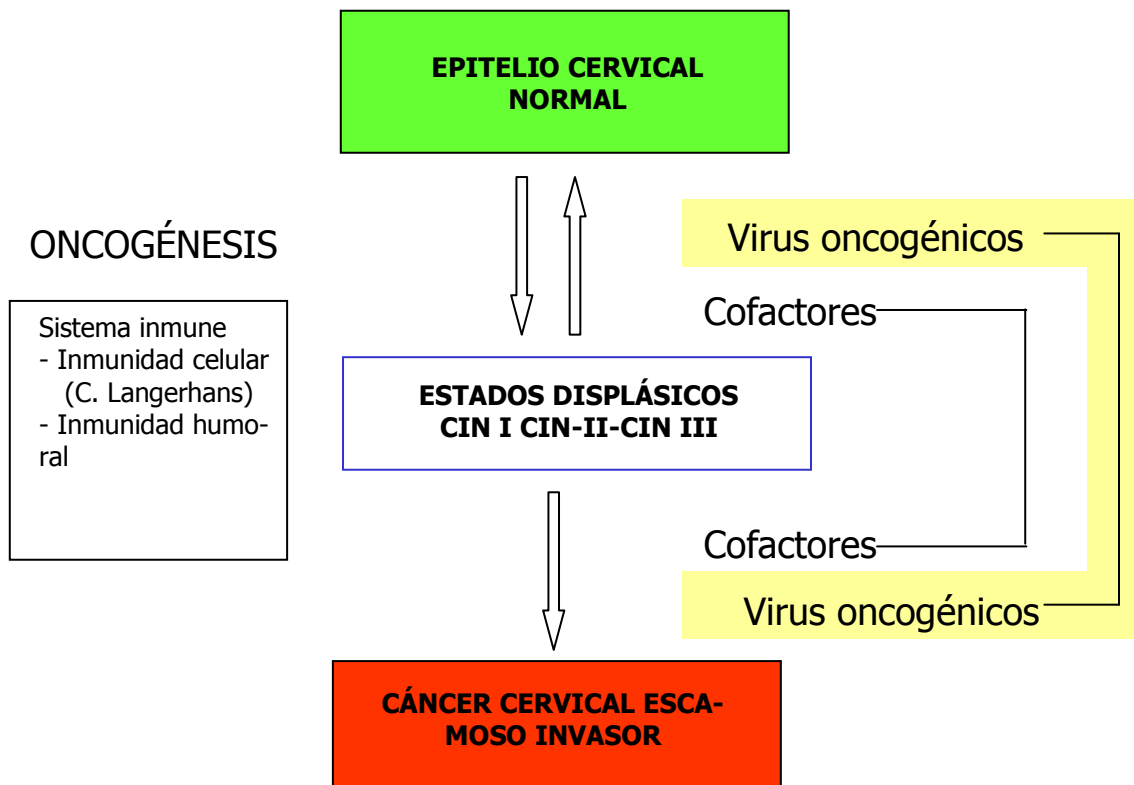


ESQUEMA 3. Comportamiento HPV.

Introducción

fección por HPV y del grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. En algunas poblaciones se ha observado un segundo tipo de prevalencia en las mujeres de edad postmenopáusica, cuya explicación no ha sido satisfactoria ¿incidencia de nuevas parejas?

La resolución espontánea de la infección por HPV parece que deja en las pacientes un cierto grado de protección frente a la reinfección por el mismo virus y también una inmunidad



Esquema 4. Oncogénesis en carcinoma epidermoide de cérvix uterino.

cruzada para los tipos virales con genotipos más próximos.

El cérvix uterino está protegido de la infección viral por los tegumentos naturales, sin solución de continuidad y por los exudados vaginales que contienen anticuerpos específicos. Si estas barreras son salvadas por el virus interviene la inmunidad celular, mediada por las células de Langerhans, especiales células dendríticas, con gran diferenciación para captar antígenos y presentarlos al sistema inmunológico. La mayoría de las infecciones víricas son eliminadas por estos mecanismos, pero en el pequeño porcentaje de infecciones persistentes que progresan hacia cáncer, los virus responsables son más agresivos y salvan el siste-

ma defensivo, inhiben la cadena inmunológica, producen inmunosupresión e inactivan las proteínas que controla la división celular.

La respuesta inmunológica que desencadena el HPV es muy escasa en comparación con las de otros virus. Esto se debe a que los genes que tienen mayor poder antigénico, L1 y L2, mantienen reprimidas su transcripción (Fig 5, tabla VI). A diferencia con otros virus oncogénicos, el ADN del HPV no se integra siempre dentro del genoma de la célula huésped, sino que lo hace al azar. La zona de ruptura del genoma vírico se sitúa entre E1 y E2, que son proteínas reguladoras, en sentido represor de la actividad transcriptasa de E6 y E7. El ciclo

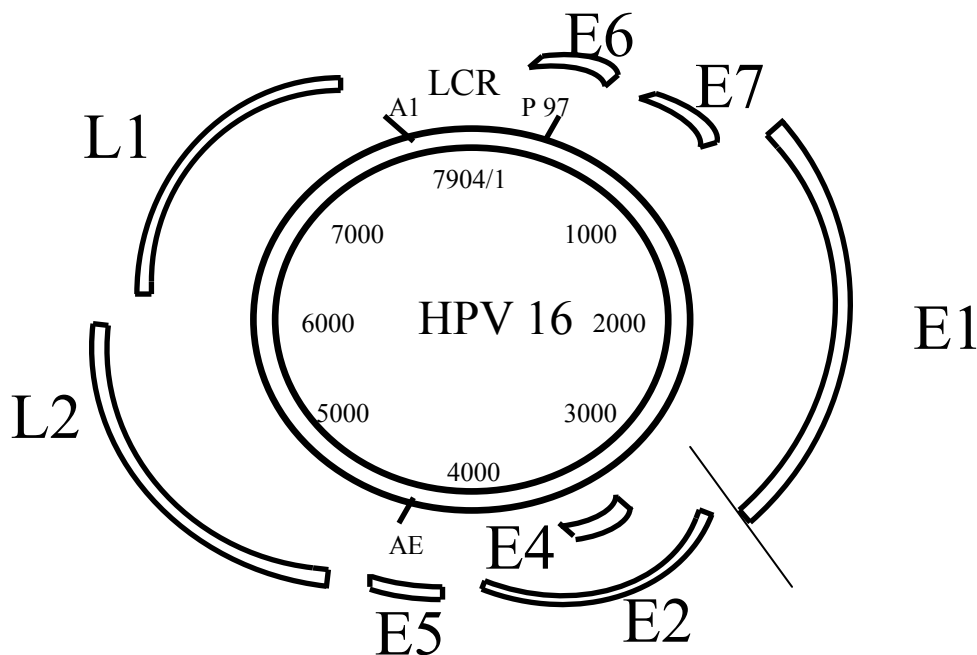


Fig.5. Estructura esquemática del genoma del virus del HPV

Adaptado de Puig- Tintoré. Documentos de Consenso de la SEGO 2002. Entre E2 y E1 lugar habitual de ruptura en la integración.

E1- E8: genes de expresión temprana que generan proteínas encargadas de la regulación y replicación viral.

L1- L2: genes de expresión tardía, generan las proteínas para el ensamblaje de la cubierta viral, la cápside.

LCR: "long control región" encargada de controlar la expresión de los genes E6 y E7. No codifica proteínas.

Introducción

celular normal está dirigido por proteínas que producen genes reguladores y está controlado por el G1s, a su vez dirigidos por la proteína p53. Los genes reguladores también controlan las señales biológicas que inducen proliferación celular mediada por las ciclinas.

El genoma del HPV codifica varias proteínas expresadas durante la etapa temprana del ciclo vital del virus, E1-E7. Son responsables de la patogenicidad del virus mientras que las proteínas expresadas en etapas posteriores (L1-L2) son proteínas estructurales, que constituyen el virión maduro.

El genoma del HPV no codifica las enzimas necesarias para la replicación de su ADN y su transcripción. Así, el HPV tiene que supeditarse a la proliferación de la célula huésped para replicarse y lo hace, mediante sus tres proteínas de transformación E5, E6, E7, que tienen la función de favorecer la replicación viral y generar "virus progenitores maduros". De este modo puede continuar la replicación viral sin que ocurra ningún hecho significativo.

Algunos piensan que la transformación neoplásica de la infección premaligna es un accidente, "un callejón sin salida para su propia subsistencia", dado que la célula transformada no puede sostener la producción de viriones.

Las proteínas oncogénicas del virus, E6 y E7, son capaces de unirse a proteínas de la célula huésped; como ocurre con el P16, proteína supresora del crecimiento tumoral, llamadas "guardianes del genoma" que tienen la misión de mantener la reproducción celular en su justo término. Si estas proteínas fueran bloqueadas, como ocurre con los oncogenes virales, la limitación del ciclo celular queda fuera de control y la célula se reproduce indefinidamente, dando lugar a la neoplasia.

Las proteínas transformadoras del HPV E6 y E7 interactúan con las proteínas reguladoras del funcionamiento normal del ciclo, P53, p21, p 27, pRb. PE6 interactúa con p53 y pE7 con pRb. Cuando se produce la interacción ADN viral en el genoma del huésped, la capacidad reguladora represora de E1 y E2 sobre E6 y E7 se pierde, por lo que E6 y E7 se expresan de forma continuada, lo cual es necesario para los procesos de inmortalidad celular. La in-

Marta I. Correa Rancel

tegración es más frecuente en el HPV- HR que en el HPV- BR (Tjalma y cols., 2005).

Con la unión de pE7 y pRb se pierde la función reguladora del ciclo celular y se estimula la replicación celular, permitiendo la entrada de la célula en fase S del ciclo. Se pierde la actuación de los factores de transcripción celular por la unión de pRb con factores transcripcionales y la actuación de las proteínas p107 y p130.

La p53 se encarga de realizar una función represora de la fase S del ciclo reproductivo celular y sus concentraciones intracelulares aumentan cuando se producen alteraciones en el DNA celular, con la finalidad de permitir su reparación si el daño es pequeño; o bien conducir a la apoptosis si el daño es irreparable. La unión pE6- p53 no se hace de forma directa, sino con la ayuda de una pequeña proteína que se denomina E6-AP. Este complejo proteico pE6AP/p53 induce la degradación citoplasmática de p53, impidiendo que éste realice su función de guardián del genoma (guardián del ciclo).

Por este motivo en lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino originadas por HPV- HR, los niveles de expresión del p53 son bajos, a diferencia de otros tumores.

Las propiedades bioquímicas del pE6 y pE7 son distintas en el HPV- HR y HPV-BR. Así, pE7 se une en menor cuantía a pRb y en un lugar diferente cuando está producida por HPV tipo 6-11. La capacidad del pE7 para inducir la proliferación celular es mayor que la del pE6, por lo que su función sería menos importante, aunque es capaz de potenciar la acción del pE7.

El gen E5 tienen capacidad oncoproliferativa (Muñoz 2000).

La persistencia de la infección, así como determinadas circunstancias de permisividad inmunológica, hacen que el DNA viral se integre en el genoma celular, lo que origina la proliferación y transformación de células alteradas que produce un desequilibrio entre apoptosis/proliferación, potenciado por el gen BAX, que influye en la apoptosis. También el C-myc actúa con capacidad oncogénica para algún genotipo viral. Los factores angiogénicos como el VEGF (factor estimulante del crecimiento endotelial) es necesario en el proceso onco-

Introducción

genético.

1.3.2.4.5 Cofactores en la oncogénesis por HPV

La sobreexpresión de E6/E7 no es suficiente para inducir la transformación celular. Los mecanismos transformadores son menos claros que los que inducen la proliferación celular. La capacidad de control del ciclo celular, estímulo del crecimiento y diferenciación o de vigilancia inmunológica por células de Langerhans están mermadas en la célula epitelial infectada por HPV (Kyo y cols. 1994) y la célula es vulnerable a las circunstancias variadas que actúan como cofactores ocasionando su transformación neoplásica (Giuliano 2003). La infección por HPV es una condición necesaria pero no suficiente para la progresión hacia el cáncer cervical. Los cofactores de la oncogénesis pueden clasificarse en tres orígenes:

- 1) Relativos a los virus, como el genotipo o la coinfección con otros HPV, carga viral, integración viral en el huésped. El HPV- HR multiplica por 150 el riesgo de cáncer cérvix (Muñoz y cols. 2003)
- 2) Relativos al huésped: estatus hormonal, situación inmunitaria por otros tratamientos o enfermedades autoinmune y susceptibilidad individual y alta paridad (Muñoz y cols. 2002).
- 3) Factores ambientales: anticoncepción hormonal en tiempo prolongado (Moreno y cols.2002), tabaquismo (Plummer y cols. 2003), coinfecciones por HIV (La Ruche y cols. 1998), inflamación del cérvix por enfermedades de transmisión sexual por herpes simple tipo II, chlamydias trachomatis y otras enfermedades de transmisión sexual (Castle y cols. 2001, Smith y cols. 2002 y 2004), iniciación precoz de actividad sexual y promiscuidad.

Se han citado factores protectores como la vitamina E y el retinol (Muñoz y cols. 2006)

1.3.2.4.6 Vacunas contra el virus del papiloma humano.

Demostrado que el carcinoma de cérvix, entre otros, requiere como factor necesario la infección por virus de la familia HPV, transmitido fundamentalmente por vía sexual, especial-

Marta I. Correa Rancel

mente, los genotipos de alto riesgo, el siguiente paso esperado era la producción de vacunas contra los tipos que más frecuentemente se encuentran en la enfermedad maligna y de esta manera poder ofrecer una prevención primaria a la infección (Castellsagué y cols., 2008).

Para producir estas vacunas se utilizan como antígenos diana los presentes en la cápside, principalmente la proteína mayor L1, que resultaría accesible a la respuesta clásica de anticuerpos neutralizantes, llamada respuesta humoral.

Los primeros intentos de producir vacunas contra HPV fueron infructuosos, porque los anticuerpos neutralizantes reconocen la conformación de los epítomos de la superficie viral (Stanley y cols., 2006).

El perfeccionamiento de la ingeniería genética abrió los caminos hacia la consecución de la vacuna. Utilizando células eucariotas (células con ADN contenido en un núcleo con membrana) a las que se les inserta un fragmento del DNA viral, se sintetizaron proteínas del antígeno mayor de la cápside L1, que tiene la capacidad intrínseca de autoensamblarse (Zhou y cols., 1991, Kirbauer y cols., 1992) formando cápsulas virales vacías del DNA del HPV, denominadas VLP (virus like particles- partículas similares a virus). No son infectantes, pero antigénicamente son similares a los viriones que expuestas al sistema inmune del huésped, desencadenan una respuesta defensiva con producción de anticuerpos neutralizantes. Los primeros estudios realizados en modelos animales, perro, vacas y conejos demostraron la presencia de anticuerpos neutralizantes circulantes con inmunogenicidad duradera y protección especie- específica.

Dos modelos de vacuna HPV-VLP L1 han sido desarrollados por la industria farmacéutica:

- 1) Vacuna bivalente HPV- 16/18 (Cervarix ®) desarrollada por Glaxo-Smith-Kline Biologicals, Rixensart, Belgium). Contiene VLP 1 obtenidos mediante recombinación con baculovirus (20/20 mg por dosis) y está acompañada de un adyuvante, el ASO4, que contiene 500 mg de hidróxido de aluminio y 50 mg de 3- deacyled-

Introducción

monophosphoryl lípido A (MLP), que es un derivado detoxificado de un lipopolisacárido de la salmonella Minnesota (Harper y cols., 2004).

- 2) Vacuna tetravalente HPV 6/11/16/18 (Gardasil ®) desarrollada por Merck & Co. Inc., West Point, Pennsylvania, USA. Las HPV L1 se producen mediante recombinación con *Saccharomyces cerevisia*. La dosis de HPV es de 20/40/40/20 mg, respectivamente. Está formulada exclusivamente con sales de aluminio (Villa y cols., 2005).

Las características fundamentales de estas vacunas se resumen en la siguiente tabla VII

Estas vacunas están comercializadas en España, la tetravalente desde finales de 2007 y la bivalente a comienzos del 2008, pero ambas llevan ya un período de seguimiento de más de 8 años y miles de mujeres vacunadas. Ambas vacunas son inmunogénicamente competentes y altamente eficaces en la prevención de la infección cervical por los tipos virales incluidos en la vacuna y además la prevención del CIN 2-3 y del adenocarcinoma "in situ", considerados como precursores inmediatos y necesarios del carcinoma y del adenocarcinoma invasivo de cuello uterino.

La estimación global de la eficacia para la prevención de estas lesiones precancerosas de ambas vacunas oscila entre el 90- 100%. La tetravalente es además eficaz para la prevención de las verrugas genitales o condilomas y de la neoplasia vulvar o vaginal (Garland y cols., 2007, Joura y cols., 2007).

Las diferencias en el sistema inmunitario a nivel de mucosas genitales entre varones y mujeres hace que los resultados en niñas no sean completamente extrapolables a varones. Los datos clínicos de inmunogenicidad en varones están aún sin delimitar, aunque se ha visto que los anticuerpos se elevan de modo semejante (Block y cols., 2006). Sigue en estudio la vacunación en varones y su relación coste- efectividad. De hecho, la vacunación en el varón en nuestro medio está orientada a la protección directa del sujeto vacunado y basado en una indicación individualizada. La ficha técnica de ambas vacunas, no recogen en

CARACTERÍSTICAS	BIVALENTE	TETRAVALENTE
Laboratorio	Glaxo-Smith- Kline	Merck Research Laborato- ries
Nombre comercial	Cervarix ®	Gardasil ®
Principio activo	VLP: 16, 18 (20, 20 mg)	VLP: 6, 11, 16, 18 (20/ 40/ 40/ 20 mg)
Sistema expresión de la proteína L1 del HPV	Baculovirus	Saccharomyces cerevisae
Adyuvante	ASO4 (500 mg Al (OH)3 y 50 mg de MPL)	225 mg Al (PO4)
Pauta de vacunación	0, 1, 6 meses	0, 2, 6 meses
Volumen total de dosis	0,5 ml	0,5 ml
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular
Indicaciones preventivas	<ul style="list-style-type: none"> - Mujeres 15- 25 años - Infección por HPV 16/18 - ASCUS - CIN - CIS - AIS - Cáncer cérvix 	<ul style="list-style-type: none"> - Mujeres 16- 45 años - Infección por HPV 6/ 11/ 16/ 18 - ASCUS - CIN - CIS - AIS - Cáncer cérvix - Cáncer vulva/ vagina - Condilomas/ verrugas ge- nitales
Otras posibles indicaciones preventivas	<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer anal - Cáncer vulvar/ vaginal - Lesiones precursoras 	<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer anal - Lesiones precursoras - Papilomatosis laríngea ju- venil recurrente

Tabla VII. Características fundamentales de las vacunas

Introducción

Europa aún esta indicación, aunque no lo contraindica, y permite la vacunación de niños hasta los 15 años de edad en el caso de la vacuna tetravalente.

La población diana para la vacuna del HPV son las niñas antes de las primeras relaciones, sin que haberlas tenido sea contraindicación hasta los 14 años. En edades superiores también se obtiene grados de seroconversión importantes, por lo que también en estos grupos de edad sea recomendable (Pedersen y cols., 2007). En la ficha técnica de ambas vacunas se recogen datos favorables de inmunogenicidad, seguridad y eficacia clínica hasta los 45 años (para la vacuna tetravalente) (Tabla VIII). Si hay que insistir que las vacunas no modifican las lesiones ya existentes, por lo que carecen de valor terapéutico, pero sí que protegen frente a la reactivación o reinfección (Cortés y cols., 2010)

Protección cruzada. La vacuna bivalente presenta protección cruzada frente a virus no incluidos en ellas como el 45, 33 y 31 (Harper y cols., 2006, Pavoneen y cols., 2007). La vacuna tetravalente también presenta inmunidad cruzada contra 45, 31, 35, 52, 56, 58, 59 (Villa y cols., 2007, Smith y cols., 2006). Estos virus son responsables también de un 10%

Tipo Vacuna	Bivalente	Tetravalente
Seguimiento fase II	8.4 años	
Seguimiento fase III	3,4 años	4 años
Protección cruzada (seguimiento)	-HPV 31, eficacia 89,4% -HPV 33 eficacia 82,3% -HPV 45 eficacia 100%	-HPV 31, eficacia 70% -HPV 31, 45, eficacia 59% -HPV 31, 33, 45, 52, 58, eficacia 33% -HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, eficacia 33%
Eficacia infección persistente	95,1% (IC 95%: 84,6-99)	94,9% (IC 95%: 80,4%- 99,4%)
Eficacia infección persistente 12 meses	56,1% (IC 95%: 56,1- 100)	
>LSIL	94,6% (IC 95%: 65,7- 99.9)	95,9% (IC 95%; 91,3- 98.4%)
CIN 2 o más	86,7% (IC 95%: <0- 100)	95,7% (IC 95%: 91,3- 98,4%)

Tabla VIII. Otras características de las vacunas de HPV (Roteli-Martins 2010, Paavonen 2010, Romanowski 2010, Kjaer y cols., 2009)

del carcinoma cervical, así que la protección de la vacunación frente al cáncer puede aumentar del 70 al 90% (New clinical cross protection data submitted to the EMEA for licence update for HPV vaccine Gardasil 2007).

Memoria inmunitaria. Unas vacunas precisan dosis de recuerdo, mientras que otras inducen una inmunidad a largo plazo, porque generan memoria inmunitaria. La memoria inmunitaria fue estudiada en la vacuna tetravalente (Olsson y cols., 2007). Se administraron las 3 dosis a los 0- 6 meses haciendo controles a los 60 y 61 meses. En el mes 60 se administró una cuarta dosis. Los valores de anticuerpos no se modificaron significativamente con respecto al que presentaban después de la tercera dosis. Esto sugiere que la vacuna tetravalente confiere gran memoria inmunitaria y su eficacia será duradera.

En el futuro se prevé nuevas vacunas, incluyendo nuevos genotipos virales y su aplicación a mayor número de pacientes, con la finalidad de disminuir el riesgo de cáncer de cérvix (Castellsagué y cols., 2008). Es un capítulo nuevo de la medicina preventiva, que con el paso de los años será modificada de la manera más conveniente.

1.3.3 Detección y características morfológicas e inmunohistoquímicas de las neoplasias intraepiteliales escamosas del cérvix uterino.

Hay una gran variedad de estudios para la detección del CIN, incluyendo colposcopia, microscopia óptica, microscopia electrónica, cultivos de tejidos, autorradiografía, biología molecular, cinematografía para determinar el punto de origen y mecanismo de extensión del CIN (Richart 1968).

Los hallazgos macroscópicos del CIN se aprecian mejor a través de examen colposcópico, tras la aplicación de ácido acético al 3-5%. Existe una amplia variedad de patrones colposcópicos que reflejan cambios histológicos del epitelio, tales como epitelio acetoblanco, punteado, mosaico. Su correlación con el grado de CIN es muy tosca, pero con experiencia puede aproximarse. Suelen encontrarse con mayor frecuencia en el labio anterior del cérvix, siendo más raros en el labio posterior o en los lados.

Introducción

La neoplasia intraepitelial comienza en la zona de transformación y se extiende hasta el canal cervical, a lo largo de la membrana basal, sustituyendo el epitelio escamoso y glandular mediante expansión clonal.

Entre los hallazgos microscópicos puede observarse una proliferación celular alterada que comienza en las capas basales y parabasales, con aumento del número de células inmaduras que se extienden a la capa intermedia y superficial según el grado de la lesión. La actividad mitótica está incrementada y se observan figuras mitóticas anormales (mitosis en anillo, dos o tres grupos en metafase, mitosis tripolares, metafase en forma de V, mitosis gigantes) (Reagan y cols., 1979), que aumentan en número dependiendo del grado de la displasia. Otra de las características microscópicas es una maduración irregular, manifestada por la pérdida de la polaridad y desorganización celular. Cuando hay maduración celular en las capas más superficiales, el citoplasma de estas células suele ser más eosinofílico.

La infección del epitelio por HPV se manifiesta, principalmente, en las capas más superficiales, denominándose como coilocitosis. En estas células atípicas, la relación núcleo-citoplasma está aumentada, así como el número de centrómeros. Se observa hiperchromatismo y pleomorfismo nuclear, recordando en ocasiones a los núcleos de células de tumores malignos. Las alteraciones se encuentran distribuidas a modo de lesión focal y no en todo el epitelio. La coilocitosis es muy frecuente en el CIN, pero no todas las infecciones por HPV se muestran como coilocitos. En las capas más superficiales, las células que muestran coilocitosis se caracterizan por un halo claro, con una vacuolización perinuclear asociada a un borde citoplasmático delgado. El núcleo suele disponerse en situación central, con cromatina extendida y localizada a lo largo de la membrana nuclear, la cual aparece muy teñida e irregular.

Ultraestructuralmente, se ha mostrado necrosis perinuclear en el citoplasma, con fibrillas citoplasmáticas condensadas a lo largo de la célula (Koss 1987). Las partículas víricas están presentes en forma de cristales en el núcleo. Otras manifestaciones propias de la infección por HPV son núcleos aplanados, en forma de pasa, citoplasma claro ausente (Sanz y cols., 1982), células multinucleadas con gran pleomorfismo.

1.3.3.1. Neoplasia intraepitelial

En el CIN I, las mitosis se presentan sólo en la capa basal y son poco numerosas, los núcleos están alargados ligeramente (menos de 1/3 de la célula), hay algunas anisocariosis, cromatina granular y fina, distribuida de forma regular, así como citoplasmas con bordes bien definidos. Suele existir algún grado de coilocitosis.

En el CIN II, la proliferación y las células atípicas afectan 2/3 partes del epitelio. Se ven formas anormales de mitosis, con núcleos que varían en tamaño y en forma. Puede haber hiperchromatismo moderado y la cromatina se encuentra distribuida de forma irregular. La relación núcleo-citoplasma está aumentada. La coilocitosis es menos frecuente que el CIN I

En el CIN III, suele existir de 15 a 30 capas de células, aunque en ocasiones sólo hay de 5 a 10. La proliferación es unas 12 veces más alta que el CIN I. Las mitosis, abundantes, están presentes en todo el espesor epitelial, con anomalías nucleares marcadas, que no están asociados con infección por HPV. La cromatina es granular e irregular, la relación núcleo-citoplasma es alta, correspondiendo el núcleo más de 2/3 partes del área de la célula. Las células parabasales son inmaduras, con núcleos en forma de huso, orientado paralelo al eje mayor vertical de la célula (Fig. 6).

En lo que respecta a la inmunohistoquímica, se han estudiado numerosos marcadores en cortes de parafina y en muestras congeladas, pero no hay ninguno que sea específico y que sirva para su diagnóstico diferencial. La detección de la cápside de HPV se puede realizar mediante inmunohistoquímica, pero es menos sensible, o por PCR, con una sensibilidad próxima al 90% (Campion y cols. 1986).

Al microscopio electrónico se observa una disminución del glucógeno citoplasmático y un aumento del retículo endoplasmático, mitocondrias, y ribosomas libres. Los núcleos son alargados, distorsionados, y tienen una distribución irregular de la cromatina. Los cambios más llamativos afectan a la superficie de la célula. Los desmosomas se identifican fácilmente en los CIN I, pero se reducen en número conforme aumenta el grado de la lesión, siendo

Introducción

mucho menos frecuente en los CIN III.

La pseudopodia de la membrana celular se reduce y la superficie es compleja (Twiggs y cols., 1981). Mediante microespectrofotometría de Feulgen podemos determinar la cantidad

ESTADOS PREINVASIVOS DEL CIN

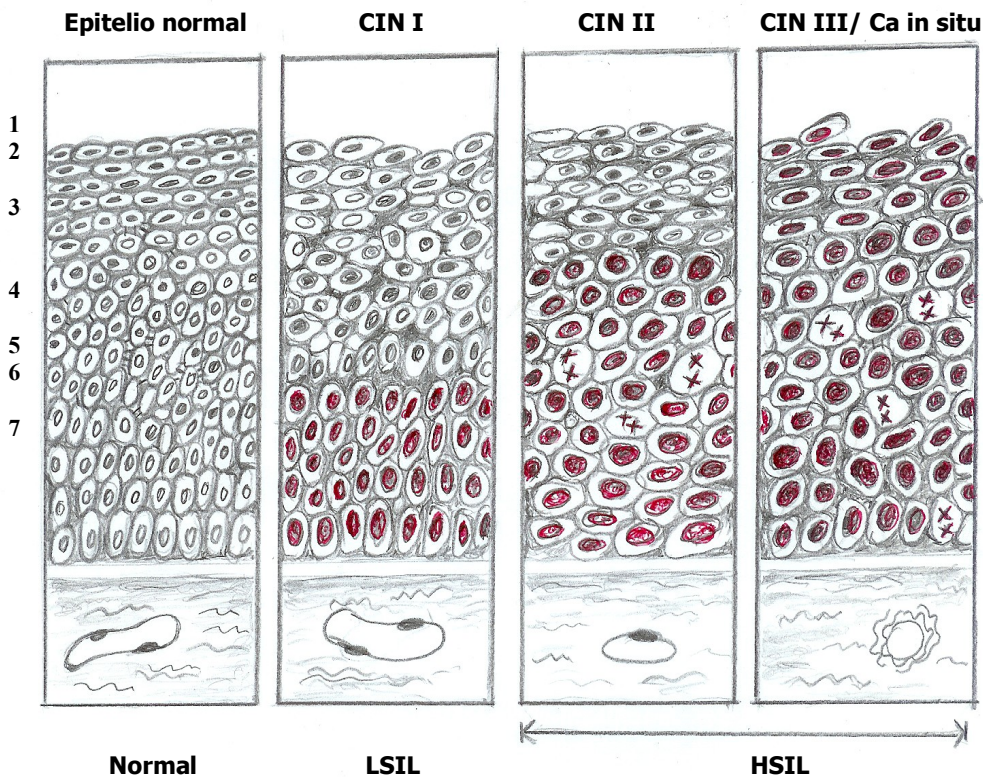


Fig 6. Grados de neoplasia intraepitelial cervical.

1. Luz vaginal
2. Capa superficial de epitelio escamoso
3. Capa intermedia
4. Capa profunda
5. Estrato celular basal
6. Membrana basal que limita el epitelio escamoso
7. Tejido conjuntivo subepitelial

de DNA, los patrones de aneuploidía que contiene el CIN y así predecir su comportamiento y pronóstico.

1.3.3.2 Carcinoma microinvasor e invasor de células escamosas o epidermoide cervical

El cáncer de cuello de útero es una de las neoplasias más frecuentes y letales en las mujeres. Se estima que cada año se diagnostican, aproximadamente 500.000 nuevos casos, con más de 250.000 muertes por esta causa, de las cuales, la mayoría, el 83%, ocurre en países en desarrollo. En estos países, el cáncer cervical representa el 15% de las neoplasias femeninas, mientras que en los países desarrollados, sólo representa el 3,6% de los nuevos cánceres (Ferlay y cols., 2004). Las tasas más bajas (menores al 15 por 100.000) se identifican en Europa, Norteamérica y Japón, mientras que las más elevadas (33,5 por 100.000) se encuentran en países en vías de desarrollo, como son los de América Latina y Caribe, África subsahariana (31 por 100.000) (Sadjadi y cols., 2003). Las neoplasias invasivas corresponden, en su mayor parte, a carcinoma de células escamosas. Estos tumores se dividen en dos clases:

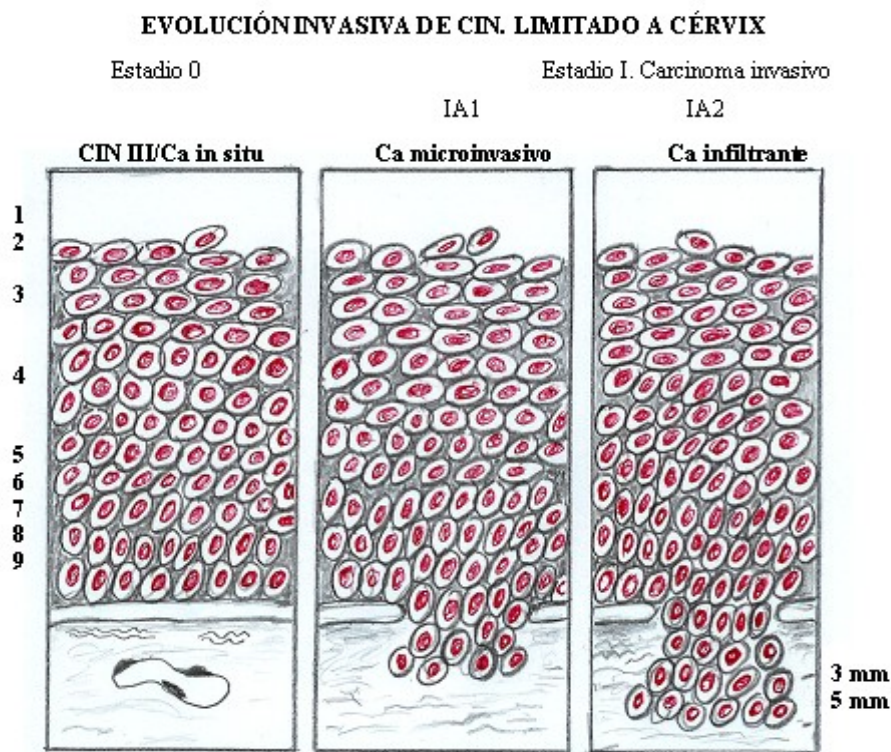
- A) Carcinoma microinvasor, en el cual hay una invasión del estroma cervical, pero queda limitado a zonas superficiales del mismo. Se considera una categoría separada del carcinoma francamente invasor por su pronóstico y tratamiento, aunque su definición es muy controvertida.
- B) Carcinoma cervical invasor, que afecta al estroma e invade más allá de los límites usados para definir un carcinoma microinvasor.

Carcinoma microinvasor

Clásicamente se definió como aquel que penetra menos de 5mm en el estroma cervical y que rara vez metastatiza. La Sociedad de Oncología Ginecológica propuso la definición de carcinoma microinvasor para aquella lesión que invadía el estroma menos de 3mm, sin invasión linfática o vascular. En estadios de la FIGO, han constitui-

Introducción

do la modificación más reciente de la definición de carcinoma microinvasor y se incluyen en ella como carcinomas en estadio IA1 las lesiones hasta 1mm de invasión y como estadio IA2 las que están entre 1 y 5mm de invasión en profundidad y menos de 7mm en diámetro horizontal (Fig. 7). Los tumores de menos de 3mm de profundidad tienen menos de 1% de metástasis y un 0.9% de recurrencia. Los que se encuentran entre 3-5mm presentan metástasis linfáticas en un 2% de los casos y recurren en un 4%. Esta clasificación es importante porque establece el tratamiento más adecuado según el estadio tumoral y nos informa sobre su evolución.



1. Luz vaginal
2. Capa superficial de epitelio escamoso
3. Capa intermedia
4. Capa profunda
5. Estrato celular basal
6. Membrana basal que limita el epitelio escamoso
7. Tejido conjuntivo subepitelial
8. Invasión hasta 3 mm, carcinoma microinvasivo, IA1
9. Invasión hasta 5 mm, carcinoma invasivo, IA2. Extensión superficial hasta 7 mm

Figura 7

Marta I. Correa Rancel

Por ejemplo, la importancia de la invasión en profundidad radica en que cuanto mayor sea ésta, más probabilidades hay de que tenga metástasis linfáticas o vasculares y por lo tanto la supervivencia es mucho menor (Benson y cols., 1997, Maiman y cols., 1988, Sedlis y cols., 1979, Simon y cols., 1986, Greenwell y cols., 1983). Otras características importantes, además de la profundidad de la invasión, y con valor pronóstico, son la extensión del CIN III, la afectación de las criptas endocervicales y la presencia de necrosis luminal en la maduración escamosa intraepitelial.

Macroscópicamente, su imagen colposcópica es similar a la de una neoplasia intraepitelial, aunque suele existir mayor proporción de vasos anormales, lo que se considera más específico del carcinoma microinvasor.

Al microscopio óptico, la invasión se demuestra por la existencia de lenguas o prolongaciones digitiformes del epitelio que penetra el estroma cervical. Las medidas de penetración deben efectuarse entre la base del epitelio superficial o la superficie de la glándula en la que se objetiva invasión del tumor y el límite profundo de invasión. En ocasiones, en el interior del epitelio neoplásico existen algunas áreas que son mucho más diferenciadas que el resto, pudiendo recordar a un CIN I o II.

Las células atípicas suelen encontrarse en las capas basales y parabasales y las células superficiales son más maduras. Puede existir una tendencia a diferenciación de células neoplásicas en el punto de invasión. Efectivamente, las células que invaden en las formas microinvasoras suelen tener un citoplasma más eosinofílico que las adyacentes. Acompañando al tumor existe un infiltrado inflamatorio notable.

La inmunohistoquímica puede ayudar a precisar la invasión estromal. El CD31 y CD34 facilita reconocer la invasión linfática y sanguínea del estroma, mientras que el factor VIII y hules europaeus lo hace para discriminar la invasión vascular sanguínea.

Carcinoma invasor

La incidencia de la mortalidad por carcinoma epidermoide invasor en Estados Unidos ha dis-

Introducción

minuido en las últimas décadas significativamente). Efectivamente con la introducción de los sistemas de cribado a través de la citología, ha disminuido la prevalencia del carcinoma invasivo a favor de un aumento de las lesiones precursoras (Lundin y cols., 1976). Así de una incidencia de 34/100.000 en 1947 se ha pasado a 15/100.000 en 1970 y a 10/100.000 en 1986. Es infrecuente en mujeres antes de los 30 años. La mayoría de las pacientes presentan menos de 50 años y suelen estar entre los 45 y 55 años en el momento del diagnóstico (Shingleton y cols., 1987).

La mitad de las pacientes presentan dolor intermitente y sangrado vaginal. Cuando la enfermedad avanza hay mayor sangrado y más dolor, que se localiza en un flanco o en la pierna, como resultado de la invasión de la pared pélvica o de los nervios ciáticos. Si afecta a la vejiga y al recto, se asocia generalmente con disuria, hematuria, sangrado rectal o estreñimiento. La afectación de los linfáticos puede sospecharse cuando hay edema en las extremidades inferiores.

El carcinoma epidermoide puede aparecer en el ectocérvix y en el canal endocervical. Suele observarse como una masa exofítica, infiltrativa, ulcerada o como una excrecencia polipóide o papilar. Cuando el tumor se expande hacia el endocérvix, éste adquiere forma de tonel o embudo. Las lesiones invaden el estroma cervical de forma extensa con cambios mínimos en la superficie. Las lesiones ulceradas erosionan el cérvix, causando úlceras que en algunas ocasiones pueden llegar hasta la parte superior de la vagina.

Microscópicamente, los carcinomas escamosos tienen una morfología muy heterogénea, existiendo gran variación dentro de cada caso. Normalmente están compuestos de masas compactas o nidos tumorales que tienen necrosis o queratinización en su centro. En otras ocasiones, se puede observar tejido neoplásico que invade el estroma en forma de cordones y de células individuales. Las células suelen ser poligonales u ovals con citoplasma eosinófilo. Los bordes celulares pueden ser indistinguibles unos de otros y pueden haber o no uniones intercelulares evidentes. Los núcleos son relativamente uniformes, con pleomorfismo y cromatina que tiende a agruparse formando grumos gruesos y granulares. Las mitosis típicas y atípicas se encuentran en gran número. El estroma suele estar infiltrado por gran

Marta I. Correa Rancel

variedad de tipos celulares, entre los que se encuentran linfocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas (Bethwaite y cols., 1993.) (Esquema 5).

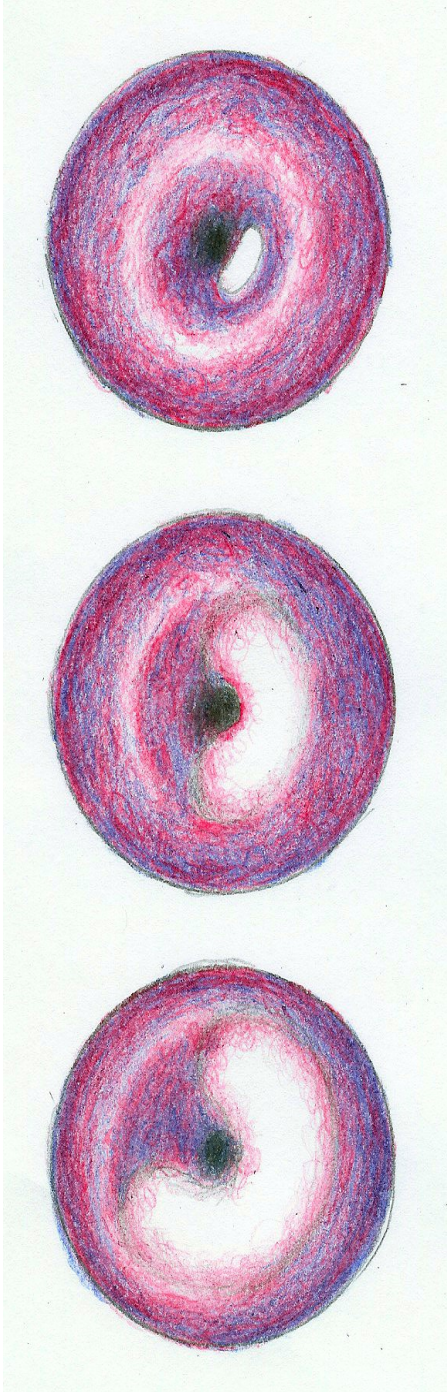
El carcinoma epidermoide se ha subdividido en varios tipos según las células y el grado de diferenciación, incluyendo los siguientes: de células grandes no queratinizado, de células grandes queratinizadas, de células pequeñas, término que incluye también tumores del tipo neuroendocrino (Hamonic y cols., 1957, Tavassoli y cols., 2003).

- A) Los carcinomas de células grandes no queratinizadas se caracterizan por nidos de células neoplásicas poligonales, uniformes, que muestran muy a menudo queratinización celular y puentes intercelulares, con ausencia de perlas córneas. Los bordes celulares son poco evidentes. El núcleo suele ser grande, oval, con distribución de la cromatina en grumos y con un nucleolo irregular. En el estudio citológico, las células están dispuestas independientemente o en grupos y muestran anisocariosis. Las figuras mitóticas son numerosas.

- B) Los carcinomas de células grandes queratinizadas están compuestos de células maduras, dispuestas en cordones de distinto tamaño, con nidos centrales de queratina. La presencia de una sola perla córnea es suficiente para el diagnóstico de este tipo de carcinoma (Hamonic y cols., 1957). Las células están unidas con puentes intercelulares. Las figuras de mitosis no son frecuentes si lo comparamos con otros tipos de tumores. En las preparaciones citológicas, las células tienen forma irregular, con citoplasma eosinofílico, y núcleo hipercromático. Pueden haber restos necróticos.

- C) Los carcinomas de células pequeñas muestran elementos ovals, con citoplasma escaso, que se agrupan en masas o nidos (Abell 1973), recordando a las células de los carcinomas "in situ". Los núcleos son hipercromáticos, con abundante actividad mitótica. La necrosis es frecuentemente observada. Aunque suele existir algún foco de diferenciación escamosa, las perlas córneas están ausentes. A estos tumores se les denomina basaloides

Introducción



Estadio IA

IA1: 3mm de profundidad

IA2: 5mm de profundidad

Extensión superficial hasta 7 mm

Estadio IB1

Extensión hasta 4 cm

Estadio IB2

Extensión más de 4 cm

Esquema 5. Extensión superficial del cáncer de cérvix.

Marta I. Correa Rancel

Esta clasificación podría ser útil para determinar el comportamiento ante la radioterapia, (Ng y cols., 1973 y Reagan y cols., 1979) o carecer de valor en otros casos (Goellner 1976; Gunderson y cols., 1974).

Otras formas

Carcinoma epidermoide Verrucoso: Está formado por células altamente diferenciadas, con hiperqueratosis y superficies ondulantes que invaden al estroma, con abundante citoplasma y pocas atipias nucleares. No se evidencian características de la infección por HPV. Son tumores que recidivan con frecuencia localmente, pero que no suelen metastatizar. Se diferencian de los condilomas porque sus papilas son anchas, pero carecen en su centro de tejido fibrovascular y de koilocitosis.

Carcinoma Condilomatoso (Con hechos víricos, "Warty"): Tienen células con características similares a la infección por HPV (Downey y cols., 1997, Kurgan y cols., 1993, Toki y cols., 1991). En estas lesiones suele encontrarse HPV de alto riesgo (Toki y cols., 1991).

Carcinoma Papilar: Este carcinoma epidermoide tiene papilas conectivas anchas cubiertas de epitelio, con características citológicas similares a las de la neoplasia intraepitelial. Aunque en superficie la biopsia no muestra evidencia de invasión, el tumor subyacente es un carcinoma escamoso que afecta al tejido conectivo (Brinck y cols., 2000, Randall cols., 1986), y que es HPV (+) 16. Se diferencia del tumor condilomatoso porque la queratinización es muy discreta y falta los cambios celulares de la infección por HPV y del carcinoma de células transicionales por su diferenciación escamosa.

Carcinoma linfopitelioma-like: es un tumor llamativo, similar al nasofaríngeo. Está formado por células indiferenciadas, mostrando núcleos con nucleolo prominente, y aumento moderado de la cantidad de citoplasma eosinofílico, acompañado todo ello de gran infiltrado linfocitario. Los bordes celulares son claros. Las células son positivas para citoqueratina y al componente linfoide para CD3 (linfocitos). En algunas ocasiones puede existir positividad para el virus de Epstein Barr, aunque depende de las zonas geográficas y suelen ser positi-

Introducción

vos los de USA (Weinberg y cols., 1993) y negativos en el sureste asiático, como Taiwán (Tseng y cols., 1997) y España (Nakanishi y cols., 2001).

Carcinoma de células escamotruncionales: es un tumor poco frecuente, muy similar al que se origina en la vejiga. Pueden existir formas puras o mixtas, que contengan células neoplásicas escamosas (Al Nafussi y cols., 1998, Albores-Saavedra y cols., 1997, Koenig y cols., 1997). Son tumores con múltiples capas de epitelio atípico que recuerda al CIN III formando papilas con ejes fibrovasculares. Son positivos para HPV 16 y muestran alteraciones cromosómicas, tales como deleciones del cromosoma 9 o 3p. Por ello se cree que su estirpe es epidermoide más probable que urotelial (Lininger y cols., 1998, Maitra y cols., 1999). Expresan citoqueratina 7 más que la 20, otro hecho que hace pensar que su origen no es urotelial (Koeig y cols., 1997).

Al microscopio electrónico se observa pérdida de tonofilamentos y de los microvilli. También hay disminución de los complejos de unión tipo gap-junction, cuando se compara con el epitelio cervical escamoso normal (Ferency y cols., 1974). La mayoría de carcinomas epidermoides muestran 20 al 40 % de células diploides; el resto presentan aneuploidía. En cuanto a los análisis de flujo para conocer el valor de DNA existe desacuerdo (Jonson y cols., 1987) y parece que se observa una tendencia a que los tumores aneuploides tienen mayor invasión vascular, comportamiento más agresivo, y un estadio de la enfermedad más avanzado.

En pacientes con carcinoma escamoso pueden elevarse ciertos marcadores, tales como el antígeno carcinoembrionario, el CA 135, y la subfracción del antígeno TA-4, llamado antígeno del carcinoma epidermoide (Kato y cols., 1984, Donaldson y cols., 1978). El antígeno del carcinoma epidermoide es de gran utilidad porque se eleva en un 60% de los casos y está raramente elevado en el adenocarcinoma (Dodd y cols., 1989). La elevación del antígeno carcinoembrionario depende el estadio de la enfermedad y no está evaluado como despistaje (Donaldson y cols., 1978). La citoqueratina y la involucrina, son marcadores inmunohistoquímicos característicos de la queratina que pueden identificarse en los carcinomas epidermoides. Suele existir una correlación entre el grado de diferenciación celular y el patrón de ambas proteínas. La involucrina puede identificarse en los carcinomas con gran-

des áreas de diferenciación (Sassoon y cols., 1985). Las citoqueratinas de bajo y alto peso molecular se encuentran en los carcinomas pobremente diferenciados y no queratinizados (Czernobilsky y cols., 1984). El antígeno carcinoembrionario y el antígeno de carcinoma cervical TA-4 pueden estar en el carcinoma epidermoide, aunque no suelen realizarse de rutina. El oncogen ras, producto de p21 está localizado en las membranas celulares del carcinoma epidermoide invasivo y su sobreexpresión se asocia con mal pronóstico (Sagae y cols., 1989).

1.4 ESPECIAL REFERENCIA A CÉLULAS EPITELIALES Y NO EPITELIALES IMBRI-CADAS EN LAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CÉRVIX UTERINO

1.4.1 Células madre del adulto y amplificadoras en el cérvix uterino.

Las células alteradas o perdidas son reemplazadas en el organismo por medio de células madre del adulto (ASC- adult stem cells) y las células amplificadoras (TAC- transit amplifying cells). Efectivamente, las ASC tienen la capacidad de renovarse a sí mismas y de mantener la integridad estructural y funcional de su tejido de origen, mientras que las TAC con más rápida, aunque limitada proliferación, son progenitores comprometidos entre las ASC y las células terminalmente diferenciadas. En otras palabras, la división de una ASC es manifiestamente incrementada por las posteriores divisiones de las TAC. Este procedimiento es regulado, ya que las ASC se disponen en nichos específicos que controlan su capacidad de división, el tipo de esta última (División simétrica, que origina 2 ASC o 2 TAC, o bien, asimétrica, originando 1 ASC y una TAC) y la eliminación de elementos celulares defectuosos.

Así como en múltiples territorios orgánicos (médula ósea, epidermis, tubo digestivo, etc) se ha efectuado un amplio estudio de las ASC y TAC, tanto en condiciones normales como patológicas, incluyendo el desarrollo de neoplasias, en el cérvix uterino hay escasas aportaciones al respecto. Efectivamente, se sigue utilizando el clásico concepto de célula de reserva,

Introducción

exponiéndose además que no está claro como las células intervienen en la carcinogénesis (Martens 2007).

1.4.1.1 Tipos de células madre.

Existen cuatros tipos de células madre:

Células madre totipotenciales: pueden crecer y formar un organismo completo, tanto los componentes embrionarios (las tres capas embrionarias, el linaje germinal y los tejidos que darán lugar al saco vitelino) como los extraembrionarios (la placenta). Estaríamos hablando del cigoto, como células madre.

Células madre pluripotentes: son las verdaderas células madre y son capaces de derivar hacia cualquier serie del cuerpo, excepto las membranas extraembrionarias. Se han descrito tres tipos de células pluripotenciales:

- a) Células madre embrionarias, las cuales se pueden aislar de la masa celular del blastocisto. En humanos se están usando los excedentes de embriones que no se han utilizado para fertilización in vitro. Esto ha causado mucha controversia, porque al obtener las células madre embrionarias del blastocisto se destruye el embrión.
- b) Células embrionarias germinales que pueden ser aisladas del precursor de los órganos sexuales en fetos abortados.
- c) Células madre cancerosas, las cuales se aíslan de teratocarcinomas ocurridos en el feto.

Todas estas células se pueden aislar solamente de tejido embrionario, o del feto mismo. Se pueden hacer crecer en medio de cultivo y promover su diferenciación en células específicas, neuronas, piel, músculo, etc mediante tratamientos específicos.

Células multipotenciales: son aquellas que sólo pueden generar células de su propio linaje embrionario de origen. Ejemplos son las células madre mesenquimales que pueden dar lugar entre otros tipos celulares a miocitos, adipocitos u osteocitos y las células madre hematopoyéticas de la médula ósea que puede dar lugar a glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. Células madre unipotente: es aquella que puede dar lugar única-

mente a un tipo de célula particular. Se han descrito alrededor de 20 tipos de células madre en el humano y 216 tipos diferentes de células humanas.

1.4.1.2 Consideraciones generales sobre células madre

En los últimos años las células madre adultas (adult stem cells- ASC, células troncales, células de reserva, células estaminales, etc) han tenido una importante atención en investigación médica, en parte porque se han producido avances sobre su biología y manipulación experimental.

Efectivamente, el desarrollo de técnicas para su cultivo, la multiplicación de fuentes para su obtención en cantidades relativamente abundantes para los ensayos clínicos (que desde una presencia normal del 5% de células madre en los tejidos de origen, se ha podido llegar a disponer de hasta un 80%) (Ferrari y cols., 1998) y la consecución de múltiples vías para su diferenciación a distintos tipos celulares maduros, incluso en células que se consideraban estables y persistentes, como las nerviosas y musculares (Richards y cols., 1992, Eglitis y cols., 1997, Hodge y cols., 2001) han permitido su utilización en diversos procesos, creando a la vez interesantes promesas para el futuro.

Cada día se han ido encontrado células madre en más tejidos adultos diferenciados y en órganos como el hígado, las mucosas, la piel, tejido muscular, tejido nervioso, por lo cual se asume que las células madre o troncales están en todos los tejidos (Bjornson y cols., 1999). Y cada día surgen más posibilidades de su aplicación terapéutica, algunas puramente teóricas, otras que ya se han consolidado como pautas en el tratamiento habitual. Estas innovaciones de las últimas décadas han dado lugar al desarrollo de una nueva disciplina médica, llamada medicina regenerativa, reparadora, apoyada por una también novedosa ingeniería de tejidos.

Las vías de obtención de células troncales se han multiplicado, aunque algunas han encontrado resistencia en sus aspectos éticos, como la obtención de células madre totipotenciales de embriones humanos (Aznar 2002), ya que aprovechar este material genético destruye los embriones en su momento de obtención. Además, las células madre embrionarias no han demostrado ofrecer mejores resultados que las células madre de tejidos adul-

Introducción

tos. Con respecto a las células madre del adulto, también se ha encontrado en la experimentación con células madre embrionarias un mayor riesgo de desarrollar neoplasia maligna y una mayor tendencia a provocar los problemas inmunológicos del rechazo. Las células madre del adulto no tienen marcadores moleculares que pongan en marcha el rechazo inmunológico, incluso se ha señalado que pueden inhibir este tipo de respuesta, lo cual es otra ventaja aprovechable en el manejo de las células madre del adulto.

Para eludir este problema ético se han creado embriones clonados sin pretensión reproductiva, es decir, especialmente fabricados para obtener células madre, proceso designado como clonación terapéutica. En el mismo, un óvulo se despoja de su núcleo haploide, sustituyéndolo por un núcleo diploide de una célula somática del adulto (Rideout y cols., 2002; Hwang y cols. 2005). Estos embriones llevan el DNA del donante, pero todo el material citoplasmático de la madre, el germoplasma, por lo que se duda si las células madre de este origen pueden sustituir a células madre de embriones resultantes del procedimiento reproductivo normal (Millard 2001, Cohen y cols., 2001). También estos procedimientos de clonación terapéutica son éticamente discutidos (Aznar 2002).

Por todo ello son las células madre del adulto las más prometedoras desde los puntos de vista ya expuestos.

Son fuentes de células madre los embriones abortados de modo natural, el líquido amniótico, en el caso de rotura natural de la bolsa amniótica, no precisando hacer amniocentesis. Es una fuente importante porque suministra muchas células madre. Así mismo, el cordón umbilical, cuya sangre, contenida en él, es una fuente de células madre existiendo hoy en día varias empresas que ofrecen el almacenamiento de células madres de cordón umbilical para uso personal en instituciones a modo privado. También existen bancos públicos de células madre procedentes de cordón umbilical. Se obtiene la sangre exprimiendo el cordón después del nacimiento del feto y se conserva de modo adecuado, liberándola de otros elementos celulares que no tienen interés. Prácticamente ha sido posible obtener células madre de casi todos los tejidos en los que se ha intentado. A su vez, se pueden desdiferenciar células adultas normales, haciéndolas retroceder hasta células madre, que posteriormente

pueden ser cultivadas y transformadas en células somáticas como los adipocitos y fibroblastos.

1.4.1.3 Ideas sobre cultivos de células madre.

Se han abierto innumerables vías terapéuticas en el escaso tiempo que llevan en estudio las células madre. Efectivamente, las posibilidades de utilizar las células troncales en terapéutica es un motivo principal para su estudio, habiéndose desarrollado ya algunos procedimientos que han obtenido resultados satisfactorios, principalmente en patología hematológica, en las quemaduras de amplias zonas cutáneas, en la regeneración de cartílagos, en patología articular, etc.

Las células madre pueden reproducirse en medios de cultivo durante un tiempo, obteniéndose cantidades progresivas de estas células. No obstante, transcurrido un cierto tiempo, correspondiendo con unas 50 divisiones, la capacidad de crecimiento disminuye, produciéndose el envejecimiento de los cultivos.

Las células madre en los medios de cultivo se reproducen formando láminas y éstas células ya pueden ser utilizadas para administración terapéutica mediante inyección en el torrente sanguíneo o en determinados tejidos lesionados o patológicos, donde pretendemos corregir el defecto.

En este orden, determinadas células madre tienen la capacidad de, circulando por el torrente circulatorio, "encontrar" el tejido lesionado, aunque los detalles de esta cualidad de las células madre actualmente no es bien explicada. Células madre trasplantadas a músculo estriado dan lugar a su regeneración (Beauchamp y cols., 1999) y mioblastos, trasplantados en músculo cardíaco lesionado, consiguen su reparación (Menasché y cols., 2001, Lee y cols., 2000, El Oakley y cols., 2001). También ha sido descubierto un hecho importante cual es que el tejido cardíaco tiene células madre que, convenientemente estimuladas, pueden reproducirse y reparar el músculo lesionado.

Introducción

La obtención de masas de tejidos para reproducir órganos enteros aún es una utopía, aunque los trabajos en este sentido existen (Mc Carthy 2000). Introduciendo en los cultivos de células madre determinadas estructuras tridimensionales se ha conseguido que las células

ORIGEN CÉLULA MADRE	CÉLULA DIFERENCIADA	FUENTE
Médula ósea	Células endoteliales	Shi y cols., 1998
Medula ósea de ratón	Neuronas dopaminérgicas	Schwarz y cols., 1999
Células madre adulta nerviosa de ratón	Corazón, riñón, pulmón, intestino, hígado, S:N:, músculo	Clarke y cols., 2000
Células madre precursoras de oligodendrocitos	Células nerviosas	Kondo y cols., 2000
Células madre de piel ratón	Neuronas, células musculares, adipocitos	Toma y cols., 2001 Oshima y cols., 2001 Taylor y cols., 2000
Células madre páncreas	Células secretoras factor 1, productoras de insulina	Gmyr y cols., 2000
Células madre mesenquimal trasplantada útero de oveja	Células óseas, adipositos	Jaiswal y cols., 2000
Células madre médula ósea	Células hepáticas	Theise y cols., 2000
Células del teratocarcinoma NT 2	Células neuronales productoras de dopamina (Parkinson)	Iacovitti y cols., 2001
Células madre de tejido graso	Cartílago, músculo, hueso, tejido graso	Zuk y cols., 2001
Células madre médula ósea	Células diversos tipos	Reyes y cols., 2001
Células madre médula ósea	Células renales	Poulsom y cols., 2001

Tabla IX. Células madre que generaron experimentalmente células diferenciadas.

madre las revistan, siendo posible, a partir de éstas, su diferenciación, lo cual constituye un inicio en el camino hacia procedimientos más complejos.

A continuación referimos algunos experimentos, en los cuales partiendo de células madre diversas se obtienen diferenciación en múltiples sentidos (véase Tabla IX).

Si administramos células de médula ósea marcadas, implantándolas en animales de experimentación se observa que pueden transformarse en neuronas (Brazelton y cols., 2001) siendo capaces de producir las proteínas neuronales. Así mismo, utilizando células de la médula ósea inyectadas en determinadas condiciones se fijan en el cerebro y, al cabo de uno a seis meses, se transforman en neuronas que producen sus proteínas específicas (Mezey y cols., 2000). Muchas otras células madre inyectadas en distintos órganos, corazón, hígado, pulmón o trasfundidas se transforman en células propias del tejido huésped (Clarke y cols., 2000).

Se tiene la impresión de que todas las células se pueden convertir en todo tipo celular y por tanto, se abre una vía de trabajo para intentar reparar muchos procesos patológicos.

A continuación se citan otros experimentos realizados (Tabla X).

Los anteriores experimentos y muchos otros han abierto un abanico de posibilidades terapéuticas (Tabla XI). Conocidas las cualidades de las células madre adultas, que no inducen rechazo inmunológico, incluso puede existir una inhibición de estos fenómenos, es posible que en el futuro se disponga de un banco de células madre universal, para todos los individuos, sin necesidad de reservar las células madre particulares de cada uno.

1.4.1.4 Transformación de células madre en "células madre neoplásicas".

En los tumores, neoplasias sanguíneas y también tumores sólidos como la mama, existen "células madre de las neoplasias". Son escasas, constituyendo aproximadamente el 1% del componente celular de la neoplasia y tienen la capacidad de autorreplicarse y permanecer en continua división.

Introducción

CÉLULA MADRE	CÉLULA DIFERENCIADA	FUENTE
Células madre endoteliales	Inducen angiogénesis	Asahara y cols., 1997
Células madre médula ósea de ratón	Inyectadas torrente circulatorio se dirigen hacia zonas dañadas del cerebro, generan neuronas	Brazelton y cols., 2000
Células madre sangre de cordón en rata	Mejora a ratones con esclerosis amiotrófica bilateral	Chen y cols., 2000
Células madre médula ósea	Tejido cardíaco isquémico. Favorece la recuperación del tejido dañado.	Kamihata y cols., 2001 Krause y cols., 2001 Jackson y cols., 2001
Células madre médula ósea	Mejora función cerebral en rata con isquemia cerebral	Chen y cols., 2001 Li y cols., 2001

Tabla X. Algunos experimentos realizados con células madre

Son células muy difíciles de aislar y cultivar, por lo que la investigación busca alternativas más fáciles para su obtención y manejo.

1.4.1.5 Genes comunes con las células embrionarias.

Algunos investigadores descubrieron un grupo de genes que están activos en la fase embrionaria, pero no en las células adultas y procedieron a compararlo con la actividad genética de las células madre del cáncer. Encontraron que las células madre tumorales compartían más similitudes con las células embrionarias que con las adultas. También comprobaron que unas y otras están controladas únicamente por un grupo de genes maestros. De hecho, al activar tres de estos genes en células normales de la piel, es posible transformarlas en

PATOLOGÍA	OBSERVACIONES	FUENTE
Tumor cerebral		Dunkel y cols., 2000
Meduloblastoma	Supervivencia 34 meses	Abrey y cols., 1999
Glioblastoma	Supervivencia 4 años	
Neuroblastoma	Segunda remisión más 4 años	Kawa y cols., 1999
Retinoblastoma diseminado recurrente		Hertzberg y cols., 2001
Cáncer de ovario		Stiff y cols., 2000
Cáncer de testículo		Bhatia y cols., 2000 Hanazawa y cols., 2000
Sarcoma de partes blandas		Blay y cols. 2000
Tumores mesenquimatosos malignos		Lafay-Cousin y cols., 2000
Mieloma múltiple y leucemias de células madre de cordón umbilical		Laughlim y cols., 2001 Bruserud y cols., 2000
Linfoma no Hodgkin		Tabata y cols., 2001
Escleromixedema		Feasel y cols., 2001
Esclerosis múltiple		Mancardi y cols., 2001
Lupus eritematoso		Traynor y cols., 2000
Citopenias autoinmunes		Papadaki y cols., 2000
Otras enfermedades autoinmunes		Burt y cols., 1999

Tabla XI. Algunas aplicaciones clínicas actuales de las células madre

Introducción

células madre del cáncer, y cuando se inyectan en el ratón desarrollan un tumor. De esta manera obtenemos una vía más fácil de obtener material para estudio. Desde el punto de vista terapéutico resulta ventajoso atacar a estas células.

1.4.1.6 Control de la proliferación de células madre.

Se han hecho algunos avances con respecto a los mecanismos que regulan la división y la proliferación de células madre de tejido nervioso (Hang y cols., 2008). Las células madre poseen un apéndice denominado cilio primario y es una estructura especializada en captar los factores ambientales que inducen proliferación. Cuando este cilio es destruido, la proliferación celular queda bloqueada. Es un descubrimiento importante porque nos da una clave para poner en marcha de modo terapéutico la división y diferenciación de células madre hacia neuronas.

1.4.1.7 Células madre en aparato genital.

La presencia de células madre en aparato genital ha sido documentada en el testículo y en ovario (Johnson y cols., 2004), y los primeros estudios prevén sus amplias posibilidades en medicina reproductiva, ya que podría estimularse su diferenciación hacia células germinales adultas. En el útero, el endometrio consta de tres compartimentos, estromal, epitelial y células inmune residentes, estructurado en dos capas: funcional, que se elimina periódicamente, cada mes, en ausencia de gestación, y basal. Hay pocos estudios demostrando células madre en endometrio, pero recientemente, también existen células madre que serían las responsables de su regeneración periódica, en la capa basal donde se pueden identificar con marcadores de indiferenciación, característico de células madre c-Kit/ CD 117 y CD 34 (Cho y cols., 2004) y presencia de células estromales y epiteliales con actividad clonogénica y gran capacidad de proliferación (Chan y cols., 2004).

C-Kit es un marcador de indiferenciación implicado en el desarrollo de varios linajes de células madre como germinales, melanocitos, derivados de la cresta neural y precursores de las

células madre hematopoyéticas. Este marcador se expresa durante el período reproductivo en el estroma de la capa endometrial basal.

CD34 es un marcador de células madre que se expresan en la médula ósea con una frecuencia del 1-3%. Se ha descrito en las células del estroma de la capa basal. Algunas células basales expresan tanto CD34 como c-Kit.

Marcando ratones de tres días de vida con BrdU, marcador de indiferenciación que se incorpora al DNA se encontró células marcadas en célula de ratón (Cervelló y cols., 2006).

1.4.1.8 Células madre en cérvix uterino

La literatura disponible sobre la presencia de células madre adultas en cérvix uterino es escasa, discutiéndose su localización, origen y participación en fisiología normal y en oncogénesis.

Se han utilizado marcadores especiales, tales como la inmunotinción con anticuerpos para citoqueratina 17, p63, bcl-2 (Martens y cols., 2004, Reid y cols., 1967, Smedts y cols., 1992, Forsberg 1973), lo que nos permite identificar células madre en esta localización y disponer de material para estudio.

Origen de las células madre del cérvix uterino

No hay una idea definitivamente establecida con respecto al origen de las células madre del cérvix uterino y sí, en cambio diversas teorías. Witkiewicz y cols., 2005 en una revisión sobre la evolución de las células de reserva del cérvix uterino en la hiperplasia microglandular, consideró que estas células pueden originarse en los órganos adultos, a partir de las células columnares especializadas. Otros autores interpretaron todo lo contrario (Weikel y cols., 1987), que las células de reserva son las progenitoras de las células epiteliales columnares.

Si nos remontamos a las aportaciones clásicas, ya se pone de manifiesto la preocupación de los diferentes autores por las células que participan en el origen durante la vida postnatal

Introducción

de los epitelios que recubren el cérvix. Efectivamente, aunque no utilizaron los términos actuales de células madre o troncales del adulto, el concepto estaba presente, como células indiferenciadas persistentes o células de reserva. A este respecto, en una hipótesis propuesta por Meyer en 1910, se sugirió que las células de reserva en el cérvix uterino se originan hacia los seis meses de gestación, por lo tanto, en el período de desarrollo fetal. Efectivamente, se propuso que el epitelio escamoso, al retraerse deja una capa de células basales que corresponden con las células de reserva.

Novak, en 1929, sugirió una hipótesis semejante, orientando un crecimiento en la unión escamocolumnar de las células basales del epitelio escamoso hacia la cavidad. De esta forma, las células de reserva quedarían debajo de la capa de epitelio columnar.

Fluhmann, en 1953, fue el primero en considerar que las células de reserva tenían un origen en el epitelio columnar, afirmando que procederían de alguna de estas últimas mediante una división desigual (división asimétrica) en la que una célula hija repone la célula de reserva y la otra se diferencia en epitelio columnar.

Según Song, en 1964, Reid y cols., en 1967 y Lawrence y cols., en 1980, las células de reserva se originarían a partir de las células estromales. En este sentido, Reid y cols., opinaron que las células estromales destinadas a transformarse en células de reserva derivan de células mononucleadas.

Por lo expuesto hasta ahora, tres posibles fuentes de las células de reserva fueron clásicamente consideradas, es decir: a) células basales del epitelio escamoso, b) células del epitelio columnar y c) células estromales.

Usando un método totalmente distinto, con marcadores moleculares, Kurita y cols., 2005 sugirieron que la diferenciación escamosa en el cérvix está relacionada con el inicio de la expresión de p63 en las células de tipo columnar, las cuales forman una capa en el conducto mülleriano y en parte de la vagina. Martens y cols., 2007, estudiaron el linaje de las distintas células epiteliales del cérvix en embriones humanos, intentando identificar las células

de reserva tan pronto como fuera posible, con la idea de que en esos momentos las células progenitoras estarán presentes. Utilizan anticuerpos de citokeratinas específicos para células basales y los combinan con marcadores de células madre, p63 y bcl-2. Estos autores observaron que, antes de las 20 semanas, las células mullerianas mantienen sus características, pero que, a las 20 semanas surge una población de células debajo de las columnares mullerianas. Estas células suprayacentes contienen los mismos marcadores que las de tipo mulleriano, pero las expresiones del p63 y ck5 son más extensas y más intensas. Postulan los autores que estas células de reserva y escamosas se comportan como células columnares.

En este último sentido, a medida que aumenta la edad de los embriones, se puede identificar una subpoblación de células de reserva que expresan ck17, sugiriendo que ésta es una población de células de reserva que tiene la capacidad de diferenciarse en dirección escamosa.

El epitelio mulleriano en vías de desarrollo genera las poblaciones de células de reserva del cérvix humano. Probablemente hay subpoblaciones de células de reserva que producen epitelio escamoso o epitelio columnar (Figura 8).

1.4.1.9 Implicación de células madre en oncogénesis cervical.

Como se ha expuesto, otro aspecto importante de las células madre es su intervención en oncología, en lo que respecta al cérvix, es conocido que el carcinoma tiene su origen en la unión escamo-columnar, del cérvix donde confluyen el epitelio escamoso o ectocervical y el epitelio columnar endocervical, con marcada exposición de las células de reserva. Las células de reserva, se cree, que son capaces de regenerar, tanto el epitelio escamoso como el columnar y, por lo tanto, esta región constituye un nicho para lo que hoy consideramos como células madre (Vooijs 1991).

La hiperplasia de células de reserva es un proceso que a menudo progresa hacia metaplasia escamosa y finalmente hacia epitelio escamoso y éste es el proceso normal natural de generar epitelio escamoso. La infección por virus de HPV de alto riesgo puede alterar la se-

Introducción

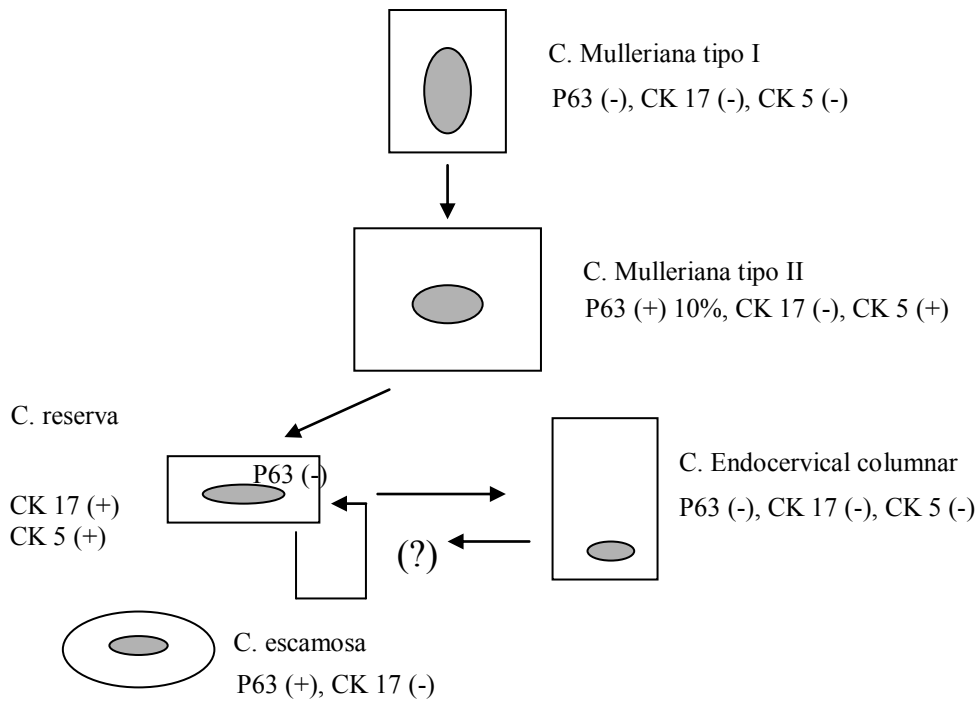


Figura 8. Origen células de reserva cervicales.

Adaptado de Martens y cols., 2007.

cuencia de este proceso natural, dando lugar a la transformación premaligna del epitelio (Walboomers y cols., 1999).

Son muchas las teorías carcinogénicas propuestas sobre células madre, HPV y cáncer de cérvix. Unas sugieren que las células madre epiteliales son diana para los virus HPV. Según esta interpretación, las células de reserva jugarían un papel crucial en el desarrollo del cáncer genital, pero como ocurre en otros aspectos de las células madre disponemos de poca evidencia científica sobre este tema. Las células de reserva del adulto, en el endocér-vix, contienen p53, homólogo del p63y la mayoría de estas expresan la citoqueratina 17 (Martens y cols., 2004). Se sugiere que el HPV que alcanza estas células se transferiría en sucesivas divisiones, con proliferación hacia células premalignas. La evolución de estas últimas, en caso de fallo de los mecanismos defensivos inmunológicos, daría lugar al cáncer de cérvix, el cual se expresaría clínicamente tiempo después. Por lo tanto, las células madre o troncales constituyen un campo de interés en el origen del cáncer de cérvix uterino.

Marta I. Correa Rancel

Los virus del HPV se fijan en células distintas del aparato genital. Los de bajo riesgo, 6 y 11, en la zona externa del canal genital, donde generan verrugas en las que puede reproducirse. En cambio, los virus de alto riesgo, como los tipos 16 y 18, causantes del 70% de todos los cánceres, infectan preferentemente las células de la unión escamocolumnar, o zona de transformación, donde se une el epitelio escamoso o columnar, que es el lugar donde se piensa que están localizadas las células madre. Cuando las jóvenes inician su actividad sexual en etapas muy tempranas, tienen más probabilidades de que las células sean alcanzadas al infectarse por el HPV de alto riesgo, 16 y 18. Posiblemente, los genomas virales permanecen localizados por muchos años, incluso décadas, pudiendo, como hemos expuesto previamente, evolucionar en algunos casos hacia carcinoma cervical.

Los tumores están constituidos por diferentes tipos de células. Entre ellas nos interesa las "células madre cancerosas" que serían las responsables del crecimiento continuo del tumor y de las metástasis. Estos conocimientos tienen gran impacto, ya que los estudios genómicos llevados a cabo, han considerado a los tumores como si fueran tejidos relativamente homogéneos, cuando en realidad no lo son. Por lo tanto, sería conveniente repetir algunos de los experimentos realizados, teniendo en cuenta esta heterogeneidad celular y la presencia de las células tumorales troncales, tanto en su densidad, como en su preferente localización. Estos conceptos tienen implicación clínica, ya que podría pronosticarse la evolución del paciente y, así mismo, elegir un tratamiento más individualizado, porque conociendo el número de células tumorales troncales y algunas de sus características, tendríamos una idea de la evolución de tumor y del riesgo de metástasis, que están directamente relacionados con la densidad de células madre cancerosas.

Desde el punto de vista terapéutico, se hipotetiza que si pudiéramos convertir las células madre en células comprometidas, que perdieran su capacidad de reproducción indefinida, o bien que pudieran ser selectivamente eliminadas, mejorarían los resultados de las terapias contra el cáncer, pues ya no necesitaríamos eliminar grandes cantidades de células del tumor, como se hace hoy, sino ir selectivamente contra las células madre.

Introducción

Nosotros en este trabajo de Tesis Doctoral valoramos la presencia de células madre en el cérvix uterino en la normalidad y en distintos estados patológicos precursores de la neoplasia intraepitelial cervical y la neoplasia misma.

1.4.2 CÉLULAS DE ORIGEN HEMATOPOYÉTICO

1.4.2.1 Macrófagos cervicales

Son células que se encuentran situadas principalmente en el corion mucoso del cérvix, entre los haces de fibras de colágeno del tejido conjuntivo. Son más abundantes en la vecindad de los vasos sanguíneos de pequeño calibre. En algunas ocasiones pueden encontrarse intercalados entre las zonas basales del epitelio poliestratificado y mucosecretor.

Forman parte del sistema de fagocitos mononucleares (Hume y cols., 2002 y 2006), de manera que proceden de los precursores de la médula ósea que originan los monocitos. Estos últimos entran al torrente circulatorio y salen del mismo pasando a los espacios del tejido conectivo. Cuando emigran a los tejidos se denominan macrófagos. Este origen ha sido aceptado tradicionalmente (Martin 1997, Gordon 1999).

Como se ha expuesto, la renovación de macrófagos ocurre principalmente por el reclutamiento de monocitos. No obstante, recientemente, se ha señalado una significativa proliferación local (Hume y cols. 2002, 2006) y presencia de células proliferantes monocito-like (Pascual y cols., 2005). Por otra parte, se han puesto de manifiesto algunas similitudes entre macrófagos y células progenitoras madre (Charrière y cols., 2006). Efectivamente, algunos progenitores de adipocitos tienen cierta actividad fagocítica para microorganismos y cuerpos apoptóticos (Cousin y cols., 1999, Saillan-Barreau y cols., 2003). Así mismo, el fenotipo de los macrófagos y preadipocitos muestran similitudes, habiéndose señalado conversión de preadipocitos a macrófagos (Charrière y cols., 2003).

Las macrófagos son de mayor tamaño (35mm) y más redondeados que sus precursores, los monocitos. Se caracterizan por tener una superficie muy irregular por su actividad fagocítica y pinocítica. Tienen numerosos lisosomas, un complejo de Golgi bien desarrollado, retículo

Marta I. Correa Rancel

endoplasmático rugoso y numerosas vesículas que proceden del aparato de Golgi y de la membrana plasmática por pinocitosis. Su núcleo es excéntrico. Cuando aumentan su actividad fagocítica, incrementan todas sus organelas y el tamaño de su citoplasma (Bergman y cols., 1997), emergiendo pseudópodos, que presentan en su superficie numerosas microvellosidades cortas.

Aunque poseen en su superficie receptores para Fc, IL-2, INF, ADP, el marcador inmunohistoquímico más frecuentemente utilizado para su identificación es el CD-68.

En condiciones normales, los macrófagos intervienen en el mantenimiento de los tejidos normales y tienen capacidad fagocítica, ingiriendo células muertas y los restos de las mismas. Están presentes en todas las reacciones inflamatorias de nuestro organismo. Por tanto, son parte de la primera línea de defensa frente a las infecciones. Además tienen una función importantísima en la respuesta celular del sistema inmune, ya que procesan y presentan los antígenos a los linfocitos, capaces de elaborar anticuerpos protectores. Secretan una amplia variedad de citoquinas, factores de crecimiento, lisozimas, proteasas, componentes del complemento, factores de coagulación y prostaglandinas, necesarios para ejercer su función inmunitaria (Condeelis y cols., 2006, Murdoch y cols., 2005, Lewis y cols., 2006). Entre las citoquinas que producen están el VEGF (factor de crecimiento endotelial), PDGF TGF a b, FGF básico y ácido, HBEGF (factor de crecimiento epidérmico de unión de heparina) (Singer y Clark 1999).

En los tumores, los macrófagos pueden tener un fenotipo diferente que parece contribuir al crecimiento neoplásico, a su capacidad invasiva, de metástasis, inmunoregulación y angiogénesis (Hammes y cols., 2007, Bingle y cols., 2002). De hecho, se ha constatado que en tumores, tales como los de mama y los de ovario, la existencia en el infiltrado inflamatorio de numerosos macrófagos está relacionada con peor pronóstico (Bingle y cols., 2002). Por ello, se usan fármacos antiinflamatorios como terapia oncológica, y parece que estos tratamientos reducen el crecimiento tumoral y de las lesiones precancerosas (Murdoch y cols., 2005, Bingle y cols., 2002).

Introducción

Todo esto a llevado a considerar a los macrófagos como células diana para tratamientos oncológicos y se cree que, modificando ciertos genes que bloqueen su interacción con el tumor, se podría frenar por estos mecanismos el crecimiento de las células neoplásicas.

Otra de sus posibilidades terapéuticas se basa en administrar macrófagos ex vivo intratumoralmente, con genes que codifican agentes antitumorales y antiangiogénicos (Murdoch y cols., 2005, Lin y cols., 2001).

1.4.2.2. Células de Langerhans.

Las células de Langerhans han sido consideradas en el cérvix uterino por numerosos autores (Al-Saleh y cols., 1995, Bjercke y cols., 1983, Caorsi y cols., 1984 y 1986, Connor y cols., 1999, Edwards y cols., 1985, Figueroa y cols., 1980, Giannini y cols., 2002, Goncalves y cols., 2004 y 2005, Hawthorn y cols., 1987 y 1988, Hughes y cols., 1988, Levi y cols., 2005, McArdle y cols., 1986, McLean 1984, Morelli y cols., 1991 y 1992, Mota y cols., 1998, Morris y cols., 1983, Nakano y cols., 1989, Spinillo y cols., 1993, Tay y cols., 1987, Vayrynen cols., 1984, Walker y cols., 2005, Younnes y cols., 1968, etc). A continuación, revisamos las características generales de estas células, su implicación en la respuesta inmune y, en particular, su localización, origen, distribución, maduración y densidad de presentación en el cérvix uterino, así como, su posible implicación en los diferentes procesos patológicos.

Paul Langerhans nació en Berlín en 1847. Hijo y hermano de médicos, comenzó la carrera de medicina en 1865 en la Universidad de Jena, en donde fue discípulo del gran zoólogo Ernst Haeckel, de cuyas ideas era seguidor. Prosiguió sus estudios en la Universidad de Berlín, contando entre sus profesores a Julius Conheim y a Rudolf Virchow, en cuyo laboratorio del Instituto de Patología comenzó a trabajar y con quien trabó una gran amistad (Mani 1971, Roths Schuh 1979, Sakula 1988) (Fig. 9).

Durante sus tiempos de estudiante realizó su descubrimiento más conocido, los islotes pancreáticos que llevan su nombre. Entre el verano de 1867 y el otoño de 1868 realizó investigaciones sobre la estructura del páncreas, tema de su tesis de doctorado que presentó al año siguiente bajo el título de Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. En su experimentación utilizó sobre todo conejos a los que inyectaba un colorante (azul de Prusia) en el conducto pancreático para visualizar las ramificaciones y la estructura del sistema excretor. Así descubrió las células glandulares

Marta I. Correa Rancel

que secretan las enzimas digestivas pancreáticas. Distinguió varios tipos celulares, entre éstos unas células pequeñas, poligonales, sin gránulos, que tenían el aspecto de manchas diseminadas en el interior del parénquima. Langerhans admitió que ignoraba la función de estas células. En 1893, el histólogo francés G.E. Laguesse afirmó que quizá fabricaran algún producto de secreción interna y las denominó "Islotes de Langerhans". Treinta años más tarde, este epónimo dio lugar al término "insulina (Morrison 1937).



En 1870 viajó a Egipto, Palestina y Siria en donde, sin duda bajo la influencia de Virchow, realizó diversas observaciones antropológicas. Tras servir como médico en el ejército alemán durante la Guerra Franco-Prusiana, fue nombrado prosector de Patología en la Universidad de Freiburg en Breisgau, donde más tarde alcanzó el grado de profesor asociado. Publicó varios artículos en los Archivos de Virchow. Una grave tuberculosis pulmonar interrumpió su carrera docente en 1874. Viajó por Suiza, Italia y Alemania buscando la curación de su dolencia y finalmente se asentó en Madeira, cuyo clima templado mejoró su salud.

Fig. 9. Paul Langerhans (1847- 1888)

Allí ejerció la medicina y realizó interesantes estudios de zoología marina y clasificación de los invertebrados locales. Propuso el nombre de Virchowia para uno de los nuevos géneros de gusanos que descubrió para honrar a su antiguo profesor y amigo. En 1887 publicó una conferencia en la Real Academia de Berlín sobre estos temas.

Los trabajos de investigación de Langerhans se centraron en el estudio de la histología, campo en el que aplicó con éxito las nuevas técnicas de tinción. Cuando aún era estudiante de medicina en el laboratorio de Virchow trabajó sobre la inervación de la piel. En su trabajo Ueber die Nerven der Menschlichen Haut, publicado en 1868 en el Virchow's Archiv, describió las terminaciones nerviosas situadas en el estrato de Malpighi de la epidermis, así como el estratum granulosum del mismo, conocido más tarde como estrato de Langerhans. Utilizando una técnica de tinción con cloruro de oro, que había aprendido de Conheim, describió las células dendríticas de la piel que citamos en este trabajo y que llevan su nombre (Fig. 10).

Introducción

Junto con F.A. Hoffmann y también en el laboratorio de Virchow, llevó a cabo otra importante investigación sobre el sistema macrófago, siendo pionero en el estudio del entonces llamado sistema reticuloendotelial, acuñado por Aschoff.

Falleció a causa de una nefropatía y fue enterrado en el cementerio de la iglesia inglesa de Madeira.

Aspectos generales.

Las células de Langerhans, descritas por primera vez en 1968 por Paul Langerhans (Fig. 9) en la revista *Virchow Arch Path Anat* (Katou y cols., 2000) como componente histológico de la piel, constituyen del 3- 8% de células de la epidermis. Langerhans sugirió un significado para las mismas muy distinto al actual, pues pensó que eran elementos nerviosos por su peculiar morfología estrellada, que le recordaba al de las neuronas. No obstante, como él mismo reconoció ignoraba su función exacta.

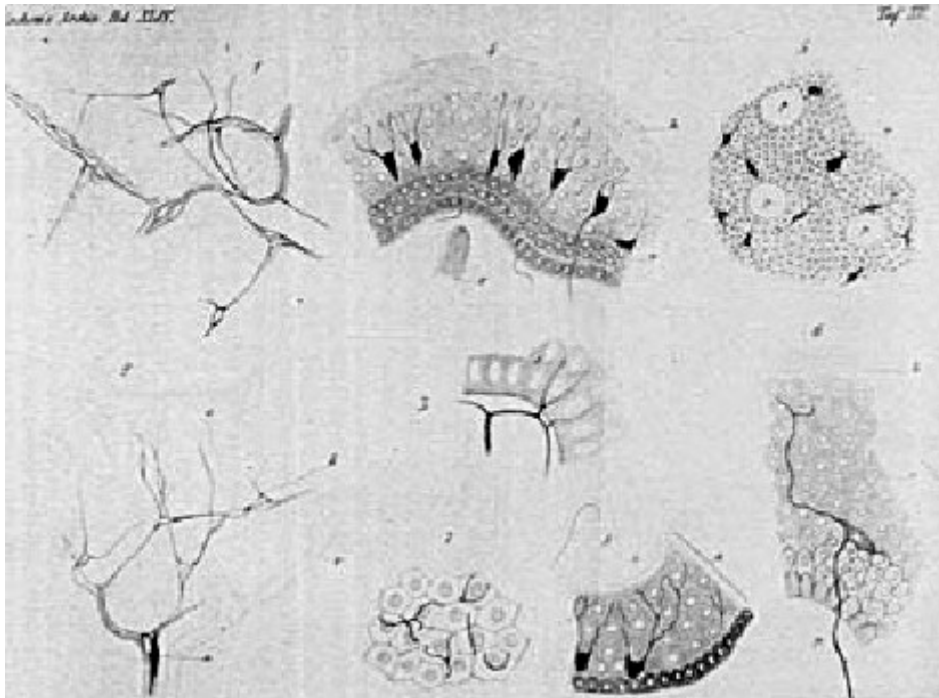


Fig. 10. Descripción realizada en la revista *Virchow Arch Path Anat* de las células de Langerhans en la piel en 1968 por su descubridor.

Hoy se considera que las células de Langerhans están relacionadas con los procesos inmunológicos. Son células dendríticas derivadas de la médula ósea que emigran hacia la dermis y epidermis, así como a diferentes territorios orgánicos, incluyendo el cérvix uterino. Las características de los marcadores de superficie de las células de Langerhans son similares a las de la serie monocítica- macrofágica. Entre otros tienen receptores para Fc de la Ig G y para los componentes del complemento C3b. Expresan moléculas de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), HLA- DR, en sus membranas celulares, peculiaridad propia de estas células, ya que el resto de células nucleadas del organismo expresan moléculas MHC I en su membrana y son, por tanto, susceptibles de presentar péptidos a los linfocitos T citotóxicos, cuando son infectadas por virus. Esta capacidad de mostrar MHC II en su superficie permite a las células de Langerhans presentar péptidos a los linfocitos T helper y por ello ejercen una función inmunológica, conociéndoseles como células presentadoras de antígenos (APC).

En este orden de cosas, tienen gran capacidad para captar antígenos del medio que las rodea, mediante endocitosis o fagocitosis, internalizando los antígenos para degradarlos y procesarlos y presentarlos después a los linfocitos T helper (Regueiro y cols., 2002). También son responsables de la fase de sensibilización en las reacciones alérgicas de hipersensibilidad mediadas por Ig E.

El continuo desarrollo de las técnicas inmunohistológicas basadas en reacciones antígeno anticuerpo, con una compleja variedad de anticuerpos puestos a punto por los laboratorios, hace posible marcar las células de Langerhans y estudiarlas en sus distintos aspectos funcionales (Watson y cols., 1983, Pawelec y cols., 1982, Lampson y cols., 1980). Entre los marcadores inmunohistoquímicos de las células de Langerhans en el hombre están los anticuerpos a las proteínas S100 y monoclonales OKT6 (Halliday y cols., 1984, Murphy y cols., 1981, Dezutter-Dambuyant y cols., 1984).

La capacidad de las células de Langerhans de presentar antígenos extraños a los linfocitos T depende de la expresión de los antígenos de clase II del complejo mayor de histocompa-

Introducción

tibilidad (MHC) en su superficie (Pehamberger y cols., 1983). El nivel de expresión del antígeno clase II de MHC por las células de Langerhans es variable y puede reflejar su estado de activación (Berman y cols., 1985) (Fig. 11). También son importantes para la identificación de células de Langerhans la demostración de adenosíntrifosfatasa (ATP) en sus membranas (Rowden 1981).

Morfología

Las células de Langerhans tienen una morfología variable que depende tanto de su localización en los epitelios como de su estado funcional. En general, en estado de reposo el soma es regularmente redondeado presentando numerosas prolongaciones llamadas "dendríticas", que se introducen entre los elementos celulares de la epidermis, dándoles un aspecto estrellado.

En las primeras observaciones de Langerhans con sales de oro (Langerhans 1868), las representa con un soma situado hacia la superficie del epitelio y unas prolongaciones que se dirigen hacia la capa basal, lo que les confiere una cierta polaridad (Fig. 10). El soma tiene unas dimensiones de 10 μ m (Kammerer y cols. 2000), algo mayores que las células epiteliales, entre las cuales se encuentra; contando con las prolongaciones dendríticas, su tamaño puede ser mucho mayor.

Su ubicación es variable, ya que unas veces se distribuyen más superficialmente en la epidermis y otras más en profundidad.

Los cuerpos celulares se detectan bien con técnica inmunohistoquímica empleando S100, CD1a, inmunofluorescencia indirecta (Morelli y cols., 1993), HLA-DR (Bjercke y cols., 1983). Con hematoxilina-eosina las células muestran su aspecto dendrítico, con núcleos irregulares usualmente ovoides, indentados con plicas o hendiduras prominentes que le dan el aspecto característico de gránulos de café. Tienen un nucleolo poco destacado. Su citoplasma es abundante y acidófilo, frecuentemente vacuolado y presentan escasas o ausentes mitosis (Rosai 1996, Tomaszewski y cols., 1998).

El estudio ultraestructural de las células de Langerhans se caracteriza por la presencia de unos gránulos citoplasmáticos, conocidos como gránulos de Birbeck (Birbeck y cols., 1961). Dichos gránulos son un sistema de cuerpos membranosos que tienen semejanza con otros presentes en los macrófagos, relacionados por Díaz-Flores y cols., 1977 cuando todavía era discutido que la célula de Langerhans y los macrófagos tuvieran una ontogenia común. Tienen la forma de una varilla tubular con una estructura laminar presentando una dilatación en un extremo que le da el aspecto en raqueta. Tienen entre 200- 400 nm de longitud y 33 nm de grosor y su apariencia recuerda a una cremallera (Robbins y cols., 1990, Schmitz y cols., 1988). Los gránulos de Birbeck tienen actividad ATPasa (Jarret y cols., 1963, Juhlin y cols., 1977, Robins y cols., 1981), o sus anticuerpos monoclonales específicos (Murphy y cols., 1981). Aunque no se conoce completamente la función de estos gránulos, se consideran subestructuras de compartimento reciclable del endosoma y contienen langerina (CD 207), que es una lecitina C, cuya expresión sólo se ha detectado en células de Langerhans. Su expresión es dependiente del estado de maduración celular, desapareciendo cuando ésta se completa (Valladeau y cols., 1999, Valladeau y cols., 2000). Funcionalmente, la langerina está implicada en la captura de antígenos y también en la vía de procesamiento de antígenos extracelulares y en la formación de los gránulos de Birbeck.

Las células de Langerhans presentes en el cérvix uterino muestran diferencias según la localización. En el ectocérvix suelen mostrar numerosas ramificaciones finas, arborizaciones citoplásmicas delgadas y en la zona de transformación son más redondeadas, con dendritas cortas (Morelli y cols., 1991, Morelli y cols., 1992, y 1993, Hawthorn y cols., 1988, Catoretti y cols., 1986). También modifican mucho sus formas en los epitelios cuando pasan a estados de actividad y emigran a la dermis, adquiriendo características inmunohistoquímicas distintivas de su cambio funcional, empezando su proceso migratorio hacia los nódulos linfáticos locales.

Origen

Las células presentadoras de antígeno, en todas sus variedades, células dendríticas, de Langerhans, etc, no proceden de un único tipo celular, sino que son un sistema de células, que si bien proceden de la médula ósea, derivan de linajes hematopoyéticos diferentes. Los

Introducción

estudios con marcadores específicos de los genes hematopoyéticos en ratones deficientes para ciertos factores, ha permitido establecer que los progenitores más tempranos de las células dendríticas se encuentran en la médula ósea. Es conocido desde antiguo, que las

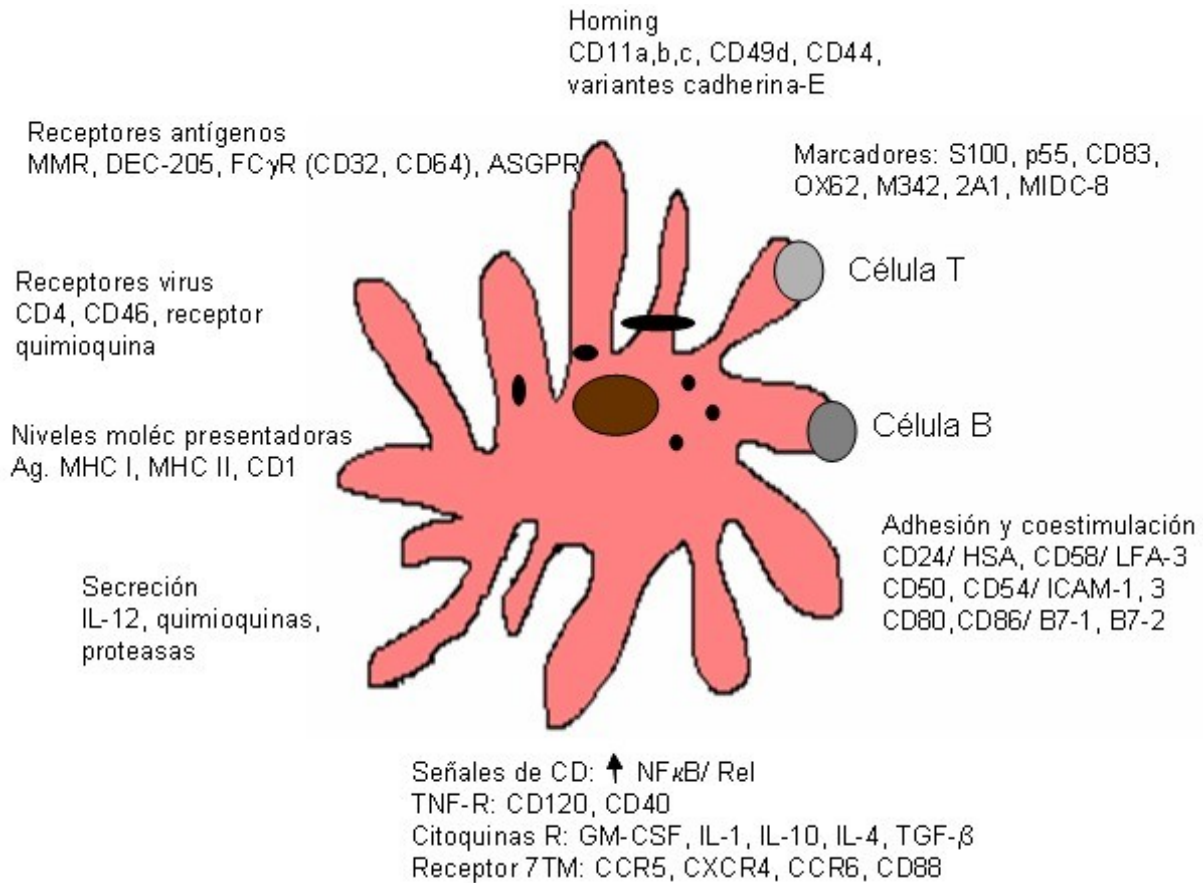


Fig. 11. Marcadores células dendrítica.
(Adaptado de Banchereau y cols. 1998).

células de Langerhans poseen receptores Fc y C3 (Stingl y cols., 1977 y 1978).

Es posible disponer de células dendríticas para estudio mediante cultivo in vitro partiendo de monocitos, sus progenitores hematopoyéticos (Bell y cols., 1999). Fenótipicamente las células dendríticas derivadas de monocitos (MPDC) expresan CD 83 (Zhou y cols., 1995 y 1996) que son glicoproteínas de la familia de las inmunoglobulinas, cuya función no es bien conocida, pero representa un marcador interesante de maduración.

Desde la médula ósea emigran a la sangre, por donde circulan y llegan a alcanzar los diversos tejidos en los que se detienen y se establecen como células dendríticas inmaduras.

Marta I. Correa Rancel

Estas células se caracterizan por su elevada capacidad de fagocitosis (Fig. 12) (Banchereau y cols., 1973) respondiendo funcionalmente a los estímulos de las citoquinas y a otros productos que tienen que ver con lesión o peligro (Hart 1997, Shortman y cols., 1995).

Las células madre hematopoyéticas de la médula ósea se considera un progenitor común y dan lugar a un progenitor mielóide del que derivan varias series, dependiendo de los cofactores que la acompañan. Por un lado, dan lugar a las células de Langerhans, si intervienen TGF- β , que da un progenitor intermedio que derivará en célula de Langerhans bajo la influencia de GM-CSF, TNF- α y SCF (Fig. 12 y 13).

Las células madre hematopoyéticas de la médula ósea dan lugar a un progenitor mielóide, de la que pueden derivar un progenitor de células de Langerhans, que mediante los cofactores necesarios se transforma en célula de Langerhans. El precursor mielóide también da lugar a monocitos, que pueden evolucionar por una línea directa hacia células dendríticas inmaduras que se transforman en células dendríticas maduras DC1. El monocito también puede derivar hacia macrófagos y éste terminar en células dendríticas DC1. El precursor mielóide da lugar también a un pregranulocito, que en condiciones especiales da lugar a células dendríticas DC1 y en otras circunstancias se transforman en granulocitos, que a su vez, según algunas teorías, puede ser un precursor de células dendríticas DC 1, aunque esta vía no está universalmente aceptada. Todas estas líneas descritas dan lugar a células dendríticas de linaje mielóide DC1.

Volviendo a células madre hematopoyéticas de la médula ósea, se ha postulado una posibilidad, que no ha sido confirmada experimentalmente, que es la transformación en célula dendrítica, ¿linaje DC?

Por otro lado, tenemos las células dendríticas de linaje linfóide DC2, que proceden de un progenitor linfóide, a su vez derivado de la célula madre hematopoyética, que da lugar a células natural Killer, a linfocitos B, linfocitos T (Corbi y cols., 2001).

Los monocitos tienen un tamaño similar a los neutrófilos y su núcleo es grande con forma

Introducción

de herradura. Como hemos visto en la figura 10 son precursores de los macrófagos. Se desprenden de la médula ósea y entran en el torrente circulatorio, manteniéndose circulando durante aproximadamente 60 horas. Posteriormente, emigran a los tejidos y se diferencian en macrófagos. Las funciones de los monocitos es doble, ya que generan elementos con alta capacidad fagocítica, captando partículas antigénicas y generan a su vez células presentadoras de antígeno, con capacidad para captar, procesar en su citoplasma y disponer los antígenos capturados en su membrana para presentarlos a las células T y B de los centros linfáticos.

La fagocitosis se lleva a cabo en distintas áreas de la economía por macrófagos especializados en cada localización, como las células de Kupffer en el hígado, las células mesangiales en el riñón, los macrófagos alveolares en el pulmón, los macrófagos de las serosas, la microglía en el encéfalo (Díaz- Flores y cols., 1977), macrófagos de los senos esplénicos y del bazo, macrófagos de los ganglios linfáticos, etc.

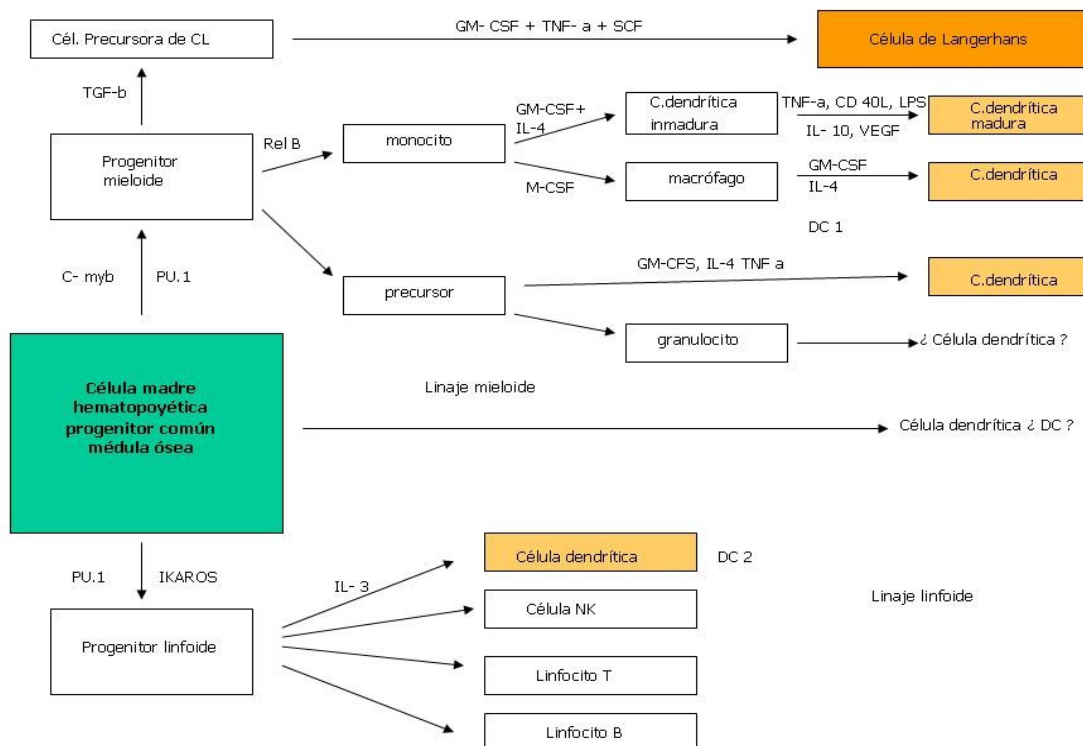


Fig. 12: Origen de las células de Langerhans (Modificado Corbi y cols., 2001)

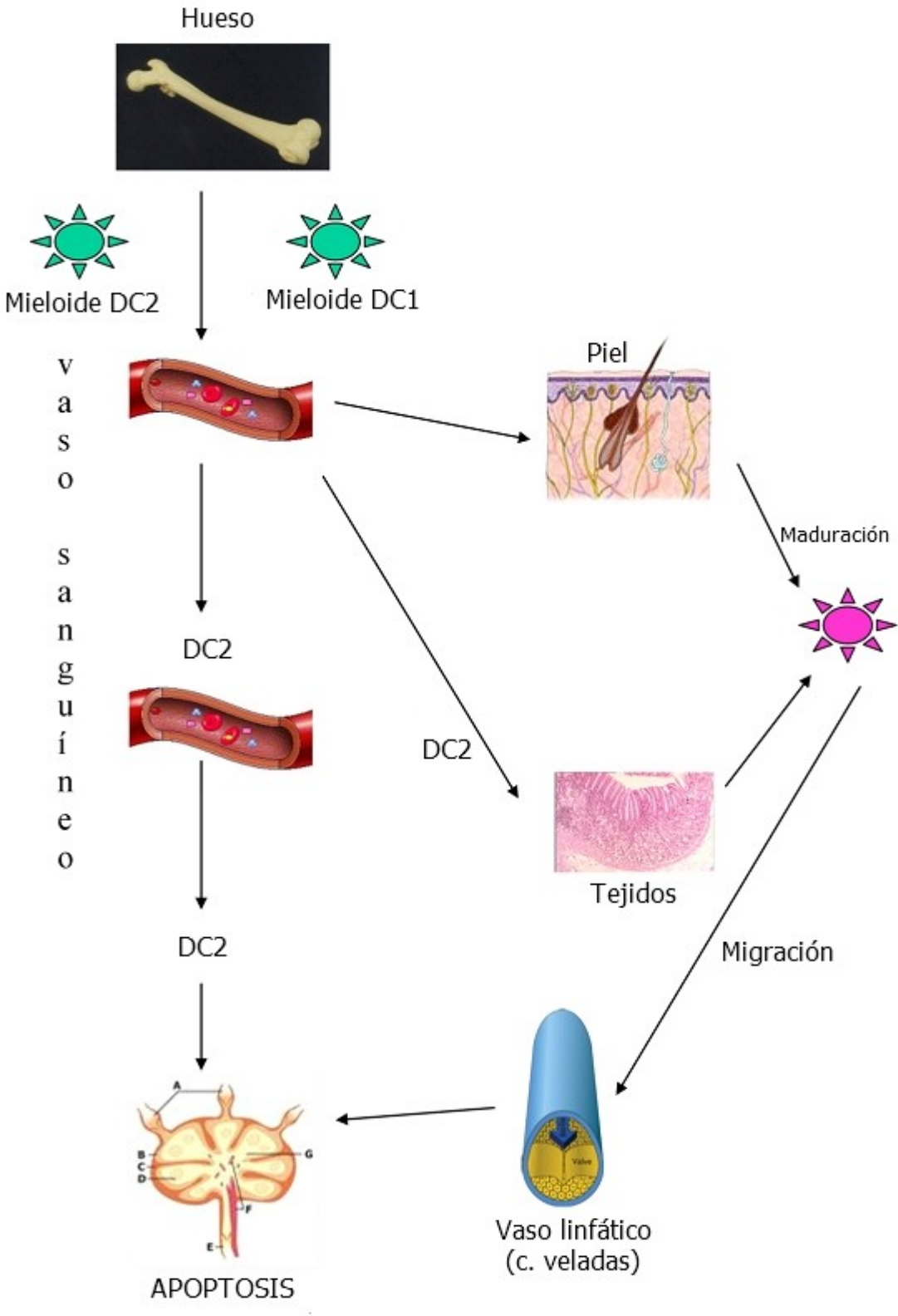


Fig. 13: Origen de las células de Langerhans

Las células presentadoras de antígenos son una serie de elementos citológicos altamente diferenciados en las capacidades de captación de antígenos extraños y que se integran en todo los complejos mecanismos defensivos inmunológicos. Son las células de Langerhans en la piel y en las mucosas orales, genitales, las células dendríticas de los ganglios linfáticos, del bazo, del tejido linfoide asociado a las mucosas, los macrófagos del timo y también han sido descritos en la decidua, relacionándose con los fenómenos de tolerancia inmunológica durante el embarazo.

Las tres rutas de diferenciación de las células dendríticas están reguladas por unas determinadas combinaciones de citoquinas responsables de la adquisición de sus capacidades especiales (Hart 1997, Shortman y cols 1997). Los progenitores de la ruta linfoide expresan CD 34, CD 10, CD 38 (Galy y cols. 1995, Márquez y cols. 1998, Grouard y cols. 1997). Se localizan en el timo y en las áreas T de los tejidos linfoides secundarios y tienen la capacidad de poderse diferenciar como linfocitos T, células NK y las conocidas células dendríticas DC, CD2, que, éstas últimas se diferencian en presencia de IL- 3 ó CD 40L, pero no en presencia de GM- CSF. Su número aumenta considerablemente en presencia de Flt3-L ó G-CSF.

Las células dendríticas linfoides permiten su identificación por la expresión CD123 y la ausencia de CD11c (CD 11c, CD 123) (Tabla XI)

Esta característica fenotípica permite diferenciar las DC procedentes de los precursores DC mieloides, CD 11+, CD 123 – (DC 1) de las que derivan de otras rutas de diferenciación. Algunos estudios han considerado que las DC 2 se implican en la inducción de tolerancia y respuesta Th 2 (Rissoan y cols., 1999). Un estudio realizado por Cella y cols., en el 2000 ha puesto de manifiesto que estas células de linaje linfoide o plasmacitoide se activan por el virus de la gripe, y pueden inducir una respuesta Th1, es decir, de linfocitos T helper y también la importancia que tiene el estado de maduración y la relación que tiene DC/ linfocitos T y su capacidad de polarización (Langenkamp y cols., 2000).

LINAJE	LINFOIDE	MIELOIDE	MIELOIDE
	DC plasmacitoide (DC2)	DC intersticial (DC1)	Células de Langerhans (LC)
Precursores	CD 11c - CD 1a - CD 123 + ++++	CD 11c + CD 1a - CD 123 - CD 14 + -	CD 11c + CD 1a + CD 123- CD 14 - -
Producción de INF g	CD 11c - CD 123 + CD 11b - CD 33 - CD 1a -	CD 11c + CD 123 - CD 11b + CD 33 + CD 1a +	CD 11c + CD 123 - CD 11b + CD 33 + CD 1a +
Maduras Fenotipo	Gránulos de Birbeck - Langerina - Órganos linfoides (zonas T)	Gránulos de Birbeck - Langerina - Órganos linfoides (zonas T)	Gránulos de Birbeck + Langerina + Órganos linfoides (zonas T)
Localización	Precursores sangre	Precursores sangre DC inmaduras tejidos	Precursores sangre Dc inmaduras epitelios
Funciones	¿+/-	++++	++++
Secreción de IL -12	-	++++	+/-
Secreción de IL- 10			

Tabla XII. Subpoblación de células dendríticas humanas (adaptado de Corbi y cols., 2001, Pulendran y cols., 2001)

Las otras dos rutas para la obtención de células dendríticas derivan de precursores CD 11c+, CD 123 – (DC1) están muy relacionadas con el linaje mieloide y sus células derivadas tienen una elevada capacidad para estimular las células T vírgenes (Tabla XII) Szabolics y cols., 1996). Contrariamente a DC 2 los procesos de diferenciación a DC 1 son muy dependientes de GM.- CSF, así como de stem cell factor (SCF), TNF- a, Flt-1, IL-4 e IL-13 (Fig. 10) (Banchereau y cols., 1998).

Introducción

Mientras la IL-4 actúa impidiendo la diferenciación de los macrófagos, el TNF- α inhibe la diferenciación granulocítica y el Flt3-L aumenta el rendimiento global del proceso. Con respecto a la IL-6 se considera inhibitoria para la diferenciación, aunque puede tener una acción colaborativa en presencia de GM-CSF y TNF- α . Otros miembros de la familia TNF- α (CD 40L, RANK) regulan la supervivencia de las DC mieloides. La ruta para diferenciación de células de Langerhans se caracteriza por la expresión de Langerina, E-cadherina y la presencia de gránulos de Birbeck y la diferenciación tiene lugar en presencia de TGF- β .

Otras células mieloides dan lugar a DC maduras con elevada expresión de moléculas MHC, CD 86, CD 68 y factor de coagulación XIIIa y carecen de los marcadores característicos de las células de Langerhans. Es posible obtener células de Langerhans in vitro para estudios experimentales a partir de monocitos incluidos en TGF- β (Geissmann y cols., 1998; Randolph y cols., 1998; Sallusto y cols., 1994).

Métodos de estudio de células de Langerhans y dendríticas.

Los métodos de estudio de las células de Langerhans han proliferado mucho desde que se relacionaron estas células con los fenómenos defensivos de naturaleza inmunológica, iniciados a nivel de la piel y de las mucosas, como la del cérvix uterino.

Desde los primeros métodos de cloruro de oro (Langerhans 1868) las técnicas han adquirido gran complejidad. Han crecido desorbitadamente junto con los avances del sistema inmunitario. El continuo desarrollo de las técnicas inmunológicas basadas en reacciones antígeno-anticuerpo, utilizando una rica variedad de anticuerpos preparados y puestos a punto por los laboratorios bioquímicos hacen posible marcar las células de Langerhans y dendríticas en sus distintas expresiones funcionales.

La posibilidad de marcar determinadas parcelas dentro del complejo funcionamiento celular abre infinitos campos de estudio. En el caso particular del cérvix uterino, el interés por las células de Langerhans se incrementó desde que se relacionan el HPV con el carcinoma cervical y las células de Langerhans como una barrera inmunológica celular.

Localización

Mucho después de su descubrimiento, las células de Langerhans fueron descritas en otros tejidos distintos de la piel, tanto en lugares considerados "barrera", como en tejidos parenquimatosos y órganos linfoides periféricos (Steinman y cols., 1973), ganglios linfáticos (Corbi y cols., 2001) dermis, (Morris y cols., 1983), mucosa oral (Schroeder y cols., 1966, Waterhouse y cols., 1967, Hutchens y cols., 1971, Sagebiel y cols., 1971, Bjercke y cols., 1983), timo (Morris y cols., 1983, McArdle y cols., 1986), etc.

Hoy sabemos que la distribución de las células de Langerhans es ubicua, pero se ha conservado el nombre de células de Langerhans para las que se localizan en la piel y mucosas, y el de células dendríticas para todas las demás.

Por lo que respecta a nuestro interés, referente al cérvix uterino, el primero que las observó en esta localización fue Younnes y cols., en 1968, siendo con posterioridad profusamente estudiadas.

Densidad de distribución de células de Langerhans en el cerviz

La densidad de células de Langerhans en cérvix uterino es variable, oscilando entre 375, más menos 64, y 676 más menos 42 células por mm² (Morrelli y cols., 1991) utilizando CD1a.

En cambio, Caorsi y Figueroa 1986, empleando un método de Zinc-yoduro ósmico (Z10), encontró una densidad de 8.34 células/ mm², explicándose esta diferencia porque el Z10 sólo tiñe a una subpoblación de células de Langerhans; Hawthorn y cols.1987 con una técnica ATP-asa encontró valores más próximos a los de Morrelli y cols., 1991

Las células de Langerhans en el cérvix no tienen distribución randomizada, siguiendo un patrón regular (Muller 1985, Edwards y cols., 1985), como ocurre en los epitelios escamo-

Introducción

tos cutáneos, aunque pueden presentar diferencias zonales.

Identificando las células de Langerhans con anticuerpos para proteínas S100 mediante una técnica de inmunoperoxidasa indirecta, Mc Ardle y cols., 1986, encontraron una densidad media de 22 células /mm² en el ectocérvix cifra que aumentaba a 41.9 células /mm² en las áreas de CIN y llegaba a 52.2 cuando el CIN era de más alto grado.

Células de Langerhans en patología.

Las células de Langerhans pueden proliferar de modo patológico en sus lugares de asentamiento dando lugar a formaciones anormales con características que han conducido a la catalogación de algunas de sus formas dentro de las tumoraciones. Se ha tardado muchos años en conocer la naturaleza de sus estructuras celulares, pero, actualmente, se clasifican como histiocitosis de células de Langerhans (McClain 2003, Ferrando 2002, Dehner 1991). Algunos autores incluyeron estos procesos dentro de la patología hematológica del sistema mononuclear fagocítico, que comprende todas las células de los precursores monocíticos de la médula ósea (monoblasto- promonocito), macrófagos e histiocitos de diversos órganos, tales como el tejido conjuntivo, células de Kupffer del hígado, las de Langerhans de la piel, propiamente dichas, osteoclastos, macrófagos alveolares y los restantes macrófagos distribuidos por la médula ósea, el bazo o las serosas pleural y peritoneal (Ribas 1997, Woessner 1989, Groopman y cols., 1981, Osband 1987, Willman y cols., 1994). En el sistema nervioso su representante es la microglía en la que ya Río Ortega había observado su posibilidad de transformación ante diversas circunstancias (Río Ortega 1921; Díaz-Flores y cols., 1977).

El primer caso descrito de histiocitosis posiblemente data del año 1865, en el que se describían lesiones cutáneas y osteolíticas craneales en un niño de 4 años de edad. En 1941 Farber, basándose en las características histopatológicas superponibles de las formas multifocales unisistémicas descritas por Hand 1892, Schuller 1915, Christian 1919, multifocales multisistémicas, Letterer 1924, Siwe 1933, y de la afectación ósea unifocal por Mignon 1930, Lichenstein y Jaffe 1940 postularon que estas entidades correspondían a un mismo proceso patológico (Broadbent y cols., 1994). Posteriormente, en 1953 Lichenstein y Jaffe

Marta I. Correa Rancel

(Lichtenstein 1953) propusieron el término de Histiocitosis X, que reflejaba la naturaleza inflamatoria y proliferativa de la enfermedad. En 1973 Nezelof (Nezelof y cols., 1973) propuso que la célula responsable del desorden era una célula dendrítica que había sido descrita por Langerhans en 1868, y la enfermedad pasó a denominarse histiocitosis de células de Langerhans. Paul Wilhelm Heinrich Langerhans (Langerhans 1868) no llegó más allá de la pura morfología, y no identificó la relación entre las células que él había descrito y el sistema inmune. En aquel tiempo, el desarrollo del sistema inmune era muy precario, por lo que no era previsible relacionarla con un tipo de células determinadas.

Las histiocitosis son estadísticamente procesos raros y pueden afectar a cualquier sexo y edad, aunque se consideran más propias de niños y gente joven (Islinger y cols., 2000, Favare 1981, Favare y cols., 1997, Malone 1991).

Los histiocitos proliferan e infiltran los diferentes tejidos, como la piel (Wolf 1972) los nódulos linfoides en distintos lugares (Vernom y cols., 1973, Reid y cols., 1977, Williams y cols., 1979, Motoi 1980, Jaffe 1980), espacio retroorbitario (Hurwitz y cols. 2002) produciendo síntomas visuales. Las manifestaciones clínicas son muy variadas dependiendo de los lugares de asentamiento y el grado de desarrollo, pudiendo encontrarnos con síntomas óseos (Arzoo y cols., 2001) y urinarios, secundarios a una afectación central responsables de la poliuria y polidipsia, reflejando una diabetes insípida por los frecuentes trastornos del sistema nervioso central que infiltrado por histiocitos (Caldming y cols., 2002). Esta afectación central expresa también cuadros endocrinológicos complejos por compromiso del eje hipotálamo-hipofisario (Kaltasas y cols., 2000). Se pueden encontrar cifras de prolactinemia (Artigues y cols., 2005) incrementada en valores hasta 100 veces más, y provocando cuadros de amenorrea-galactorrea, como los que se suelen observar en las afectaciones tumorales del hipotálamo, tallo hipofisario o hipófisis (Correa y cols., 2004).

Numerosas terminologías han sido propuestas para designar las histiocitosis de células de Langerhans (Ferrando 2002), como histiocitosis X, granuloma eosinófilo, enfermedad de Hand-Schuller-Christian, enfermedad de Letterer-Siwe y reticulosis difusa, que fueron descritas por sus autores antes de conocerse la verdadera naturaleza de los componentes

Introducción

celulares, aunque los epónimos siguen conservándose para algunas de las entidades por sus peculiares manifestaciones (Lichtenstein 1953, Nezelof y cols., 1973, Favare 1981, Favare y cols., 1997, Komp 1987, Komp y cols., 1991, Bdenítez el Castillo y cols., 2001, Pérez Moreiras y cols., 2002, Heckmann y cols., 1998, Veyssier-Belot y cols., 1996) (Tabla XIII). En la actualidad toda esta terminología ya es histórica y ha quedado simplificada al término de Histiocitosis de células de Langerhans.

Implicación en aparato genital femenino.

Tiene especial interés para nuestro trabajo, aunque es una localización bastante rara. La primera descripción de histiocitosis de células de Langerhans en el aparato genital femenino fue hecha por Andrews en 1939, que puede expresarse en numerosas formas clínicas. La enfermedad se presenta unas veces con unas características típicamente neoplásicas, aunque en otras ocasiones no es tan llamativa. Clínicamente pueden mostrarse como lesiones eritematosas y pruriginosas localizadas en la vulva, en la vagina o en el cérvix uterino, si-

GRANULOMA EOSINÓFILO	HAND- SCHÜLLER-CHRISTIAN	LETERER-SIWE
Más frecuente		
Mejor pronóstico	Gravedad intermedia	Más grave Sin tratamiento, mortal
Niños, adultos jóvenes	Niños	Niños menores 2 años
Huesos planos Unifocal/ multifocal Lesiones sacabocados	Exoftalmos Diabetes insípida Lesiones óseas destructivas	Hepatoesplenomegalia Linfadenopatías Diátesis hemorrágica Anemia Hiperplasia generalizada macrófagos tisulares
Cirugía + radioterapia	Poliquimioterapia	Poliquimioterapia

Tabla XIII. Formas más frecuentes de histiocitosis.

Marta I. Correa Rancel

mulando un eczema o dermatitis (Axiotis y cols., 1991). Cuando su forma es papular puede confundirse con un chancroide, un linfogranuloma venéreo o un granuloma inguinal, entidades con las que hay que hacer el diagnóstico diferencial.

Se han descrito lesiones ulceradas, induradas, aisladas que deben diferenciarse de los chancros sifilíticos, la tuberculosis, la enfermedad de Crohn y carcinoma escamocelular. También puede presentarse como lesiones ulcerativas y destructivas de vulva y de vagina (Kaufman 1996). Una presentación vesicular ulcerada y dolorosa puede ser interpretada como herpes genital o eritema multiforme o síndrome de Bechet.

Mayor interés tienen las lesiones en pequeños acúmulos mamilares porque simulan procesos malignos como melanomas o sarcomas (Axiotis y cols., 1991, Otis y cols., 1990). La afectación genital por histiocitosis de células de Langerhans es más frecuente en la vulva, alcanzando el 64%. En el 32% presentan lesiones genitales variadas y un 4% muestra afectación cervical y vaginal (Cottrán y cols., 1995) y son aún más raras las localizaciones en ovario y endometrio. Basándose en la expresión de la histiocitosis de células de Langerhans genitales se han diferenciado cuatro grupos (Herzog y cols., 1998):

Grupo I: afectación aislada del tracto genital femenino, que constituye el 16% de las pacientes con histiocitosis. Edad media de presentación 44 años, con un rango entre 24-85. Las mujeres presentan úlceras o pápulas vulvares. En este grupo no se ha demostrado compromiso multiorgánico o sistémico fuera del aparato genital. La duración de la enfermedad activa oscila entre 0.5-9 años, con un promedio de 3.2 años (Axiotis y cols., 1991)

Grupo II: histiocitosis con afectación multiorgánica, secundaria, porque el 16.7% de las pacientes desarrollan posteriormente compromiso multiorgánico, expresándose como diabetes insípida, infiltrados pulmonares y lesiones óseas. La edad media de este grupo es 30 años. La duración de la enfermedad es 0.5- 9 años (Aricó y cols., 1998). La extensión sistémica se presenta entre los 5 meses y 6 años, media 2.8.

Introducción

Grupo III: histiocitosis cutánea o cavidad oral con afectación secundaria a aparato genital femenino. Incluyen un 19% de las pacientes con histiocitosis de células de Langerhans del tracto genital inferior. El 75% de las pacientes desarrolló un compromiso aislado con histiocitosis de células de Langerhans del tracto genital inferior y el restante tenían manifestaciones sistémicas. La edad promedio de inicio de la enfermedad fue 21 años con un rango de variabilidad entre 8 y 44. La duración de la enfermedad activa entre 3 meses y 18 años, promedio 6. Las lesiones orales o cutáneas precedieron a las lesiones genitales y a las multiorgánicas entre 6 meses y 8 años, promedio 5 años.

Grupo IV: diabetes insípida con afectación secundaria del aparato genital femenino y multiorgánico. Comprende el 45 % de los casos. La edad promedio entre la instauración de la diabetes insípida y el compromiso genital varió entre 8 meses y 20 años, promedio 8 años. La duración de enfermedad activa osciló entre 3 y 22 años, promedio 9.4 años (Lin y cols., 1998).

La afectación del tracto genital femenino por histiocitosis de células de Langerhans puede ocurrir a cualquier edad, aunque es más frecuente en adultos jóvenes y se ha observado un comportamiento evolutivo variado, tanto regresión completa, como persistencia total o parcial de las lesiones y recurrencia.

1.4.2.3 Linfocitos cervicales

En el cérvix uterino patológico existen muchos trabajos contradictorios sobre su número y proporción. Unos abogan por disminución de la población CD4 positivos en el carcinoma epidermoide de cuello, con respecto al CIN, con diferencias estadísticamente significativas (Das y cols., 2007). Otros como Nedergaard 2007 no encontraron diferencias en el número de linfocitos entre el grado de CIN y el epitelio normal, pero sí mayor cantidad de células linfoides en el cáncer, una media de 63 células CD3+, 11 CD4+ y 29 CD8+. Además el volumen tumoral estimado en 3D era menor en estadio IA que en el estadio IB. Gemignani y cols., 1995 encontraron que no había variaciones entre el número de células CD4 y CD8 positivas entre el estadio de epitelio normal y el grado de CIN, pero sí en los carcinomas en los que el recuento de linfocitos estaba aumentado en los estadios I, II, III, para disminuir en

estadio IV.

Aunque no está claro si aumenta o disminuye su número en el estadio neoplásico, lo que parece claro es que nos encontramos ante procesos patológicos en la que hay una alteración del estado inmunológico y en la que quizás el recuento de estas células podría ser un biomarcador para su detección precoz o tener valor pronóstico.

1.4.2.4 Eosinófilos cervicales.

Los granulocitos eosinófilos son células que se encuentran escasamente en el estroma del tejido cervical normal y en los estadios premalignos cervicales (CIN I, II, III). En contraste, en el carcinoma epidermoide cervical existe una amplia variedad en número que puede ir desde el 0 a las 100 células por área o de 0 a 73 en el estroma infiltrado por el tumor (Van Driel y cols., 1999).

Desde el punto de vista inmunohistoquímico se tiñen con anticuerpos monoclonales contra IL-4 o INF-g (Gillot y cols., 1993, Lucey y cols., 1996). Se ha descrito que la correlación entre la presencia de granulocitos eosinófilos en pacientes con carcinoma epidermoide cervical es un indicador de mal pronóstico y de menor eficacia de la respuesta inmune (Van Driel cols., 1999).

1.4.2.5 Mastocitos

La presencia de mastocitos en el cérvix uterino es pequeña cuando se compara con la porción más interna del miometrio. Efectivamente, esta última área tiene el mayor número de mastocitos mientras que en la mitad externa del miometrio y en el cérvix se distingue un número más bajo. No obstante, cuando se estudia la relación entre mastocitos que contienen triptasa y quimasa con otros que sólo contienen triptasa se observó que la proporción de células con ambos componentes era sustancialmente más alta (Mori y cols., 1997). Por el contrario, el endometrio contenía pocos mastocitos pero mayor proporción de aquellos que sólo contenían triptasa. Así mismo, se observó una disminución numérica de los mastocitos después de la menopausia. En general, se opina que los mastocitos juegan un papel

Introducción

importante en la reconstrucción de los componentes uterinos después del ciclo menstrual. No se ha podido demostrar un cambio significativo en el número de mastocitos durante la fase proliferativa y secretora del ciclo menstrual.

Los mastocitos contribuyen a la reconstrucción de las lesiones del tejido conjuntivo. Así los mastocitos que contienen triptasa (Ruoss y cols., 1991), factor de necrosis tumoral α (Sugarman y cols., 1985) e histamina (Jordana y cols., 1988) actúan como mitógenos en los fibroblastos. Además los mastocitos que llevan triptasa (Krejci y cols., 1992) y factor de necrosis tumoral α (Dayer y cols., 1985) degradan los componentes de la matriz extracelular, mientras que los que contienen histamina aumentan la producción de colágeno por los fibroblastos (Hatamochi y cols.1985).

Se ha descrito que la serotonina que contienen induce producción de colagenasa por el músculo liso del miometrio (Jeffrey y cols., 1991). Parece que debido a su contenido en eicosanoides regulan el tono y la permeabilidad vascular de los vasos sanguíneos del útero, ya que intervienen en la conversión de angiotensina I en angiotensina II (Urata y cols., 1990), así como en la conversión de endotelina 1. Por todo ello, parece que los mastocitos podrían tener una relación importante con la remodelación y reconstrucción del músculo liso y del tejido conjuntivo durante el ciclo menstrual y el parto.

1.4. 3 Melanocitos cervicales.

Los melanocitos son células especializadas que se localizan en la capa basal de la epidermis o en la dermis subyacente y que emiten numerosas prolongaciones celulares arborescentes entre los queratinocitos circundantes. En su interior presentan gránulos en su citoplasma que se denominan melanosomas y que están llenos de melanina.

Los nevus azules son entidades raras que pueden encontrarse en el cérvix o en la vagina, que están compuestas por melanocitos, con características similares a los de la piel. Fueron descritos por primera vez en el cuello uterino en 1959 (Baruah y cols., 2009).La etiología de la melanosis cervical es incierta, parece que podría existir un cambio metaplásico en res-

1.5 PLANTEAMIENTOS Y OBJETIVOS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

En la presente Tesis Doctoral pretendemos el estudio de la neoplasia de células escamosas de cérvix uterino, fundamentalmente dirigido a: 1) características epidemiológicas en nuestro medio; 2) correlación entre citología y anatomía- patológica; 3) parámetros histopatológicos de mayor interés en el establecimiento del grado y extensión de las lesiones, así como en el pronóstico y supervivencia de las pacientes y 4) hechos histopatológicos que contribuyan a comprender la histogénesis lesional.

En lo que respecta a las características epidemiológicas, éstas se refieren predominantemente al área de referencia del Hospital Universitario de Canarias y concretamente a los casos recogidos en el Departamento de Anatomía-Patológica. Los objetivos se centrarán en la distribución de los procesos según su gravedad, años de recogida de la muestra, edad (fundamentalmente, pacientes pre y postmenopáusicas) y factores de riesgo, entre los que tendremos en cuenta los virus del papiloma humano (HPV), el uso del tabaco, inmunosupresión, multiparidad y anticonceptivos hormonales, entre otros.

En lo que se refiere a la correlación entre citología y anatomía- patológica, es de interés precisar coincidencias y discrepancias, ya que, la estrecha imbricación de ambos procedimientos diagnósticos en nuestro medio, permite una fácil realización de este objetivo.

Los parámetros histopatológicos de mayor interés a revisar serán los que permitan una más fácil discriminación de los grados de neoplasia intraepitelial cervical, el significado de la extensión glandular, la invasión vascular, la detección de la microinvasión, la precisión de los carcinomas invasores y de los hechos morfológicos en microscopía óptica, electrónica e inmunohistoquímica, relacionados con la supervivencia que, en nuestro medio, comprenderá sólo los casos en los que se ha podido hacer un seguimiento durante cuatro años.

Finalmente, tendremos en cuenta aspectos morfológicos que contribuyan a la histogénesis lesional, con mayor hincapié en el estudio de la microvascularización en los tumores infiltrantes.

MATERIAL Y METODOS

2.1 MUESTRA DE ESTUDIO

Se ha realizado un estudio de una cohorte retrospectiva de pacientes con patología neoplásica cervical en el Hospital Universitario de Canarias (HUC) entre los años 2001-2009. Se recogieron un total de 870 casos, 307 de CIN I, 87 de CIN II, 277 de CIN III, 118 de carcinomas "in situ" y 81 de carcinomas epidermoides infiltrantes. Se ha recogido información de las historias clínicas de las pacientes, obviamente con mayor extensión en las que fueron hospitalizadas. Se analizaron los datos epidemiológicos, tales como municipio, edad, número de gestaciones (partos y abortos), hábitos tóxicos, antecedentes personales y otras causas de inmunosupresión asociada, clínica, diagnóstico mediante citología, detección de HPV, biopsia (especial interés en parámetros histológicos que incluyeron la afectación de glándulas, tamaño, infiltración, estado de márgenes, invasión vascular, extensión uterina, vaginal, o de parametrios y metástasis linfáticas), tratamiento (quirúrgico, radio y quimioterapia), evolución/seguimiento y supervivencia.

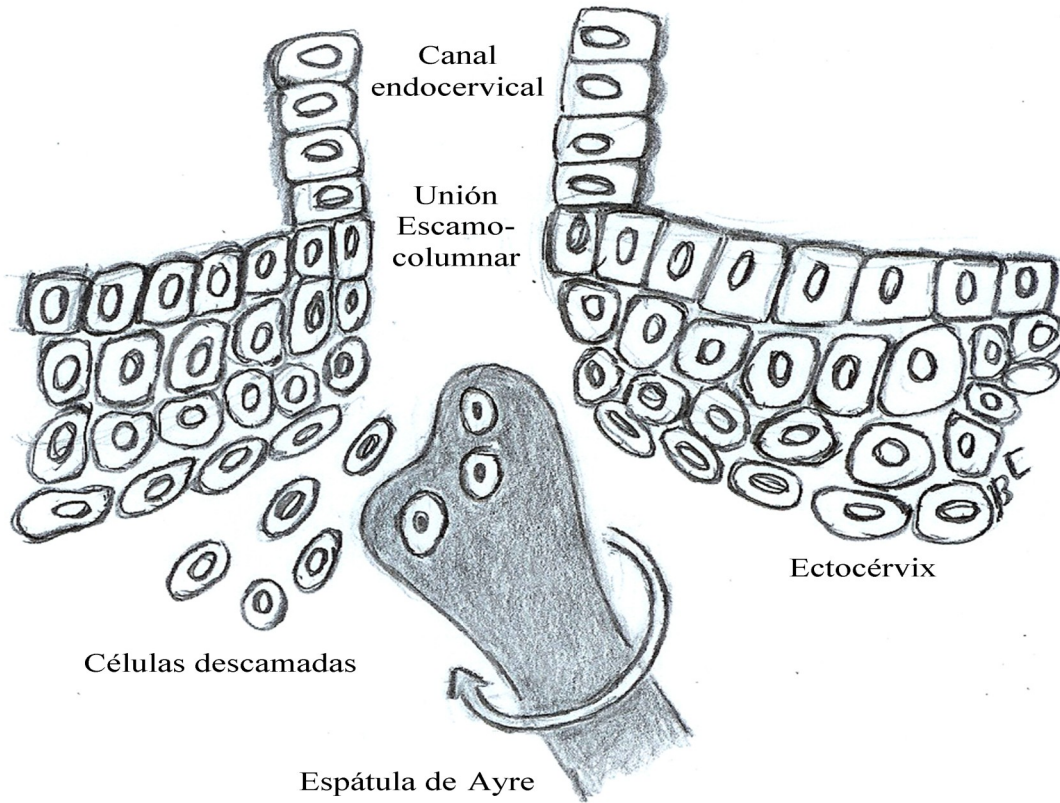
2.2. MUESTRAS CITOLÓGICAS, BIÓPSICAS Y PIEZAS QUIRÚRGICAS

2.2.1. Obtención de las muestras citológicas

Mediante la introducción de un espéculo bivalvo se visualiza el cuello y se toman células cervicales superficiales del exocérvix (con espátula) y del endocérvix (con cepillo). Seguidamente, se procede a su extensión sobre un portaobjetos y fijación de las muestras citológicas mediante spray que contiene alcohol y polietileno disueltos en agua (Esquemas 6, 7). Como primera prueba diagnóstica de cribado y para el seguimiento de los casos, la observación de la citología exfoliativa convencional se efectuó tras la tinción de Papanicolau (véase adelante), siguiéndose la clasificación de Bethesda en el diagnóstico.

2.2.2. Obtención de las muestras biópsicas.

Se realiza colposcopia que permite observar el cérvix aumentado de tamaño hasta 20 veces o más. Para ello, tras retirar el exceso de moco (con una torunda de algodón humedecida

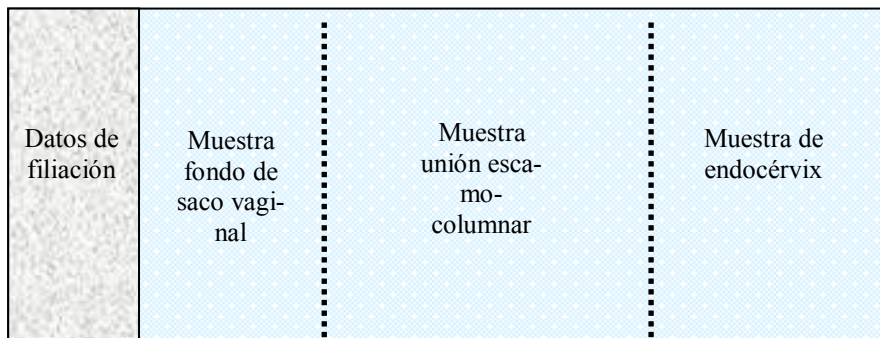


Esquema 6 . CITOLOGÍA. TRIPLE TOMA DE WIED.

Con espátula de Ayre se toman 2 muestras:

1. Fondo de saco vaginal
2. Unión escamo-columnar
3. La tercera muestra se obtiene con un hisopo de algodón o cepillo que corresponde a endocérvix.

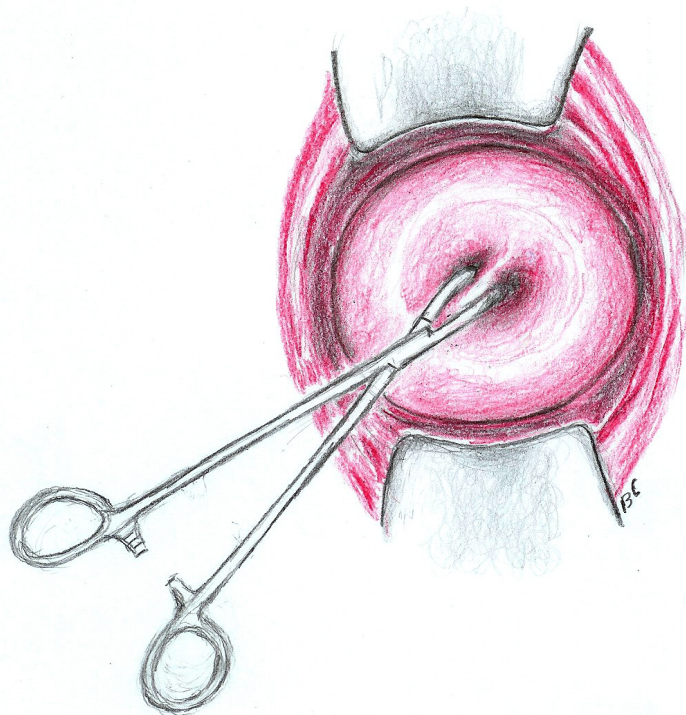
en suero fisiológico) se empapa abundantemente el cuello uterino con ácido acético al 5% y



Esquema 7 . COLOCACIÓN DE LA MUESTRA SOBRE PORTAOBJETOS.
Las muestras se colocan en el portaobjetos de manera preestablecida

Material y Métodos

a continuación se inspecciona metódicamente el ectocérvix, la zona de transformación, el endocérvix, el canal, los fondos de saco y las paredes vaginales. La presencia de una lesión que reacciona con color blanco al ácido acético se considera una prueba positiva. Habitualmente, como último paso de la exploración, se realiza la prueba del lugol de Schiller que oscurece y delimita el lugar y la extensión del área que debe ser biopsiada (Esquema 8). La biopsia se efectúa con pinzas sacabocados tipo Schubert. El cuello uterino tiende a resbalarse bajo la presión, pero suele ser fácil sujetarlo y obtener el tejido si la pinza para biopsia tiene bordes cortantes, anchos y bien afilados, con uno o dos dientes para anclar la pinza en el momento de tomar la biopsia (Esquema 8). También puede usarse una pinza de Pozzi para fijar el cuello uterino antes de tomar la biopsia. Una vez fijado el cuello uterino, se cierran completamente las mandíbulas de la pinza, se extrae la muestra y se coloca de inmediato en formol tamponado. La biopsia debe ser lo bastante profunda para obtener estroma, a fin de observar si hay invasión. Una vez tomada la biopsia, es aconsejable indicar el sitio de donde se tomó en un diagrama del cuello uterino, utilizando el formulario de



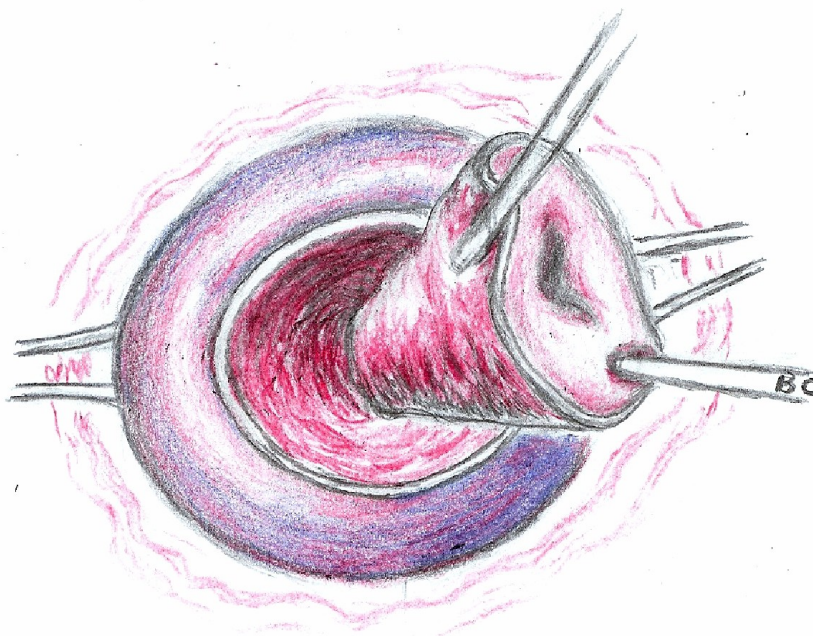
Esquema 8 . BIOPSIA CERVICAL. Cérvix uterino resaltando la zona de sospecha con ácido acético al 5% y/ o lugol. Es conveniente enumerar las biopsias, si fueran varias en sentido horario. Pinzas sacabocados de Schubert.

registro. El sitio de la biopsia o biopsias puede cauterizarse con una barra de nitrato de plata para controlar la hemorragia.

En ciertas ocasiones (sospecha de una lesión glandular, citología alterada y colposcopia normal, colposcopia insatisfactoria con dificultad para visualizar canal endocervical, etc.) debe realizarse un legrado endocervical, para lo cual se usa una legra o cucharilla endocervical.

2.2.3. Obtención de las piezas quirúrgicas

En los casos en que el resultado de la biopsia lo determinó, se efectuó conización (Esquema 9), histerectomía simple o histerectomía ampliada. Las conizaciones se realizaron mediante asa de diatermia. En las histerectomías simples o ampliadas se siguieron procedimientos quirúrgicos reglados.



Esquema 9. Movilizar lateralmente el cuello con pinzas de garfio o de Pozzi . Marcar con bisturí frío la zona lugol -, que se tracciona con pinzas de Martín, continuando la profundidad hacia el conducto cervical, referenciado con un dilatador de Hedgar. Puntos sangrantes se cauterizan con electrodo de bola. El cono tiene valor diagnóstico y muchas veces terapéutico. La conización puede realizarse con láser y asa de diatermia

Material y Métodos

2.2.3.1. Histerectomía radical

Consiste en la extirpación del útero con un manguito vagina, tejido parametrial y paracolpos. La extirpación de los anejos no es requisito imprescindible. Se practica principalmente, en los estadios iniciales del cáncer de cuello uterino: IA2, IB1, IIA.

El parametrio es la vía de extensión del cáncer de cérvix hacia la pared pélvica. Se acompaña de infiltración de los ganglios parametriales, cuya localización es impredecible tópicamente, unas veces están cerca del útero, otras cerca de la pared pélvica o en ambas localizaciones simultáneamente. El tejido vesicouterino, vesicovaginal y los ligamentos uterosacros no suelen estar afectados. El manguito vaginal se lleva hasta 2-3 cm desde el tumor. La intervención clásica se hacía por laparotomía abdominal, la más usual Werheim-Meigs o por vía vaginal, tipo Shauta, hoy completada con linfadenectomía laparoscópica.

Sin embargo en la actualidad, el perfeccionamiento de las técnicas laparoscópicas permite hacer toda la intervención por esta vía, siguiendo los mismos principios oncológicos. Tiene menos morbilidad y menos días de hospitalización. El impacto a largo plazo sobre la supervivencia de las pacientes aún se desconoce, hasta que se estudien series amplias que permitan sacar estos resultados (Figura 14).

2.2.3.2. Linfadenectomía pélvica

Se realiza desde la bifurcación de los vasos iliacos comunes hasta el ligamento inguinal, y desde los vasos iliacos externos hasta el nervio obturador. Tiene una finalidad diagnóstica y pronóstica. Hay técnicas menos agresivas como la linfadenectomía selectiva con la única finalidad de obtener muestras para estadiaje y formas más agresivas en las que se pretende extirpar todos los ganglios que pudieran estar afectados (debulkine o "vaciamiento ganglionar") y esta extirpación radical tendría también interés terapéutico. Sin embargo no hay consenso sobre que tipo de linfadenectomía debe realizarse sistemáticamente. Últimamente se han introducido las técnicas del ganglio centinela.

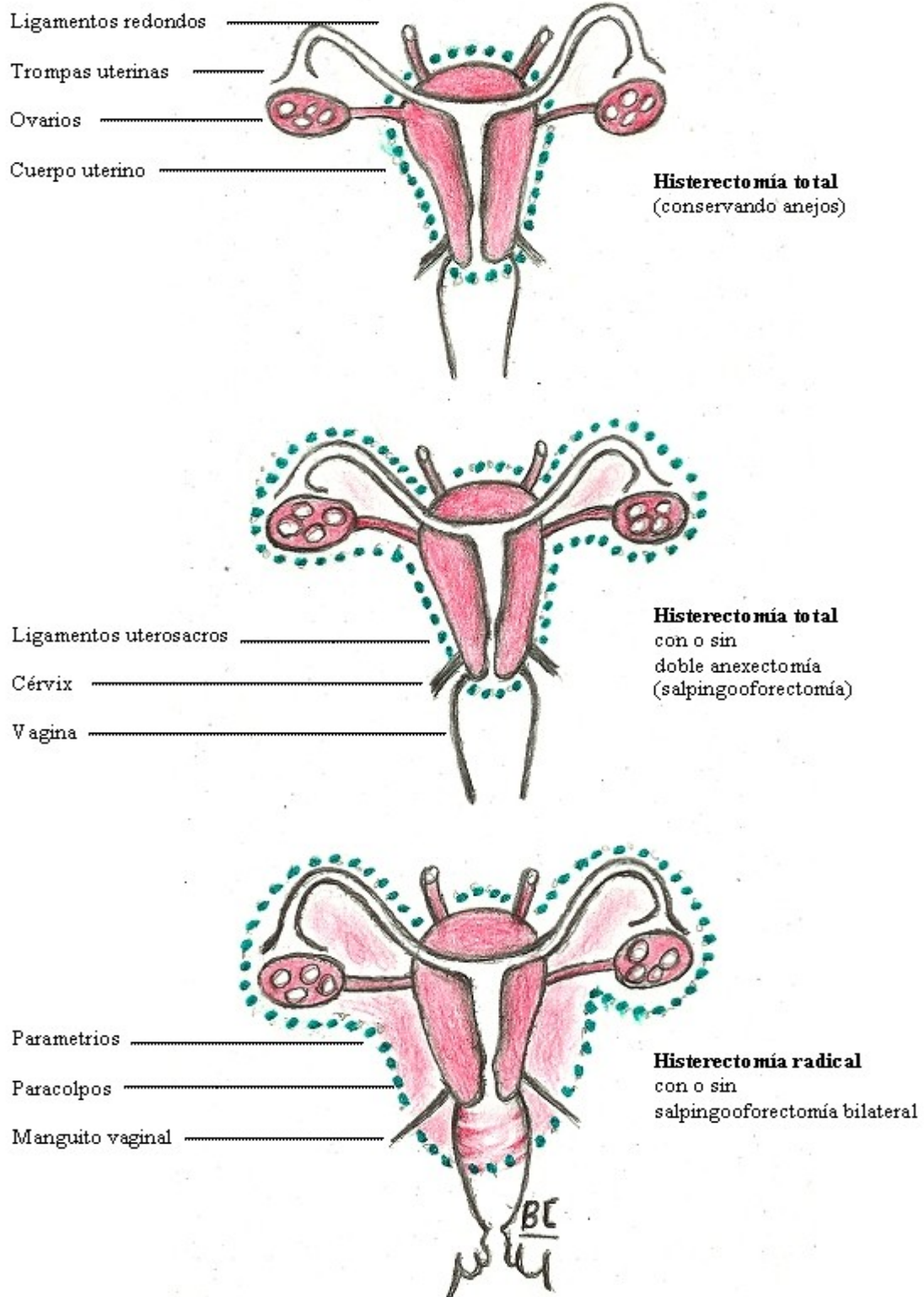


Figura 14: .Algunos tipos de cirugía en el cáncer cervical (Modificado de National Cancer Institute)

2.3. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

2.3.1. Citología

Tras extender la muestra citológica siguiendo el procedimiento de la triple toma de Wied (veáse Esquema II), los portaobjetos fijados mediante spray que contiene alcohol y polietileno disueltos en agua, son procesados y teñidos según la técnica de Papanicolau.

2.3.2. Procesamiento de las muestras biópsicas

Las muestras biópsicas obtenidas de cérvix fueron manipuladas suavemente. Por regla general, los fragmentos no se cortan salvo que sean mayores de 4 mm de diámetro, procesándose todo el tejido recibido. Se especificó el número de fragmentos, forma y color, así como sus medidas. Así mismo, se tuvo en cuenta si procedía de labio anterior o posterior y, en el caso que fuesen remitidos de ambos, se procesaron separadamente. Cuando se efectuó biopsia endocervical, ésta también se procesó por separado incluyendo el moco.

En la conización se realizaron secciones paralelas, partiendo desde las 12 horarias. Las secciones comprendieron el epitelio incluyendo la unión escamocolumnar. En la descripción se tuvo en cuenta el tamaño y la forma del cono, así como si éste estaba completo o fragmentado. Así mismo, en la superficie epitelial se consideró la existencia de irregularidades, erosiones, laceraciones, masas (tamaño, forma y localización), quistes o posibles sitios de biopsias previas. Por lo general, las secciones realizadas a partir de las 12 horarias fueron marcadas, agrupando las comprendidas entre las 12 y 3, las 3 y 6, las 6 y 9 y 9 y 12 horas.

Cuando las conizaciones se realizaron en fragmentos, estos se orientaron perpendiculares al plano de sección, ya que, cuando no están bien orientadas, se dificulta el estudio anatomopatológico y hay confusión en la interpretación de los resultados, sobre todo en el análisis de los márgenes quirúrgicos.

Material y Métodos

2.3.3. Procesamiento de las piezas quirúrgicas

En las muestras de piezas quirúrgicas se amputa el cérvix a unos 2,5 cm por encima del orificio externo. Se abre el cérvix con tijeras a través del canal endocervical en un punto coincidente con las 12 horarias, procurando hacerlo cuidadosamente para evitar pliegues y arrugas. Es conveniente pintar el margen vaginal con tinta china. Seguidamente, se procede a secciones paralelas desde las 12 horarias, de tal manera que el epitelio, incluyendo la unión escamo-columnar, esté presente en cada sección. Se tienen en cuenta el color del epitelio, la presencia de irregularidades, erosiones, masas y quistes. En el resto del útero, trompas y ovarios se siguen procedimientos estándar. Si hay ganglios linfáticos se recoge su número y apariencia macroscópica, señalando si son obturadores izquierdos o derechos e interilíacos izquierdos o derechos. Se efectúan también cortes vaginales y de parametrios.

2.4. MÉTODOS CITOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS

2.4.1. Técnicas citológicas rutinarias

En la tinción de Papanicolaou se realizan varios pases por alcohol de 80, 70, 50 (1´ en cada pase). Lavado en agua durante 1´ o más. Tinción con hematoxilina 2´. Aclaración en agua mediante 2 pases de 1´ - 2´, respectivamente. Pase por hidróxido de amonio durante 1´. Deshidratación con alcohol de 70, 80 y 95, 1´ cada pase y tinción con orange durante 2´. Dos pases por alcohol de 95, de 1´ cada uno. Tinción con verde EA 50 (solución 3B policromático, Merck KgaA) 2´. Deshidratación con alcoholes de 80, 95 y absoluto (durante 1´ cada uno). Aplicación de carboxilol 2´, seguidos de 2 pases por xilol (1´ cada uno). La tinción de Papanicolaou se puede realizar manual o de forma automática. En nuestros casos se realizó automáticamente con un autoteñidor.

2.4.2. Técnicas histológicas rutinarias para microscopía óptica

Las muestras para microscopía óptica fueron fijadas en una solución de formaldehído tamponado (buffer neutro al 7,4%), incluidas en parafina y cortadas a 4mm de espesor. Las

secciones se tiñeron con hematoxilina- eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS), tricrómico de Masson, tinción de reticulina de Wilder, orceína, tioflavina T, rojo Congo, May Grünwald Giemsa.

2.4.3. Técnicas histológicas para microscopía electrónica

Para microscopía electrónica, las piezas fueron fijadas en glutaraldehído al 2% con buffer de cacodilato sódico, pH 7,4 durante 6 horas a 4°C, lavadas en el mismo tampón durante 2 horas al 1%. Fueron postfijadas en tetroxido de osmio en buffer de cacodilato sódico al 1%, deshidratadas en series graduales de alcoholes e incluidas en resina epóxi (EPON). Para microscopio de luz se obtuvieron cortes semifinos de 1,5 µm, montados en portas acidificados y teñidos con azul de toluidina, al 1%. Se realizaron cortes ultrafinos (60-90nm de espesor) de las áreas seleccionadas y, después de doble contraste con acetato de uranilo y citrato de plomo, se procedió a su examen mediante microscopio electrónico.

2.4.4. Técnicas inmunohistoquímicas

Para la inmunohistoquímica se realizaron cortes de 3µm de espesor en los bloques de parafina más representativos y fueron extendidos sobre portas sialinizados. Después del pretratamiento para la mejora de la tinción, se efectuaron 3 pases por xilol, cada uno de 15 minutos y luego 2 por alcohol absoluto, de 96° y de 70° (5 minutos en cada pase) y finalmente, un pase de 5 minutos por agua destilada.

A todos los anticuerpos empleados se les hizo un pretratamiento en tampón citrato en olla expres, excepto en el caso de la vimentina. Cuando comienza a hervir, se mantiene el pretratamiento durante 2'. En el caso de la vimentina, el pretratamiento se realizó en tripsina, 5' en estufa a 58°. Luego, enfriar a temperatura ambiente. Para las técnicas de inmunohistoquímica se utilizó el aparato TECHMATE, mod. Horizon (DAKO). El orden de pases fue:

1° Un pase por tres hileras de pocillos con soluciones "buffer" (PBS)

Material y Métodos

- 2º Un pase por una hilera de pocillos de agua destilada
 - 3º Un pase de 25 minutos por una hilera de pocillos con el anticuerpo primario
 - 4º Un pase de 25 minutos por una hilera de pocillos con solución biotinilada (medio de visualización).
 - 5º 3 pases de 2,5 minutos por una hilera de pocillos con un bloqueante de la peroxidasa.
 - 6º Un pase de 25 minutos por una hilera de pocillos con estreptamidina peroxidasa.
 - 7º 3 pases de 2,30 minutos por una hilera de pocillos con diaminobencidina
 - 8º Un pase de 2 minutos por una hilera de pocillos de hematoxilina para contrastar.
- Después de realizar la inmunorreacción, las secciones fueron deshidratadas en series de etanol, aclaradas en xilol y montadas con Eukitt.

El procedimiento, en total, tiene una duración de 2 horas y 30 minutos. Una vez dispuestos de los portaobjetos de las muestras a estudio marcadas con los diferentes anticuerpos, procederemos a su valoración, empleando distintos métodos según el anticuerpo utilizado.

Los anticuerpos primarios usados en este estudio fueron:

Dako, Glostrup, Dinamarca: citoqueratina 7 (dilución 1:100), citoqueratina 20 (dilución 1:100), citoqueratina AE1/AE3 (lista para su uso), proteína S100 (dilución 1:100), CD-31 (listo para su uso), CD34 (1:50), CD 68 (dilución 1:100), CD117 (dilución 1:50), vimentina (dilución 1:100), p53 (dilución 1:50), Ki 67 (mib 1) (dilución 1:50), sinaptofisina (dilución 1:50), colágena IV (dilución 1:50), α actina músculo liso (lista para su uso), cromogranina (lista para su uso), PCNA (dilución 1:150) **Abcam Cambridge, Reino Unido** amiloide P , dilución 1:50),

2.5. PROTOCOLO BASICO Y ASOCIADO DE LAS MUESTRAS MICROSCOPICAS

Se tuvieron en cuenta los diagnósticos histopatológicos y se reevaluaron de nuevo todas las biopsias con los parámetros propuestos. En la reevaluación intervinieron además dos patólogos de forma independiente y ciega. Las imágenes de las muestras histológicas se obtuvieron con cámara digital montada sobre microscopio Olympus y fueron almacenadas como

archivos TIFF de alta resolución para el análisis morfológico. Se efectuó el análisis de los signos histológicos más demostrativos de la patología cervical: clasificación de la displasia o cáncer, márgenes afectos, extensión a glándulas, tamaño, invasión vascular o linfática, afectación de parametrios, de vagina o de útero, adenopatías afectadas, infiltración.

2.6. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

La detección del HPV se realizó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) según técnicas rutinarias de laboratorio. Se detectó también que el antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC) utilizado para el seguimiento de las neoplasias infiltrantes, ya que puede aportar datos de recidivas.

2.6.1. Método estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los casos utilizando el programa estadístico SPSS, versión 13.0 para Windows y el calculador on line [http://: araw.mede.uic.edu/cgi-alanzs/testcalc.pl](http://araw.mede.uic.edu/cgi-alanzs/testcalc.pl) para los análisis de sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva. Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas continuas mediante los tests de Shapiro-Wilks y de Kolmogorov-Smirnov. La comparación de las variables cuantitativas continuas y discretas entre los tres grupos diagnósticos (CIN, carcinoma in situ y carcinoma infiltrante) se realizó mediante el test de Kruskal-Wallis. Se compararon las variables categóricas entre los tres grupos diagnósticos mediante el test de la Chi-cuadrado. Para todas las comparaciones se asumió significación estadística cuando la p era menor de 0,05. Se calculó la concordancia entre los diagnósticos obtenidos mediante citología y el diagnóstico final mediante el índice kappa. Cuando se analizan las gráficas de supervivencia se utilizan curvas de Kaplan-Meier.

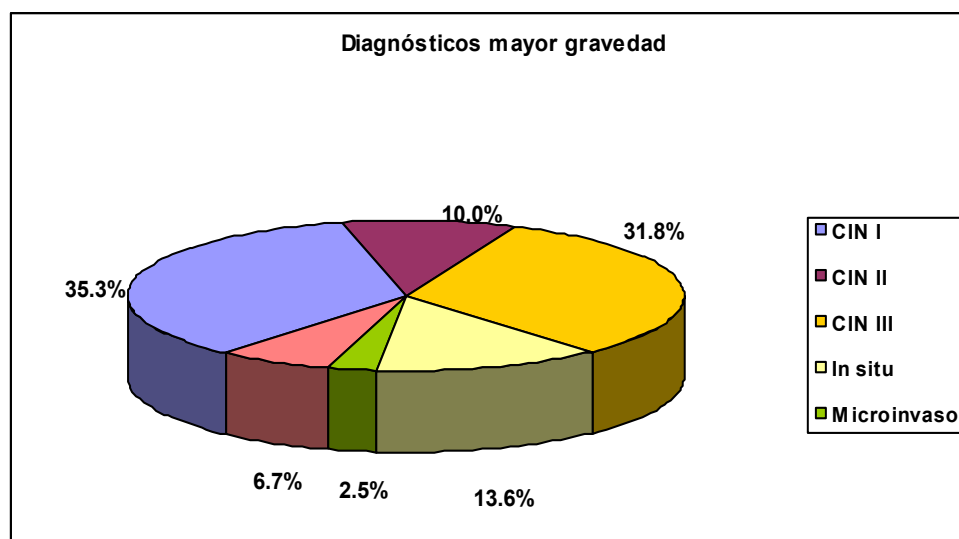
El archivo no contiene ningún dato de carácter personal. Por tanto se está trabajando con datos irreversiblemente disociados según la Ley de Investigación Biomédica (LIB) 14/2007, y no le es de aplicación la Ley 15 /1999 Orgánica de Protección de Datos (véase Apéndice).

RESULTADOS

3.1 EPIDEMIOLOGÍA

3.1.1 Distribución de los diagnósticos. Incidencia de las distintas lesiones

De los 870 casos comprendidos en la muestra, con lesión proliferativa de cérvix uterino, 550 presentan sólo un diagnóstico y 320 formas combinadas, por ejemplo, diferentes grados de neoplasia intraepitelial (CIN), o bien, CIN y neoplasia infiltrante. En otras palabras, existen casos que comparten diferentes grados y/o diagnósticos, por lo que se les puede incluir en varias categorías. Si en cada paciente se considera el diagnóstico más grave, 789 de ellos (90,7%) corresponden a neoplasias intraepiteliales y 81 (9,3%) a carcinomas infiltrantes. De las neoplasias intraepiteliales, 307 casos (35,3%) son CIN I, 87 (10,0%) CIN II, 395 (45,4%) CIN III de los que 277 (31,8%) se especifican simplemente como CIN III y 118 (13,6%) como carcinomas "in situ". Cuando se tienen en cuenta la totalidad de diagnósticos, incluyendo los únicos y los combinados, se obtiene una cifra de 1220 diagnósticos. De estos, 1134 correspondieron a neoplasia intraepitelial (92,9%), y 86 a neoplasia infiltrante (7,1%). Su distribución según el tipo de CIN y de carcinoma microinvasor o invasivo es de 422 diagnósticos de CIN I (34,6%), 178 de CIN II (14,5%) y 534 de CIN III (43,7%), de los que en 392 (32,1%) se especifican simplemente como CIN III y 142 como carcinoma in situ (11,7%). De los diagnósticos de neoplasia infiltrante, 27 corresponden a



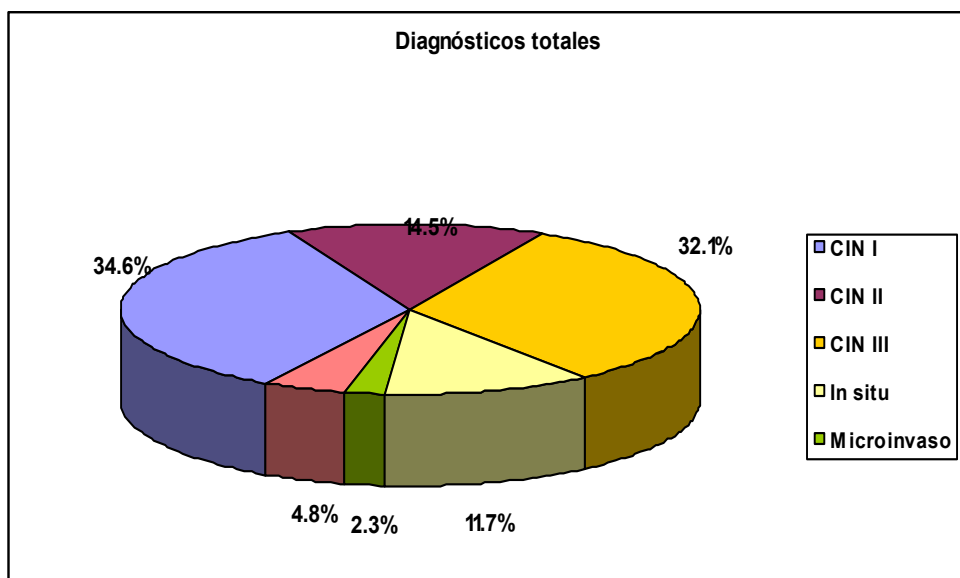
Gráfica 1. Frecuencia de las lesiones según el diagnóstico de mayor gravedad

Marta I. Correa Rancel

carcinomas microinvasores (2,3%) y 59 a carcinomas invasivos (4,8%) (Gráfica 1, Tabla XIV y gráfica 2).

Diagnósticos mayor gravedad		Frecuencia		Porcentaje	Porcentaje total
CIN	CIN I	789	307	90,7	35,3
	CIN II		87		10,0
	CIN III		277		31,8
	In situ		118		13,6
Infiltrante	Microinvasor	81	22	9,3	2,5
	Infiltrante		59		6,7
Total			870	100%	100%
Diagnósticos totales		Frecuencia		Porcentaje	Porcentaje total
CIN	CIN I	1134	422	92,9	34,6
	CIN II		178		14,5
	CIN III		392		32,1
	In situ		142		11,7
Infiltrante	Microinvasor	86	27	7,1	2,3
	Infiltrante		59		4,8
Total			1220	100%	100%

Tabla XIV. Porcentaje y frecuencia de tipos lesiones cervicales con diagnóstico de mayor gravedad y diagnósticos totales. Gráfica 2. Frecuencia de las lesiones según los diagnósticos totales.



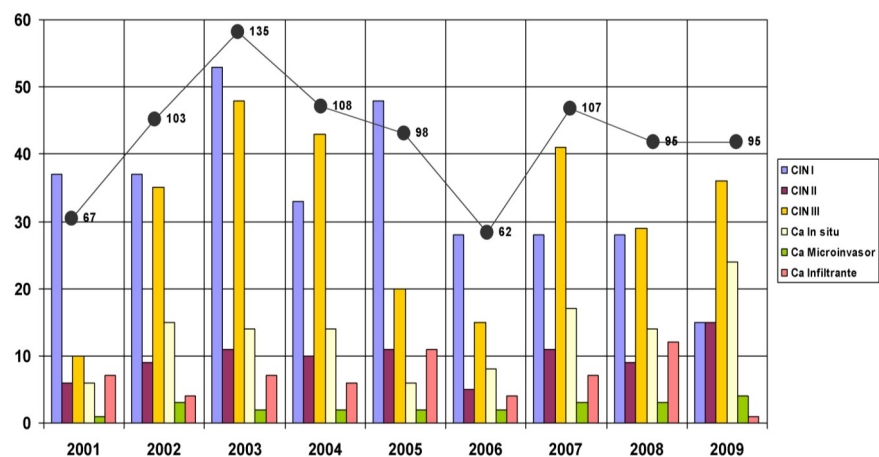
Resultados

3.1.2 Distribución según los años de recogida de la muestra

Como hemos expuesto, nuestra muestra fue recogida entre los años 2001 a 2009, inclusive. Si analizamos el total de casos de lesiones cervicales teniendo en cuenta el diagnóstico más grave y su distribución por año, podemos observar cifras relativamente parecidas con una mayor incidencia en el año 2003 (135 casos), seguida del 2004 (108 casos) y del 2007 (107 casos), existiendo una ligera disminución del número de diagnósticos en los últimos años. Esta disminución se debe básicamente al menor número de CIN I tratados en el hospital en el último período de nuestro estudio (véase tabla XV y gráfica 3). Cuando se considera únicamente el área de referencia la incidencia corresponde por orden de frecuencia a los años 2003, 2004, 2008, 2009, 2007, 2005, 2002, 2006 y 2001 (véase tabla XVI y gráfica 4).

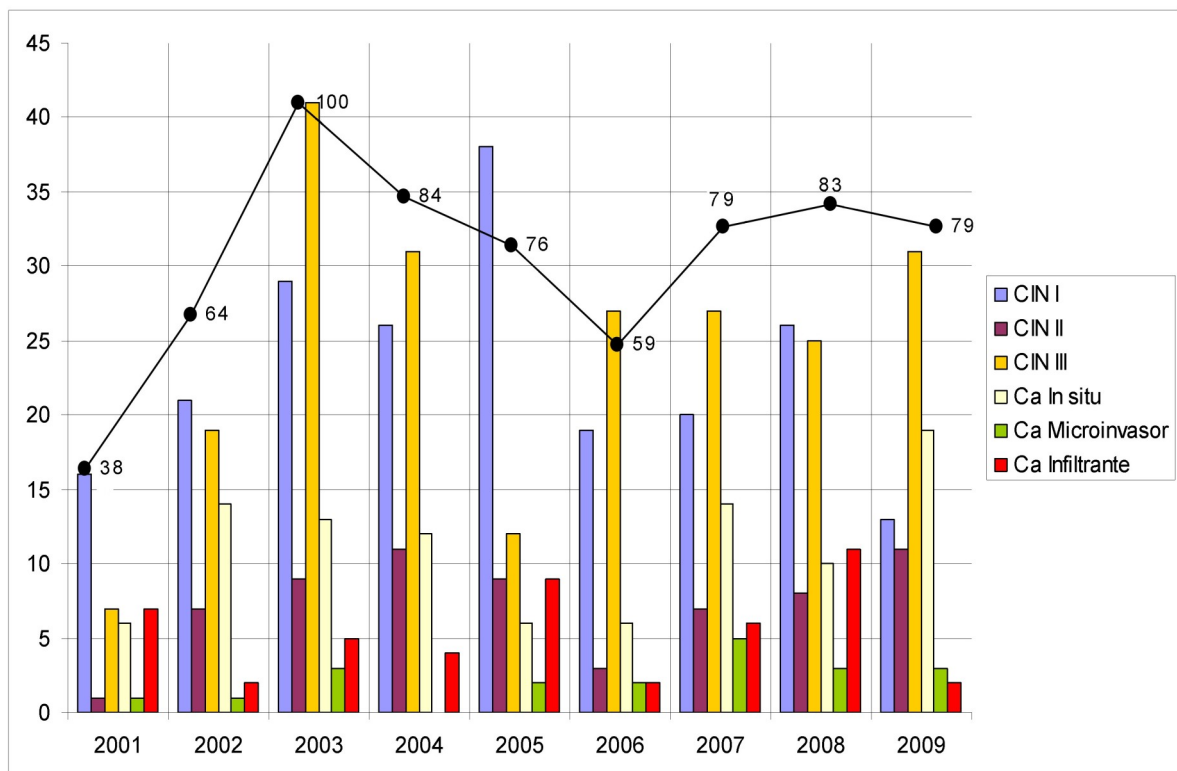
	CIN I	CIN II	CIN III	Ca In situ	Ca Microinvasor	Ca Infiltrante	Total
2001	37	6	10	6	1	7	67
2002	37	9	35	15	3	4	103
2003	53	11	48	14	2	7	135
2004	33	10	43	14	2	6	108
2005	48	11	20	6	2	11	98
2006	28	5	15	8	2	4	62
2007	28	11	41	17	3	7	107
2008	28	9	29	14	3	12	95
2009	15	15	36	24	4	1	95
Total	307	87	277	118	22	59	870

**Tabla XV y Gráfica 3:
Distribución anual
de los casos**



	CIN I	CIN II	CIN III	Ca In situ	Ca Microinvasor	Ca Infiltrante	Total
2001	16	1	7	6	1	7	38
2002	21	7	19	14	1	2	64
2003	29	9	41	13	3	5	100
2004	26	11	31	12	0	4	84
2005	38	9	12	6	2	9	76
2006	19	3	27	6	2	2	59
2007	20	7	27	14	5	6	79
2008	26	8	25	10	3	11	83
2009	13	11	31	19	3	2	79
Total	208	66	220	100	20	48	662

Tabla XVI. Distribución anuaria de los casos en la población de referencia



Gráfica 4. Distribución anuaria de los casos en la población de referencia

Resultados

3.1.3 Distribución según edad de las pacientes

La edad media de toda la cohorte es 38,06 años, con un valor mínimo de 18 y máximo de 90 años (37,27-38,84, intervalo de confianza para la media al 95%). No sigue una distribución típicamente Gaussiana ($p < 0,001$ en los test de Shapiro-Wilks y de Kolmogorov-Smirnov). La distribución de la edad de cada grupo representa una media de 35 años para los CIN, excluyendo el carcinoma "in situ" (34,76-36,25 años con intervalo de confianza para la media al 95%), de 42,63 para los carcinomas "in situ" (40,29-44,98 años con intervalo de confianza para la media al 95%) y de 52,40 años para los carcinomas infiltrantes (49,49-55,30 años con intervalo de confianza para la media al 95%).

Edad	CIN		In situ		Infiltrante	
	Estadístico	Error típ.	Estadístico	Error típ.	Estadístico	Error típ.
Media	35,50	0,378	42,63	1,183	52,40	1,459
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	34,76	40,29		49,49	
	Límite superior	36,25	44,98		55,30	
Media recortada al 5%	35,04		41,63		51,98	
Mediana	34,00		40,00		50,00	
Varianza	94,956		163,855		172,442	
Desv. típ.	9,745		12,801		13,132	
Mínimo	18		23		29	
Máximo	71		90		80	
Rango	53		67		51	
Amp. intercuartil	13		12		19	
Asimetría	0,770	0,095	1,425	0,224	0,538	0,267
Curtosis	0,667	0,189	2,076	0,444	-0,635	0,529

Tabla XVII. Edad media, rango y distribución de edades de cada grupo.

55,30 años con intervalo de confianza para la media del 95%). Tanto la población de los CIN como la de los carcinomas "in situ", no mantienen una distribución de Gauss con los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks con $p < 0,001$. En el caso de la población de carcinomas infiltrantes, el test de Kolmogorov-Smirnov es de $p = 0,006$ y el de Shapiro – Wilks $p = 0,002$. Comparando la edad de los tres grupos mediante el test de Kruskal Wallis las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla XVII y Figura 15).

Cuando se considera la edad media de los CIN en los primeros años del estudio, entre 2001 a 2005 (incluidos) y se compara con la edad media de los últimos cuatro años se observa que ésta ha disminuido alrededor de 2 años, de una media de 37,7 a 35,6 y cuando simplemente se consideran los casos de CIN I, ha disminuido en 4,5 años, de una media de 38,5

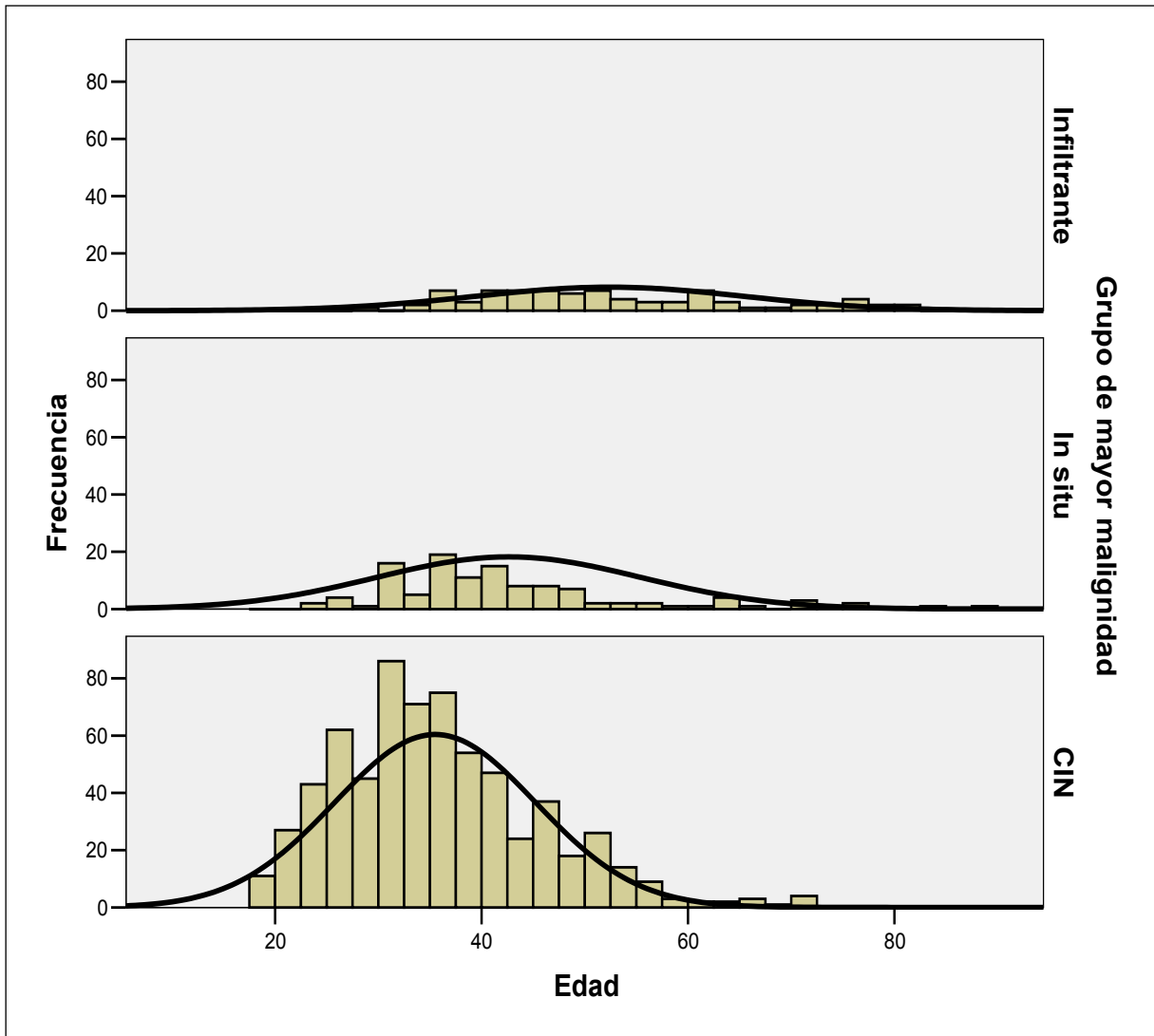


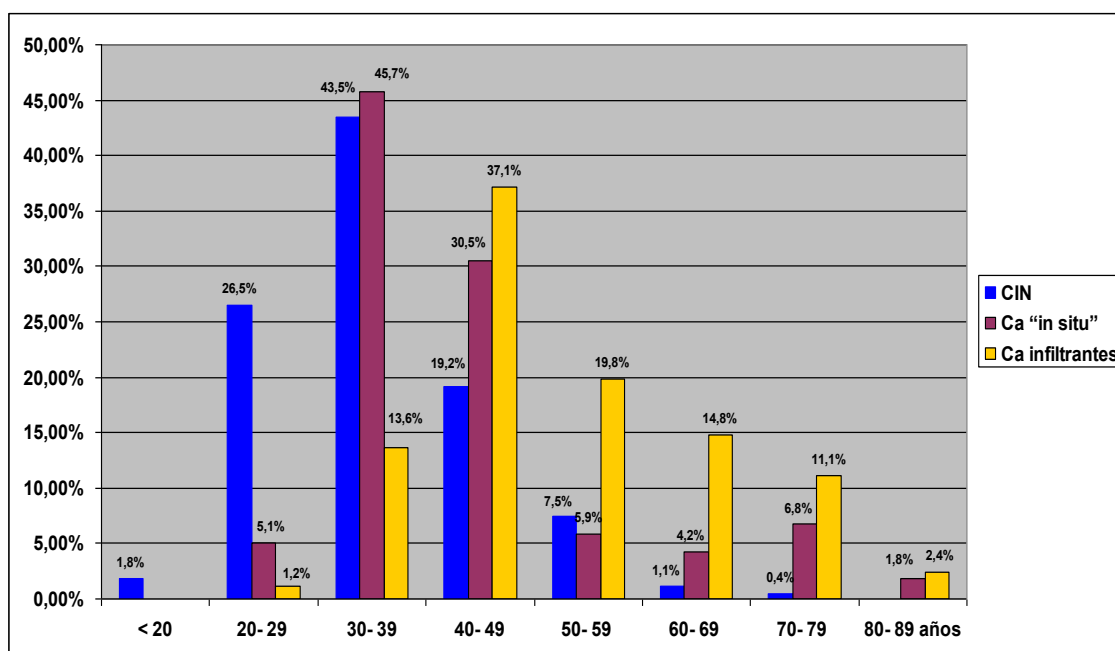
Figura 15. Representación gráfica de la distribución de edades según campana de Gauss

a 34,1. Por el contrario, las edades medias de los carcinomas infiltrantes se mantienen en cifras relativamente estables, incluso con un ligero aumento de la edad media de los últimos años (edad media de carcinoma infiltrante en los primeros cuatro años 52,67 y de 53,8 en los últimos cuatro años).

Resultados

Grupos edad	CIN	Ca "in situ"	Ca infiltrantes	Total
< 20 años	12 (1,8%)	0	0	12
20- 29 años	178 (26,5%)	6 (5,1%)	1 (1,2%)	185
30- 39 años	292 (43,5%)	54 (45,7%)	11 (13,6%)	357
40- 49 años	129 (19,2%)	36 (30,5%)	30 (37,1%)	195
50- 59 años	50 (7,5%)	7 (5,9%)	16 (19,8%)	73
60- 69 años	7 (1,1%)	5 (4,2%)	12 (14,8%)	24
70- 79 años	3 (0,4%)	8 (6,8%)	9 (11,1%)	20
80- 89 años	0	2 (1,8%)	2 (2,4%)	4
Total	671 (100%)	118 (100%)	81 (100%)	870

Tabla XVIII. Distribución por edades de los grupos de patología cervical

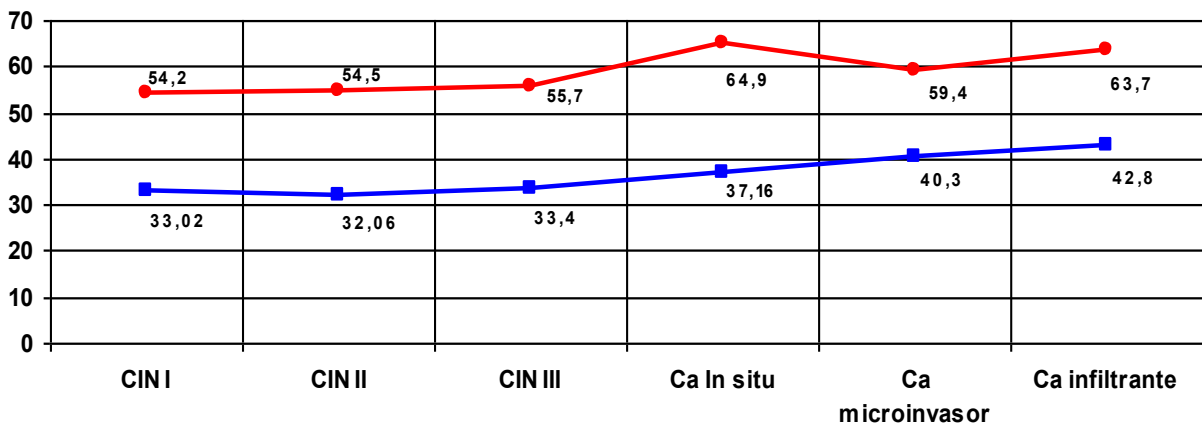


Gráfica 5. Distribución por edades de la patología cervical

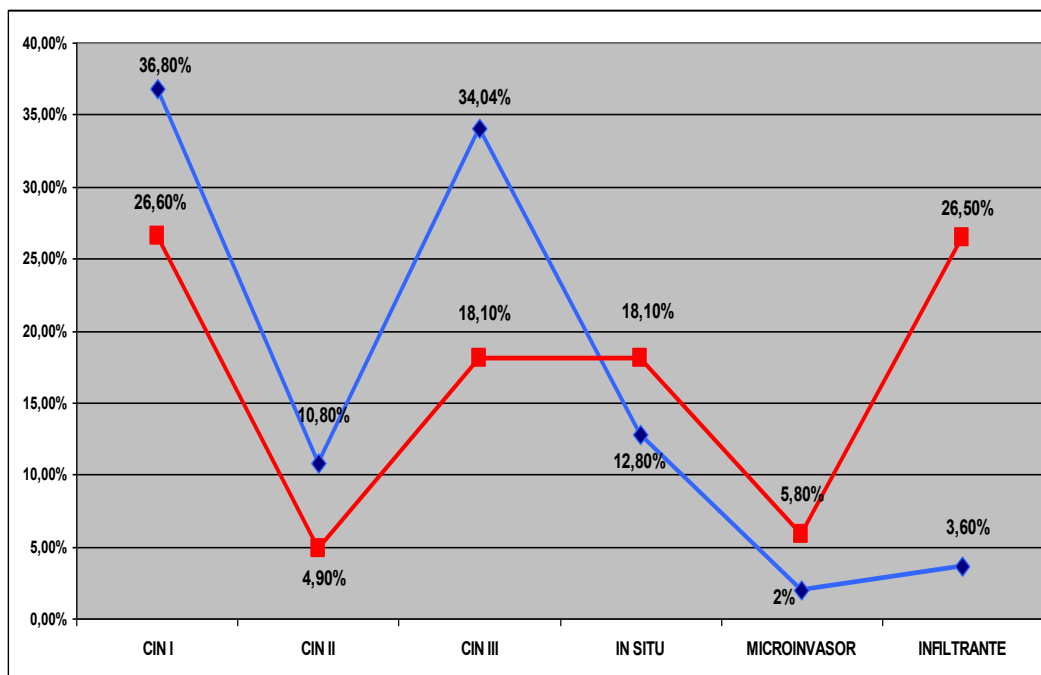
Si se considera por separado los diagnósticos de CIN, carcinoma "in situ" y carcinoma infiltrante según edad se observa mayor frecuencia de CIN en la tercera y cuarta décadas de la vida, de carcinoma "in situ" en la cuarta y quinta y de carcinoma infiltrante en la quinta y sexta. Por lo tanto hay una década de retraso en los picos de mayor incidencia de CIN, carcinoma "in situ" y carcinoma infiltrante según este orden (Tabla XVIII y gráfica 5).

Marta I. Correa Rancel

Si consideramos las mujeres en la menopausia (121 casos, 13,9% de la población total) observamos 32 casos (26,6%) de CIN I, 6 (4,9%) de CIN II, 22 (18,1%) de CIN III, 22 (18,1%) de carcinoma "in situ", 7 (5,8%) de carcinoma microinvasor y 32 (26,5%) de carcinoma infiltrante. La media de edad en todos ellos es 70,5 años. En los CIN I la media de la edad es de 54,2, en los CIN II de 54,5 en los CIN III de 55,7, en los carcinomas "in situ" de 64,9, en los carcinomas microinvasores de 59,4 y en los carcinomas infiltrantes de 63,7. El grupo de mujeres premenopáusicas y en edad fértil es mucho más numeroso y comprende



Gráfica 6. Edades medias en postmenopáusicas (rojo) y con función menstrual (azul).



Gráfica 7. Comparación entre los porcentajes de lesiones cervicales postmenopáusicas (rojo) y premenopáusicas (azul).

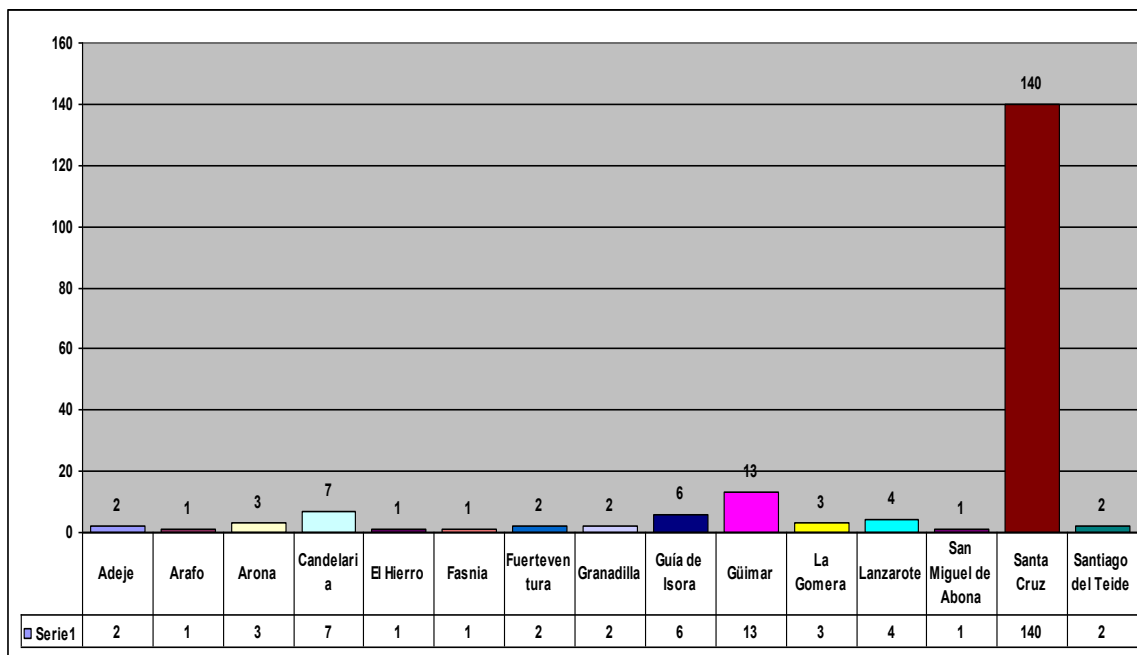
Resultados

749 pacientes (86,09%), con 275 casos (36,8%) en CIN I, 81 (10,8%) en CIN II, 255 (34,04%) en CIN III, 96 (12,8%) en carcinoma "in situ", 15 (2%) en carcinoma microinvasor y 27 (3,6%) en carcinoma infiltrante. Sus edades medias son para CIN I de 33,02, para CIN II de 32,06, para CIN III de 33,4, para carcinoma "in situ" de 37,16, para carcinoma microinvasor de 40,3 y para carcinoma infiltrante de 42,8 (gráficas 6 y 7).

En los apartados de resultados histológicos correspondientes a afectación de bordes y profundidad de invasión de las lesiones carcinomatosas, se tendrán en cuenta de nuevo su relación con la edad pre o postmenopáusica de las pacientes.

3.1.4 Distribución según municipios

Referente a la distribución según municipios, la hemos hecho de dos formas diferentes. Por un lado considerándola en general, y por otra centrándonos en el área de referencia de la distribución hospitalaria, es decir, la zona Norte de la isla de Tenerife y la Palma. En todos los casos hay que hacer la salvedad de que la incidencia se refiere a un período de tiempo concreto (2001- 2009) y sólo a un centro hospitalario (HUC).



Gráfica 8. Distribución de los municipios que no pertenecen al área de referencia

Marta I. Correa Rancel

Municipio		Grupo de mayor malignidad			Total
		CIN	In situ	Infiltrante	
Adeje	Recuento	2	0	0	2
	% de Municipio	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,2%	0,0%	0,0%	0,2%
Arafo	Recuento	1	0	0	1
	% de Municipio	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,1%	0,0%	0,0%	0,1%
Arona	Recuento	2	0	1	3
	% de Municipio	75,0%	0,0%	25,0%	100,0%
	% del total	0,2%	0,0%	0,1%	0,3%
Buenavista del Norte	Recuento	0	3	0	3
	% de Municipio	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,0%	0,3%	0,0%	0,3%
Candelaria	Recuento	5	1	1	7
	% de Municipio	71,4%	14,3%	14,3%	100,0%
	% del total	0,6%	0,1%	0,1%	0,8%
El Hierro	Recuento	0	0	1	1
	% de Municipio	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	% del total	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%
El Rosario	Recuento	36	6	2	44
	% de Municipio	81,8%	13,6%	4,5%	100,0%
	% del total	4,1%	0,7%	0,2%	5,1%
El Sauzal	Recuento	14	1	0	15
	% de Municipio	93,3%	6,7%	0,0%	100,0%
	% del total	1,6%	0,1%	0,0%	1,7%
El Tanque	Recuento	1	0	0	1
	% de Municipio	100,0%	,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,1%	0,0%	0,0%	0,1%
Fasnia	Recuento	1	0	0	1
	% de Municipio	100,0%	,0%	,0%	100,0%
	% del total	0,1%	0,0%	0,0%	0,1%
Fuerteventura	Recuento	2	0	0	2
	% de Municipio	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,2%	0,0%	0,0%	0,2%
Granadilla	Recuento	2	0	0	2
	% de Municipio	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,2%	0,0%	0,0%	0,2%
Guía de Isora	Recuento	6	0	0	6
	% de Municipio	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,7%	0,0%	0,0%	0,7%
Güímar	Recuento	12	1	0	13
	% de Municipio	92,3%	7,7%	0,0%	100,0%
	% del total	1,4%	0,1%	0,0%	1,5%
Icod de los Vinos	Recuento	6	1	1	8
	% de Municipio	75,0%	12,5%	12,5%	100,0%
	% del total	0,7%	0,1%	0,1%	0,9%
La Gomera	Recuento	3	0	0	3
	% de Municipio	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,3%	0,0%	0,0%	0,3%
La Guancha	Recuento	2	2	0	4
	% de Municipio	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,2%	0,2%	0,0%	0,5%

Tabla XIX. Distribución de lesiones cervicales según municipios

Resultados

Municipio		Grupo de mayor malignidad			Total
		CIN	In situ	Infiltrante	
La Laguna	Recuento	230	44	27	301
	% de Municipio	76,5%	14,6%	8,9%	100,0%
	% del total	26,4%	5,1%	3,1%	34,6%
La Matanza	Recuento	13	1	0	14
	% de Municipio	92,9%	7,1%	0,0%	100,0%
	% del total	1,5%	0,1%	0,0%	1,6%
La Orotava	Recuento	36	10	6	52
	% de Municipio	69,2%	19,2%	11,5%	100,0%
	% del total	4,1%	1,1%	0,7%	6,0%
La Palma	Recuento	18	0	1	19
	% de Municipio	94,7%	0,0%	5,3%	100,0%
	% del total	2,0%	0,0%	0,1%	2,2%
La Victoria	Recuento	9	1	0	10
	% de Municipio	90,0%	10,0%	0,0%	100,0%
	% del total	1,0%	0,1%	0,0%	1,1%
Lanzarote	Recuento	2	2	0	4
	% de Municipio	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,2%	0,2%	0,0%	0,5%
Los Realejos	Recuento	30	9	10	49
	% de Municipio	61,2%	18,4%	20,4%	100,0%
	% del total	3,4%	1,0%	1,1%	5,6%
Los Silos	Recuento	2	0	0	2
	% de Municipio	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,2%	0,0%	0,0%	0,2%
Puerto de la Cruz	Recuento	32	9	9	50
	% de Municipio	74,4%	20,9%	5,5%	100,0%
	% del total	3,7%	1,0%	1,0%	5,7%
San Juan de la Rambla	Recuento	1	0	0	1
	% de Municipio	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,1%	0,0%	0,0%	0,1%
San Miguel de Abona	Recuento	0	1	0	1
	% de Municipio	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,0%	0,1%	0,0%	0,1%
Santa Cruz	Recuento	119	12	9	140
	% de Municipio	85,0%	8,6%	6,4%	100,0%
	% del total	13,7%	1,4%	1,0%	16,1%
Santa Úrsula	Recuento	16	5	4	25
	% de Municipio	64,0%	20,0%	16,0%	100,0%
	% del total	1,8%	0,6%	0,5%	2,9%
Santiago del Teide	Recuento	2	0	0	2
	% de Municipio	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,2%	0,0%	0,0%	0,2%
Tacoronte	Recuento	39	8	8	55
	% de Municipio	70,9%	14,5%	14,5%	100,0%
	% del total	4,5%	0,9%	0,9%	6,3%
Tegueste	Recuento	9	0	0	9
	% de Municipio	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del total	1,0%	0,0%	0,0%	1,0%
Total	Recuento	671	118	81	870
	% de Municipio	77,1%	13,6%	9,3%	100,0%
	% del total	77,1%	13,6%	9,3%	100,0%

Tabla XIX. Distribución de lesiones cervicales según municipios

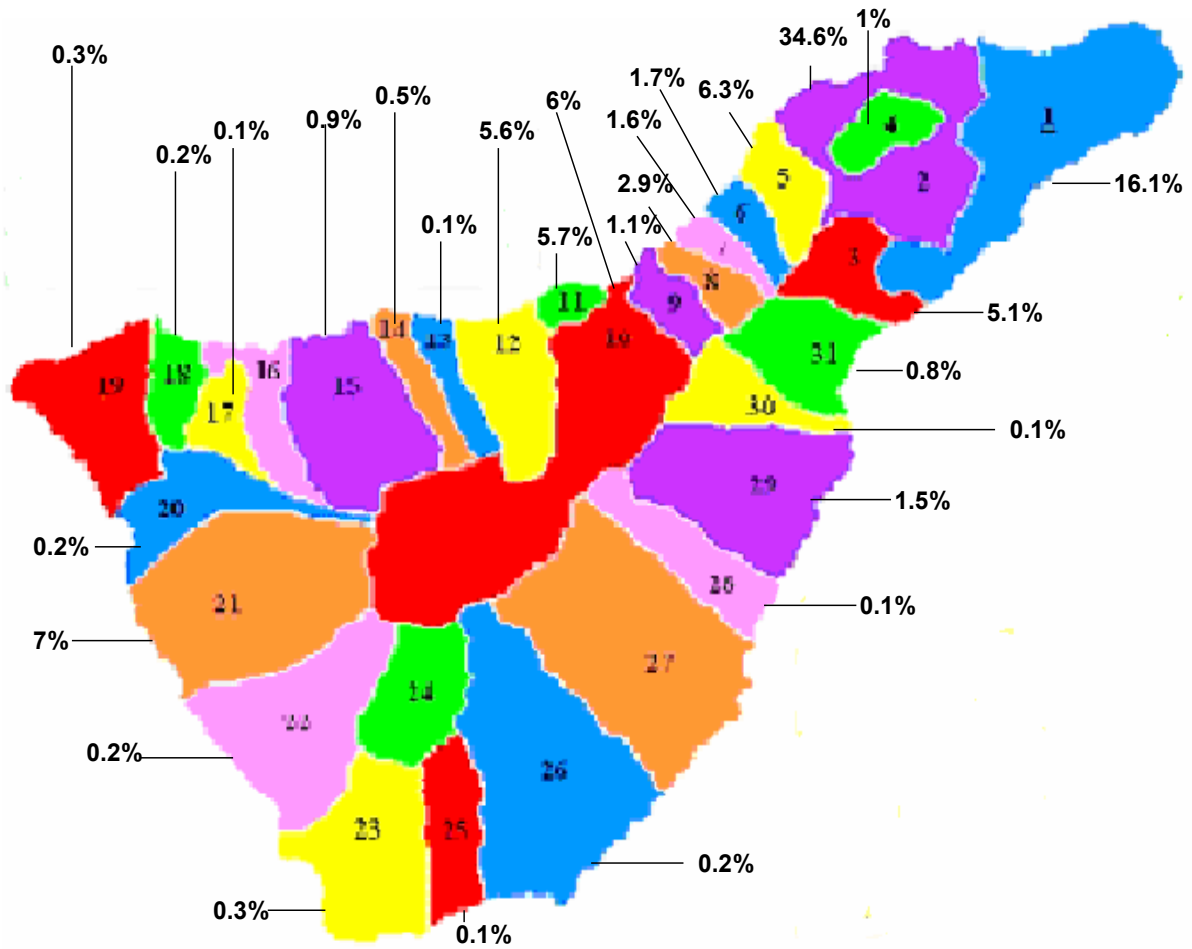


Figura 16. Distribución de las lesiones cervicales según municipios en Tenerife

- | | | |
|-----------------------|--------------------------|----------------|
| 1. Sta Cruz | 13. S. Juan de la Rambla | 25. S. Miguel |
| 2. La Laguna | 14. La Guancha | 26. Granadilla |
| 3. El Rosario | 15. Icod de los Vinos | 27. Arico |
| 4. Tegueste | 16. Garachico | 28. Fasnia |
| 5. Tacoronte | 17. El Tanque | 29. Güimar |
| 6. El Sauzal | 18. Los Silos | 30. Arafo |
| 7. La Matanza | 19. Buenavista del Norte | 31. Candelaria |
| 8. La Victoria | 20. Santiago del Teide | |
| 9. Sta Úrsula | 21. Guía de Isora | |
| 10. La Orotava | 22. Adeje | |
| 11. Puerto de la Cruz | 23. Arona | |
| 12. Los Realejos | 24. Vilaflor | |

Resultados

Cuando se estudia en general, sin tener en cuenta el área, La Laguna es el municipio con mayor número de casos (301), seguido de Santa Cruz (140 casos).

Cuando se estudia la distribución en municipios según el área de referencia, La Laguna es el de mayor incidencia (301 casos, 4,6% del total), seguida de Tacoronte (55 casos, 6,3%), La Orotava (52 casos, 6,0%), Puerto de la Cruz (50 casos, 5,7%), Los Realejos (49 casos, 5,6%), El Rosario (44 casos, 5,1%), Santa Úrsula (25 casos, 2,9%) y el resto de localidades en menor porcentaje. El mayor grado de malignidad corresponde a La Laguna y a los Realejos.

En la gráfica 8 se representa la distribución de municipios que no pertenece al área de referencia. En la tabla XIX y figura 16, se muestra las diferentes lesiones sometidas a estudio y su recuento según el municipio al que pertenece.

3.1.5 Incidencia según área de referencia

El porcentaje de lesiones por cada 1000 mujeres en los municipios del área de referencia se recoge en la tabla XX. El municipio del Rosario, con 5,46 casos por cada 1000 mujeres es el que tiene más casos, seguido de Tacoronte con 4,84 y de La Laguna 4,23. Si se considera por año y por cada 100.000 habitantes, la frecuencia de lesiones cervicales en sus diferentes grados es del 30,3 en el municipio del Rosario, de 26,9 para Tacoronte y de 23,5 para La Laguna. Si sólo consideramos la incidencia de cáncer infiltrante por cada 100.000 habitantes y año, la localidad con mayor incidencia es Tacoronte con 3,9, seguida del Puerto de la Cruz con 3,3, Santa Úrsula 3,4 y Los Realejos con 3,02 (Tabla XX).

Marta I. Correa Rancel

Localidad	Nº de habitantes	Nº mujeres	% lesión cervical/ 1000 mujeres	f año lesión cervical x 1000 mujeres	f año lesión cervical/ 100.000 hab	f año ca infiltrante /100.000 hab
El Rosario	16.111	8055	5,46	0,6	30,3	1,4
Tacoronte	22.695	11347	4,84	0,52	26,9	3,9
La Laguna	142.161	71080	4,23	0,47	23,5	2,1
Santa Ursula	12.835	6417	3,89	0,43	21,6	3,4
El Sauzal	8.514	4257	3,52	0,39	19,6	0
La Matanza	7.972	3986	3,51	0,39	19,5	0
Pto de la Cruz	30.585	15292	3,26	0,36	18,2	3,3
Los Realejos	36.746	18373	2,66	0,29	14,8	3,02
La Orotava	40.644	20322	2,55	0,28	14,2	1,6
La Victoria	8.432	4216	2,37	0,26	13,2	0
Tegueste	10.393	5196	1,73	0,19	9,6	0
La Guancha	5420	2710	1,47	0,16	8,2	0
Buenavista	5.225	2612	1,14	0,12	6,3	0
Los Silos	5456	2728	0,73	0,08	4,1	4,0
I. de los Vinos	24179	12089	0,66	0,07	3,7	0,4
El Tanque	3042	1521	0,65	0,07	3,6	0
La Palma	86.062	43031	0,44	0,04	2,4	0,1
S. Juan Rambla	5096	2548	0,39	0,04	2,2	0
Garachico	5543	2771	0	0	0	0
Total	477111	238551	2,77	0,30	15,40	1,58

Tabla XX. Distribución de las lesiones según número de habitantes

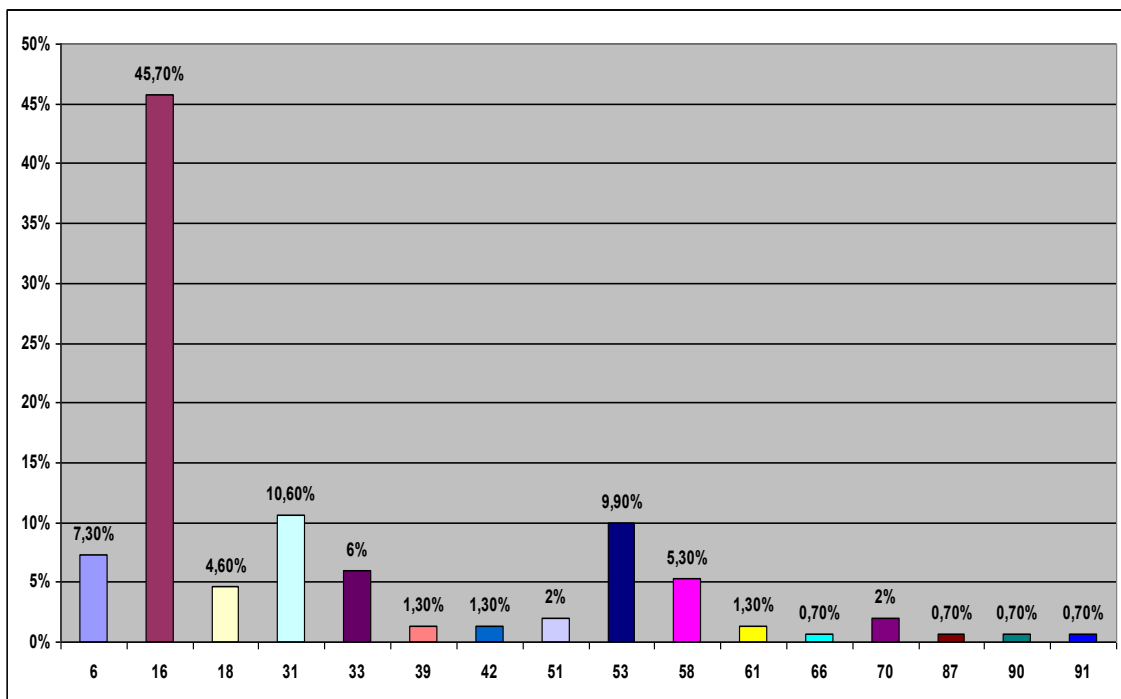
Resultados

3.2. FACTORES DE RIESGO

3.2.1 HPV.

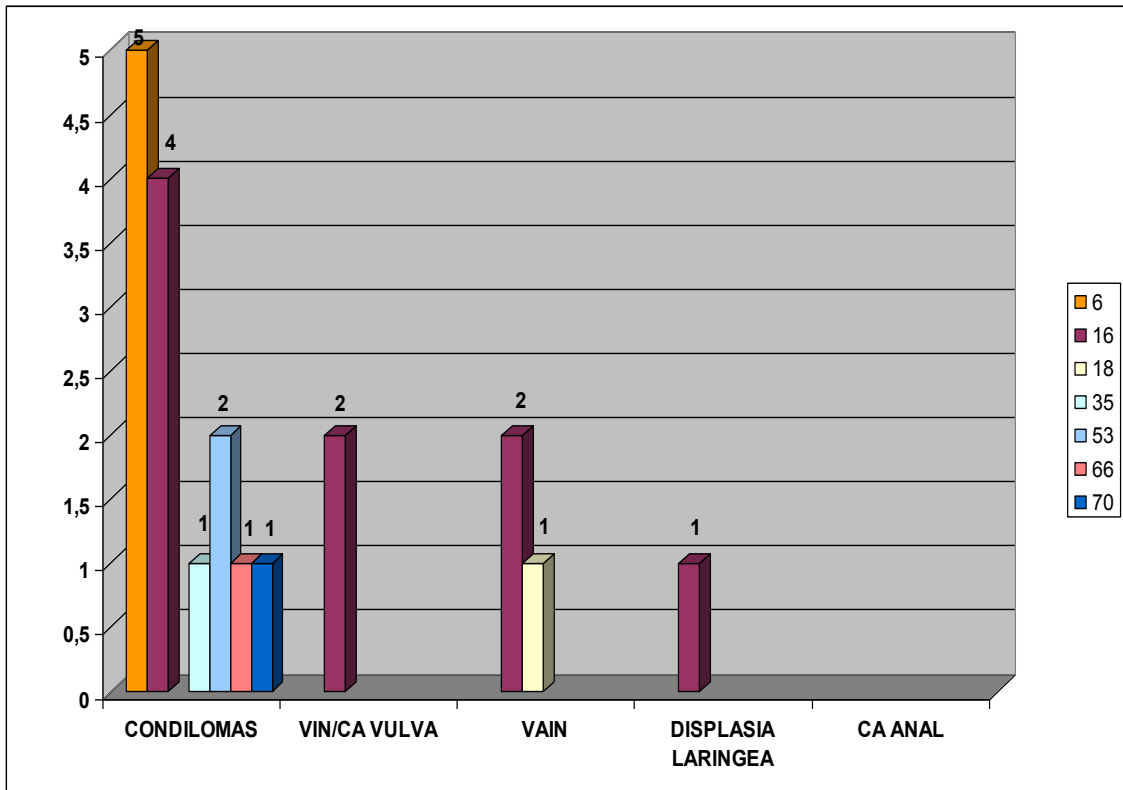
3.2.1.1 Prevalencia en las distintas lesiones y serotipos.

En el estudio de la distribución del genotipo del HPV en relación con la histología nosotros contamos con detección de HPV en 301 casos de CIN, 41 de carcinoma "in situ" y 19 de



Gráfica 9. Tipos de HPV encontrados.

carcinoma infiltrante. De los casos con detección de HPV el 75,7% de los CIN presentaron positividad para el HPV, de los carcinomas "in situ" en el 83% y de los carcinomas infiltrantes en el 100%, evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos diagnósticos (Chi cuadrado, $p < 0,04$). En 2 casos se aislan 6 serotipos de HPV, 2 casos con 5 serotipos, 4 pacientes con 4 serotipos, 12 pacientes con 3 HPV, 61 pacientes con 2 HPV. Según el grado de CIN se observa para el CIN I una positividad de 75 casos (65,2%) para el CIN II 28 (70%) y 125 (91,2%) para CIN III.



Gráfica 10. Tipos de HPV en relación a otras neoplasias y condilomatosis vulvar.

Según el serotipo de HPV se observa el 16 o 18 en el 42,7% de los CIN positivos (todos ellos, a expensas casi de HPV 16, que es el más frecuente) en el 76,9% de los carcinomas "in situ" y en el 75% de los infiltrantes. Existen diferencias estadísticamente significativas de los carcinomas "in situ" o carcinomas infiltrantes con respecto al resto de CIN (Chi cuadrado, $p < 0,001$). Los restantes serotipos se encuentran en el 42,7% de los CIN; en el 20,5% de los carcinomas "in situ" y en el 25% de los carcinomas infiltrantes, y en 3 casos no pudo identificarse el serotipo. Se describen 16 serotipos (6, 16, 18, 31, 33, 39, 42, 51, 53, 58, 61, 66, 70, 87, 90, 91). El más frecuente de los restantes serotipos es el HPV 31, seguido del 53 y los demás en menor frecuencia (Gráfica 9). En todos los grupos, el HPV 16 fue el más prevalente.

Se describen en la serie estudiada 18 casos de condilomatosis vulvares. De ellos, 14 estaban asociados a HPV, siendo el serotipo 6 (27,7%) y 16 (22,2%) los más frecuente hallados. Los restantes serotipos encontrados fueron el 35, 53, 66, 70.

Resultados

Antecedentes personales		Grupo de mayor malignidad			Total
		CIN	In situ	Infiltrante	
	Recuento	543	78	46	667
	% de Otros	81,4%	11,7%	6,9%	100,0%
	% del grupo	81%	66,1%	56,8%	76,7%
ACV	Recuento	1	1	1	3
	% de Otros	4,7%	38,1%	57,2%	100,0%
	% del grupo	0,1%	0,8%	1,2%	2,1%
Circunstancias sociales especiales (Asilo, distocia social, presa)	Recuento	27	3	2	32
	% de Otros	44,5%	27,7%	27,8%	100,0%
	% del grupo	4,0%	2,5%	2,5%	8,9%
Ca cerebral	Recuento	0	0	1	1
	% de Otros	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	% del grupo	0,0%	0,0%	1,2%	1,5%
Ca piel (basocelular, epiteloma, melano- ma)	Recuento	2	0	1	3
	% de Otros	20,0%	0,0%	80,0%	100,0%
	% del total	0,3%	0%	1,2%	1,5%
Ca endometrio/ hiperplasia	Recuento	2	0	0	2
	% de Otros	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,3%	0,0%	0,0%	4,0%
Ca vulva/ VIN/ cérvix	Recuento	6	1	0	7
	% de Otros	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,8%	0,8%	0,0%	1,6%
Ca colon/ recto/ ano	Recuento	2	0	3	5
	% de Otros	7,5%	0,0%	92,5%	100,0%
	% del grupo	0,3%	0,0%	3,7%	4,0%
Ca mama	Recuento	4	2	0	6
	% de Otros	26,1%	73,9%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,6%	1,7%	0,0%	2,3%
Ca tiroides	Recuento	3	0	0	3
	% de Otros	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,4%	0,0%	0,0%	0,4%
Patología pulmonar (Ca pulmón, TBC, Proteinosis alveolar)	Recuento	2	1	1	4
	% de Otros	13,1%	34,8%	52,1%	100,0%
	% del grupo	0,3%	0,8%	1,2%	2,3%
Ca páncreas	Recuento	1	0	0	1
	% de Otros	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,1%	0,0%	0,0%	0,3%
Cardiópata	Recuento	7	0	1	8
	% de Otros	45,5%	0,0%	54,5%	100,0%
	% del grupo	1,0%	0,0%	1,2%	2,2%
Cirrosis hepática	Recuento	0	1	1	2
	% de Otros	0,0%	40,0%	60,0%	100,0%
	% del grupo	0,0%	0,8%	1,2%	2,0%
Colitis ulcerosa/ Crohn	Recuento	3	1	1	5
	% de Otros	16,6%	33,4%	50,0%	100,0%
	% del grupo	0,4%	0,8%	1,2%	2,4%

Tabla XXI. Antecedentes personales

Marta I. Correa Rancel

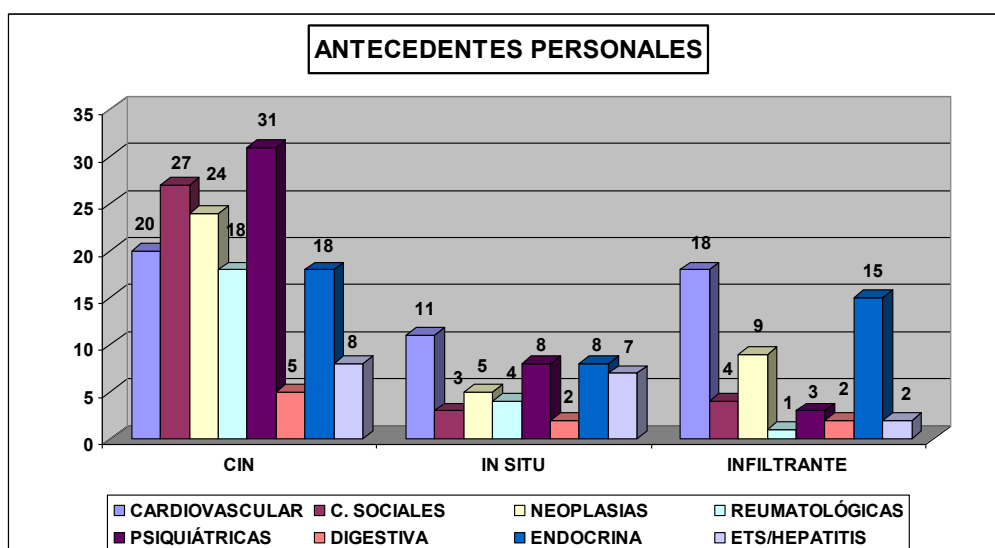
Antecedentes personales		Grupo de mayor malignidad			Total
		CIN	In situ	Infiltrante	
Demencia	% de Otros	0	0	2	2
	% del total	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	% del grupo	0,0%	0,0%	2,5%	2,5%
Diabetes insípida	Recuento	1	1	0	2
	% de Otros	11,1%	88,9%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,1%	0,8%	0,0%	0,9%
Diabética	Recuento	8	6	13	27
	% de	5,4%	22,8%	71,8%	100,0%
	% del grupo	1,2%	5,1%	16,0%	22,3%
Displasia laríngea	Recuento	2	0	0	2
	% de Otros	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,3%	0,0%	0,0%	0,3%
Drogas	Recuento	7	0	0	7
	% de Otros	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del grupo	1,1	0,0%	0,0%	1,1%
ETS (Herpes genital, molusco contagioso, sífilis)	Recuento	7	2	1	10
	% de Otros	25,7%	43,6%	30,7%	100,0%
	% del grupo	1,0%	1,7%	1,2%	3,9%
Gestante	Recuento	5	2	1	8
	% de Otros	19,5%	47,2%	33,3%	100,0%
	% del grupo	0,7%	1,7%	1,2%	3,6%
Hemiplejia	Recuento	0	0	1	1
	% de Otros	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	% del grupo	0,0%	0,0%	1,2%	1,2%
Hemofilia	Recuento	1	0	1	2
	% de Otros	7,7%	0,0%	92,3%	100,0%
	% del grupo	0,1%	0,0%	1,2%	1,3%
HTA	Recuento	12	10	16	38
	% de Otros	6,0%	28,3%	65,7%	100,0%
	% del grupo	1,8%	8,5%	19,7%	30,0%
Leucemia/Linfoma	Recuento	3	0	0	3
	% de Otros	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,4%	0,0%	0,0%	0,4%
Neo paladar	Recuento	0	1	0	1
	% de Otros	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,0%	0,8%	0,0%	0,8%
Obesidad	Recuento	4	2	0	6
	% de Otros	26,1%	73,9%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,6%	1,7%	0,0%	2,3%
Osteoma mandibular	Recuento	1	0	0	1
	% de Otros	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,1%	0,0%	0,0%	0,1%

Tabla XXI. Antecedentes personales

Resultados

Antecedentes personales		Grupo de mayor malignidad			Total
		CIN	In situ	Infiltrante	
Patología nefrológica (Ca vejiga, uretra, glomerulonefritis)	Recuento	2	2	0	4
	% de Otros	15,0%	85,0%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,3%	1,7%	0,0%	2,0%
Patología ginecológica (endometriosis, EPI)	Recuento	3	0	2	5
	% de Otros	13,8%	0,0%	86,2%	100,0%
	% del grupo	0,4%	0,0%	2,5%	2,9%
Procesos tiroideos (Hiper o hipotiroidismo)	Recuento	9	1	2	12
	% de Otros	28,3%	17,4%	54,3%	100,0%
	% del grupo	1,3%	0,8%	2,5%	4,6%
Patología psiquiátricas (alt. Personalidad, anorexia, depresión, esquizofrenia)	Recuento	31	8	3	42
	% de Otros	30,4%	45,1%	24,5%	100,0%
	% del grupo	4,6%	6,8%	3,7%	15,1%
Patología reumatológica (Artritis reumatoide, LES, Sjögren, polimiositis)	Recuento	18	4	1	23
	% de Otros	37,0%	46,6%	16,4	100,0%
	% del grupo	2,7%	3,4%	1,2%	7,3%
Pólipo intestinal hiperplásico	Recuento	2	0	0	2
	% de Otros	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,3%	0,0%	0,0%	0,3%
VAIN	Recuento	0	0	4	4
	% de Otros	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	% del grupo	0,0%	0,0%	4,9%	4,9%
VHC/ VHB	Recuento	1	5	1	7
	% de Otros	1,8%	76,4%	21,8%	100,0%
	% del grupo	0,1%	4,2%	1,2%	5,5%
Total	Recuento	671	118	81	870
% de Otros		77,1%	13,6%	9,3%	100,0%
% del total		77,1%	13,6%	9,3%	100,0%

Tabla XXI. Antecedentes personales



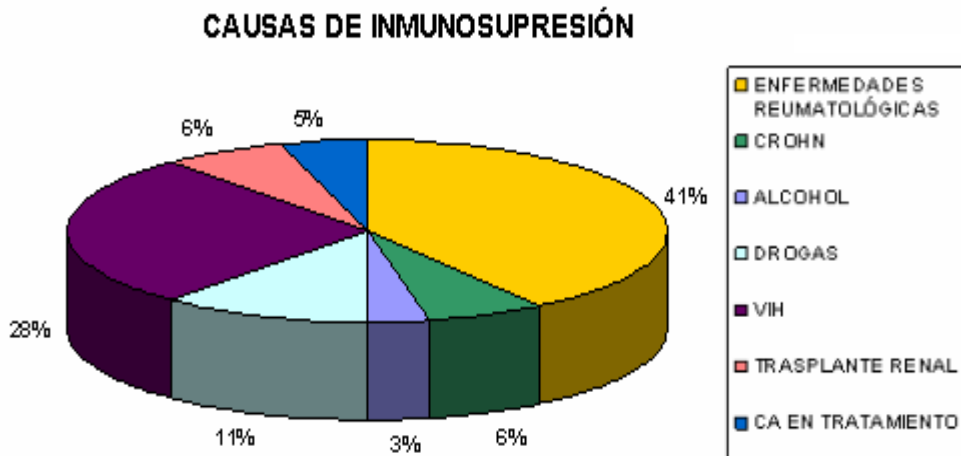
Gráfica 11. Representación en diagrama de barras de los antecedentes personales más frecuentes agrupados por grado de lesión cervical.

3.2.1.2 HPV en otras lesiones pre/neoplásicas

En lo referente a otros antecedentes pre/neoplásicos relacionados con el HPV el serotipo más frecuente encontrado fue el 16, en un 40% de las neoplasia intraepitelial vulvar/ carcinoma vulvar, en un 75% de las neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN). De las displasia laríngea, el 50% tenía HPV positivo. En el caso de papiloma de vejiga y de carcinoma anal no se realizó HPV (gráfica 10).

Inmunosupresión	Frecuencia	Porcentaje del total
Enf. reumatológicas. Utilización fármacos inmunosupresores		
- Artritis reumatoide	6	0.7
- Bechet	1	0.1
- Sjogren	1	0.1
- LES	14	1.6
- Polimiositis	1	0.1
- Otras	2	0.2
Total	25	2.8
Enfermedad de Crohn	4	0.4
Alcohólica	2	0.2
Drogas	7	0.8
VIH	17	2.0
Trasplante renal	4	0.4
Otras neoplasias en tratamiento	3	0.3
TOTAL	94	6,9

Tabla XXII. Causas de Inmunosupresión y su frecuencia. Gráfica 12: Causas de inmunosupresión. Representación de porcentajes respecto al total de las diferentes patologías



Resultados

3.2.2 Enfermedades de transmisión sexual.

Entre las enfermedades de transmisión sexual, se describen casos de herpes tipo II, molusco contagioso, sífilis. El número mayor de casos se concentran entre los CIN (7 casos), seguido de los carcinomas "in situ" (2 casos) y en último lugar por los carcinomas infiltrantes (1 caso). Se describen también otras patologías ginecológicas, como la enfermedad pélvica inflamatoria (Tabla XXI y gráfica 11).

3.2.3 Fumadoras

En relación a toda la muestra, el número de pacientes en las que se refiere el dato positivo de fumadoras es de 115 casos, lo que supone un 13.21% del total. Entre las pacientes con neoplasias intraepiteliales, excluyendo el carcinoma "in situ", hay el dato de fumadora en un 9.09%. En los carcinomas "in situ" en un 22.03%. Y en los carcinomas infiltrantes en un 34.5%, diferencias que son estadísticamente significativas, ($p < 0.001$).

3.2.4. Inmunosupresión

Entre los antecedentes personales existen factores que condicionan inmunosupresión en un 6,9% de los casos. Entre las causas principales que provocan en mayor o menor medida, esta alteración de la inmunidad está la utilización de fármacos en enfermedades reumatológicas (2.8%), seguida de la Inmunodeficiencia adquirida (VIH, 2%) (tabla XXII y gráfica 12). La distribución de los distintos estados de inmunosupresión según el grado de malignidad de la lesión cervical fue mayor en el grupo de las neoplasias intraepiteliales (Tabla XXIII).

La distribución de los distintos estados de inmunosupresión según el grado de malignidad de la lesión cervical fue mayor en el grupo de las neoplasias intraepiteliales. (Tabla XXIII)

La distribución de los distintos estados de inmunosupresión según el grado de malignidad de la lesión cervical fue mayor en el grupo de las neoplasias intraepiteliales. (Tabla XXIII).

Marta I. Correa Rancel

Inmunosupresión		Grupo de mayor malignidad			Total
		CIN	In situ	Infiltrante	
Alcohólica	Recuento	1	0	1	2
	% de Inmunosupresión	7,7%	0,0%	92,3%	100,0%
	% del grupo	0,1%	0,0%	1,2%	1,3%
Artritis reumatoide	Recuento	4	1	1	6
	% de Inmunosupresión	75,0%	12,5%	12,5%	100,0%
	% del grupo	0,6%	0,1%	0,1%	0,8%
Bechet	Recuento	1	0	0	1
	% de Inmunosupresión	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,1%	0,0%	0,0%	0,1%
Crohn	Recuento	3	0	1	4
	% de Inmunosupresión	75%	0,0%	25%	100,0%
	% del grupo	0,3%	0	0,1%	0,4%
Drogas	Recuento	7	0	0	7
	% de Inmunosupresión	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del grupo	0,8%	0,0%	0,0%	0,8%
HIV	Recuento	14	1	2	17
	% de Inmunosupresión	85,0%	5,0%	10,0%	100,0%
	% del grupo	1,7%	0,1%	0,2%	2%
LES	Recuento	12	2	0	14
	% de Inmunosupresión	87,5%	12,5%	0,0%	100,0%
	% del grupo	1,4%	0,2%	0,0%	1,6%
Tumores (linfoma B, T, mieloma)	Recuento	3	0	0	3
	% de Inmunosupresión	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,3%	0,0%	0,0%	0,3%
Polimiositis	Recuento	1	0	0	1
	% de Inmunosupresión	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,1%	0,0%	0,0%	0,1%
Sd Sjögren	Recuento	0	1	0	1
	% de Inmunosupresión	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	% del total	0,0%	0,1%	0,0%	0,1%
Tx renal	Recuento	1	3	0	4
	% de Inmunosupresión	33,3%	66,7%	0,0%	100,0%
	% del total	0,1%	0,2%	0,0%	0,3%
Otras	Recuento	2	0	1	3
	% de Inmunosupresión	66,7%	0%	33,3%	100%
	% del total	0,2%	0%	0,1%	0,3%
Total	Recuento	48	6	6	60
	% de Inmunosupresión del total	5,5%	0,6%	0,6%	6,8%

Tabla XXIII. Causas de inmunosupresión según grupos de malignidad.

Resultados

3.2.5 Gestantes

Sólo 8 pacientes estaban embarazadas en el momento del diagnóstico, 5 en el grupo de CIN (2 CIN I, 1 CIN II, 2 CIN III), 2 en el de carcinoma "in situ" y 1 en el carcinoma infiltrante.

3.2.6 Anticoncepción hormonal y otros métodos.

En nuestro material, el número de pacientes con lesiones cervicales de neoplasia de células escamosas que registran el uso de anticoncepción hormonal fue de un 24,2%, repartiéndose del siguiente modo: 35,2% en caso de CIN I; 32,6% en caso de CIN II; 17,8% en CIN III y carcinoma "in situ"; y 11,1% en carcinoma invasor.

El uso del DIU fue registrado en un 4,6%, más alto en los CIN de alto grado y carcinoma "in situ" que en los de bajo grado y carcinoma infiltrantes, diferencias relacionadas con la edad de las pacientes en estos procesos patológicos.

En cambio, la ligadura de trompas fue registrada en el 7,9%, más alta en los casos de carcinoma "in situ" y carcinoma infiltrante.

3.2.7 Antecedentes obstétricos

Entre los antecedentes obstétricos hay un 67,2% de los casos con historia de gestaciones, 41,6% correspondientes a gestaciones a término y en el 25,6% restante a abortos. El mayor número de pacientes con más gestaciones son las de carcinomas infiltrantes (80,2%) seguidas por los carcinomas "in situ" (64,4%) y en último lugar las neoplasias intraepiteliales (12,2%), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$ test de Kruskal-Wallis). La media de número de hijos es de 1.25 en el grupo de los CIN, de 1.67 en el de los carcinomas "in situ" y de 2.87 en el de los carcinomas infiltrantes. Referente al número de abortos es mayor la media en los CIN I, de 0,52, seguido de los carcinomas infiltrantes con 0,49 y en último lugar por los carcinomas "in situ" con 0,29. Si tenemos en

Marta I. Correa Rancel

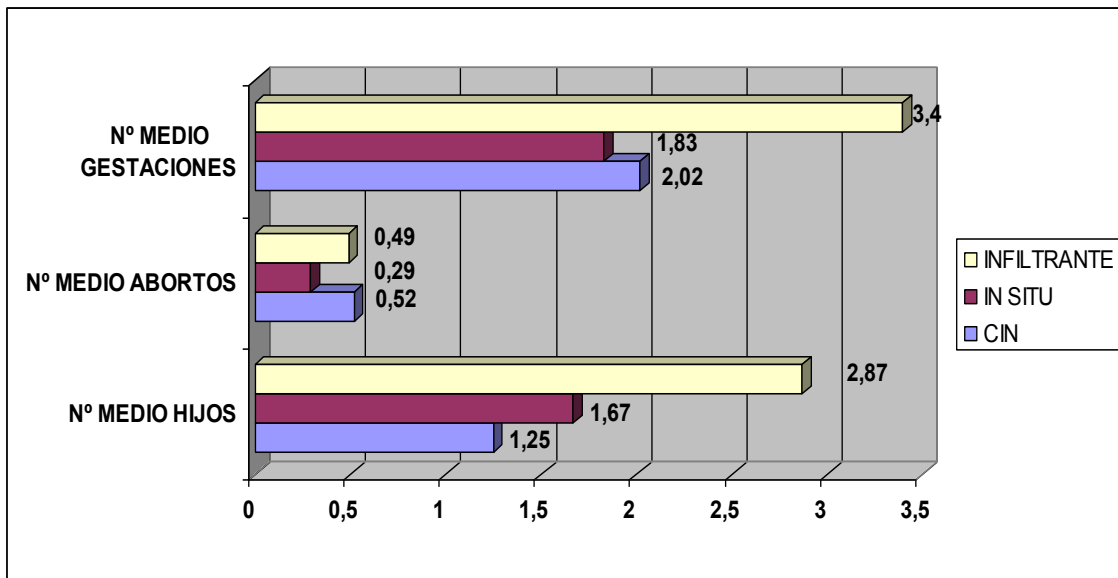
cuenta todas las gestaciones, tanto las que han llegado a término como abortos, las que han tenido más embarazos son las mujeres que sufrieron carcinomas infiltrantes, con una media de 3.4 (2,85- 3,95 intervalo de confianza para la media al 95%), seguidas de las neoplasias intraepiteliales con una media de 2,02 (1,63-2,42, intervalo de confianza para la media al 95%) y de los carcinomas "in situ" con 1,83 gestaciones (1,51- 2,15, intervalo de confianza para la media al 95%) (Tabla XXIV y gráfica 13).

Descriptivos

			Grupo de mayor malignidad					
			CIN		In situ		Infiltrante	
			Estadístico	Error típ.	Estadístico	Error típ.	Estadístico	Error típ.
Partos	Media		1,25	,097	1,67	,150	2,87	,217
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1,05		1,38		2,44	
		Límite superior	1,44		1,97		3,30	
	Media recortada al 5%		1,10		1,55		2,75	
	Mediana		1,00		2,00		2,00	
	Varianza		1,919		1,995		3,302	
	Desv. típ.		1,385		1,412		1,817	
	Mínimo		0		0		0	
	Máximo		10		9		9	
	Rango		10		9		9	
	Amplitud intercuartil		2		1		2	
	Asimetría		1,964	,171	1,888	,255	1,181	,287
	Curtosis		7,650	,340	7,597	,506	2,077	,566
Numero de abortos	Media		,52	,097	,29	,081	,49	,134
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	,33		,13		,23	
		Límite superior	,72		,45		,76	
	Media recortada al 5%		,42		,17		,30	
	Mediana		,00		,00		,00	
	Varianza		,771		,502		1,160	
	Desv. típ.		,878		,708		1,077	
	Mínimo		0		0		0	
	Máximo		3		4		5	
	Rango		3		4		5	
	Amplitud intercuartil		1		0		1	
	Asimetría		1,662	,266	3,216	,276	3,001	,297
	Curtosis		1,833	,526	12,016	,545	9,557	,586
Suma de partos y abortos	Media		2,02	,200	1,83	,159	3,40	,276
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1,63		1,51		2,85	
		Límite superior	2,42		2,15		3,95	
	Media recortada al 5%		1,86		1,74		3,27	
	Mediana		2,00		2,00		3,00	
	Varianza		3,283		1,930		4,963	
	Desv. típ.		1,812		1,389		2,228	
	Mínimo		0		0		0	
	Máximo		10		6		9	
	Rango		10		6		9	
	Amplitud intercuartil		2		2		2	
	Asimetría		1,533	,266	,621	,276	1,130	,297
	Curtosis		3,652	,526	,182	,545	,897	,586

Tabla XXIV. Antecedentes obstétricos

Resultados



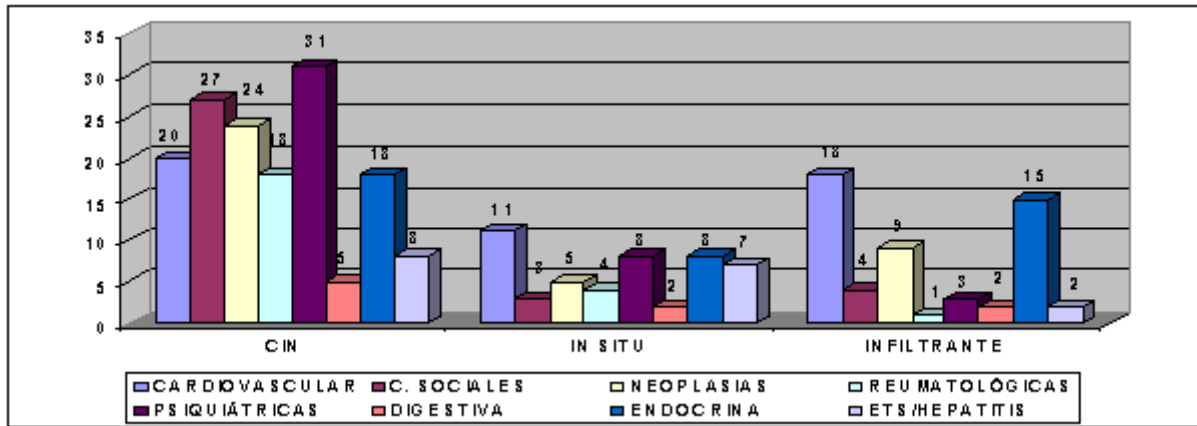
Gráfica 13. Número medio de gestaciones, hijos y gestaciones en los diferentes grupos

3.3 ANTECEDENTES PERSONALES.

3.3.1. Antecedentes médico-quirúrgicos.

Algunos de los procesos señalados en los antecedentes personales se agrupan o quedan englobados en la patología de algunos órganos o sistemas con más de 66 registros en total. Se considera el número de casos y el porcentaje de cada una de las variantes consideradas (CIN, carcinoma "in situ", carcinoma infiltrante). Dado que en la muestra, el número de casos de las distintas variantes de neoplasia cervical considerada es diferente, el porcentaje de cada una de la misma respecto al conjunto de las tres variantes, se obtuvo mediante la suma de los porcentajes en cada una de ellas, refiriéndolo posteriormente al 100%. De ellos el más frecuente es la HTA en un 4,6%, las enfermedades psiquiátricas en un 4,2%, la diabetes mellitus en 3,1%, las enfermedades reumatológicas en un 2,6% y los procesos tiroideos en un 1,2%. El porcentaje mayor de hipertensas se halló en los carcinomas infiltrantes, con 16 casos (19,7% del grupo), seguido de los carcinomas "in situ" (10 casos, 8,5% del grupo) y los CIN (12 casos, 1,8% del grupo). El mayor número de casos de diabetes, también, al igual que en el caso de la hipertensión, se encontraba en el carcinoma infiltrante (13 casos, 16,04% de los carcinomas infiltrantes, 1,5% de la muestra), seguido

del grupo de las neoplasias cervicales intraepiteliales (8 casos, 6,77% de los carcinomas "in situ" y 0,7% de las neoplasias cervicales) (Tabla XXI y Gráfica 11).



Gráfica 11. Representación en diagrama de barras de los antecedentes personales más frecuentes agrupados por grado de lesión cervical.

3.3.2 Antecedentes oncológicos

Hay antecedentes tumorales extracervicales en 24 casos (3,6%) en los CIN, 5 casos de carcinomas "in situ" (4,2%) y 9 casos en los carcinomas infiltrantes (11%). De las neoplasias, la más frecuente fue el carcinoma de mama, seguido de la de vulva y cáncer colon/recto/ano. También se describen antecedentes de tumores cerebrales, de piel, endometrio, tiroides, pulmón, páncreas, vejiga, paladar y hematológicos (linfoma y

Antecedentes tumorales		Grupo de mayor malignidad			Total
		CIN	In situ	Infiltrante	
SI	Recuento	24	5	9	38
	% de otros	19,0%	22,2%	58,8%	100%
	% del grupo de mayor malignidad	3,6%	4,2%	11,1%	4,4%
NO	Recuento	647	113	72	832
	% de otros	34,3%	34,1%	31,6%	100%
	% del grupo de mayor malignidad	96,4%	95,80%	88,9%	95,6%
Total	Recuento	671	118	81	870
	% de Grupo de mayor malignidad	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	77,1%	13,6%	9,3%	100,0%

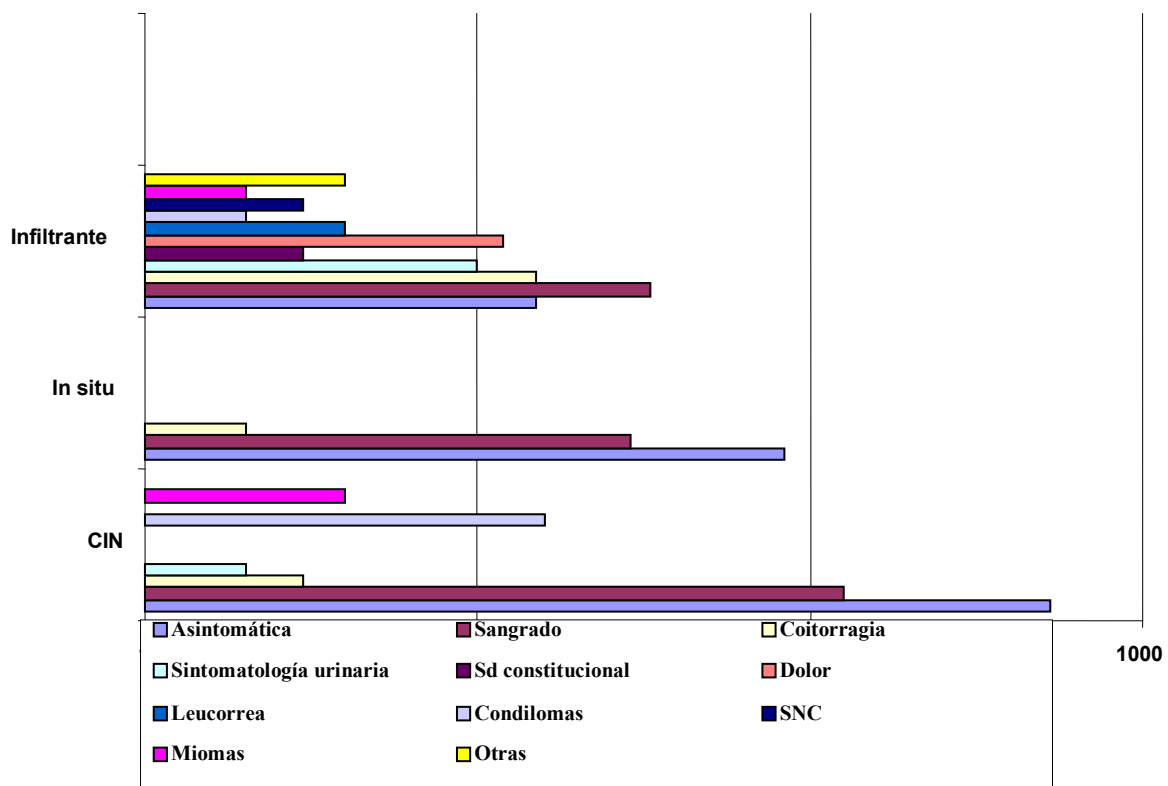
Tabla. XXV Antecedentes tumorales de diferentes grupos.

Resultados

leucemias) en menor porcentaje (Tabla XXV). Hay diferencias estadísticamente significativas entre los carcinomas infiltrantes y los otros grupos (Chi cuadrado $p = 0,007$).

3.4 CLÍNICA

En cuanto a la clínica hay un porcentaje importante de casos asintomáticos (624 casos), sobre todo en el grupo de las neoplasias intraepiteliales, mientras que en el grupo de carcinomas infiltrantes la mayoría de pacientes tienen alguna manifestación. Entre las formas sintomáticas el síntoma más frecuente es el sangrado o manchado (188 casos), seguido de la sintomatología urinaria (12 casos), unas veces por procesos invasivos que afectan al sistema urinario y otras por coexistir otros procesos intercurrentes de incontinencia orina. Existen diferencias estadísticamente significativas en la clínica para los



Gráfica 14. Manifestaciones clínicas por número de casos en las tres entidades (CIN, carcinoma "in situ", carcinoma infiltrante)

Marta I. Correa Rancel

Clínica y hallazgos exploratorios			Grupo de mayor malignidad			Total
Clínica			CIN	In situ	Infiltrante	
Asintomática	Recuento		525	84	15	624
	% clínica c/grupo		78,2%	71,1%	18,5%	
	% otros		46,6%	42,4%	11,0%	100%
Sangrado	Recuento		126	29	33	188
	% clínica c/grupo		18,7%	24,5%	40,7%	
	% otros		22,3%	29,2%	48,5%	100%
Coitorragia	Recuento		3	2	15	20
	% clínica c/grupo		0,44%	1,69%	18,5%	
	% otros		2,1%	8,2%	89,8%	100%
Sintomatología urinaria	Recuento		2	0	10	12
	% clínica c/grupo		0,29%	0%	12,3%	
	% otros		2,3%	0%	98,4%	100%
Sd constitucional	Recuento		0	0	3	3
	% clínica c/grupo		0%	0%	3,70%	
	% otros		0%	0%	100%	100%
Dolor	Recuento		0	0	12	12
	% clínica c/grupo		0%	0%	14,8%	
	% otros		0%	0%	100%	100%
Leucorrea	Recuento		0	0	4	4
	% clínica c/grupo		0%	0%	4,93%	
	% otros		0%	0%	100%	100%
Condilomas	Recuento		16	0	2	18
	% clínica c/grupo		2,38%	0%	2,46%	
	% otros		49,2%	0%	50,8%	100%
SNC (convulsiones, deterioro cognitivo)	Recuento		0	0	3	3
	% clínica c/grupo		0%	0%	3,70%	
	% otros		0%	0%	100%	100%
Miomias	Recuento		4	0	2	6
	% clínica c/grupo		0,59%	0%	2,46%	
	% otros		19,4%	0%	80,6%	100%
Otras (hidronefrosis, fiebre)	Recuento		0	0	4	4
	% clínica c/grupo		0%	0%	4,93%	
	% otros		0%	0%	100%	100%
E x p l o r a c i o n e s	Condilomas	Recuento	16	0	2	18
		% clínica c/grupo	2,38%	0%	2,46%	
		% otros	49,2%	0%	50,8%	100%
	Tumoración cervical	Recuento	0	0	16	16
		% clínica c/grupo	0%	0%	19,7%	
		% otros	0%	0%	100%	100%
	Otros	Recuento	0	0	7	7
		% clínica c/grupo	0%	0%	8,64%	
		% otros	0%	0%	100%	100%
	Afectación parametrios	Recuento	0	0	15	15
		% clínica c/grupo	0%	0%	18,5%	
		% otros	0%	0%	100%	100%
			671	118	81	870

Tabla XXVI. Manifestaciones clínicas y exploración física

Resultados

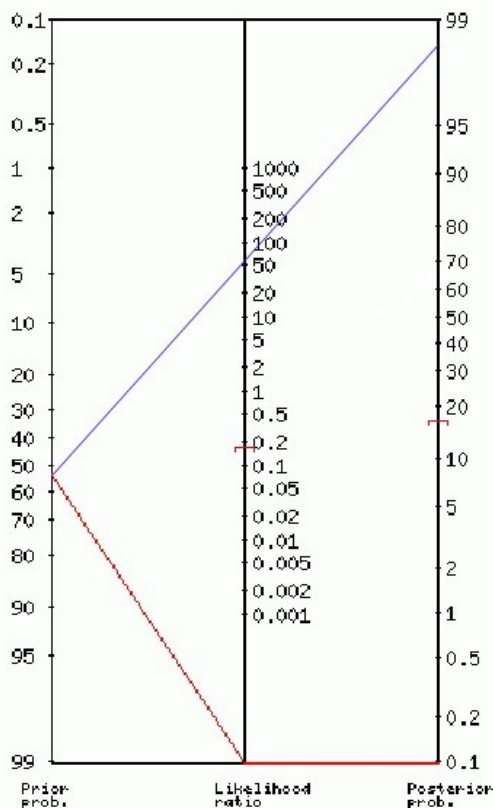
síntomas de sangrado, coitorragia, sintomatología urinaria, leucorrea y asintomática (Chi cuadrado $p < 0,001$) (Gráfica 14 y Tabla XXVI).

De la exploración física, en el mayor número de los casos no se observa ningún hallazgo patológico (820 casos, 95,2%). Entre los casos en los que hay algún dato que reseñar, la presencia de condilomas (18 casos), seguida de la existencia de una tumoración cervical son las más frecuentes. Los parametrios están afectados en 20 pacientes en el momento de la exploración ginecológica.

3.5 DIAGNÓSTICO

3.5.1 Citología

En la mayor parte de los casos el diagnóstico comienza por la citología cervical. De ellas el 3,42% corresponden a ASCUS (lesiones escamosas de significado incierto) 17,8% son LSIL (lesiones escamosas de bajo grado), 66,3% HSIL (lesiones escamosas de alto grado) y el 12,5% a



Gráficas 15. Correlación cito-histológica en CIN

Coefficiente Kappa 0,319

TEST POSITIVO:

Positive Likelihood ratio: 1.43

Est. 95% intervalo confianza: [1.28,1.60]

Posterior probability (odds): 67% (1.7)

Est. 95% intervalo confianza: [99,68%,100%]

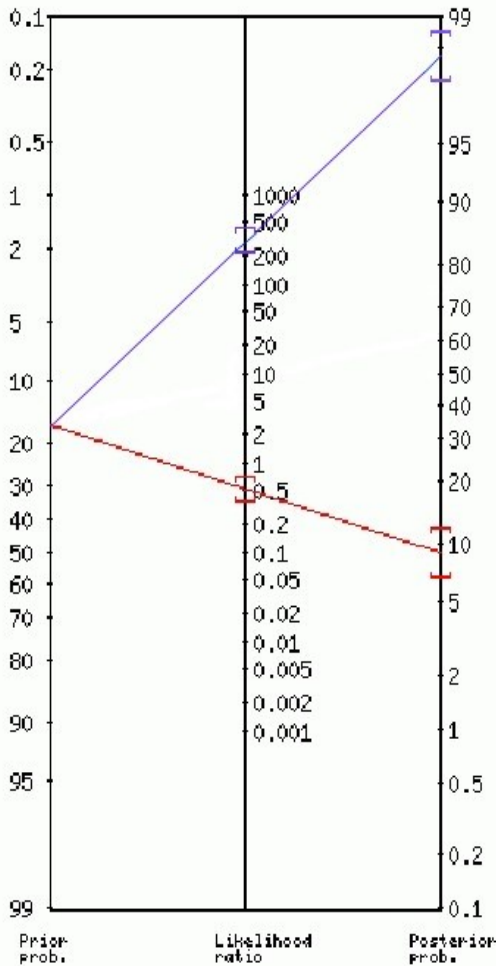
TEST NEGATIVO:

Negative Likelihood ratio: 0.00

Est. 95% intervalo confianza: [0.00,0.17]

Posterior probability (odds): 0% (0.0)

Est. 95% intervalo confianza: [0%,17%]



Gráfica 16. Correlación cito-histológica en carcinomas

Coefficiente Kappa: 0,499

TEST POSITIVO:

Positive Likelihood ratio: 8.48

95% intervalo confianza: [4.85,15]

Posterior probability (odds): 67% (1.7)

95% intervalo confianza: [89,5%,100%]

TEST NEGATIVO:

Negative Likelihood ratio: 0.50

95% intervalo confianza: [0.37,0.68]

Posterior probability (odds): 9% (0.1)

95% intervalo confianza: [7%,12%]

carcinomas. Con respecto a la correlación de la citología con el diagnóstico definitivo en el material de nuestro estudio hemos encontrado una correlación entre citología y anatomía patológica del 100% de los casos cuando se hizo abstracción del grado en las lesiones intraepiteliales. En el carcinoma, a las pacientes a las que se les realizó citología, se mostró una concordancia del 100% con la histología. De las diagnosticadas como LSIL, el 76% se mantuvo como CIN I, mientras que en el 24% se elevó a CIN II- III. De las diagnosticadas como HSIL, un 87.5% de los casos se mantuvo como CIN de alto grado, mientras que un 12.5% pasaron a CIN I. Con respecto a los ASCUS se demostró lesión en un 55% de las biopsias correspondiendo a un 91,6% a CIN I y el resto a CIN de alto grado (Gráficas 15 y 16).

En algunas ocasiones es necesario recurrir a técnicas específicas de inmunohistoquímica para poder precisar el subtipo diagnóstico (sinaptofisina, cromogranina, para ver si guardan

Resultados

características de células endocrinas), si hay invasión vascular (el CD34, CD31), si existe afectación del componente glandular (citoqueratinas), para conocer el índice de replicación (Ki67) y para el estado de las membranas basales (colágena IV).

Entre el diagnóstico inicial, cuando se realiza biopsias previas al tratamiento quirúrgico y el final, al realizar la conización, histerectomía o Werheim hay un 90,6% de coincidencias con el diagnóstico final. Donde menos concordancia hay entre el diagnóstico primitivo con los secundarios es en el grupo de carcinomas "in situ", sobre todo en los diagnósticos previos de menor intensidad o bien asociado en la precisión del componente invasor.

3.6 ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

3.6.1 Cérvix uterino normal.

3.6.1.1 Ectocérvix

El epitelio que cubre el ectocérvix es poliestratificado, no queratinizado (Fig. 17) y está separado del conectivo por una membrana basal. Con técnicas histológicas convencionales se distinguen 3 capas: basal, zona intermedia y superficial, constituidas por queratinocitos. Intercalados con estos últimos, predominantemente en la capa basal, se observan otros componentes celulares, incluyendo células madre y amplificadoras del adulto y células endocrinas. Ocasionalmente se han identificado células de estirpe melánica. También distinguimos algunas células migrantes desde el conectivo (linfocitos, macrófagos y neutrófilos)

3.6.1.1.1 Queratinocitos

Se caracterizan por presentar un núcleo grande y citoplasma basófilo. Al microscopio electrónico se observa aparato de Golgi pequeño, polirribosomas libres, mitocondrias, retículo endoplásmico y gran número de desmosomas. Hay filamentos intermedios de 10nm que aparecen de forma separada, o generalmente condensados en las zonas

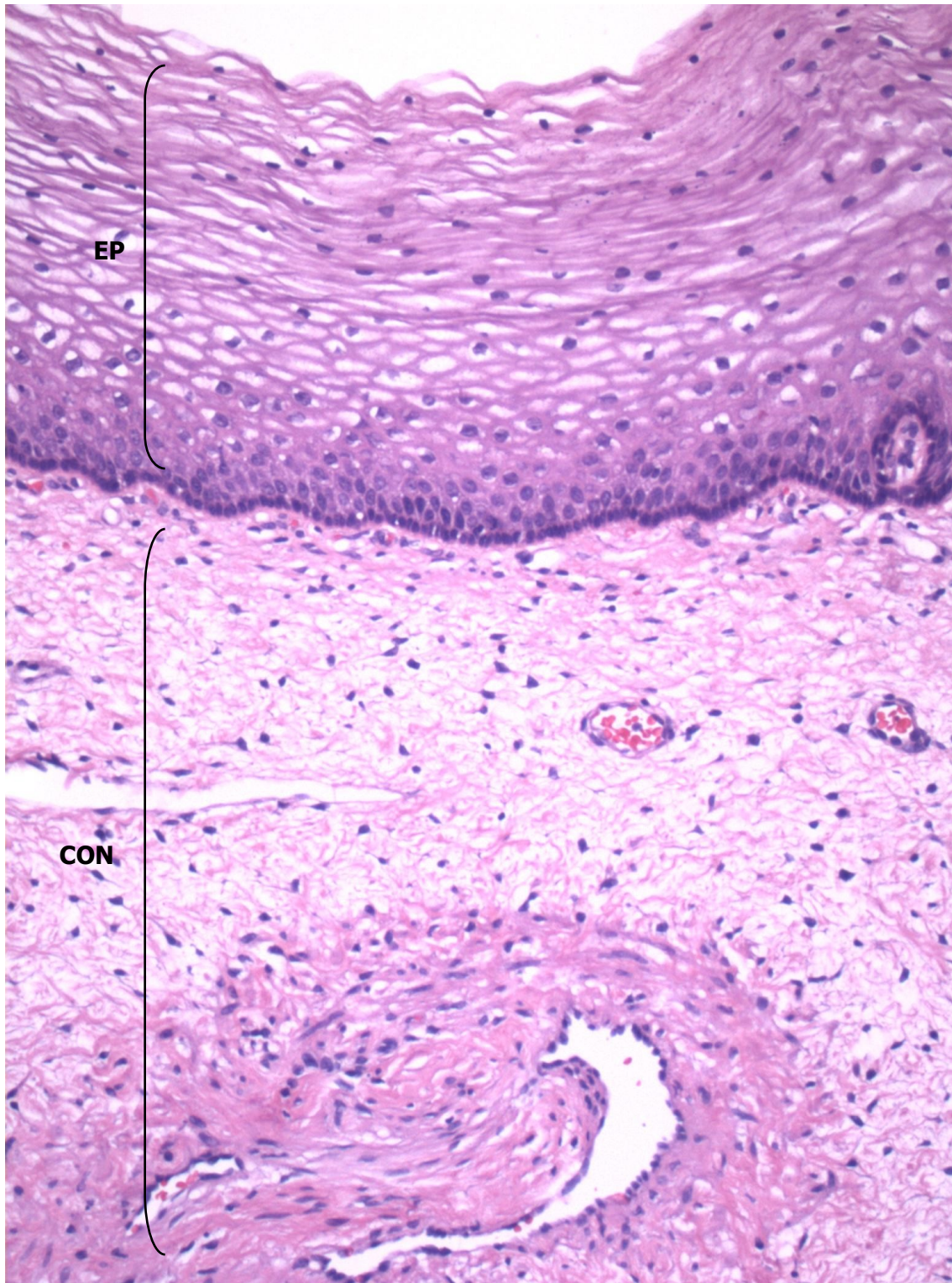


Fig. 17. Imagen histológica del ectocérvix normal. Obsérvese el epitelio plano poliestratificado no queratinizado (EP) y el tejido conectivo subyacente (CON). HE x-80.

Resultados

yuxt nucleares y en haces que a menudo finalizan en desmosomas en las superficies laterales de las células. En las células basales se disponen perpendicularmente a la membrana y terminan en hemidesmosomas en el borde orientado hacia esta última. A medida que las células más profundas maduran hacia la superficie, aumenta el citoplasma y el núcleo se reduce paulatinamente, volviéndose picnótico en las células superficiales.

En la capa basal (y parabasal), o más profunda, las células son las más pequeñas del epitelio ectocervical, de unos 14-20 μ m. Son cuboideas, con citoplasma escaso, e intensamente basófilo, y muestran bordes lisos y definidos, aunque en microscopía electrónica se distinguen invaginaciones. Los núcleos son ovoides, con su eje mayor paralelo al de la célula (perpendicular a la membrana basal), con uno o dos nucleolos y cromatina laxa, constituyendo conglomerados densos debajo de la carioteca. Con microscopía electrónica, se evidencian en el citoplasma numerosos polirribosomas libres, así como aparato de Golgi y retículo endoplásmico rugoso escasamente desarrollados. Las mitocondrias aparecen dispersas, aunque en mayor cantidad entre los tonofilamentos y alrededor del núcleo. En ocasiones se ponen de manifiesto centriolos y presencia de figuras de mitosis. Los tonofilamentos son de 60 a 90 Å de espesor y se disponen en bandas con orientación perpendicular a la membrana basal. Se distinguen invaginaciones y desmosomas en los bordes celulares laterales, así como refuerzos de unión en relación con la membrana basal, tipo hemidesmosomas. Hacia los desmosomas y hemidesmosomas convergen tonofilamentos, observándose algunas vesículas de pinocitosis. Los queratinocitos están separados del conectivo subyacente por una membrana basal continua que muestra positividad para el PAS. Ultraestructuralmente, dicha membrana está constituida por cuatro capas diferentes: a) membrana plasmática de las propias células basales, con sus hemidesmosomas y los filamentos que los anclan, b) lámina lúcida, c) lámina densa y d) sublámina densa. Con técnicas inmunohistoquímicas se demuestra predominio de laminina en la lámina lúcida y de colágena tipo IV en la lámina densa. Así mismo, la sublámina densa contiene las fibrillas de anclaje que unen la lámina densa con el conectivo. También entre sus componentes se incluye la fibronectina, proteoglicanos y colágeno tipo V.

Marta I. Correa Rancel

Los queratinocitos basales no suelen ponerse de manifiesto en los frotis cervicales, a menos que exista una hiperplasia de los mismos. Cuando aparecen, se caracterizan por citoplasma cianófilo, escaso, con núcleo central, grande e hiper cromático. Las células pararasales aparecen infrecuentemente en los frotis durante la etapa fértil, mientras que se observan en la infancia y durante la atrofia menopáusica. Son pequeñas (15-30 μ m), poliédricas o elípticas, con citoplasmas cianófilos y bordes celulares muy definidos. Los núcleos son redondos, y con cromatina uniformemente distribuida.

En la capa media del exocérnix, los queratinocitos son de mayor tamaño que los previamente descritos (30-50 μ m), aunque algo menores que los de las células más superficiales. En el citoplasma se acumula glucógeno. Están separados por un espacio intercelular de dimensión constante y son, por lo general, poliédricos y algo basofílicos. Los núcleos son redondeados u ovalados, mayores que los de las células superficiales, de granularidad no uniforme y condensaciones irregulares de la cromatina. A veces muestran una barra o surco longitudinal y en ellos pueden identificarse la cromatina sexual o corpúsculo de Barr (estructura planoconvexa de aproximadamente 1 μ m de diámetro, adherida a la cara interna de la membrana nuclear). En microscopía electrónica, el hialoplasma muestra mitocondrias dispersas alrededor del núcleo, más o menos numerosas, no siendo manifiestos el aparato de Golgi ni los centriolos. Los tonofilamentos son muy abundantes y se agrupan en bandas que corresponden a las tonofibrillas de la microscopía óptica. En algunas células forman acúmulos alrededor del núcleo, dando origen a remolinos o entrelazamientos característicos, con zonas densas (en las que coinciden los de diferentes direcciones). La membrana celular muestra numerosas interdigitaciones, desmosomas y uniones de refuerzo o zónulas ocluyentes.

Con técnicas inmunohistoquímicas se ha demostrado que las pancitoqueratinas muestran positividad para todo el componente epitelial, mientras que no se puso de manifiesto la expresión de las citoqueratinas 20 y 7, salvo ocasional presencia de escasos elementos celulares citoqueratinas positivos aislados en la capa basal.

En frotis citológicos, las células intermedias son constantes y numerosas en la segunda fase

Resultados

del ciclo y las más frecuentes en la fase postovulatoria. Las células naviculares, llamadas así por Papanicolaou por su forma de barca, son variantes de las células intermedias. Debido a su alto contenido en glucógeno, los citoplasmas pueden adquirir un color amarillento o verde-azul pálido, con aumento de densidad periférica. Los núcleos son excéntricos, de aspecto vesicular, aunque en ocasiones pueden exhibir hipercromatismo o picnosis. Estas células suelen ser características de la gestación o de la menopausia, pero pueden observarse en todas las situaciones en las que se produzca un buen desarrollo del estrato intermedio.

En la capa superficial, la morfología de los queratinocitos es similar a la intermedia, aunque su citoplasma es más claro, demostrándose con técnica de carmín de Best su contenido en glucógeno. Las células son grandes (40-60 μ m), poligonales, de bordes citoplásmicos bien definidos e irregulares. El citoplasma es translúcido, homogéneo, preferentemente eosinófilo, y en ocasiones, puede mostrar gránulos de queratohialina alrededor del núcleo. Los núcleos son pequeños (5-7 μ m), centrales, redondos y en su mayoría picnóticos.

En frotis citológicos, las células superficiales, son las más comunes cuando el efecto estrogénico es más intenso. En ocasiones, las células superficiales pierden su núcleo, transformándose en escamas anucleadas. Estas escamas se presentan plegadas, con citoplasmas amarillentos, como consecuencia del alto contenido en citoqueratinas y pueden estar centradas por una zona clara que coincide con la localización de su antiguo núcleo.

3.6.1.1.2 Células de Langerhans

En condiciones normales, las células de Langerhans son evidentes tanto en el epitelio poliestratificado como en el monoestratificado cilíndrico mucosecretor (Fig. 18, 19, 20) (véase más adelante). En el epitelio poliestratificado, las células de Langerhans se disponen de forma independiente e intercaladas con los queratinocitos, predominando en los estratos basales y parabasales, aunque, se observan prolongaciones y en ocasiones somas celulares que se extienden hacia estratos medios. En general, muestran un soma ovoide, del que parten las prolongaciones que le confieren un aspecto estrellado y que se insinúan por los

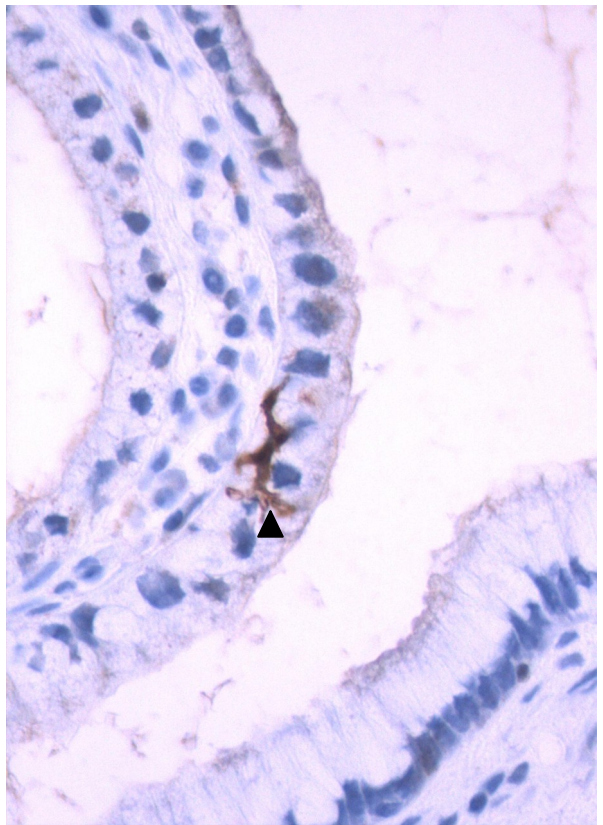
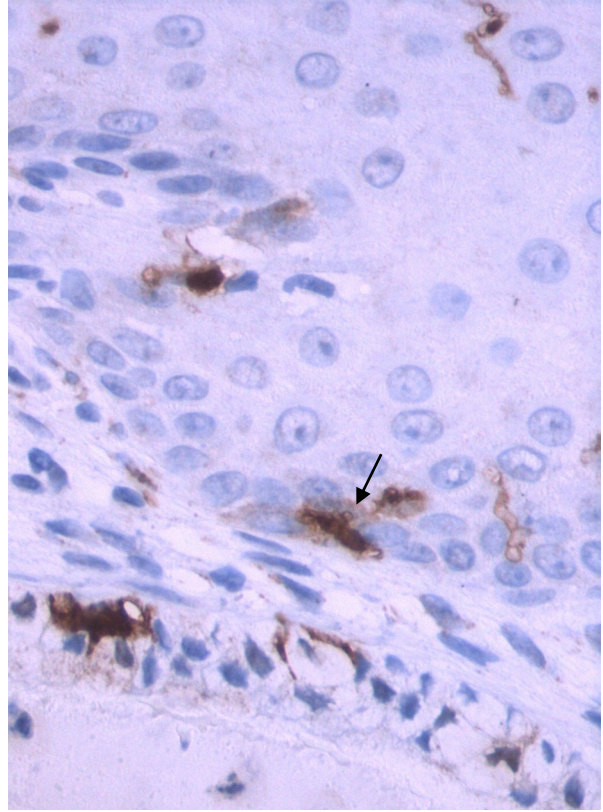
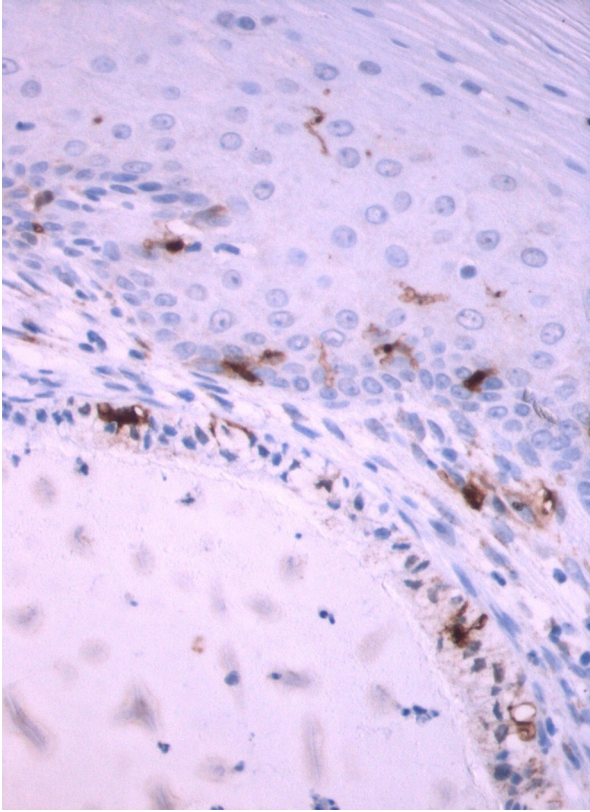


Fig. 18, 19, 20. Se observan células de Langerhans en el epitelio poliestratificado (flechas) y monoestratificado (cabezas de flechas) del cérvix uterino, puestas de manifiesto mediante estudio inmunohistoquímico con proteína S100. Se distingue su típico aspecto estrellado, con varias prolongaciones que parten del soma celular. En el epitelio poliestratificado predominan en los estratos más basales. Proteína S100, x- 80, 120, 130.

Resultados

espacios comprendidos entre los queratinocitos (Fig. 19 y 20). Observadas bajo microscopio electrónico, se constata el carácter translúcido a los electrones del citoplasma, menos denso que los queratinocitos, alojando unas cuantas mitocondrias, retículo endoplasmático rugoso escaso, abundantes lisosomas, aparato de Golgi muy desarrollado, cuerpos multivesiculares y vesículas pequeñas. El componente filamentoso es poco manifiesto, lo que permite, conjuntamente con otros hechos, diferenciar a estas células de los queratinocitos. Destaca además la presencia de unas singulares organelas citoplásmicas que son definitorias para las células de Langerhans, los gránulos de Birbeck-Breathnach, también conocidos como vermiformes. Están próximos a la membrana, tienen una estructura laminada y, en los cortes ultrafinos, semejan raquetas de tenis. Estos gránulos poseen dos membranas laterales y una central, de aspecto paracrystalino, muchas veces conectada con la membrana plasmática o con el aparato de Golgi. El polimorfismo nuclear es evidente, siendo su contorno irregular, con profundas escotaduras que, en ocasiones, llegan a formar puentes que separan entre sí las lobulaciones. La cromatina se refuerza bajo la membrana nuclear. Los nucleolos son prominentes. No se observan complejos de unión entre las células de Langerhans y las adyacentes.

3.6.1.1.3 Células melánicas.

En dos casos hemos puesto de manifiesto células de estirpe melánica (positivas para la proteína S100, véase más adelante), presentando característico pigmento intracitoplásmico. En un caso el componente melanocitario aparecía ubicado en áreas basales del epitelio, mientras que en el otro las distinguimos en el corion (Fig. 21, 22 y 23). Cuando la localización fue intraepitelial se puso de manifiesto hiperpigmentación de los queratinocitos basales por paso del pigmento a su citoplasma, mediante mecanismo de citocrinia. El proceso adquirió morfología propia de melanosis de cérvix uterino. En uno de los casos coincidió con prolapso uterino asociándose con hiperqueratosis, acantosis y prominente elongación de las redes de crestas. En el caso de la localización de melanocitos en el corion evidenciamos un marcado incremento en los mismos de la pigmentación adquiriendo características de nevus azul. Efectivamente, los melanocitos aparecen con frecuencia dispuestos con orientación paralela a gruesas fibras de colágena. Ultraestructuralmente, se

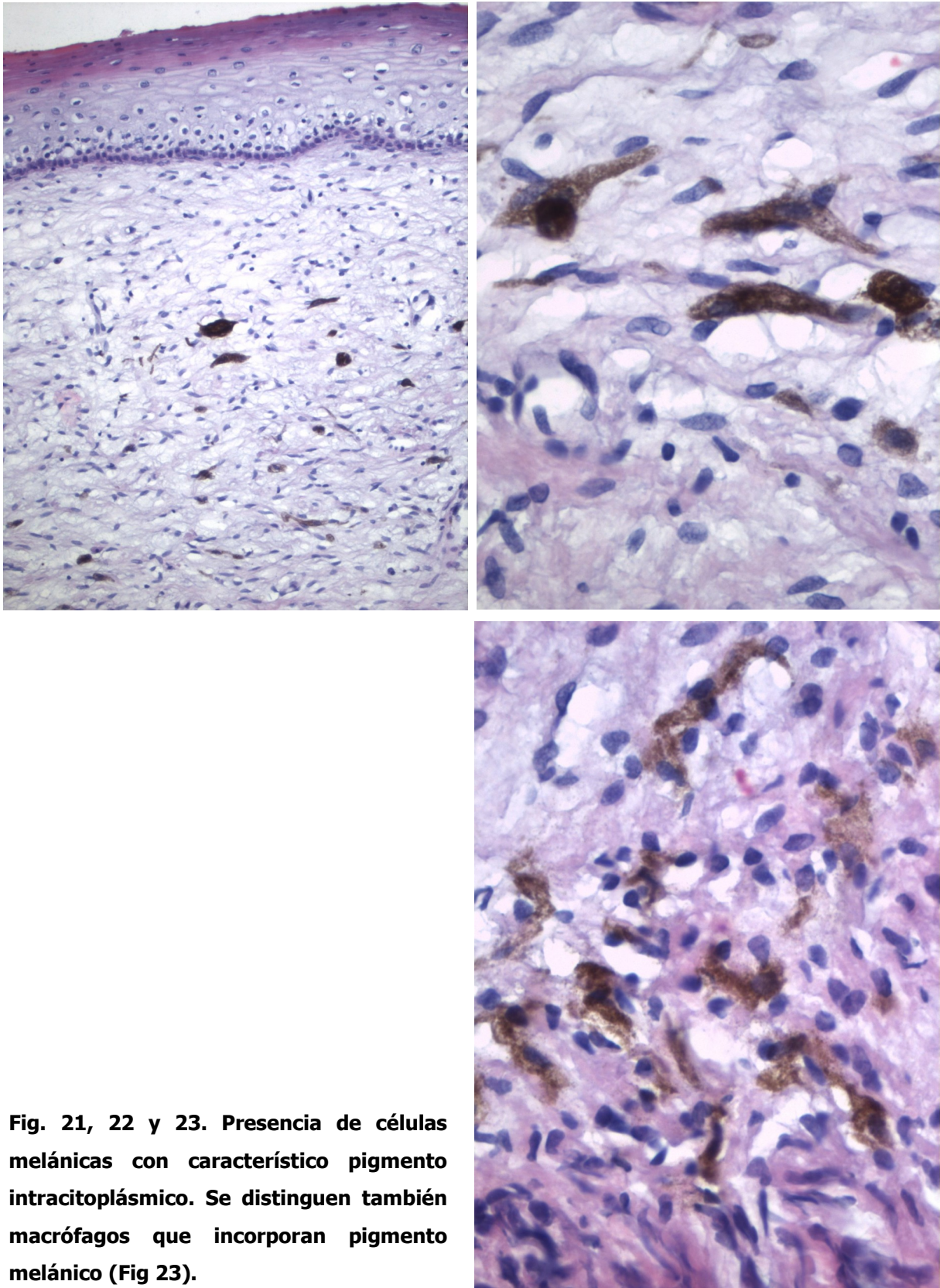


Fig. 21, 22 y 23. Presencia de células melánicas con característico pigmento intracitoplásmico. Se distinguen también macrófagos que incorporan pigmento melánico (Fig 23).

Resultados

demonstraron premelanosomas y melanosomas, así como algunas vesículas de pinocitosis en la superficie celular. En general, las células adoptan morfología estrellada o fusiforme. A lo previamente expuesto se asocian macrófagos que incorporan melanina a sus lisosomas intracitoplásmicos con expresión morfológica de gruesos gránulos pigmentarios (Fig. 23).

3.6.1.1.4 Células madre.

Para el estudio de las células amplificadoras del adulto, intermedias entre las células madre y las diferenciadas, hemos utilizado como marcadores el Ki 67. En condiciones normales se expresa en los núcleos de alguna de las células del estrato basal o parabasal (Fig. 24). El porcentaje de células marcadas es de 1 cada 10 células basales. No hemos distinguido células marcadas en estratos superiores a los ya expuestos. Con técnica inmunohistoquímica para citoqueratina 20 hemos evidenciado unas células intercaladas entre el estrato basal (Fig. 25), con igual disposición que la obtenida para Ki67, aunque su

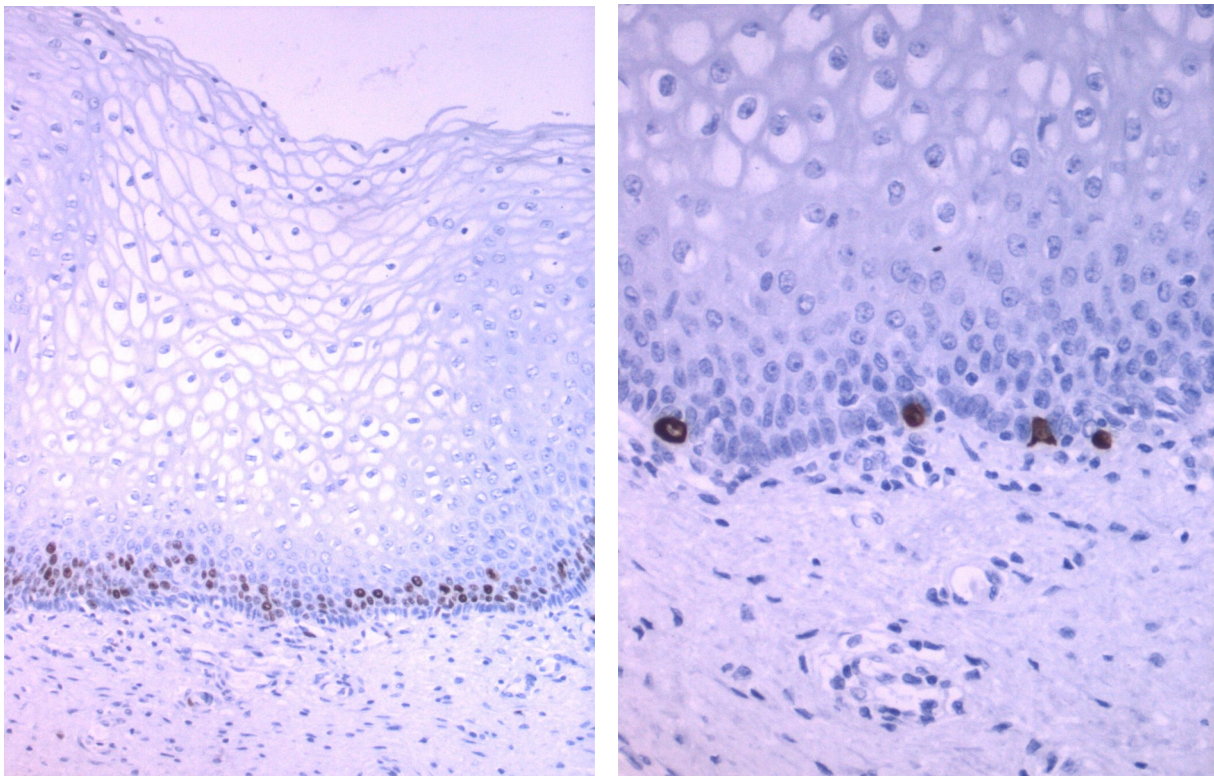


Fig. 24. Presencia de células Ki67 positivas en estratos basales y parabasales. En la fig. 25 se observan células expresando CK20 en estratos basales.

naturaleza no se ha podido establecer. Insistiremos en este hecho en el apartado "resumen de las características inmunohistoquímicas".

3.6.1.2. Endocérvix

El epitelio del endocérvix está compuesto en su mayor parte por células cilíndricas, con un citoplasma voluminoso, ocupado por material mucinoso que se dispone en porciones medias y superiores de las células, lo que hace que el núcleo se sitúe excéntricamente, cerca de la membrana basal (Fig. 26, 27 y 28). El núcleo tiene forma ovoide, vesicular, de contornos lisos y con nucleolo poco prominente.

Ultraestructuralmente, el núcleo aparece escotado y con cromatina en pequeños acúmulos dispuestos predominantemente en la periferia. En el citoplasma, el hecho más llamativo es la presencia de numerosos gránulos mucosecretores densos distribuidos profusamente. En la región apical, estas células poseen numerosas microvellosidades y en los bordes laterales se unen mediante complejos de unión y desmosomas. En la base se apoyan con una membrana basal evidente. La citoqueratina 7 tiene gran reactividad en el componente epitelial endocervical, distribuyéndose de una forma regular.

En frotis citológicos con tinción de Papanicolau, las células cilíndricas se disponen sueltas o en grupos, con morfología alargada, muchas veces como núcleos desnudos, debido a la fragilidad de su citoplasma. Si se observan desde su superficie apical, muestran forma poligonal, adoptando, cuando se agrupan, una disposición en "panal de abeja". Los citoplasmas son claros, microvacuolados y pueden estar ocupados por una gran vacuola secretora. Ocasionalmente, se pueden ver algunos cilios en el extremo libre de la célula. Los núcleos, redondos u ovals, son excéntricos, con cromatina en la que pueden observarse los centrómeros y no es raro distinguir células binucleadas o multinucleadas. Ocasionalmente, coincidiendo con la ovulación, los núcleos desnudos de las células endocervicales revelan una herniación o botón nuclear en uno de sus polos (nipplelike). Los núcleos desnudos pueden adoptar una apariencia clara, que impide la identificación de la cromatina, estando enmarcados por un anillo nuclear condensado ("núcleos lavados").

Resultados

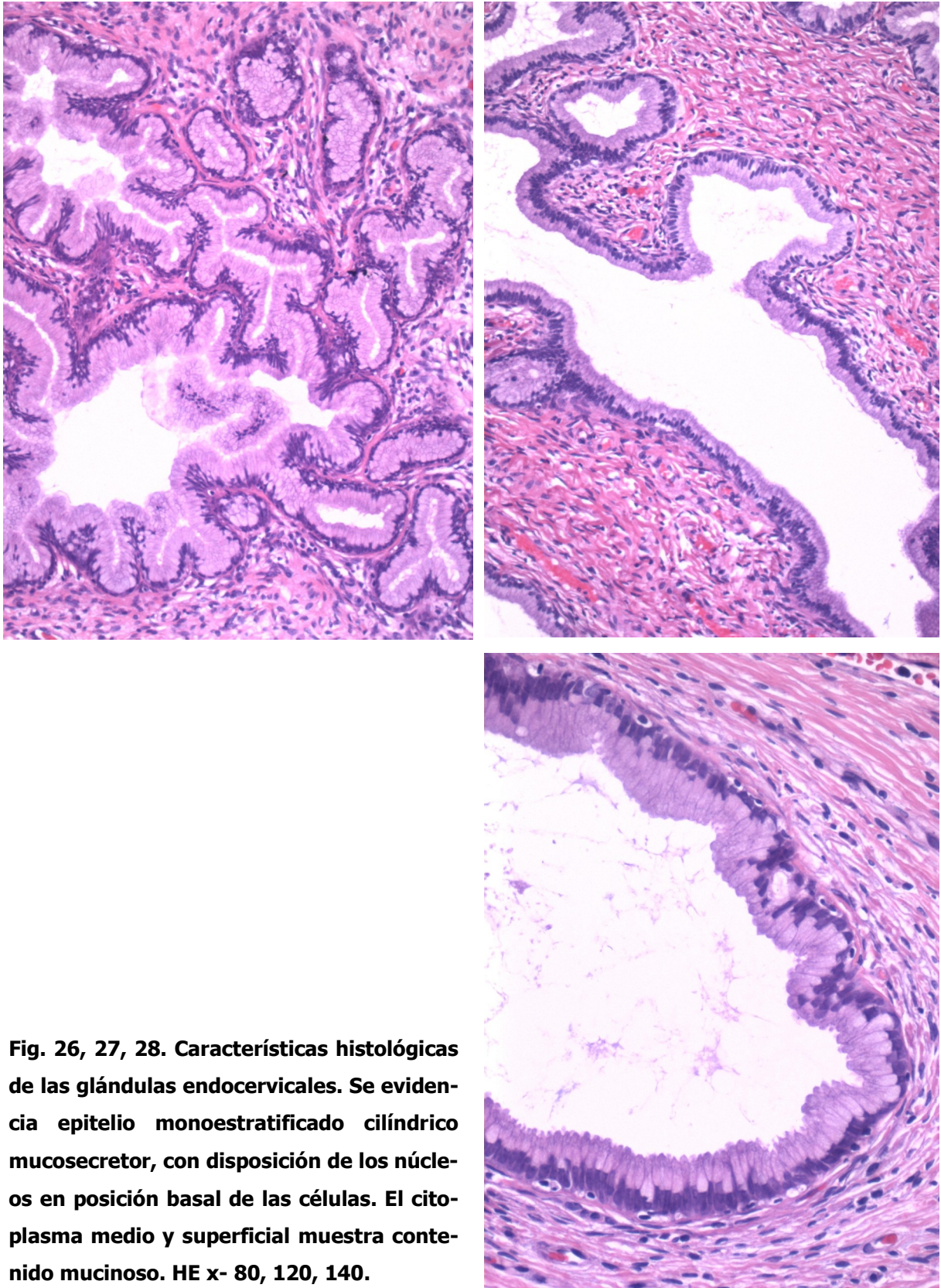


Fig. 26, 27, 28. Características histológicas de las glándulas endocervicales. Se evidencia epitelio monoestratificado cilíndrico mucosecretor, con disposición de los núcleos en posición basal de las células. El citoplasma medio y superficial muestra contenido mucinoso. HE x- 80, 120, 140.

Existen además células de reserva, células de Langerhans, células endocrinas, visibles con tinciones inmunohistoquímicas, como sinaptofisina y cromogranina (véase más adelante). Las células de reserva, localizadas debajo del epitelio columnar, no son visibles fácilmente en los cortes histológicos. En el epitelio monoestratificado cilíndrico, las células de Langerhans aparecen intercaladas y de forma aislada entre las células mucosecretoras. Por lo general, su soma suele disponerse subyacente a las células epiteliales, emitiendo prolongaciones que le prestan un aspecto más o menos estrellado o aracniforme. Dichas prolongaciones discurren por la base del epitelio y se insinúan entre los bordes laterales de las células epiteliales, es decir, en las superficies más o menos virtuales que separan a estas últimas células entre sí (Fig. 18, 19 y 20).

3.6.1.2.1 Células madre

Las células de reserva son las que presentan mayor positividad para Ki67, cuyo porcentaje varía considerablemente, incluso en glándulas próximas entre sí (Fig. 29 y 30).

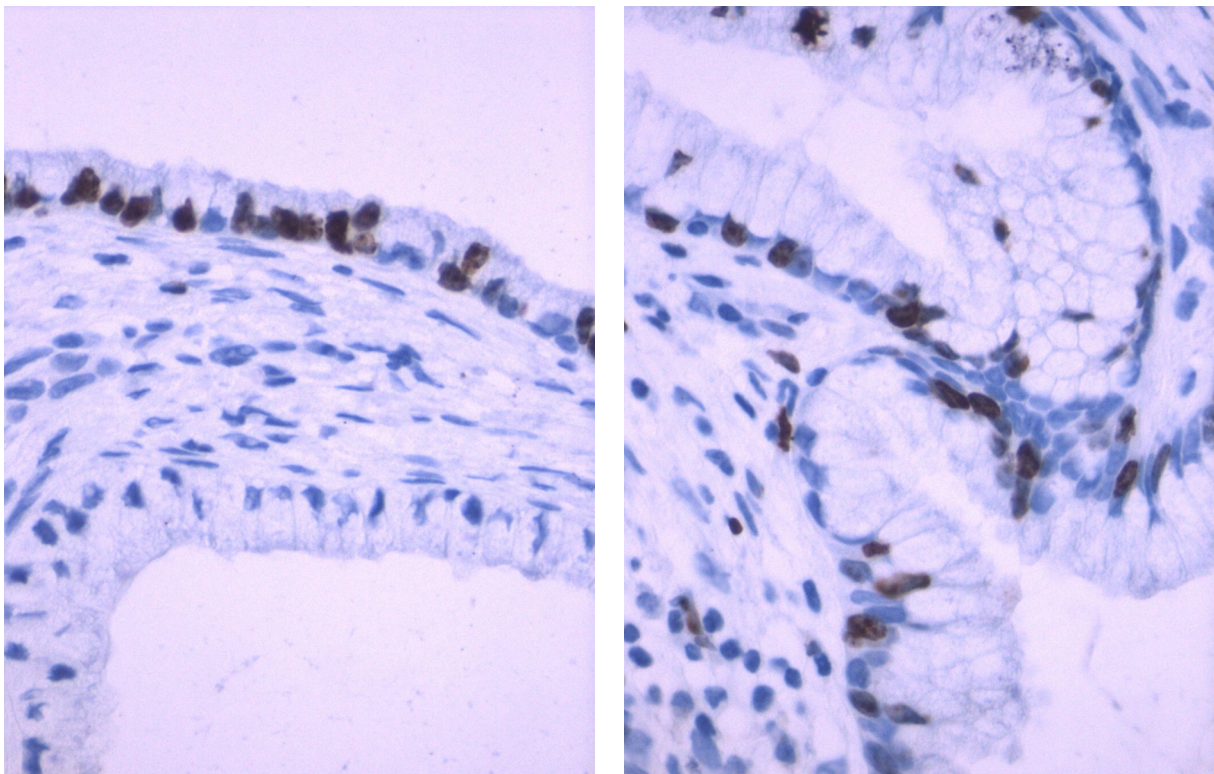


Fig. 29 y 30. Células Ki 67 positivas en glándulas endocervicales. Obsérvense como su número oscila grandemente de unas glándulas a otras e incluso dentro de una misma glándula. Expresión de Ki 67 x-90 y 110.

Resultados

Efectivamente, pueden observarse zonas del epitelio mucosecretor con elevada positividad para Ki67, alternando con otras de nula expresión. Por lo general, suele oscilar desde una leve a moderada expresividad en células parabasales o intercaladas con las mucosecretoras. Se plantea la cuestión de si todas estas células, de disposición parabasal o intercaladas con las mucosecretoras, Ki67 positivas, corresponden realmente a células epiteliales o bien a elementos linfocitarios o macrofágicos en exocitosis a través del epitelio. Por sus características y distribución parecen estar en parte en relación con esta última posibilidad, lo cual se confirma con técnicas inmunohistoquímicas (CD3, CD20 y CD45).

3.6.1.3 Estroma

A diferencia del cuerpo uterino, el cérvix es un órgano fibroso, con menos del 15% de componente de músculo liso. Este último se encuentra principalmente en la periferia del cérvix y en las proximidades del cuerpo uterino. La matriz extracelular restante muestra colágeno denso, (66% tipo I, 33% tipo II), grupos de fibrillas, fibras elásticas y sustancia fundamental. Ésta última está compuesta por complejos de proteoglicanos que consisten en varias cadenas laterales de glicosaminoglicanos enlazadas con una cadena de ácido hialurónico. Estos complejos se unen íntimamente proporcionando rigidez. Todo esto se combina con una rica red vascular.

Los fibroblastos estromales son la fuente más probable de producción del colágeno en el cérvix y están implicados en los procesos de remodelación, siendo fuente de citoquinas, prostaglandinas y otros mediadores inflamatorios. Presentan, como hecho característico, uniones de refuerzo con las prolongaciones de otros elementos de la misma naturaleza. A estas uniones converge material filamentoso desde las células adyacentes.

Se observan también macrófagos con núcleo situado excéntricamente, citoplasma amplio y moderada proporción de organelas. Llama la atención la existencia de unos cuerpos grandes, intracitoplasmáticos polimorfos, rodeados por membrana que continúa con gotas lipídicas y material filamentoso característico.

Son muy abundantes los neutrófilos, sobre todo en el segmento inferior del cérvix, que intervienen no sólo en la función de defensa, sino también produciendo proteasas granulocíticas, (MMP8, MMP9, MMP1), que provocan degradación de las fibras de colágeno en la matriz celular durante la dilatación y el trabajo del parto.

La expresión de colágena IV, un constituyente fundamental, conjuntamente con otros componentes (véase discusión), de las membranas basales, demuestra su presencia en el límite entre epitelios y conectivo, así como en el entorno de las células endoteliales y murales (pericitos y células musculares lisas) de vasos sanguíneos (Fig. 31 y 32).

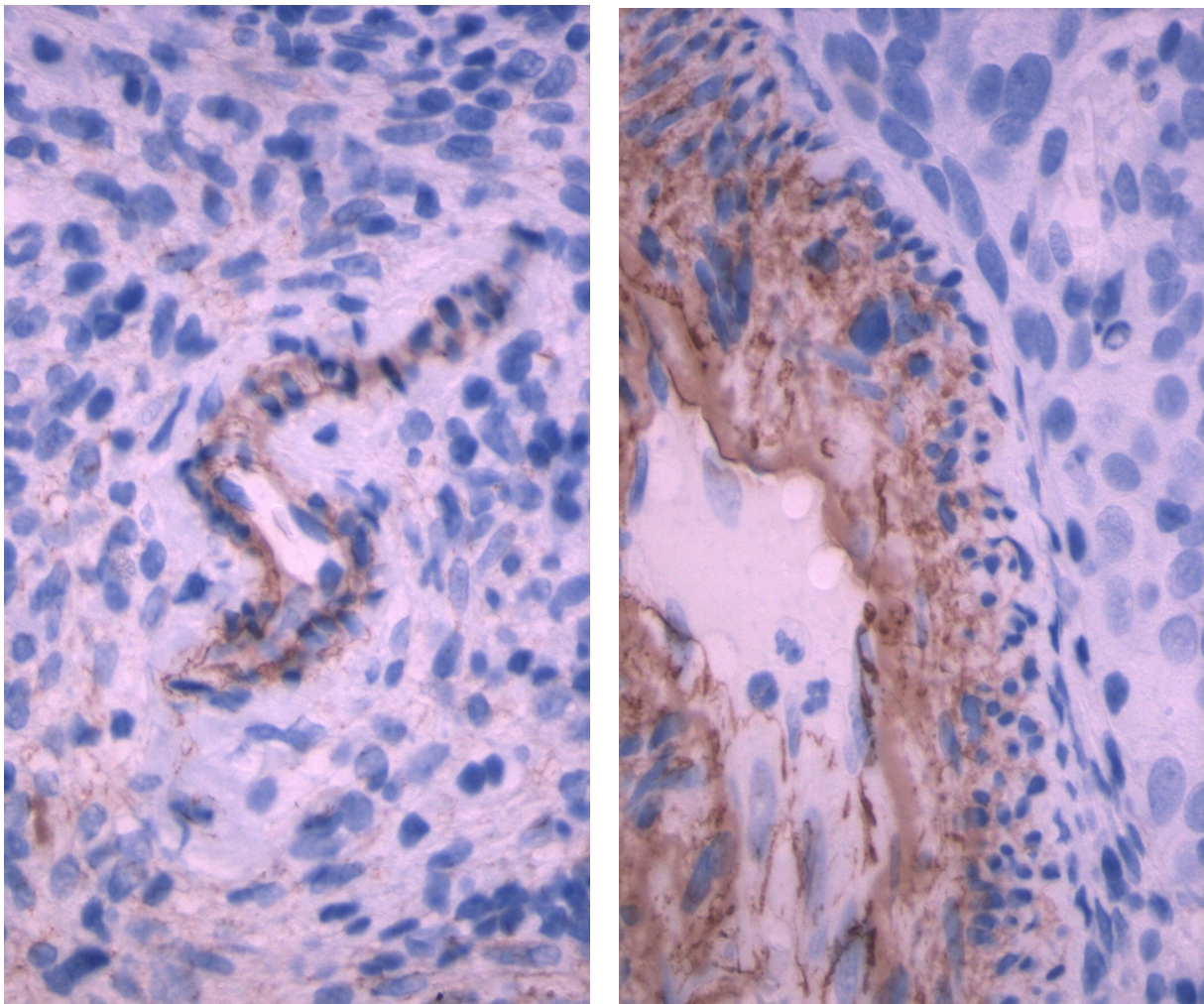


Fig. 31 y 32. Expresión de colágena IV en el entorno de células endoteliales, pericitos y células musculares lisas. Colágena IV, x-90.

Resultados

Se observa expresión de CD 34 en los siguientes componentes celulares: a) endotelios vasculares, b) células fusiformes dispuestas en áreas adventiciales de vasos arteriales de mediano y pequeño calibre, y c) células estromales del corion mucoso.

Con procedimientos inmunohistoquímicos la expresión de CD 68 se pone de manifiesto en células de estirpe macrófagica situadas en el estroma, así como intercaladas en el epitelio poliestratificado y mucosecretor. En el epitelio poliestratificado normal aparecen, por lo general, dispuestas en zonas basales, interpuestas entre los queratinocitos, coincidiendo con la distribución de las células de Langerhans. Un hecho similar ocurre en el epitelio monoestratificado cilíndrico, observándose estas células en la base de dicho epitelio (fig. 33 y 34).

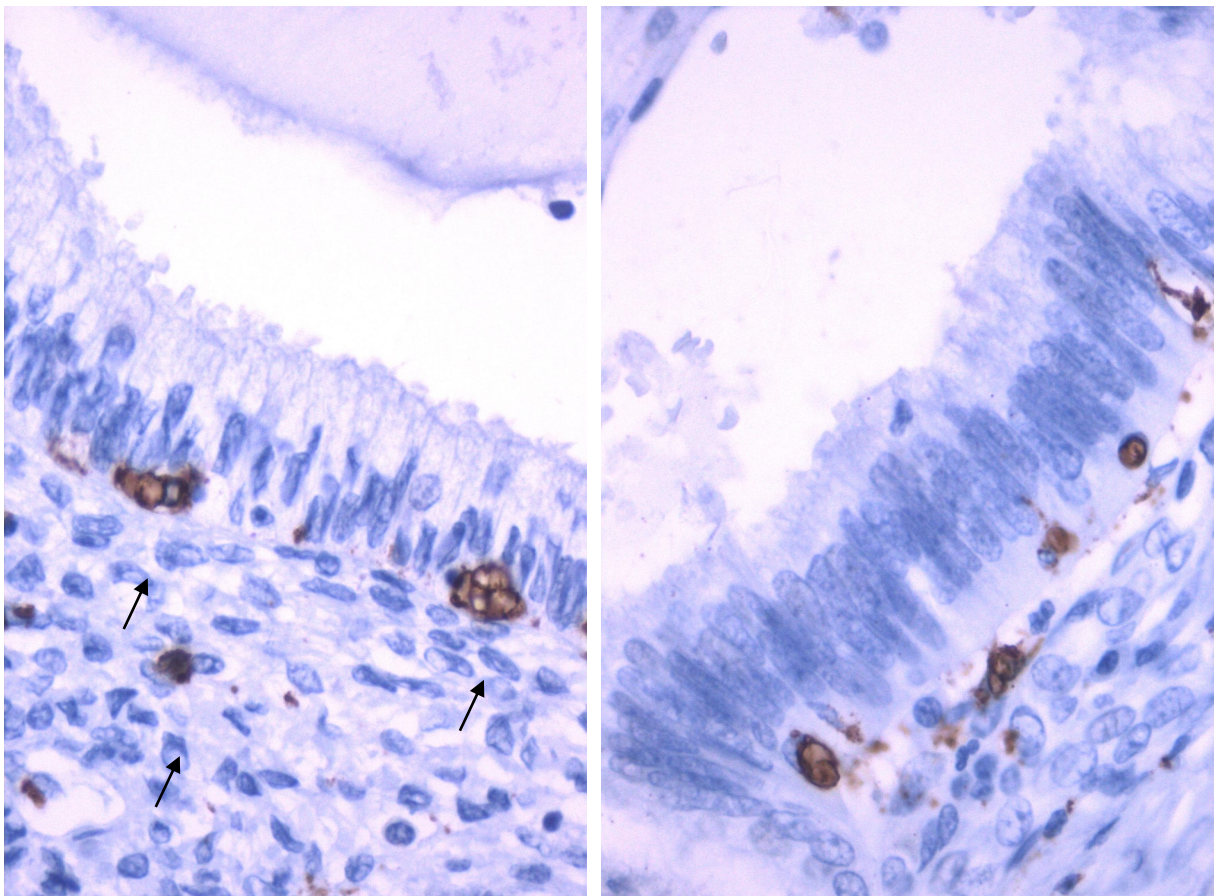


Fig. 33, 34. Presencia de elementos macrófagicos CD68 positivos (flechas) en el corion y en el límite entre el mismo y el epitelio glandular. Obsérvese su mayor número en esta última localización. Expresión de CD68, X-100 y 120

3.6.1.4 Resumen de las características inmuohistoquímicas

Existen células endocrinas, a las que pudimos identificar mediante técnicas inmuohistoquímicas, como la sinaptofisina, cromogranina, enolasa y neuron específico

Como se ha expuesto las pancitoqueratinas fueron positivas en todo el epitelio. La citoqueratina 20 presentó una expresión muy escasa y ocasional de elementos positivos, mientras que la citoqueratina 7 fue uniforme en el componente del epitelio glandular y negativa o irregular en el epitelio escamoso (Fig. 35, 36). Este hecho nos ha permitido distinguir en displasias el componente escamoso del mucosecretor. Este último rechazado y modificado con extensión del epitelio escamoso a cuellos glandulares o bien hacia zonas superficiales revestidas por el epitelio monoestratificado cilíndrico endocervical. Cuando se empleó como inmunomarcador la CK20, nos ha llamado la atención la expresión de esta

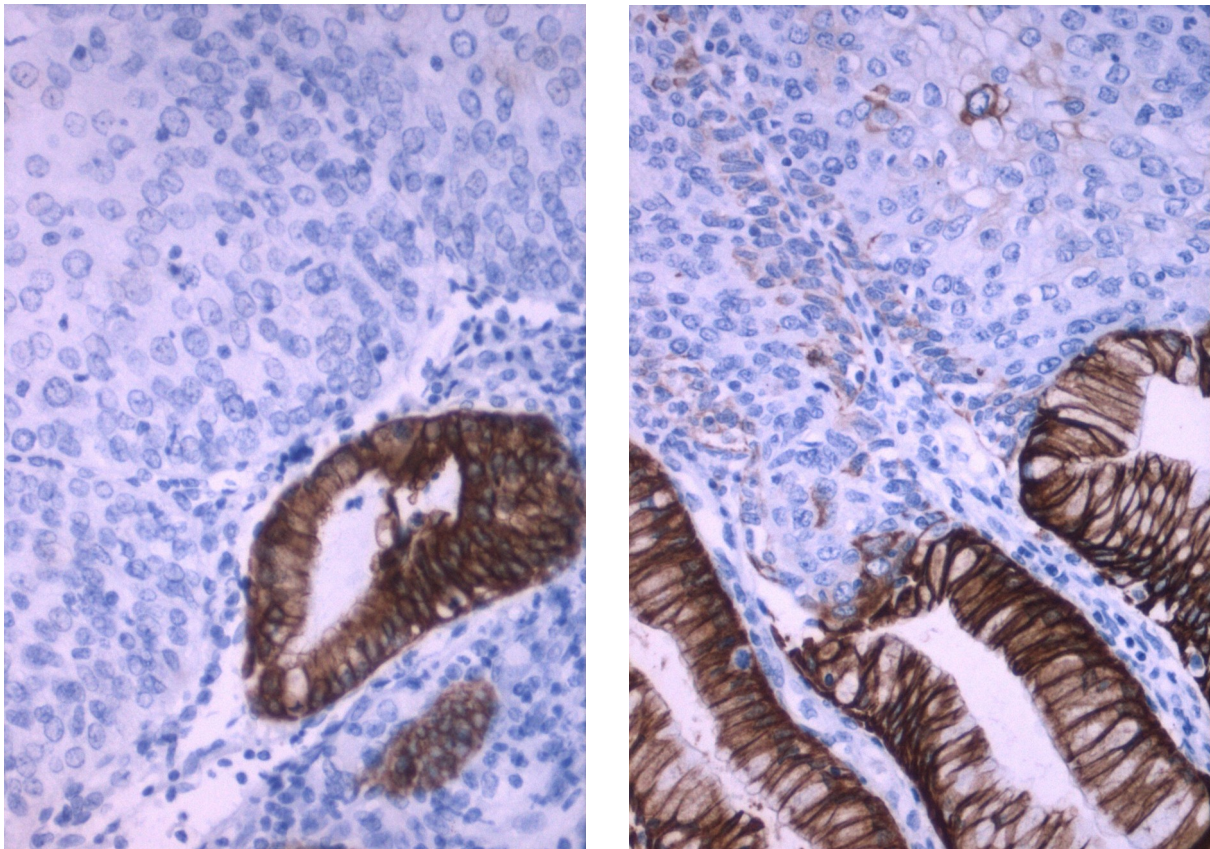


Fig. 35, 36. Se observa positividad para citoqueratina 7 en el epitelio glandular cervical. Citoqueratina 7, X-90.

Resultados

última en algunos elementos intercalados entre las células basales del epitelio poliestratificado (Fig. 37, 38, 39 y 40). Este hecho ha sido inconstante, y aún con diferente expresividad en un mismo caso (Fig. 37 y 40). Dichas células adoptan configuración ovoide o poligonal, aparecen aisladas entre los queratinocitos y, en su mayoría, contactan con la membrana basal que separa el epitelio del estroma.

Las citoqueratinas 1, 4, 5, 6, 13, 14 y 15 del catálogo de Moll son expresadas por las células superficiales e intermedias, mientras que la citoqueratina 19 es expresada por las células más basales del epitelio ectocervical.

En el cérvix uterino normal se observa expresión de CD 34 en los siguientes componentes celulares: a) endotelios vasculares, b) células fusiformes dispuestas en áreas adventiciales de vasos arteriales de mediano y pequeño calibre, y c) células estromales del corion mucoso. La intensidad y el número de estas últimas (expresando CD34) oscila grandemente según las zonas.

3.6.1.5 AMILOIDE P

La detección inmunohistoquímica de amiloide P demuestra su asociación con el componente elástico y las membranas basales. El componente elástico predominó en las áreas subepiteliales, constituyendo un plexo de aproximadamente 0.2-0.5mm de espesor en el ectocérvix. Este plexo se hace más extenso y grueso hacia la pared de la vagina. Proximalmente termina caudal a la unión escamocolumnar y no se continúa en el endocérvix. Por lo general, las fibras aparecen paralelas a la superficie epitelial y alguna de las más finas se sitúan perpendiculares la superficie del epitelio, terminando en vecindad a las membranas basales. Otras fibras más gruesas se dirigen hacia el estroma subyacente, atravesándolo en unos pocos milímetros. Además, en el estroma se observan algunas fibras dispuestas al azar y alrededor a las paredes de los grandes vasos. La comparación entre los resultados del amiloide P y la tinción para fibras elásticas demuestra para ambos similar disposición, lo que apoya que son componentes asociados.

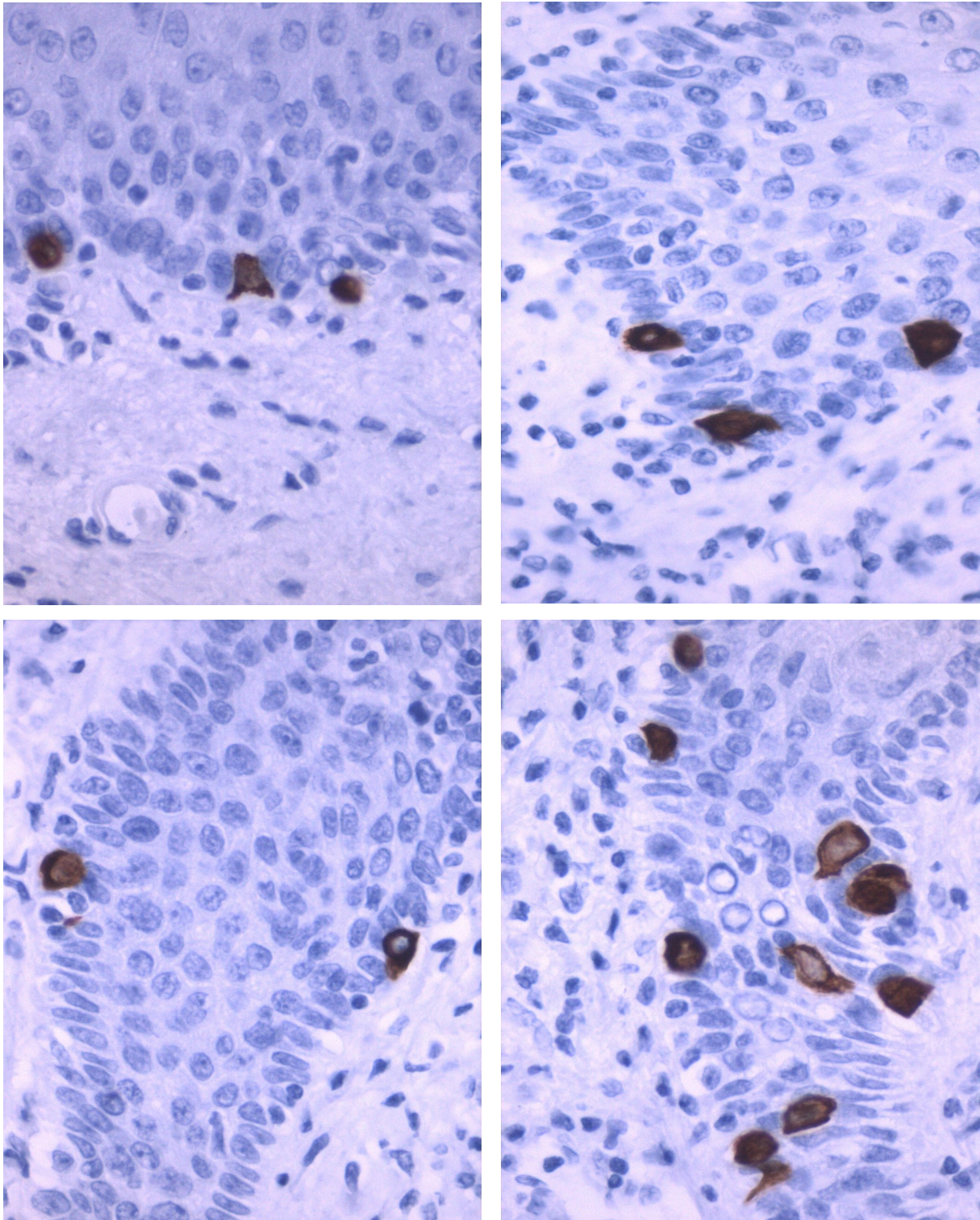


Fig. 37, 38, 39 y 40. Obsérvese la presencia de células CK20 positivas dispuestas entre las células basales del epitelio poliestratificado. Dichas células aparecen de forma inconstante y en variable número. Citoqueratina 20, X-120.

Resultados

En 2 casos hemos observado presencia de depósitos de amiloide. Efectivamente, demostramos un material eosinofílico entre las células tumorales y el estroma. Dichos depósitos presentaron positividad para el rojo congo y birrefringencia verdosa (verde manzana) mediante luz polarizada. Los depósitos de amiloide no reaccionaron con antiamiloides A, antiAK, Ag, AA y transtiretina.

En un caso pusimos de manifiesto depósitos eosinofílicos amorfos, también positivos para rojo congo y con birrefringencia verdosa.

3.6.2 Cervix uterino patológico

3.6.2.1 Cambios fenotípicos con diferenciación escamosa

3.6.2.1.1 Metaplasia

En la zona de transición es frecuente observar metaplasia escamosa. En las primeras fases se distingue proliferación de las células columnares de reserva, a la vez que éstas se estratifican. Con posterioridad, las células estratificadas de reserva inician diferenciación escamosa, persistiendo células columnares. La lesión resultante se caracteriza por la presencia de una capa residual columnar en la superficie del epitelio, constituyendo lo que se denomina metaplasia escamosa incompleta o inmadura. Esta última puede ocurrir tanto sobre el epitelio escamoso maduro como sobre epitelio displásico (Fig. 41, 42, 43). En estadios más tardíos, las células metaplásicas maduran hacia queratinocitos, similares a los suprabasales del epitelio escamoso poliestratificado, dando origen a metaplasia madura (Fig. 44). Como hemos expuesto, estos fenómenos metaplásicos los hemos observado en la mayor parte de los casos estudiados (85%), tanto por procesos no neoplásicos, como en los de neoplasia intraepitelial e invasiva de células escamosas. El índice proliferativo (Ki 67) es similar al del epitelio escamoso, en general, observándose expresión en el estrato basal, constituyendo unidades proliferativas.

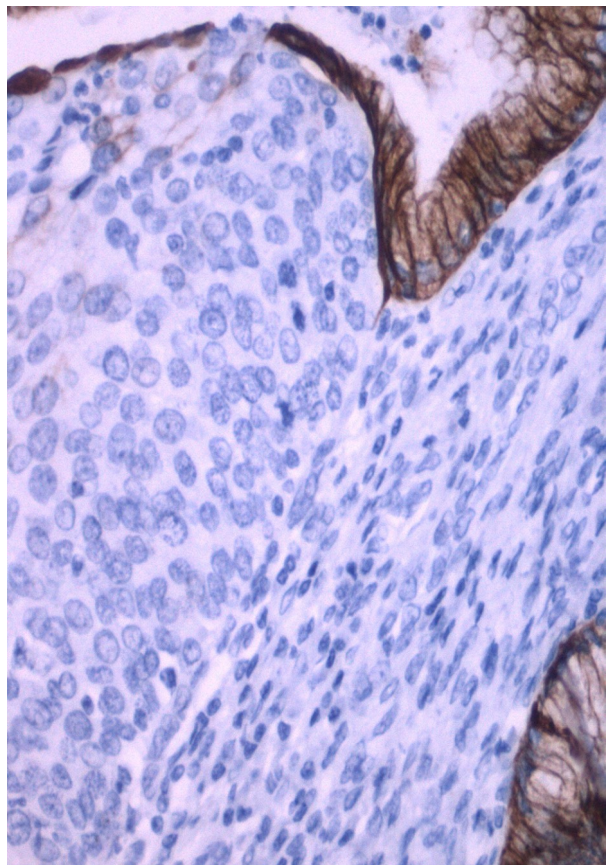
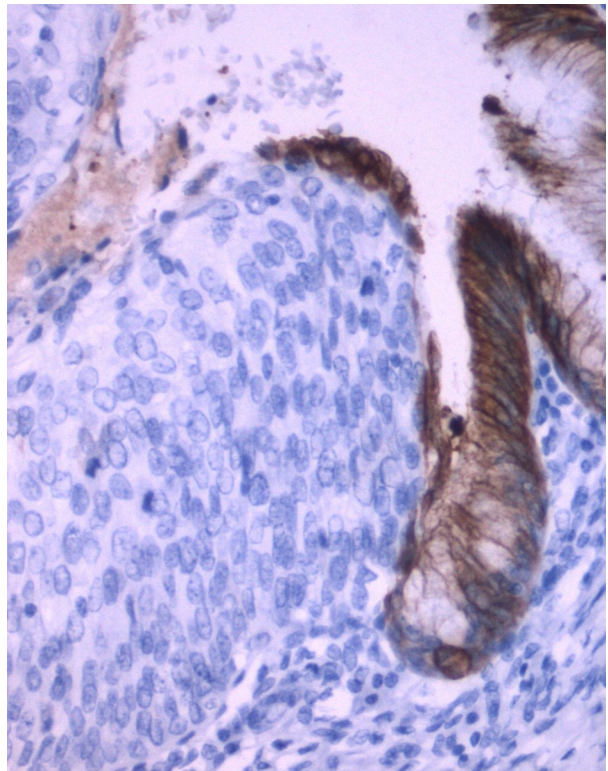
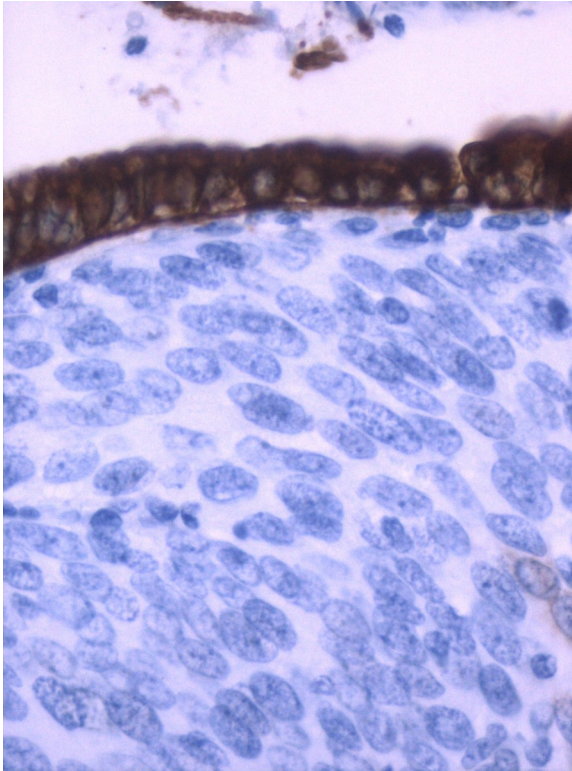


Fig. 41, 42, 43. Mediante la expresión de citoqueratina 7 en el epitelio monoestratificado se expresa nítidamente dicho componente del que corresponde a metaplasia inmadura o displasia subyacente. Exposición a citoqueratina 7 x-130, 110 y 110.

Resultados

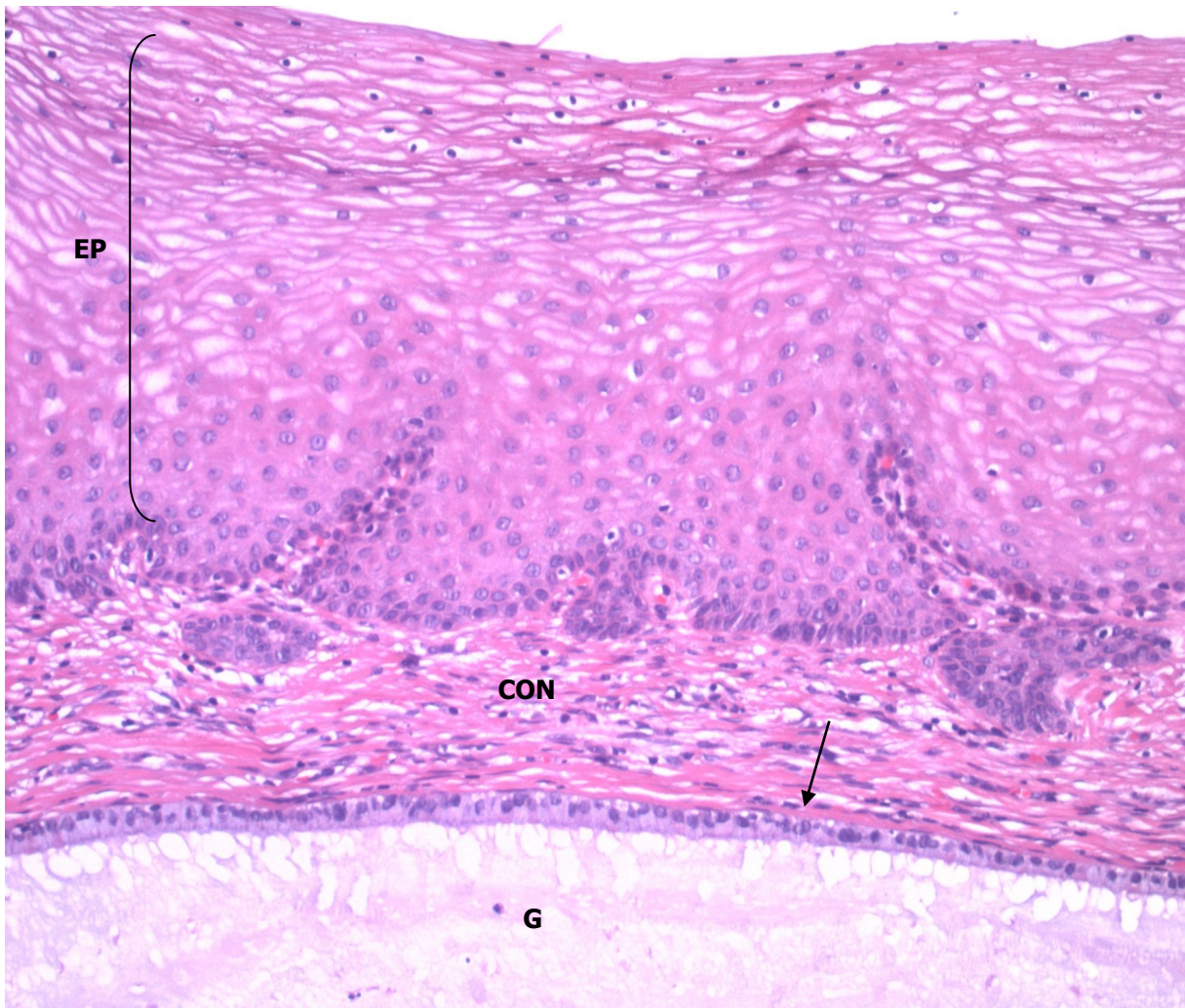


Fig. 44. Metaplasia escamosa del tipo maduro. Obsérvese la presencia de epitelio poliestratificado (EP) y estructura glandular (G), con su epitelio monoestratificado (flecha), de tipo endocervical en el conectivo (CON) subyacente. HE x-80

3.6.2.1.2 Hiperqueratosis

En 36 casos pusimos de manifiesto epitelio escamoso queratinizado con variable acantosis y presencia de capa de células granulares. El estudio comparativo con histerectomías realizadas por otros motivos no demuestra aumento en la aparición de hiperqueratosis en los casos de neoplasia escamosa de cérvix uterino con respecto a otros tipos de procesos en esta localización o a histerectomías por afectación de otros territorios. Más aún, la incidencia fue mayor en los casos con prolapso uterino.

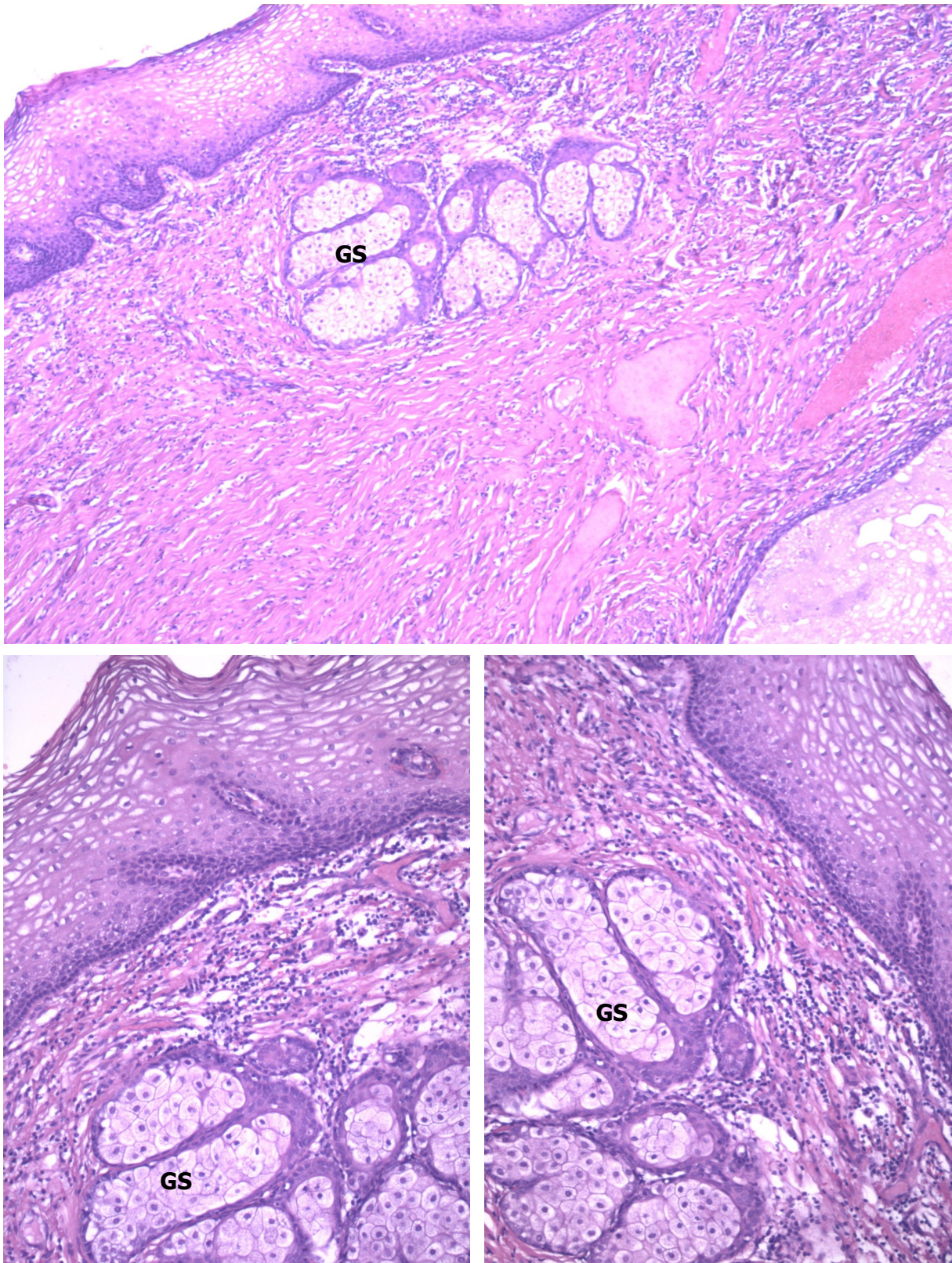


Fig. 45, 46, 47. Presencia de glándulas sebáceas (GS) en cérvix uterino. HE x-60, 80, 80.

Resultados

Hemos puesto de manifiesto presencia de glándulas sebáceas en 2 casos (Fig. 45, 46, 47), mientras que no hemos observado folículos pilosos u otras estructuras epidermoides. En 2 casos comprobamos pigmentación melánica.

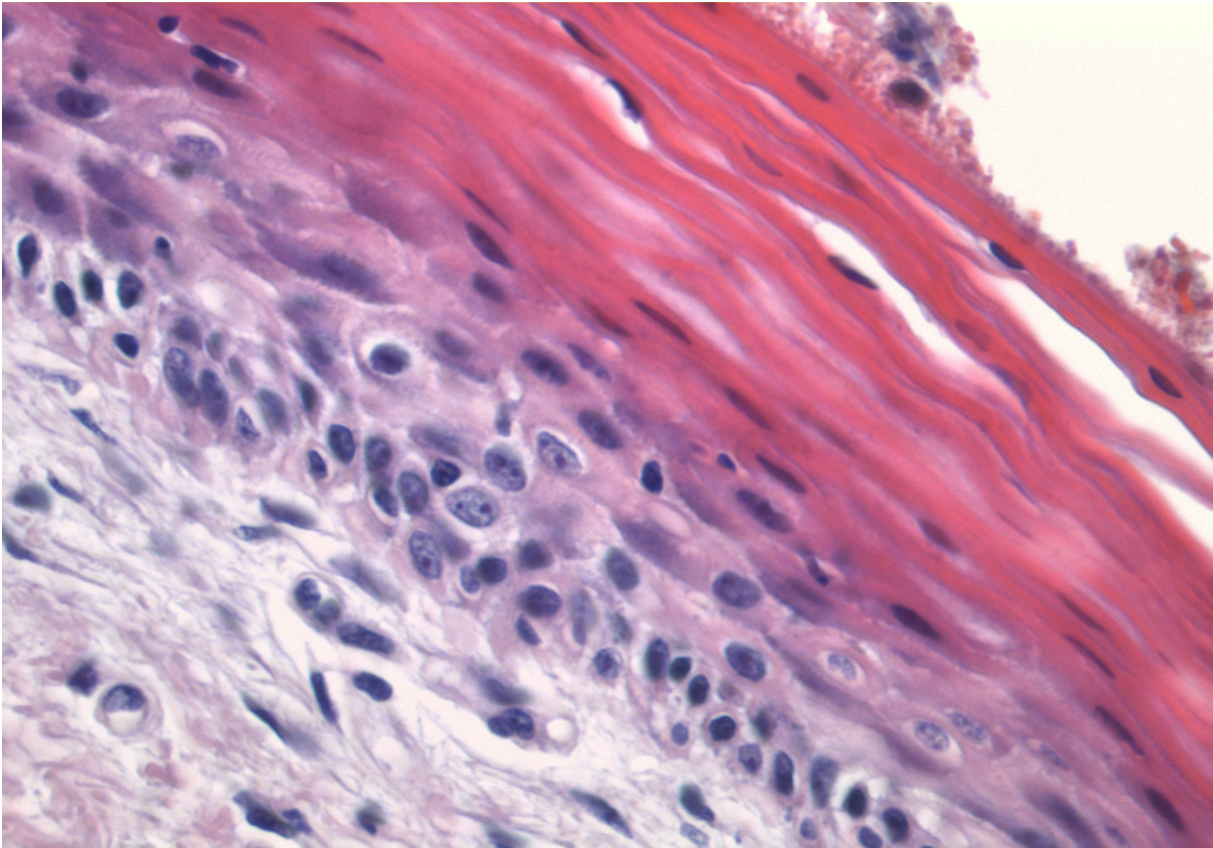


Fig. 48. Paraqueratosis en el epitelio poliestratificado. HE x- 90.

3.6.2.1.3 Paraqueratosis

En un 65% de los casos de nuestro estudio observamos la presencia de paraqueratosis (Fig. 48). Su comparación con otros casos de patología cervical no tumoral o con los cuellos en histerectomías realizadas por patología no cervical demuestra una mayor incidencia de la paraqueratosis en los casos de neoplasia escamosa. En las zonas de paraqueratosis, los núcleos fueron siempre típicos en los casos de histerectomías realizadas por procesos sin neoplasia intraepitelial o invasiva, mientras que cuando hay neoplasia podían ser típicos o atípicos (Fig. 49, 50).

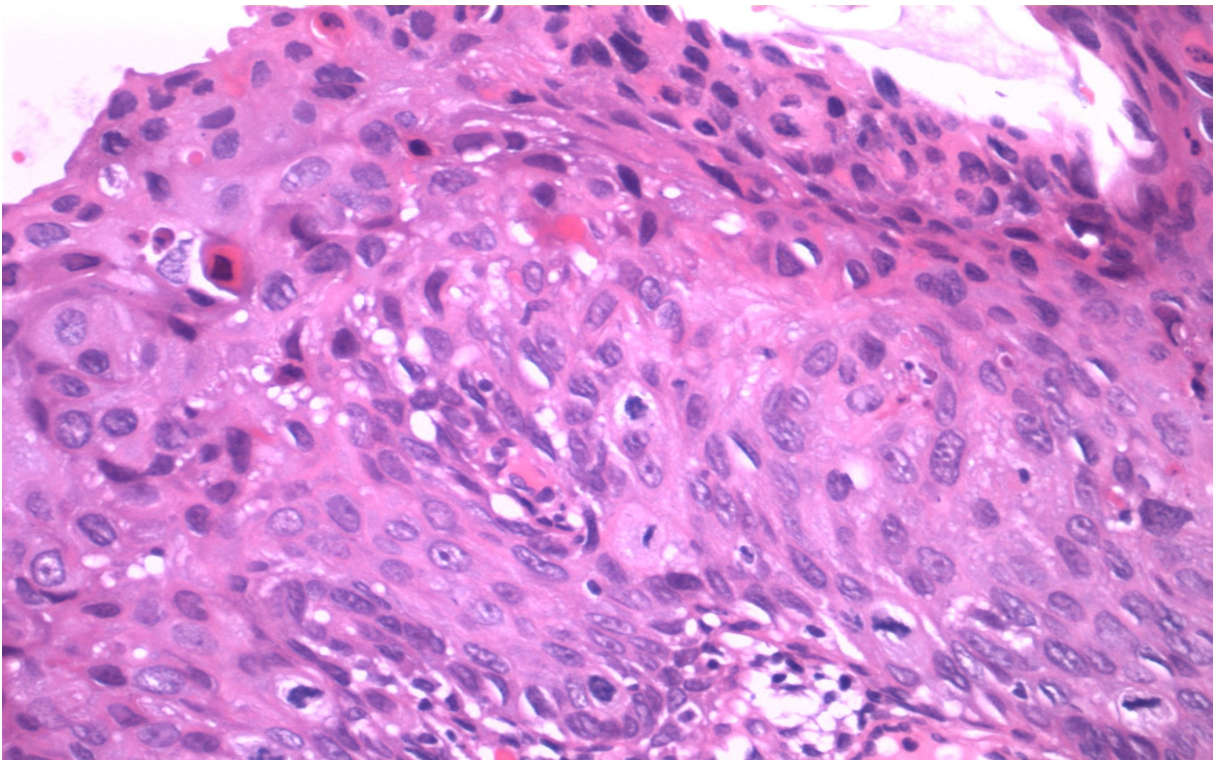
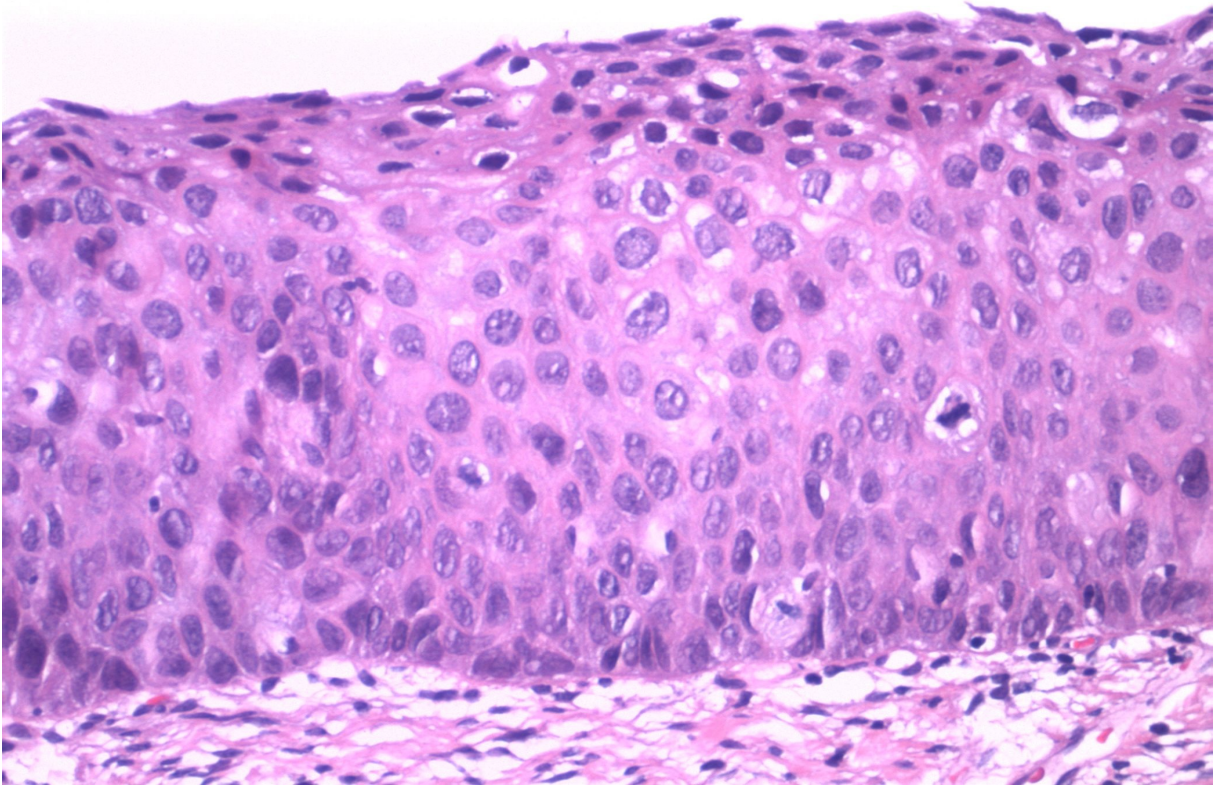


Fig. 49, 50. Se observa paraqueratosis sobre epitelio escamoso con displasia. El componente paraqueratósico puede presentar a su vez núcleos con atipia (Fig. 50). HE x-90.

Resultados

3.6.2.2 Neoplasia intraepitelial cervical.

3.6.2.2.1 Aspectos generales

En los siguientes apartados tenemos en cuenta los hechos en el diagnóstico y gradación, incluyendo los que consideremos de primer y segundo orden, según su importancia diagnóstica. En los de segundo orden añadiremos un apartado de otros hechos para aquellos con menor interés práctico o en estudio. Algunos de ellos no han sido realizados en la totalidad de la muestra, por lo que haremos referencia al número de casos en que se ha tenido en cuenta el aspecto concreto.

Como hechos de primer orden en el diagnóstico y extensión hemos tenido en cuenta: 1) pérdida de la polaridad celular, es decir, crecimiento celular sobrepuesto y desorientado; 2) anomalías citológicas, incluyendo atipia nuclear con alteración de la relación núcleo/citoplasma (agrandamiento nuclear), pleomorfismo nuclear (irregularidades en el tamaño y cromatismo), alteraciones cromáticas en intensidad (hipercromatismo) y distribución (presencia de gránulos cromáticos gruesos); 3) incremento de la actividad mitótica y del índice proliferativo; 4) presencia de figuras de mitosis atípicas; 5) alteraciones de la maduración celular hacia estratos superiores (expansión de la capa celular inmadura con respecto a su localización basal en condiciones de normalidad); 6) afectación glandular; 7) localización topográfica; 8) extensión (endocervical, ectocervical, vaginal, otros); 9) exclusión de invasión y 10) estado de los bordes. Obviamente, la precisión de algunos de los presentes hechos no siempre ha sido posible en las biopsias.

Como hechos de segundo orden hemos considerado: a) disminución o ausencia de la cantidad de glucógeno intracitoplasmático; b) ploidía; c) cambios moleculares (síntesis de DNA), región de organización nucleolar, expresión aberrante inmunohistoquímica (por ejemplo de citoqueratinas, proteína p53, oncogen ras,...)

Las neoplasias intraepiteliales, CIN I, CIN II y CIN III las correlacionamos en nuestra descripción bajo los términos de displasia leve, moderada y grave, separándolas del

carcinoma "in situ", según que exista retención parcial del patrón de maduración, o bien, que no haya diferenciación a ninguno de los niveles del epitelio (carcinoma "in situ"). No obstante, la diferencia entre displasia grave y carcinoma "in situ" es tenue y varía considerablemente según el patólogo, de ahí que CIN III pueda englobar a displasia grave y carcinoma "in situ". En todo caso, hemos preferido mantener la distinción en nuestra descripción de las neoplasias intraepiteliales. En la correlación citológica nos referimos a la clasificación de Bethesda, teniendo en cuenta la denominación general de lesión escamosa intraepitelial (SIL), la cual considera simplemente bajo (corresponde al CIN I y a lesiones víricas por HPV) y alto (corresponde a CIN II y III) grado.

En cuanto a la localización, la mayoría de nuestros casos ocurrieron en la zona de eversión del epitelio endocervical, y en la de transformación. Hemos observado que la afectación del labio anterior está en torno a dos veces más que en el labio posterior. Excepcionalmente, se han afectado los ángulos laterales del cérvix.

El establecimiento del grado se ha fundado predominantemente en la proporción del epitelio afectado por células indiferenciadas basaloides y con pérdida de maduración. Efectivamente, cuando estas últimas células ocupan el tercio inferior del epitelio se han considerado la lesión como CIN I, cuando se extienden hasta los 2/3 del epitelio como CIN II y cuando ocupa todo el espesor del epitelio como CIN III. Hemos tipificado como células indiferenciadas o basaloides a aquellas que en microscopia óptica adquieren un aspecto similar a las basales y en microscopía electrónica muestran disminución de tonofilamentos, del glucógeno y de los sistemas de adhesión celular, incluyendo desmosomas, uniones especializadas e invaginaciones basales.

3.6.2.2 Resultados según grado

CIN I

En nuestro estudio hemos observado 307 casos de CIN I. En ellos se pone de manifiesto afectación de estratos basales y parabasales (tercio inferior) (Fig. 51) con hiper Cromatismo e irregularidades nucleares y presencia de algunas (no numerosas) figuras de mitosis. Los citoplasmas celulares muestran límites claros. En los tercios superiores evidenciamos elementos celulares bien diferenciados, aunque, en ocasiones puede haber ligeras

Resultados

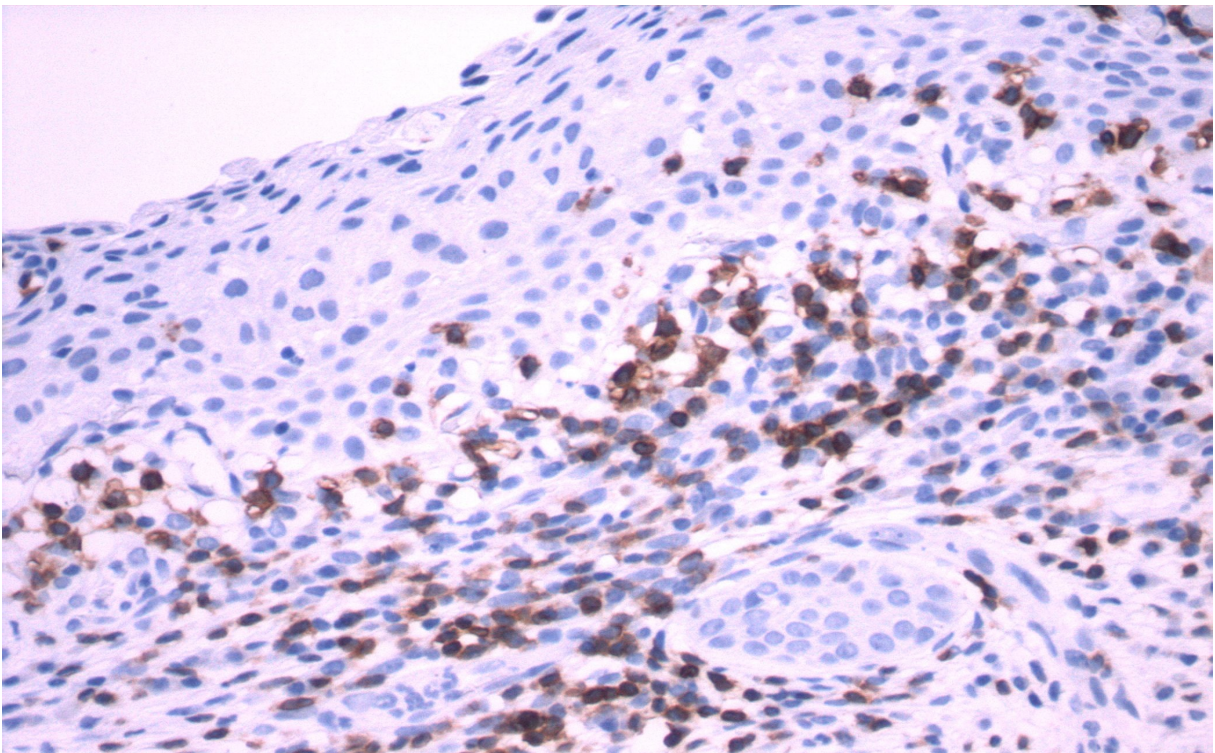
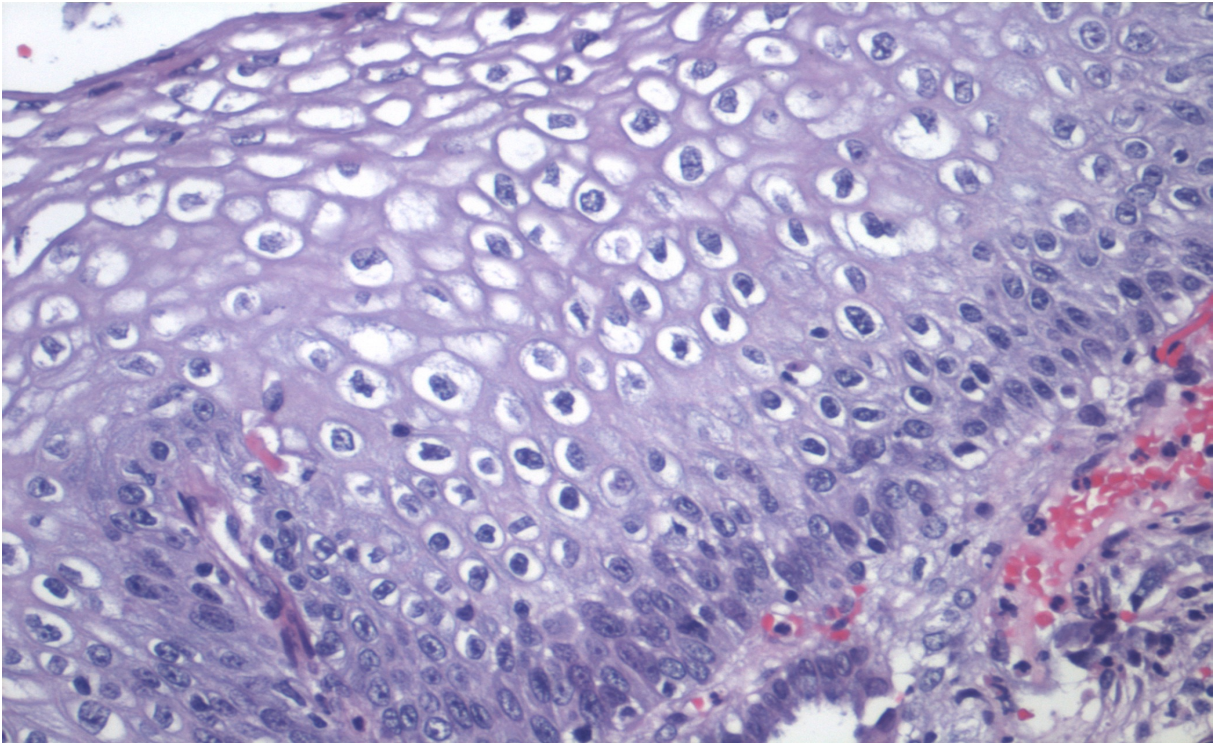


Fig. 51, 52. 51: CIN I. Afectación de estratos basales y parabasales. 52: Obsérvese incremento del índice proliferativo Ki67 en dichos estratos del epitelio y en células inflamatorias en el corion. 51: HE x-90, 52: Ki67 x-90

anormalidades nucleares. En el CIN I se observa, fundamentalmente un incremento de la expresividad de Ki67 (índice proliferativo) en estratos basales y parabasales (Fig. 52). En resumen, las anormalidades citológicas, el incremento de la actividad mitótica y del índice proliferativo, la presencia de mitosis atípicas y alteraciones de la maduración celular afectan únicamente estratos basales y parabasales. La afectación glandular no fue evidente. El estado de los bordes de resección cuando se efectuó conización implicó un 10% de los casos. La expresión de p53 fue negativa. En un 38% de los casos de CIN I observamos coilocitos, la cual se pone de manifiesto por la presencia de núcleos hipercromáticos, irregulares, generalmente alargados o binucleados. En el citoplasma hay un característico halo perinuclear (Fig. 53, 54, 55, 56) (véase ampliación en apartado de displasia coilocítica). Los casos en los que sólo observamos cambios coilocíticos (13%) los incluimos como displasia leve (CIN I) (véase más adelante).

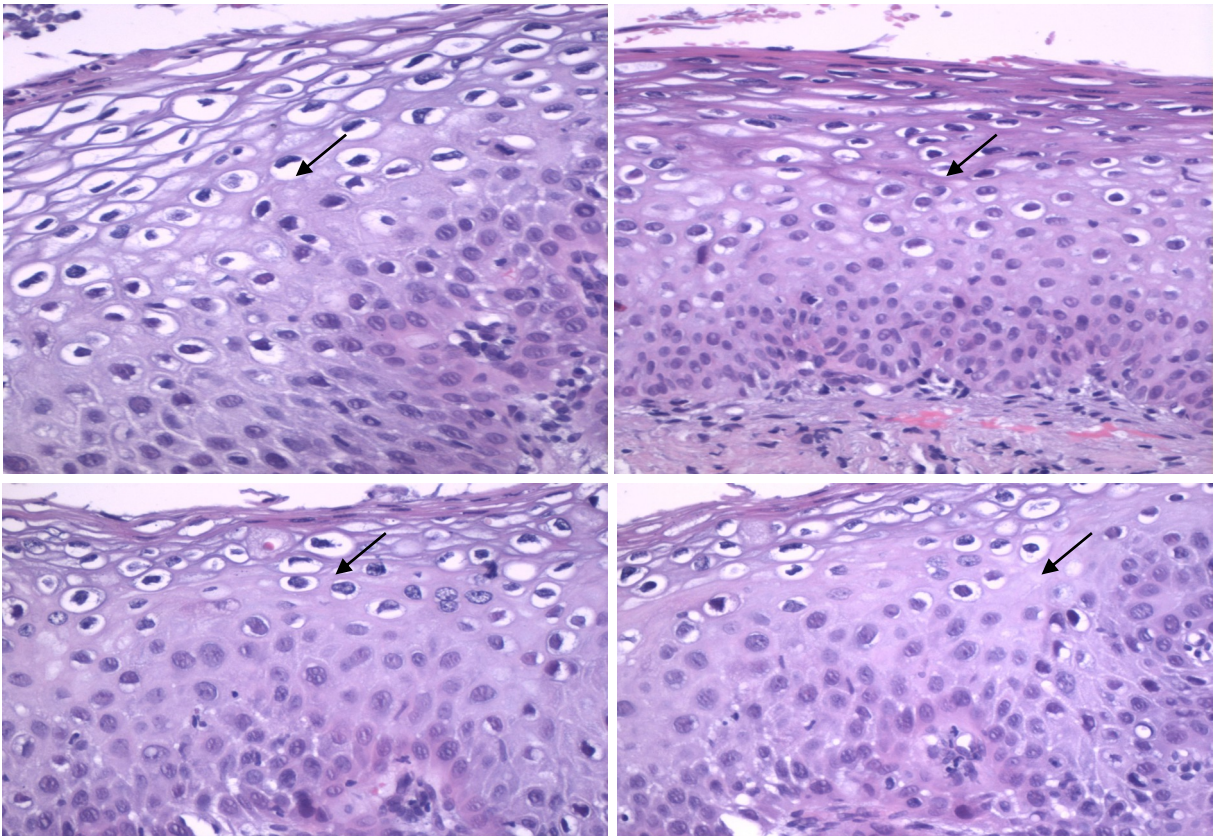


Fig. 53, 54, 55, 56. Presencia de coilocitos (flechas) (núcleos hipercromáticos, irregulares generalmente alargados). Citoplasmas con vacuolización perinuclear en el CIN I. HE x-100

Resultados

En los frotis citológicos se evidencian células grandes en las que la relación núcleo citoplasma está aumentada con respecto a la normalidad (Fig. 57), debido fundamentalmente al incremento del tamaño del núcleo, con hiper cromatismo nuclear, cromatina de disposición granular (Fig. 58, 59), uniforme o condensada y opaca (Fig. 57). Por regla general las células muestran citoplasma bien definido. Hay variabilidad en morfología y número de los núcleos, pudiendo existir multinucleación. Los nucleolos apenas

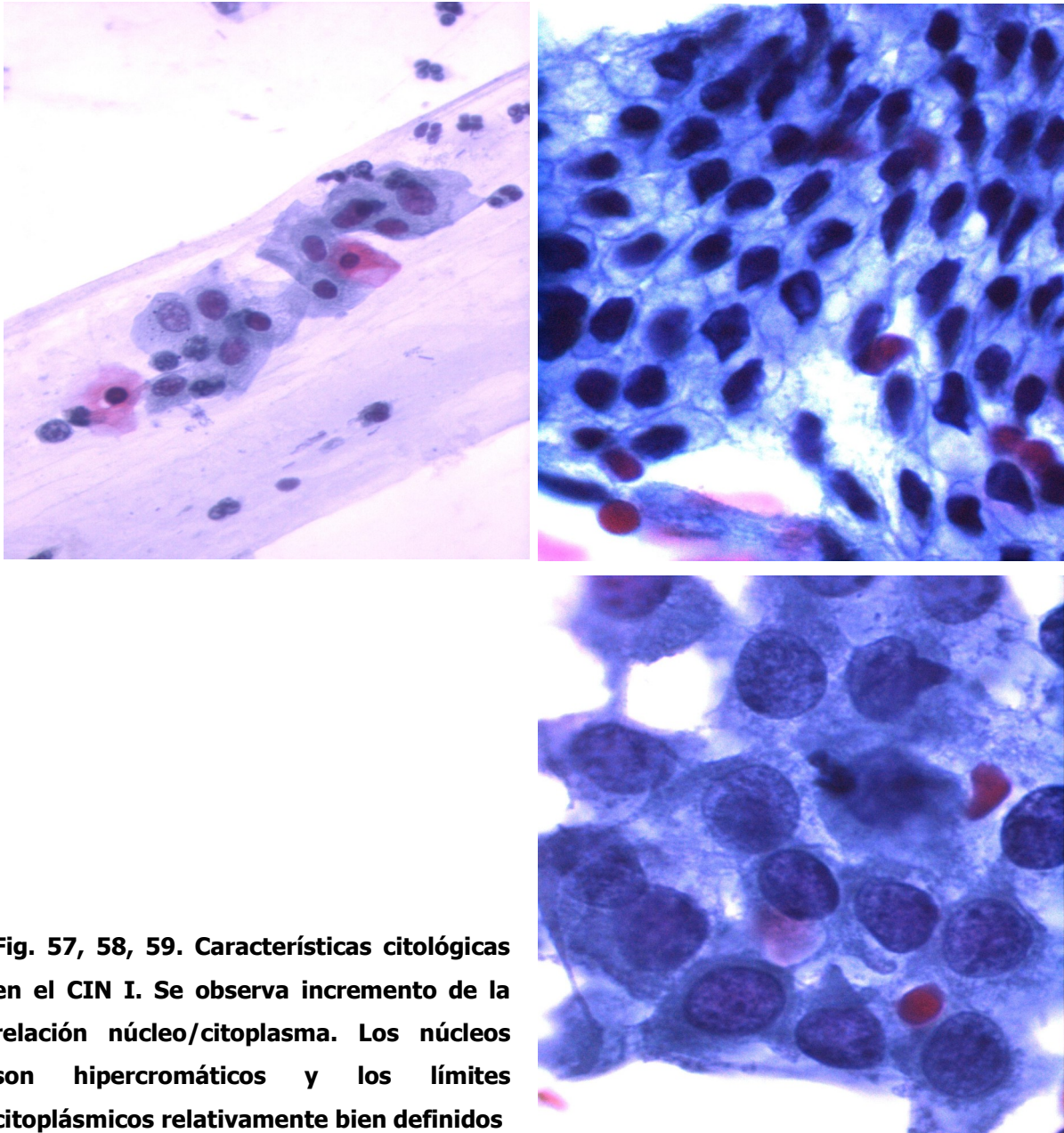


Fig. 57, 58, 59. Características citológicas en el CIN I. Se observa incremento de la relación núcleo/citoplasma. Los núcleos son hiper cromáticos y los límites citoplásmicos relativamente bien definidos

son evidentes. En ocasiones se observan fenómenos de coilocitosis, con presencia de halos citoplásmicos claros perinucleares, rodeados de un citoplasma más teñido (Fig. 60). El citoplasma puede ser basofílico (Fig. A, B, C, D) y los núcleos hiper cromáticos, con uni o binucleación (A, B, C, D) e incurvaciones. Cuando el citoplasma es eosinófilo indica que la

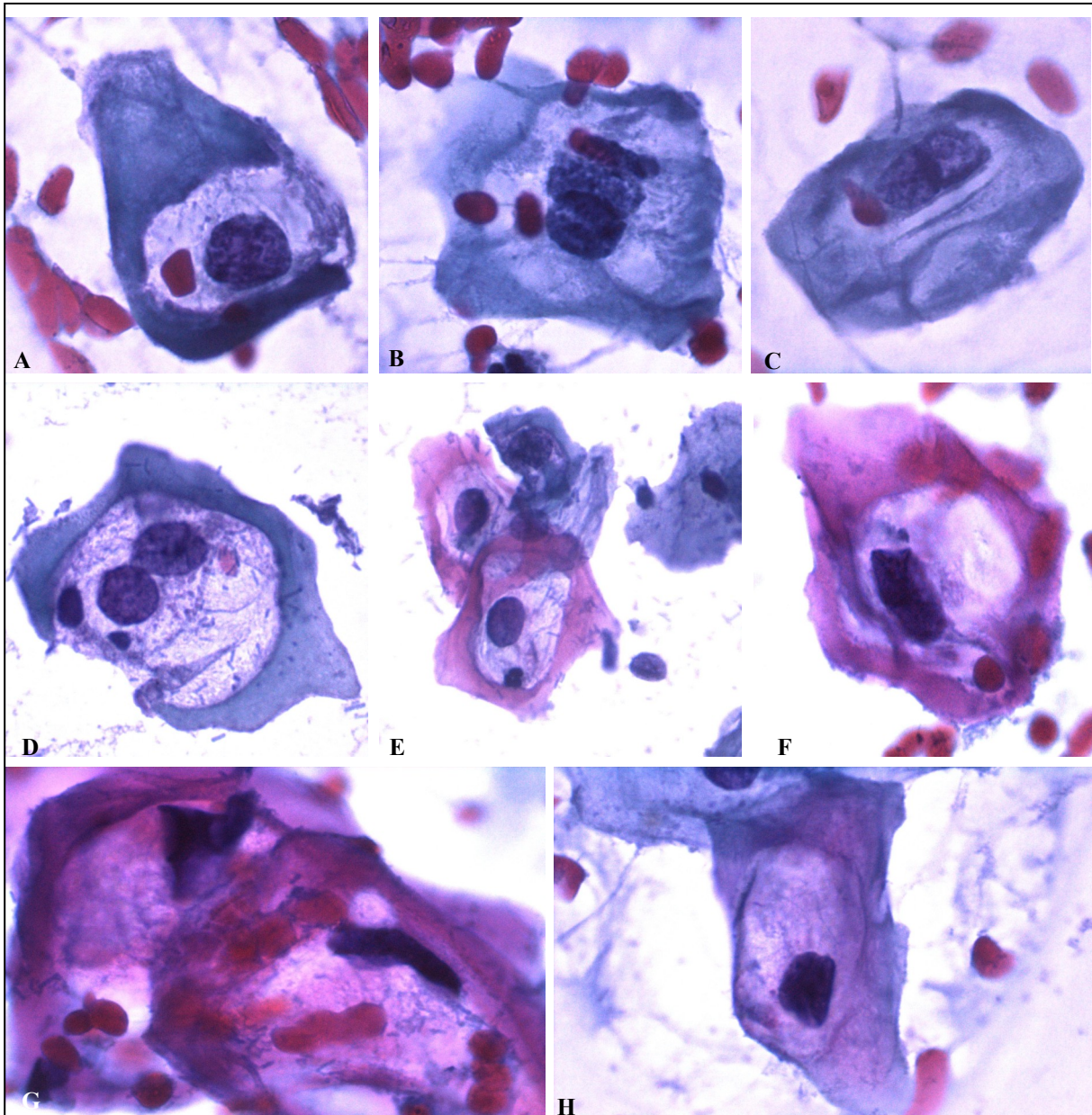


Fig. 60. Presencia de coilocitos en frotis citológicos. Obsérvese característico halo citoplásmico perinuclear, rodeado de un citoplasma basofílico (Fig A, B, C, D), eosinofílico (Fig E, F, G) o anfofílico (Fig H). Los núcleos son cromáticos y, en algunas células (Fig B, C, y D) binucleados. Papanicolau x-600 (A, B, C, D, F, G y H) y x-300 (E).

Resultados

alteración coilocítica coexiste con anomalía queratinizante (Fig E, F y G). Puede haber también presencia de coilocitos con anofilia citoplásmica (Fig. H)

CIN II

Observamos 87 casos de CIN II y en ellos evidenciamos afectación de los 2/3 inferiores del epitelio, es decir, de las capas basales y medias (Fig. 61, 62). En general, se demuestra desorganización celular, así como moderadas irregularidades en el cromatismo, tamaño y morfología de los núcleos. Se ponen de manifiesto mitosis en los 2/3 inferiores del epitelio. El tercio superior del epitelio muestra maduración de sus elementos. En el CIN II, el aumento y la extensión de la expresión de Ki67 (índice proliferativo) se hacen patentes en estratos basales y medios. Las características en frotis citológicos las exponemos conjuntamente con el CIN III, como SIL de alto grado.

CIN III

Nuestro estudio comprende 277 casos de CIN III, distinguiendo células distribuidas de forma irregular, con afectación de todo el espesor del epitelio (Fig. 63, 64). Puede haber extensión a glándulas, y en algunos casos, hay transición brusca entre el epitelio no afecto y el displásico (Fig. 65). Es posible paraqueratosis en zonas superficiales con células atípicas (Fig. 66, 67). Los núcleos, irregulares, pueden ser muy estrechos y alargados, presentando cromatina densamente dispuesta. Las mitosis son frecuentes y localizadas a diferentes niveles del epitelio, observándose algunas anormales. Los citoplasmas muestran límites no definidos y disminución de su área con respecto al núcleo, el cual abarca la mayor parte de la célula. Puede haber queratinización en el tercio superior. En el CIN III hay expresión incrementada de Ki67 (índice proliferativo) en todos los estratos (Fig. 68, 69).

En los frotis citológicos afectados del SIL de alto grado se observan células en agregados (Fig. 70, 71, 72), en láminas (Fig. 73) o aisladas (Fig. 74 A), con tamaño variable (oscila desde células de aspecto basal hasta relativamente voluminosas, Fig. B), núcleos de distinto tamaño (Fig. C), morfología (Fig. D) e hiper cromáticos (Fig. E), aumento de la relación

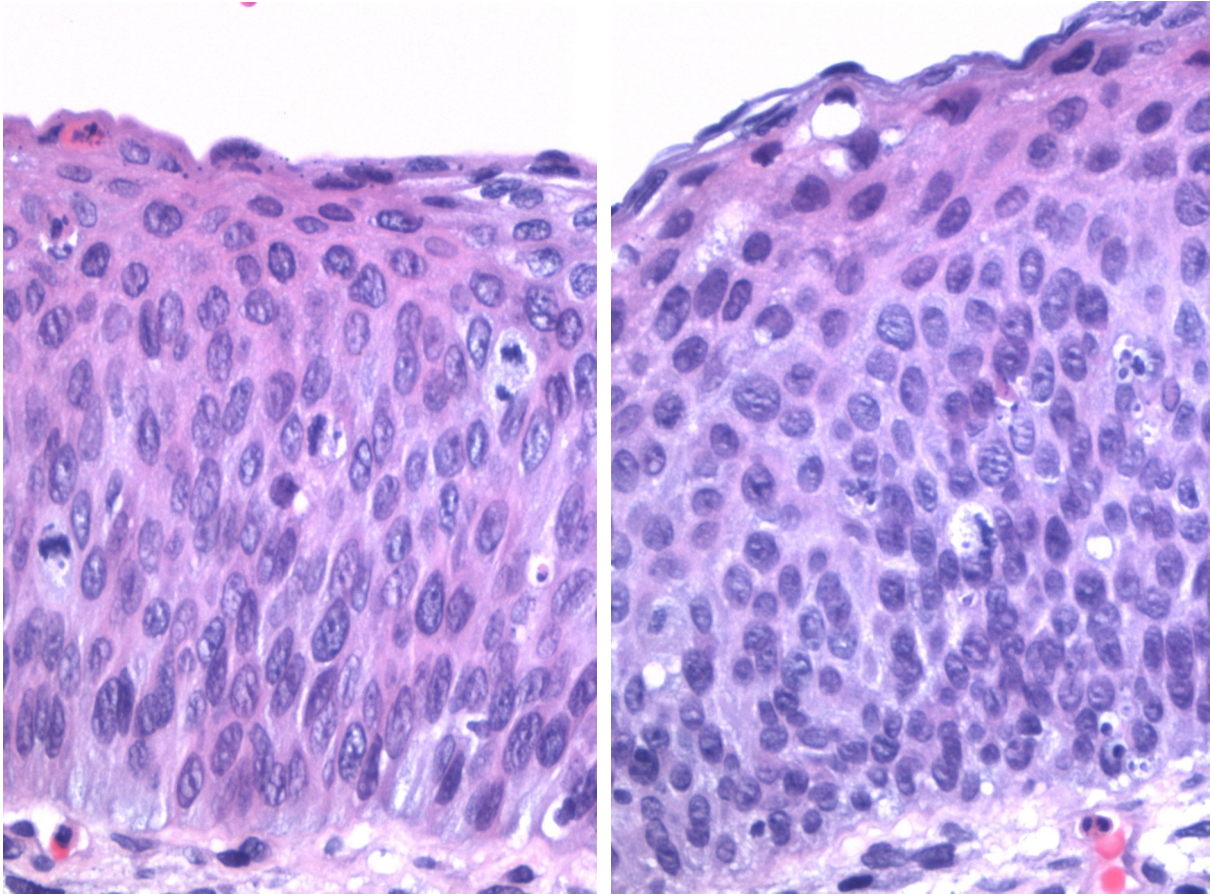


Fig. 61, 62. Se observa afectación de capas basales y medias en el CIN de alto grado (CIN II), con desorganización celular, irregularidades cromáticas y presencia de figuras de mitosis. HE x-90, 100.

núcleo/citoplasma (Fig. F), cromatina de disposición laxa e irregular, presencia de polilobulación, indentaciones o escotaduras (Fig. G). El citoplasma suele ser basofílico o claro, o bien adquiere aspecto queratinizado (Fig. H, I), dando origen a la forma queratinizante de alto grado. Ocasionalmente se distinguen mitosis (Fig. A)

Un hecho que hemos tenido en cuenta es la existencia de nucleolos y su tamaño; efectivamente, no suelen observarse nucleolos (véase citología en carcinoma epidermoide infiltrante), salvo cuando hay extensión a espacios glandulares (Fig. 75).

En la correlación con la terminología de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (CIN I) y de alto grado (CIN II y III) se puede concluir que cuando las células atípicas inmaduras

Resultados

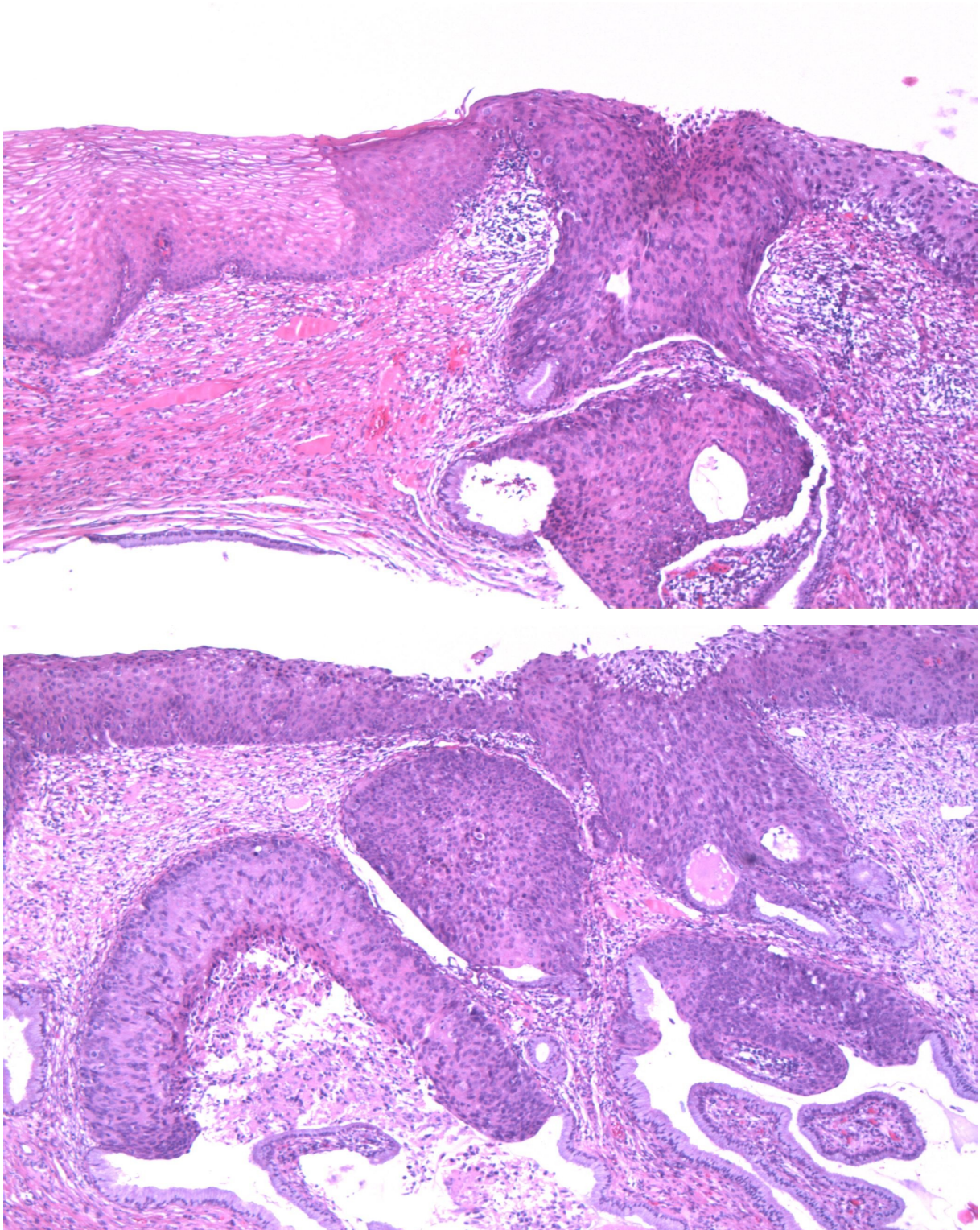


Fig. 63, 64. Se observa afectación de todo el espesor del epitelio en el CIN III, con extensión hacia estructuras glandulares. En la figura 63 se pone de manifiesto transición brusca entre el epitelio no afecto y el displásico. HE x-40.

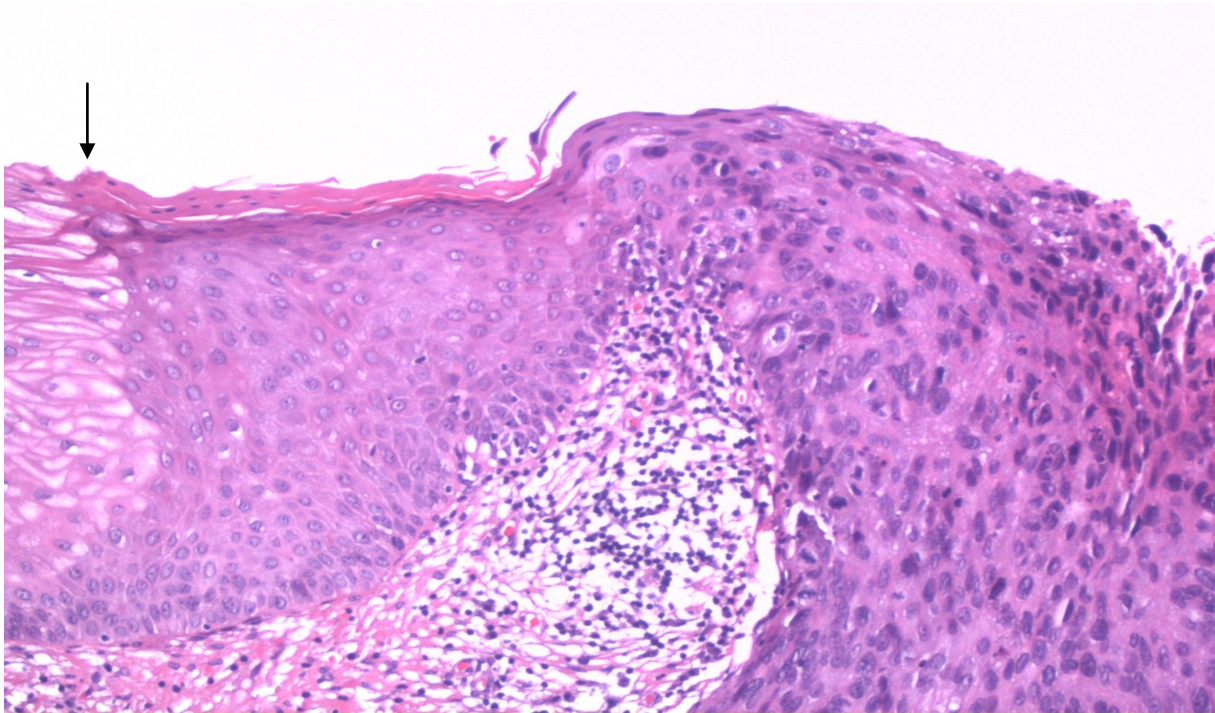


Fig. 65 en el que se observa detalle de la transición (flecha) entre epitelio afecto y de aspecto normal. HE x-60.

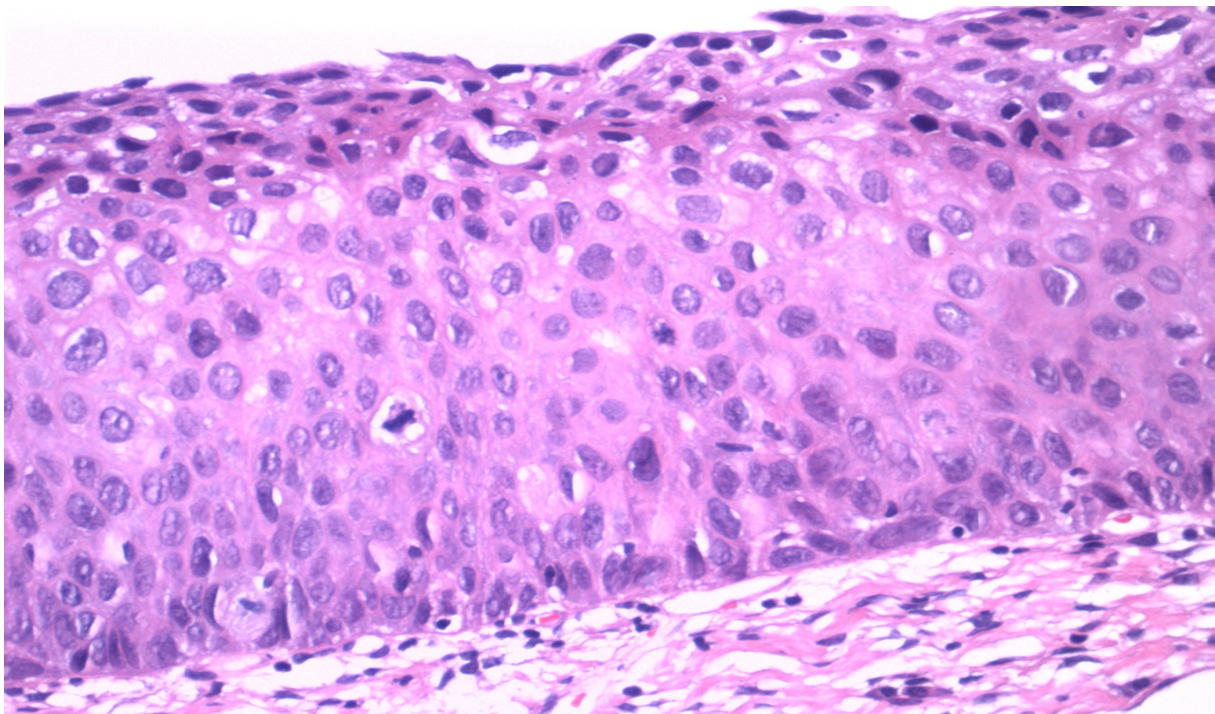


Fig. 66, CIN de alto grado (CIN III) con paraqueratosis superficial y con atipia. HE x-90

Resultados

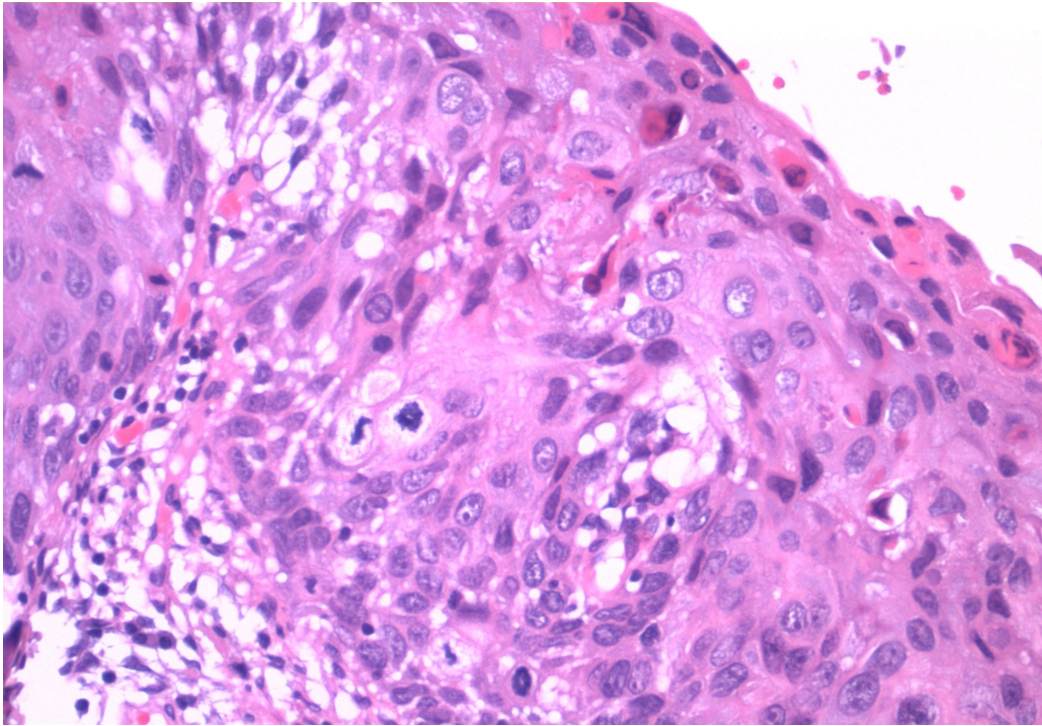


Fig. 67. CIN de alto grado (CIN III) con paraqueratosis superficial y con atipia. HE x-90

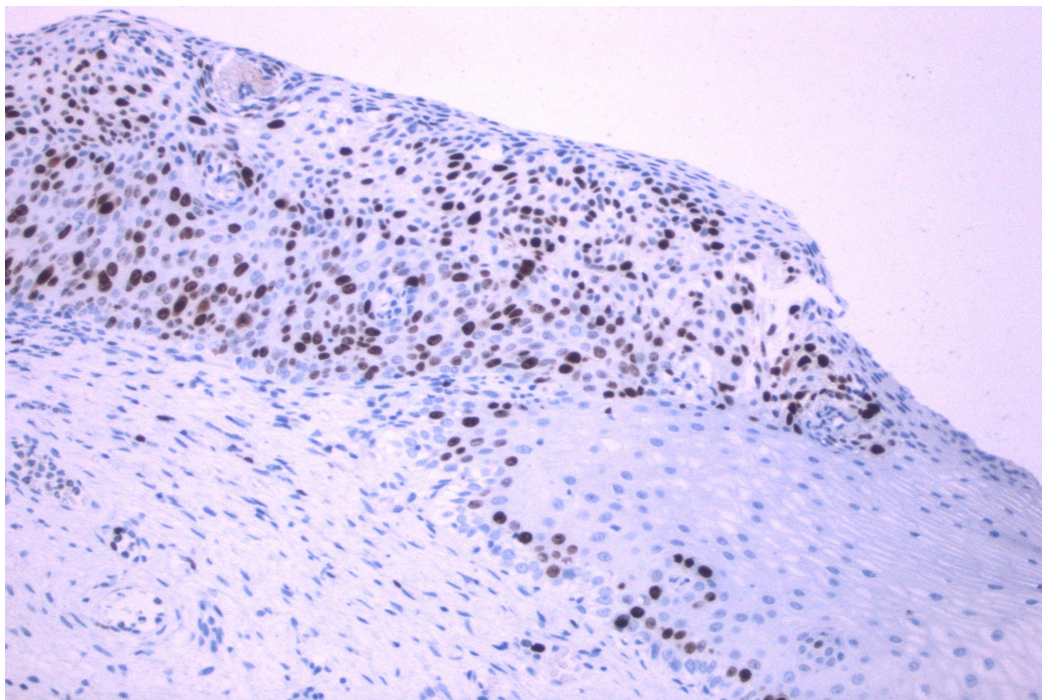


Fig. 68. Se pone de manifiesto la expresión de Ki67 (índice proliferativo) en el CIN III. Obsérvese como se extiende a todos los niveles del epitelio. Ki 67 x-60 y 90.

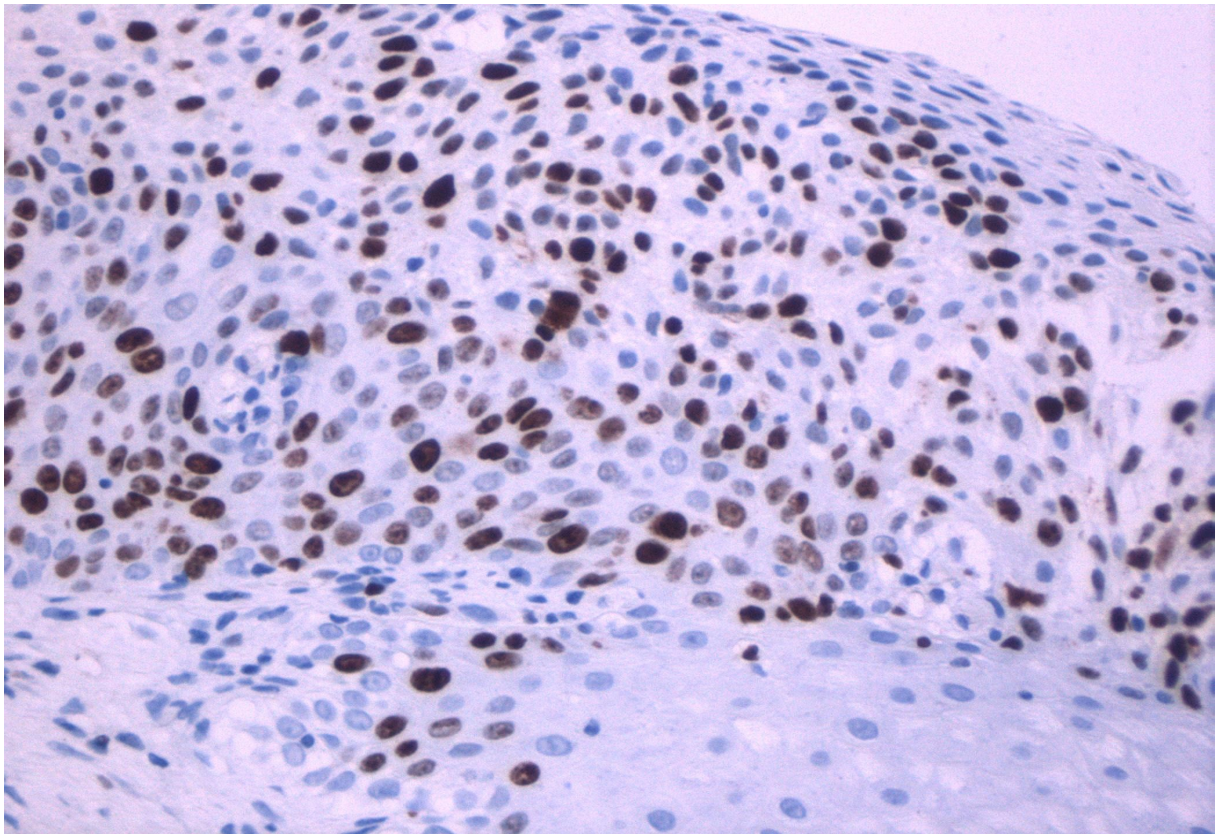


Fig. 69. Se pone de manifiesto a diferentes aumentos (compárese con Figura 68) la expresión de Ki67 (índice proliferativo) en el CIN III. Obsérvese como se extiende a todos los niveles del epitelio. Ki 67 x-60 y 90.

Resultados

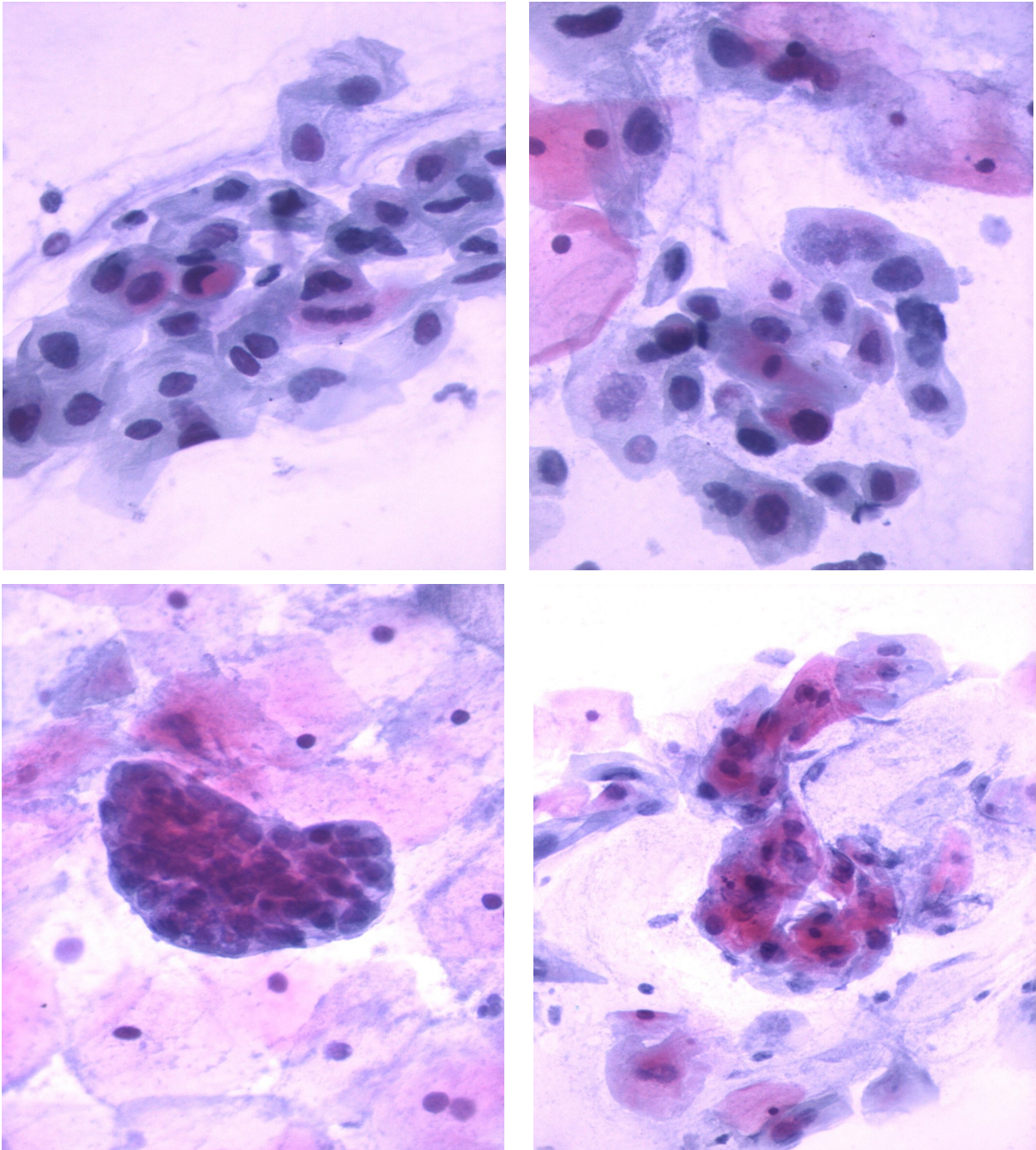


Fig. 70, 71, 72, 73. Frotis citológicos de SIL de alto grado. Obsérvese como la célula se disponen en agregados (fig. 70, 71, 72) o en láminas (fig. 73)

se encuentran en el tercio inferior del epitelio se trata de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, mientras que si se afectan 2/3 o más del epitelio corresponde a lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

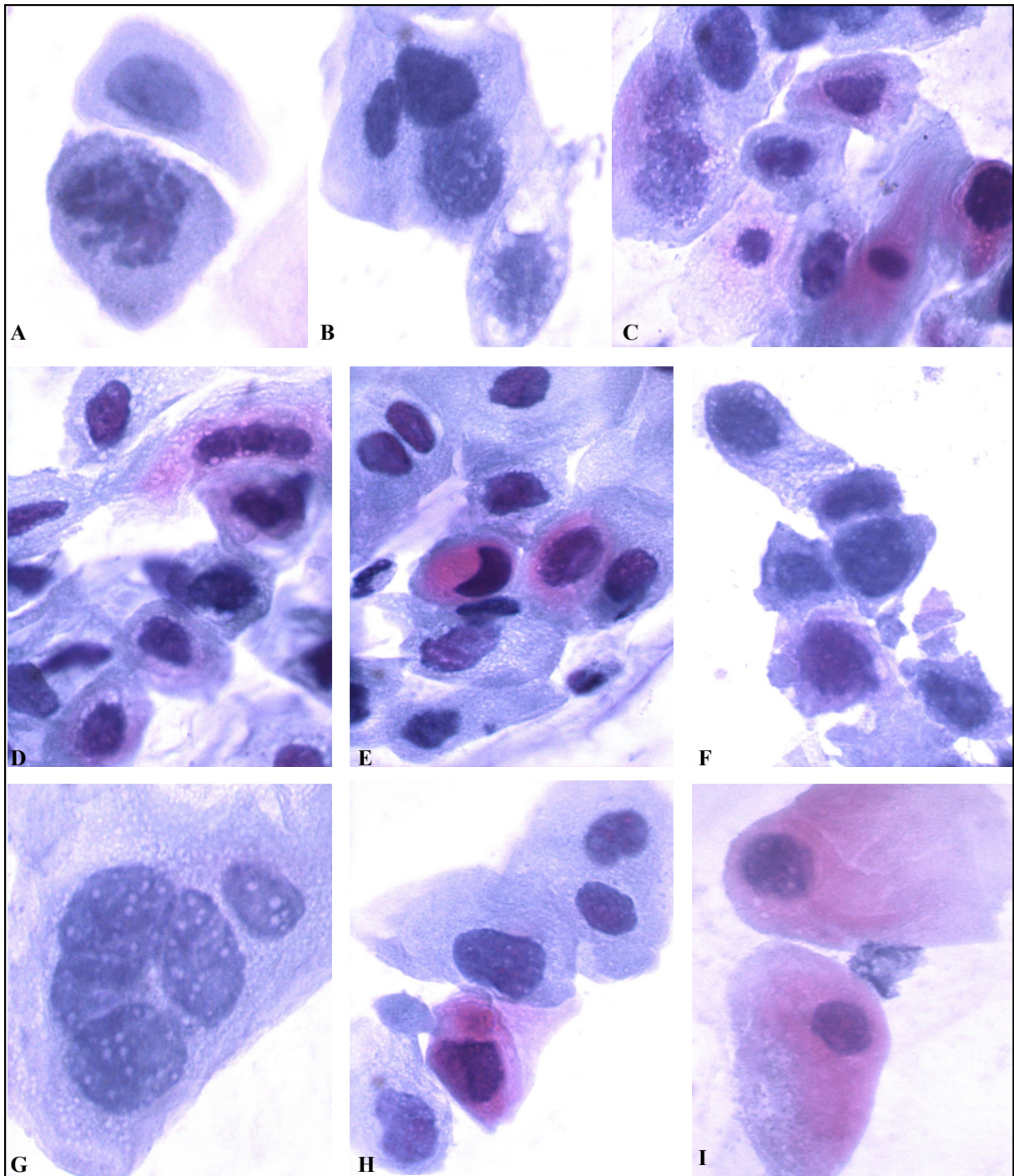


Fig. 74. Frotis citológicos en SIL de alto grado. Presencia de células de disposición aislada, una de ellas en mitosis (A), células voluminosas con diferente cromatismo nuclear (B), núcleos de distinto tamaño (C), morfología (D) e hiper cromáticos (E). Hay aumento de la relación núcleo/citoplasma, con indentaciones, escotaduras y polilobulación (F, G, H, I)

Resultados

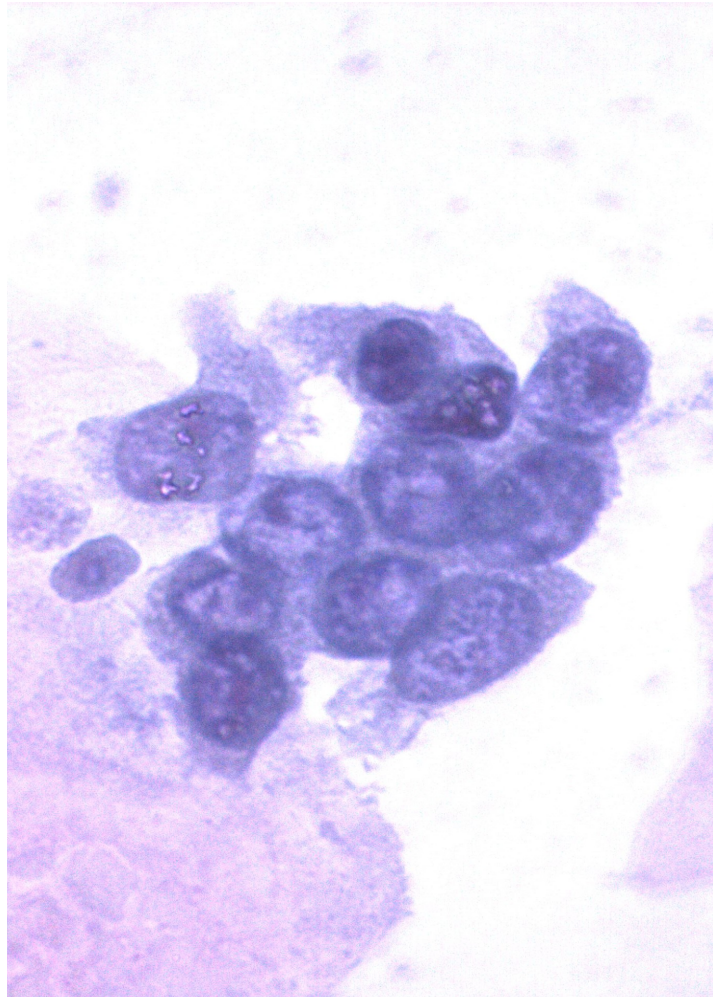


Fig. 75. Aunque no suelen observarse núcleos con nucleolos prominentes en el SIL, se ponen de manifiesto cuando hay extensión a espacios glandulares

3.6.2.3 Carcinoma "in situ".

En la clasificación de los carcinomas "in situ", hemos tenido en cuenta si corresponden a células pequeñas (tipo basal indiferenciado), o bien, a células grandes. Dentro de estas últimas consideramos a su vez, si eran queratinizantes (Fig. 76) (con abundantes puentes intercelulares, queratinización y núcleos presentando macronucleolos) o no queratinizantes (tipo parabasal, aunque puede haber alguna queratinización individual). En general, todas las capas del epitelio muestran cambios madurativos y el índice proliferativo (Ki 67) está incrementado en todas ellas.

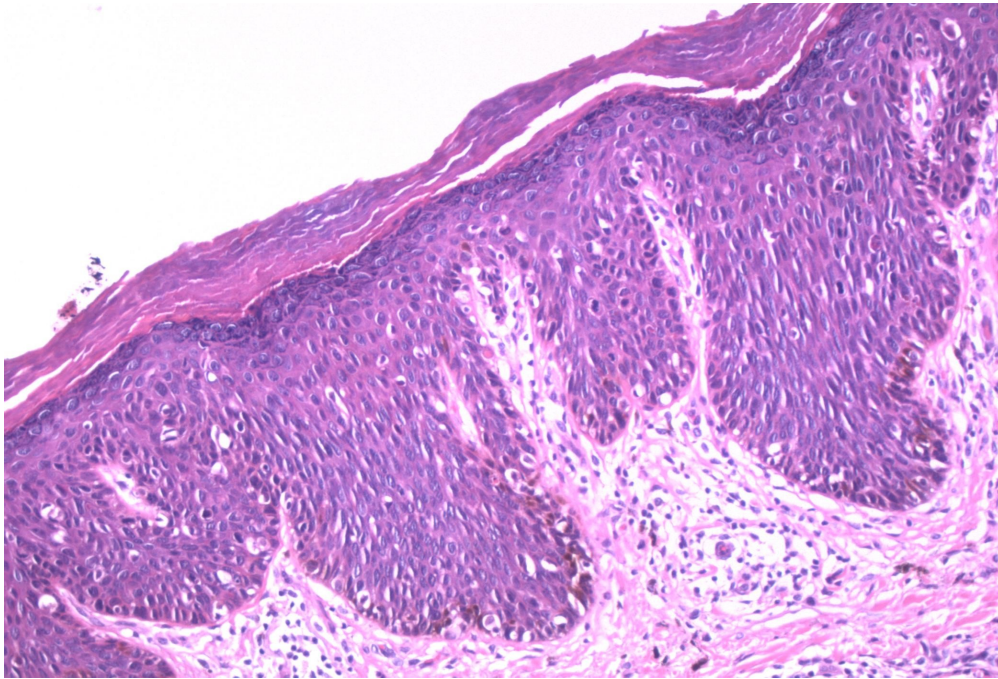


Fig. 76. Carcinoma "in situ" con queratinización. HE x-40

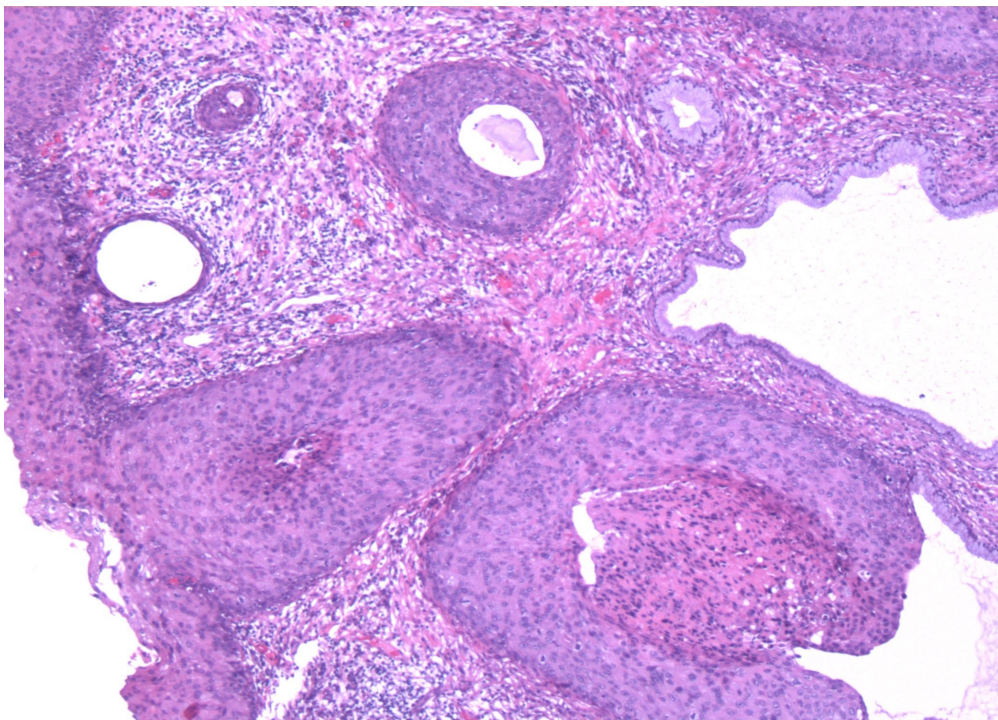


Fig. 77. Imagen demostrativa de extensión glandular en el carcinoma "in situ". HE x-40

Resultados

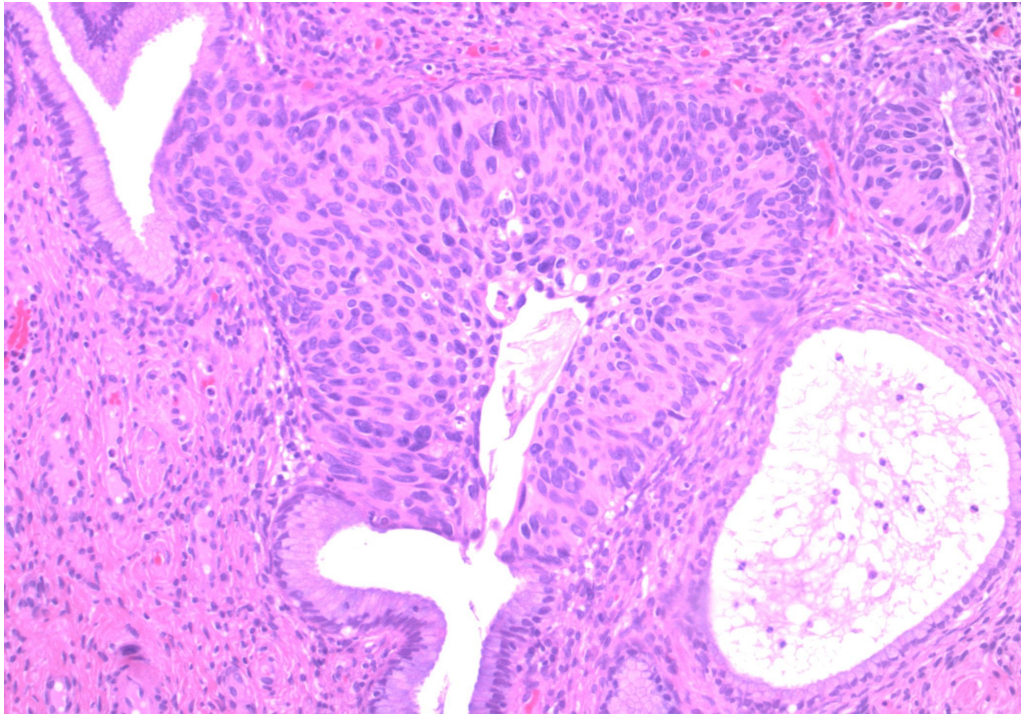
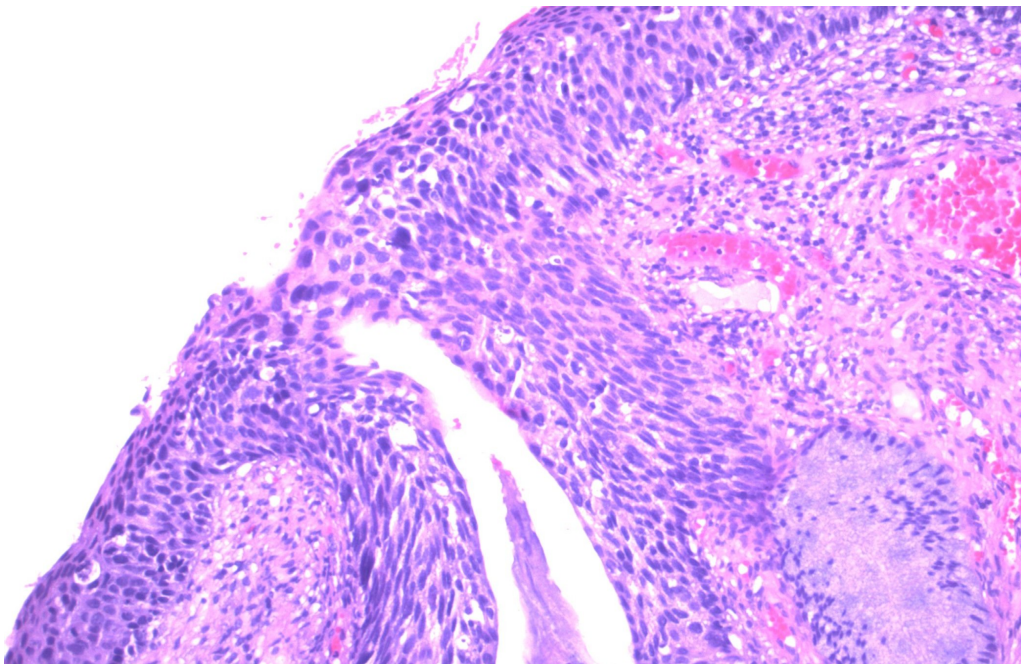


Fig. 78, 79. En la fig. 78 se evidencia componente celular atípico con persistencia en parte del monoestratificado cilíndrico glandular, mientras que en la fig. 79 todo el epitelio glandular ha desaparecido estando ocupada toda la superficie glandular por el atípico. HE x-90.



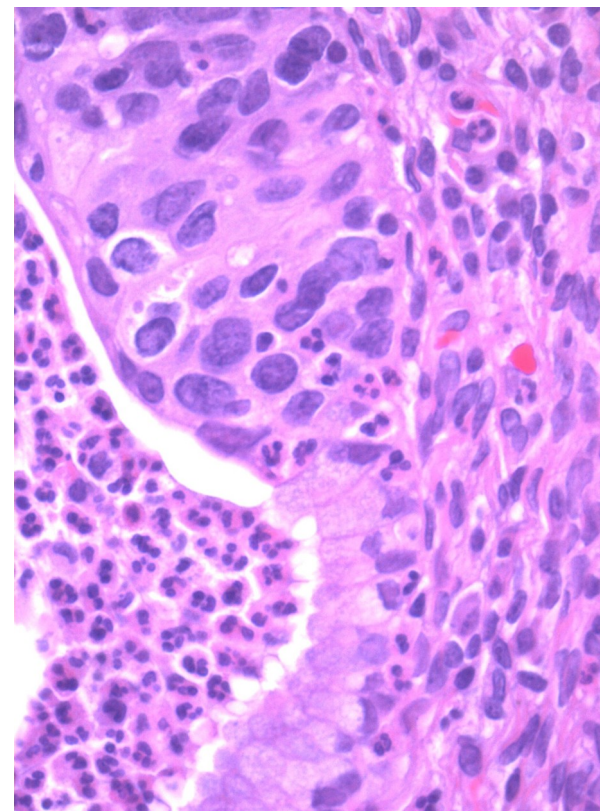
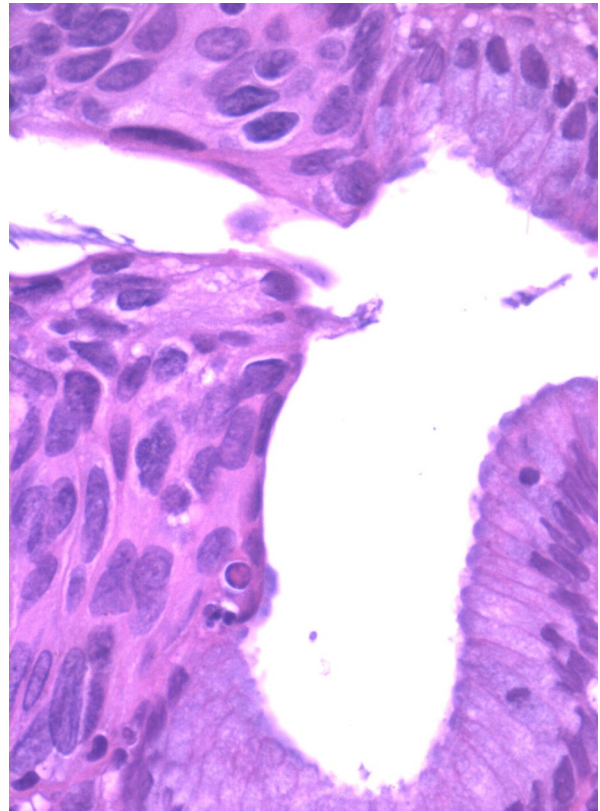
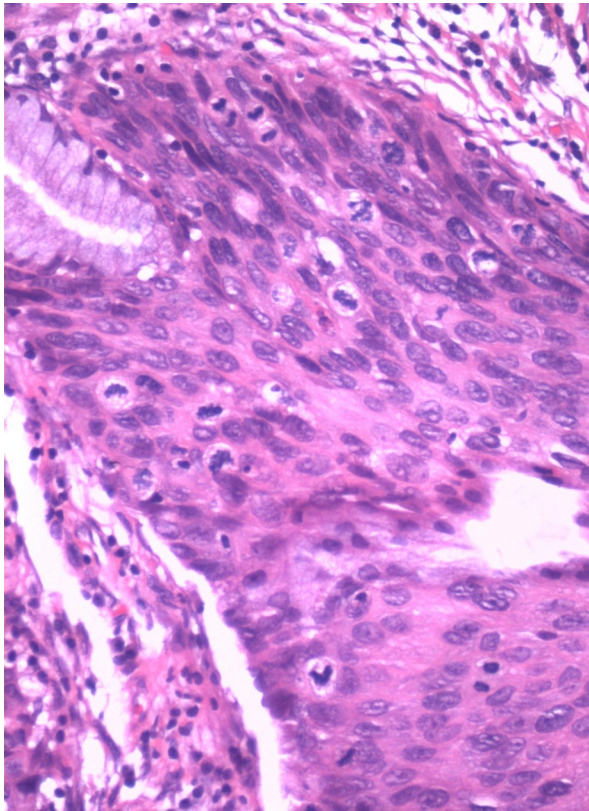


Fig. 80, 81, 82. El epitelio atípico puede disponerse subyacente al glandular conservado (Fig. 80) o bien hay transición brusca entre ambos (Fig 81, 82). HE x-100, 160, 160.

Resultados

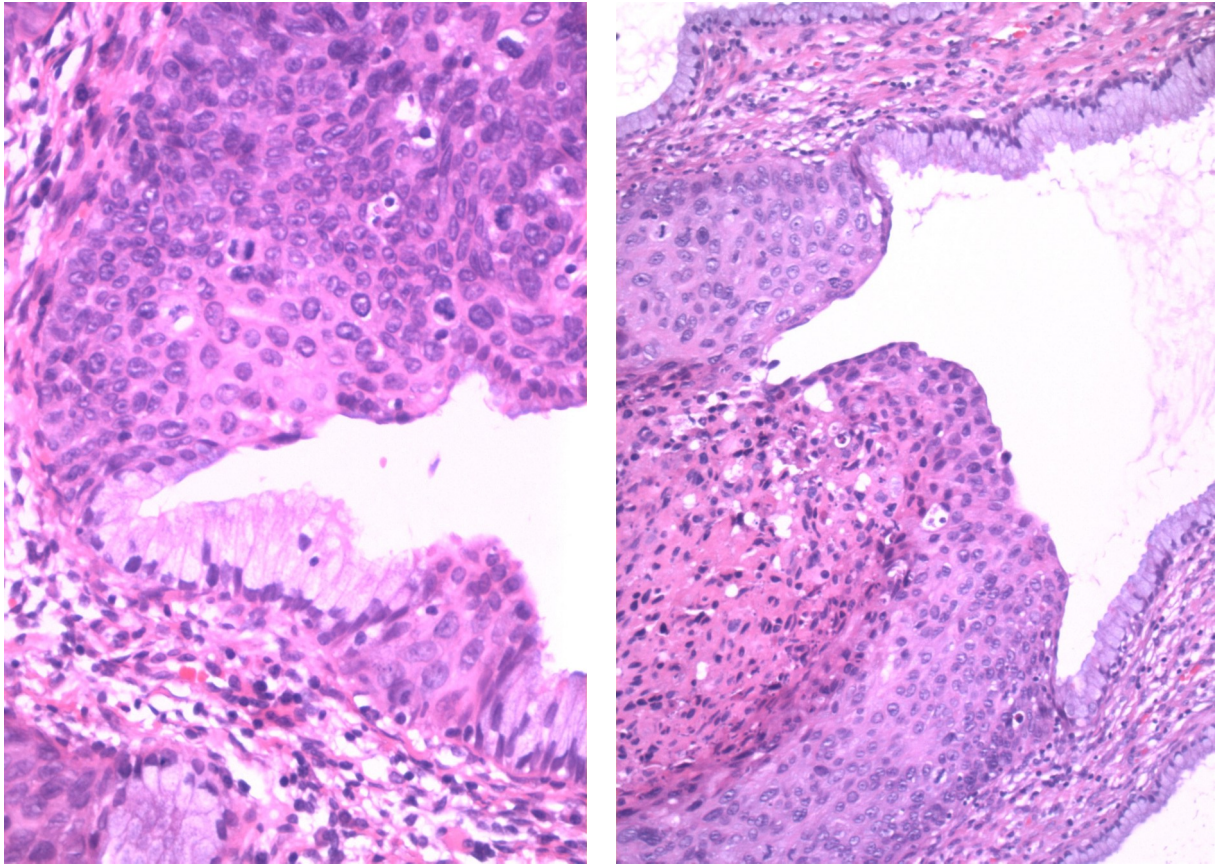
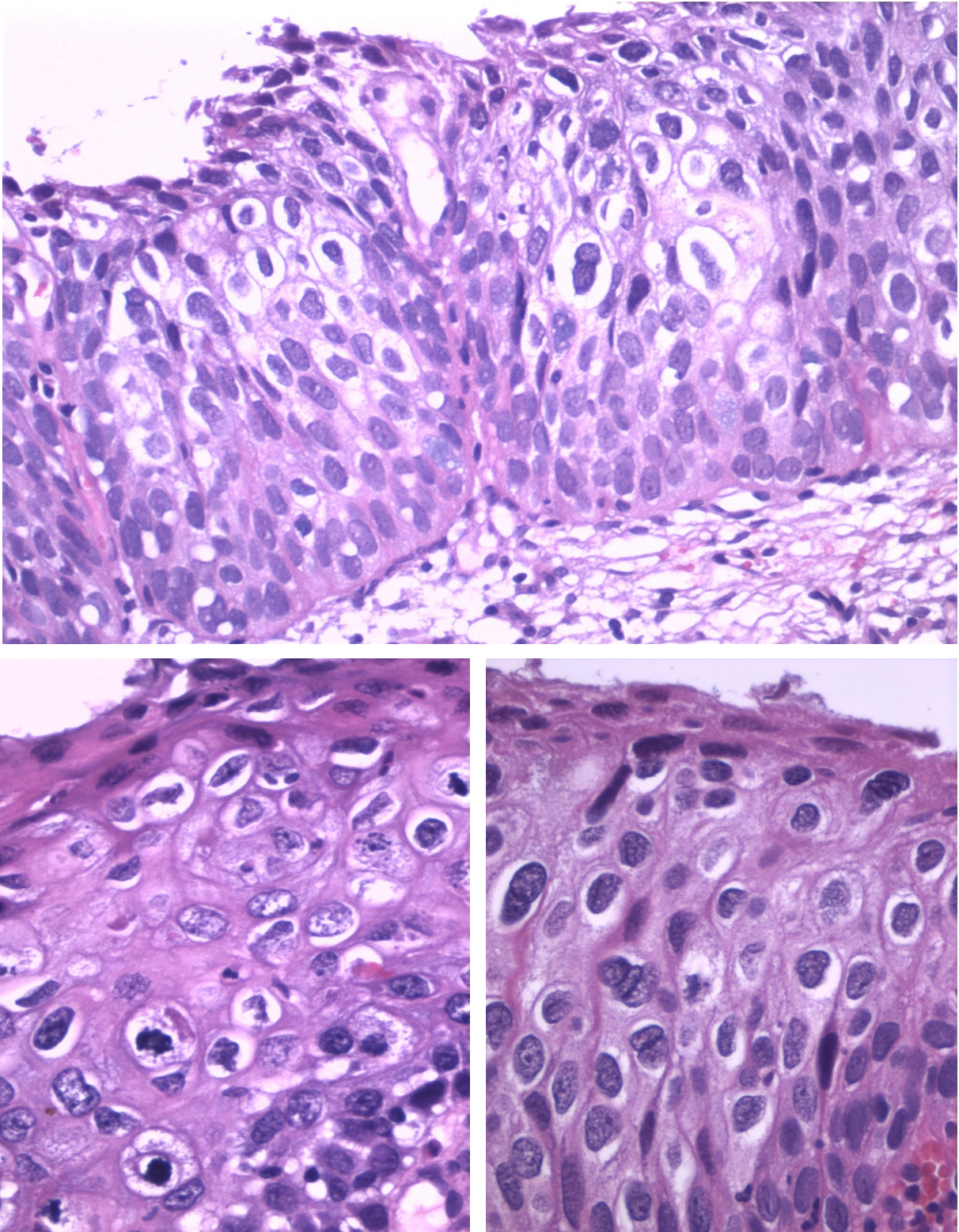


Fig. 83, 84. Fenómenos de paraqueratosis y queratinización en el epitelio neoplásico que se extiende a glándulas. HE x-70.

3.6.2.3.1 Extensión glandular y transición con epitelio no displásico.

En un 66% de los casos observamos metaplasia escamosa en las glándulas y extensión de los cambios displásicos a las mismas. Este último hecho existe también en algunos de los casos de CIN II y III (Fig. 77). En parte de las glándulas afectas pueden persistir (Fig. 78) o no las células mucosecretoras de tipo endocervical (Fig. 79). En ocasiones, dicho componente endocervical se dispone sobre el displásico (Fig. 80), mientras que en otras hay transición abrupta entre el componente displásico y el epitelio monoestratificado conservado (Fig. 81, 82). Con respecto al epitelio escamoso la transición entre el mismo y el displásico puede ser brusca (véase fig. 63, 64, 65) o bien, mostrando cambios displásicos de variable grado. El epitelio neoplásico invadiendo a las glándulas puede también presentar modificaciones paraqueratóticas de queratinización (Fig. 83, 84).



**Fig. 85, 86, 87. Características histológicas de cambios coilocíticos en CIN de alto grado.
HE x-60, 120, 120**

Resultados

3.6.2.3.2 Consideraciones de conjunto de la neoplasia intraepitelial

Displasia coilocítica. Como se ha expuesto previamente al exponer los características del CIN III (véase las imágenes correspondientes) la displasia coilocítica se pone de manifiesto por presencia de células agrandadas en estratos intermedios o superficiales y característica vacuolización citoplásmica perinuclear (halo claro perinuclear por alteración del citoesqueleto), siendo el resto del citoplasma denso y con bordes irregulares. A la misma se asocian marcados cambios en el cromatismo y morfología de los núcleos, los cuales aparecen alargados, con aspecto irregular y muy cromáticos, con cromatina condensada y marginada. A continuación presentamos características histológicas en CIN de más alto grado (fig. 85, 86, 87). Los cambios víricos se identifican por presencia de bi o multinucleación.

Índice proliferativo en las neoplasias intraepiteliales.

Entre los marcadores inmunohistoquímicos de mayor interés está el Ki 67, que como hemos expuesto, indica proliferación celular, de tal manera que en condiciones de normalidad está restringida su expresión a la capa basal del epitelio, mientras que se demuestra expansión en los casos de CIN. Así mismo, las modificaciones en la cantidad y la localización, extensión y distribución de células con expresión de Ki67 están claramente relacionadas con el tipo de displasia. De esta manera, en el CIN I se observa, fundamentalmente un incremento en estratos basales y parabasales (Fig. 88). En el CIN II, el aumento y la extensión se hacen patentes en estratos basales y medios (Fig. 89), mientras que en el CIN III se observa expresión incrementada en todos los estratos (Fig. 90, 91).

Células de Langerhans.

En los procesos displásicos, hemos observado un número de células de Langerhans discretamente incrementado. Las células de Langerhans aparecen en todos los estratos afectados por el componente displásico, de tal manera que en los casos de CIN III se extienden a todo el espesor del epitelio (Fig. 92, 93, 94). Su proporción varía de unas zonas

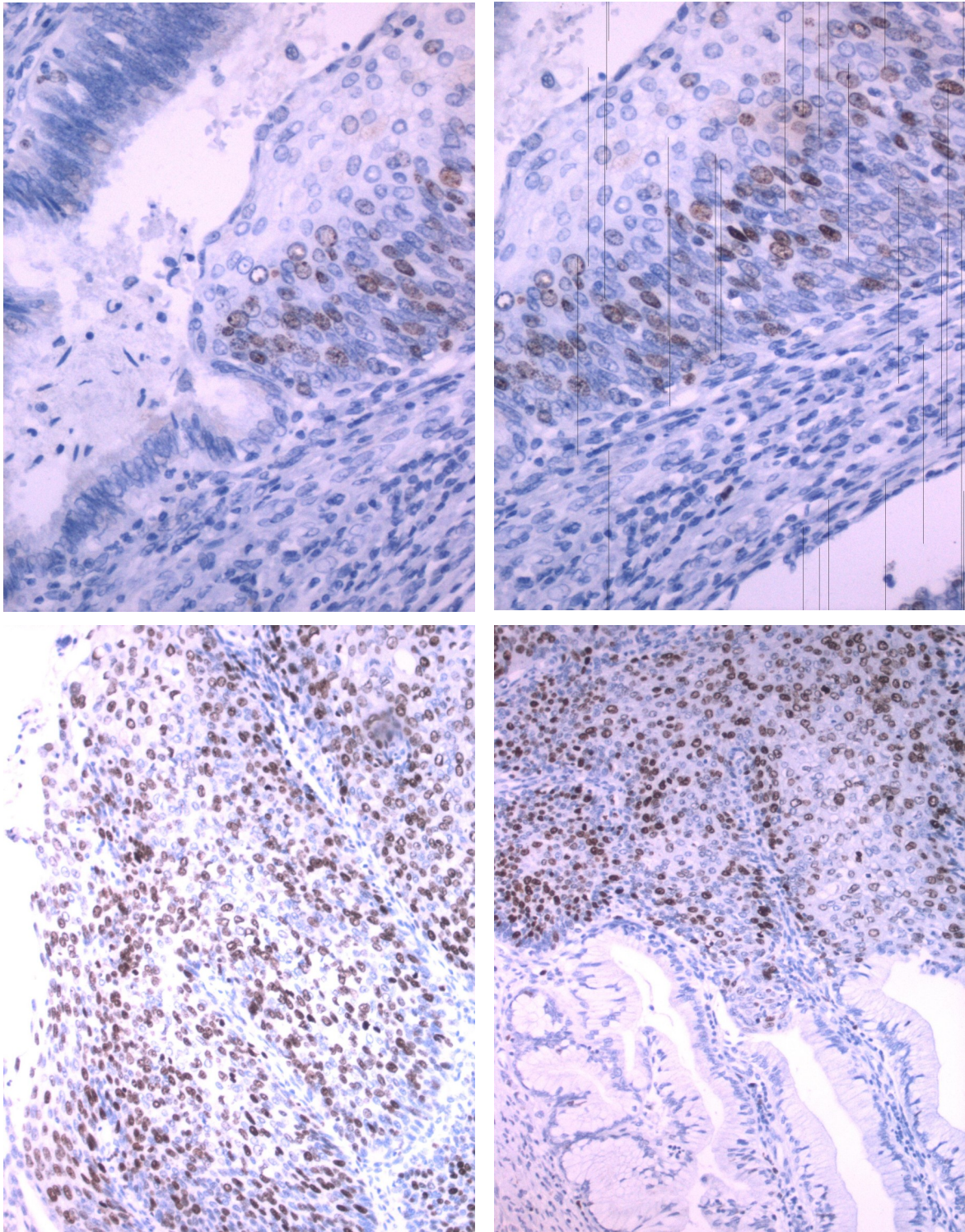


Fig. 88, 89, 90, 91. La expresión de Ki67 varía según grado de afectación del epitelio observándose expresión en estratos basales y parabasales (fig. 88) con extensión a estratos medios (en CIN II, fig. 89) y a todos los estratos (fig. 90, 91)

Resultados

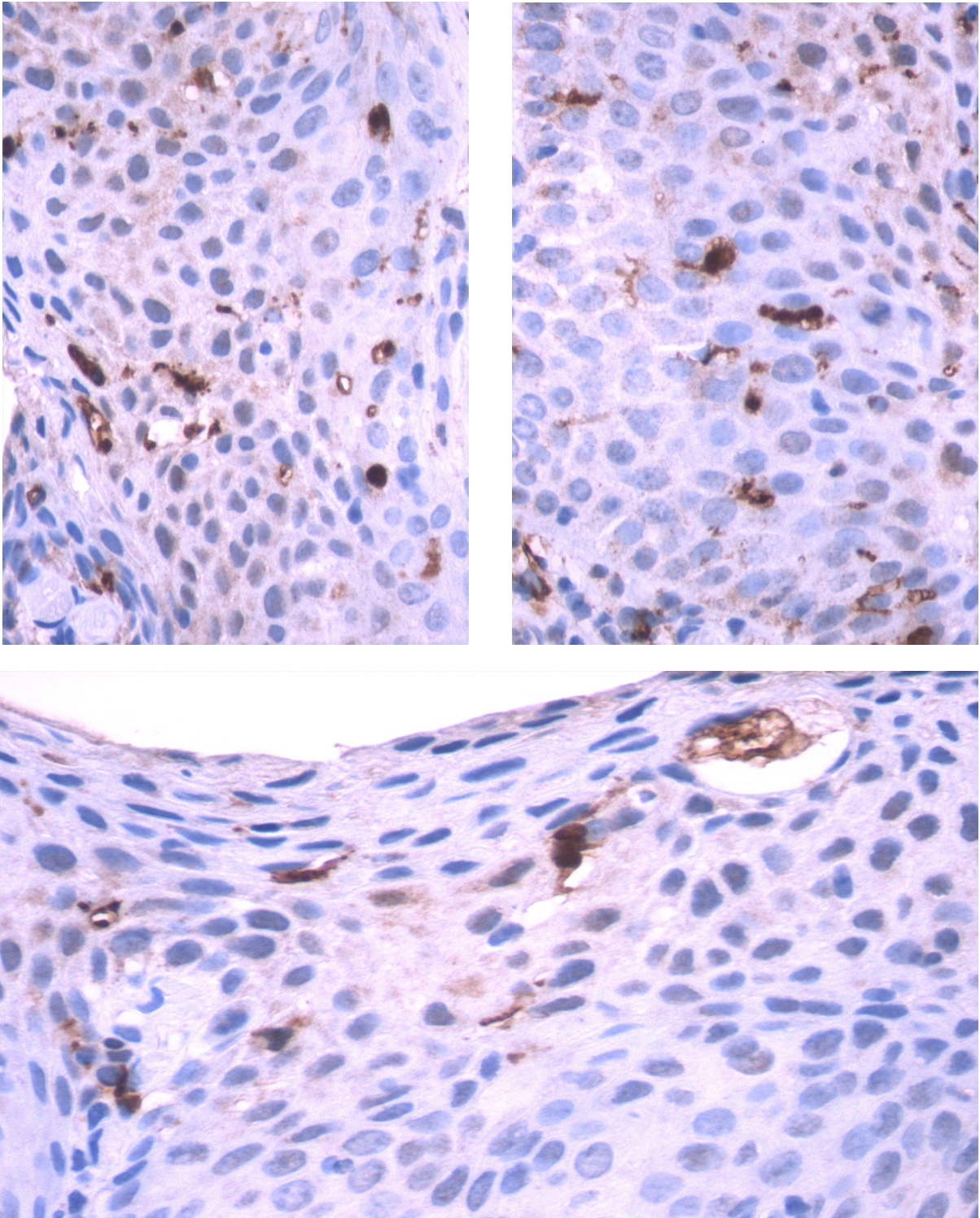


Fig. 92, 93, 94. Presencia de células de Langerhans en el espesor del epitelio displásico. Proteína S100, X-90

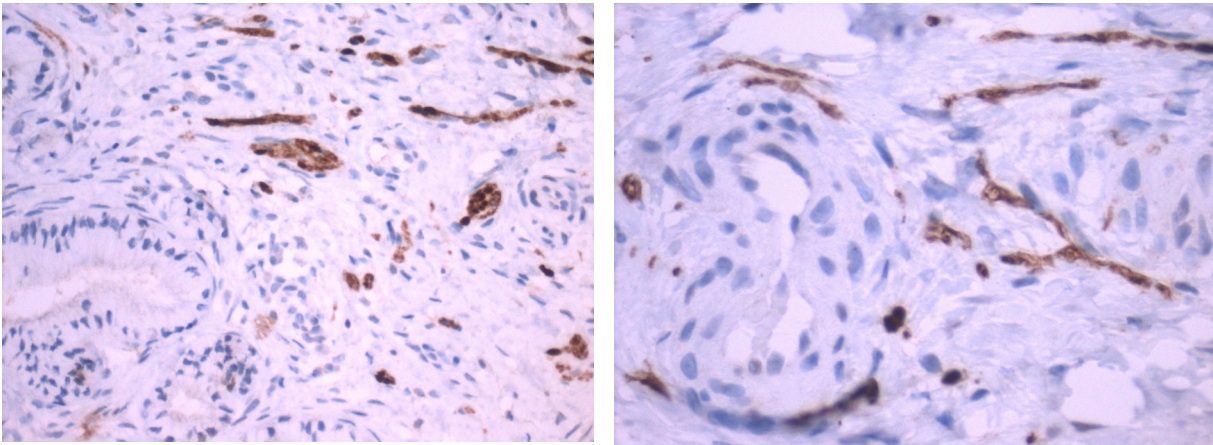


Fig. 95, 96. Incremento de células dendríticas, proteína S100 positivas, en el corion de cérvix uterino con displasia. X-100

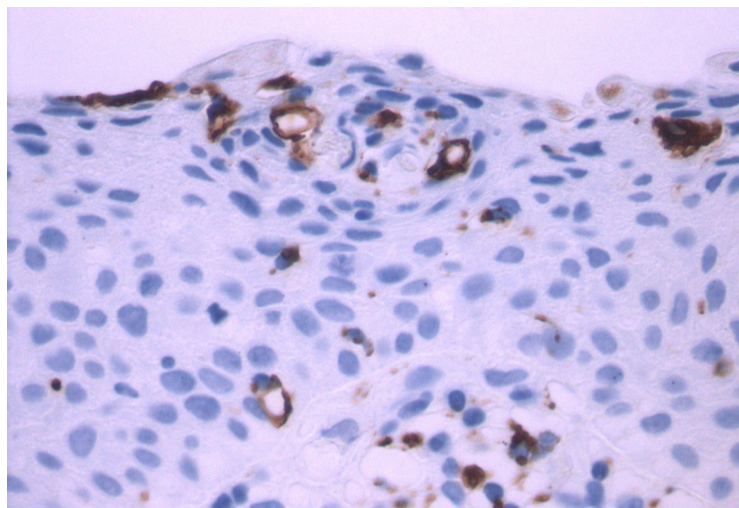
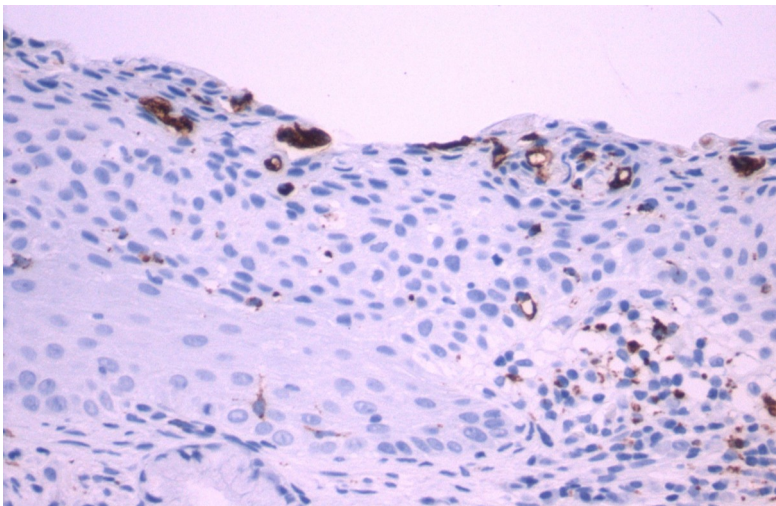


Fig. 97, 98. Presencia de macrófagos expresando CD 68 intercalados entre el epitelio displásico. X-60 y 90

Resultados

a otras (véase tabla adjunta, XXVII), aunque, en general, como se ha expuesto previamente son más numerosas en las zonas displásicas que en las no afectadas. En el estroma hay también incremento de células dendríticas S100 positivas (Fig. 95, 96).

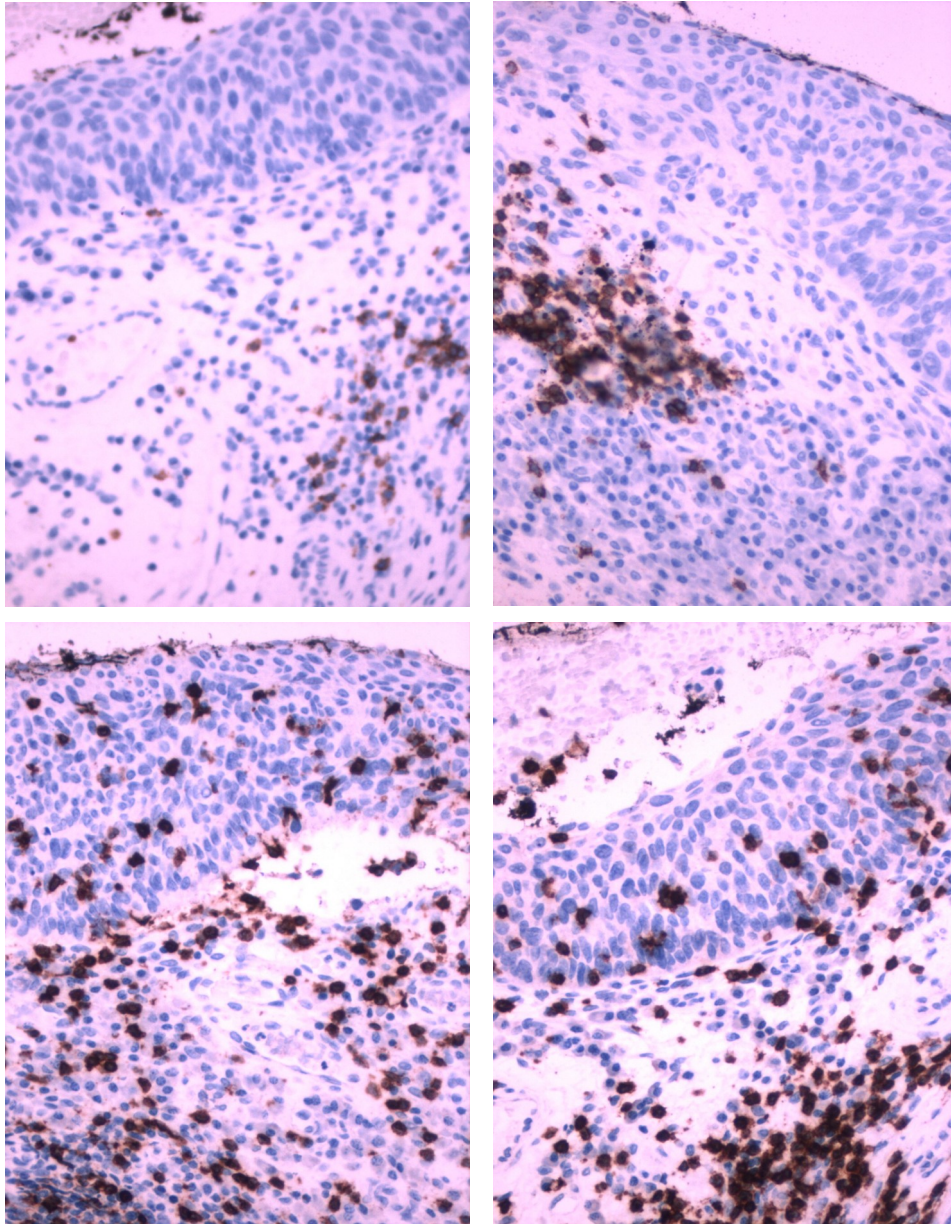


Fig. 99, 100, 101, 102. En el infiltrado inflamatorio existente en el corion subyacente a carcinoma "in situ" se observa componente linfocitario con población B CD20 (Fig. 99, 100) y CD3 (Fig. 101, 102). Obsérvese como la población B está restringida al conectivo, mientras que la T aparece tanto en el corion como entre el componente epitelial. X- 80.

Marta I. Correa Rancel

Células	Epitelio normal	CIN bajo grado	CIN alto grado	Carcinoma infiltrante Supervivencia	Carcinoma infiltrante Mortalidad	
Inflamación	+	++	+++	+++++/-	+++++/-	
C. Langerhans	+	++/-	++	+++/-	++++	
Macrófagos	+	++/-	++	+++++/-	++++	
Linfocitos						
a) Intraepiteliales:						
- CD20	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	
- CD3: CD4	-	+/-	++	++	++	
CD8	-	+/-	++	+++	+++	
b) Intersticiales:						
- CD20	+/-	+/-	++	++	++	
- CD3: CD4	+/-	+/-	+++	++	++	
CD 8	+	+	++	++	++	
Mastocitos	++	++	+++/-	Intratumoral ++/- Peritumoral ++	+/- ++	
Neutrófilos	+/-	+	+	+++/-	+++/-	
Eosinófilos	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	
Vascularización	+/-	++/-	+++	+++	+++	
Ki 67	+/-	+	+++	+++	++++	
PCNA	+/-	+	+++	+++	++++	
Ciclina D1						
a) Nuclear	++	+++	+/-	+	+	
b) Citoplásmica	-	-/+	+	++	++	
Bcl2	+	+++	++	+	+/-	
En casos de positividad	P53	-	-	++	+++	++++
	c-erbB2	-	+/-	+++	++++	+++++

Tabla XXVII

Resultados

Macrófagos

Los macrófagos intraepiteliales, puestos de manifiesto mediante CD 68, se incrementa en las displasias, a la vez que se pone de manifiesto su distribución irregular en las capas afectadas por el proceso (Fig. 97), incrementándose en estos últimos con respecto al epitelio no afecto (Fig. 98).

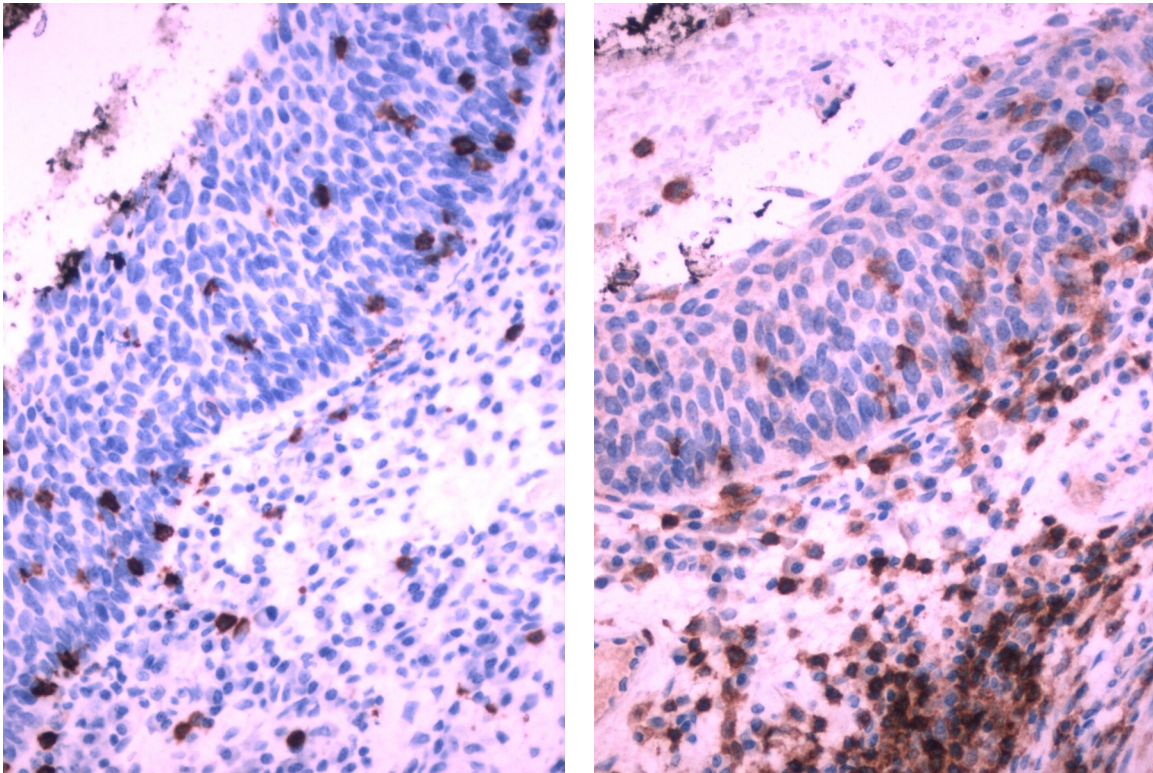


Fig. 103, 104. Obsérvese que la distribución de los linfocitos CD8 (fig. 103) y CD4 (fig. 104) afecta corion y epitelio, con predominio de los CD8 intraepiteliales (Fig. 103).

Linfocitos

Los linfocitos constituyen una parte importante del infiltrado inflamatorio en los casos de displasia/ carcinoma "in situ", demostrándose presencia de linfocitos B (CD 20 positivos) y T (CD 3 positivos). Llama la atención el hecho de que los linfocitos B quedan restringidos al conectivo subyacente al epitelio neoplásico y sin extenderse entre este último, mientras que los linfocitos T infiltran también el epitelio, en un número relativamente importante. (Fig.

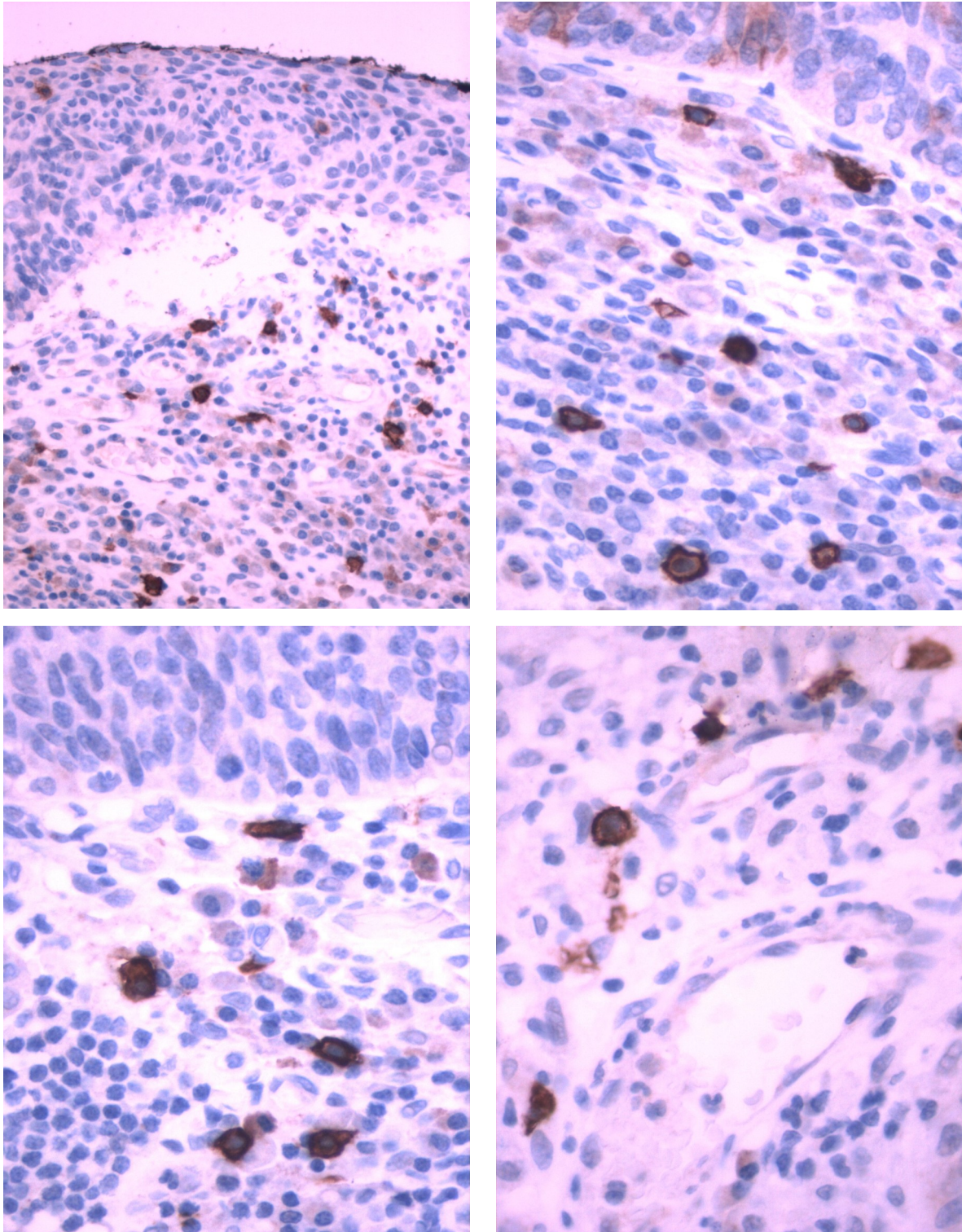


Fig. 105, 106, 107, 108. Obsérvese la presencia de mastocitos CD117 positivos, en número relativamente elevado, en el corion subyacente a displasia grave/ carcinoma "in situ". En la figura 108 se observa su tendencia a disposición perivascular. X- 60, 80, 120,

Resultados

85, 86, 87, 88). En lo que respecta a los subtipos de linfocitos, ayudantes (CD 4) y citotóxicos (CD 8), se demuestra distribución en el corion y en el epitelio para ambos (Fig. 99, 100, 101, 102), predominando los CD8 en el epitelio (Fig. 103, 104).

Mastocitos

El número de mastocitos en los CIN de alto grado/ carcinoma "in situ" está incrementado. Por lo general, los mastocitos predominan en torno a los vasos sanguíneos y las glándulas.

Hemos observado variaciones numéricas según el procedimiento de detección de los mastocitos.

Con técnicas convencionales (azul de toluidina, Gienmsa) la cifra obtenida es menor que cuando se emplea CD117 (Fig. 105, 106, 107, 108). En las lesiones de alto grado la

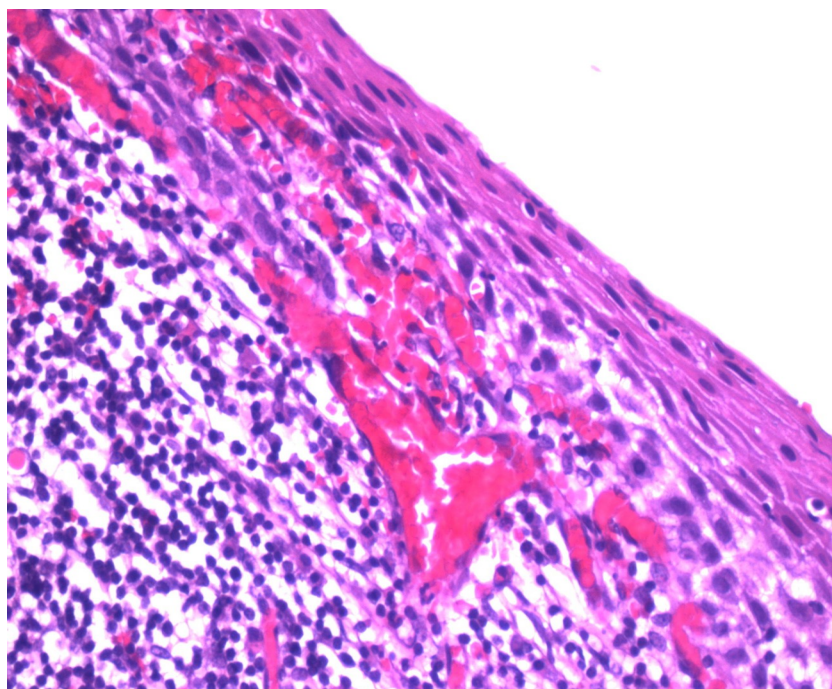
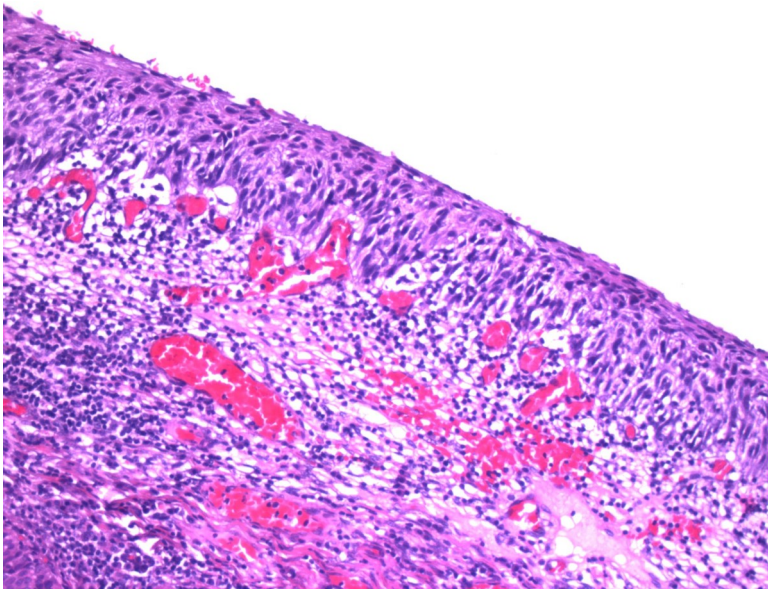


Fig. 109, 110. Marcado incrementado de la microvascularización subepitelial en displasia de alto grado. HE x60 y 80

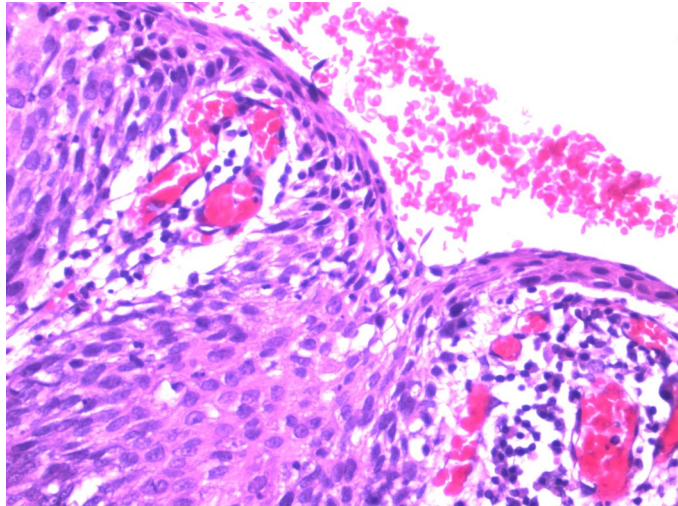


Fig. 111. Incremento de la microvascularización en el corion subepitelial y en el situado entre las zonas de extensión hacia cuellos glandulares. HE x80

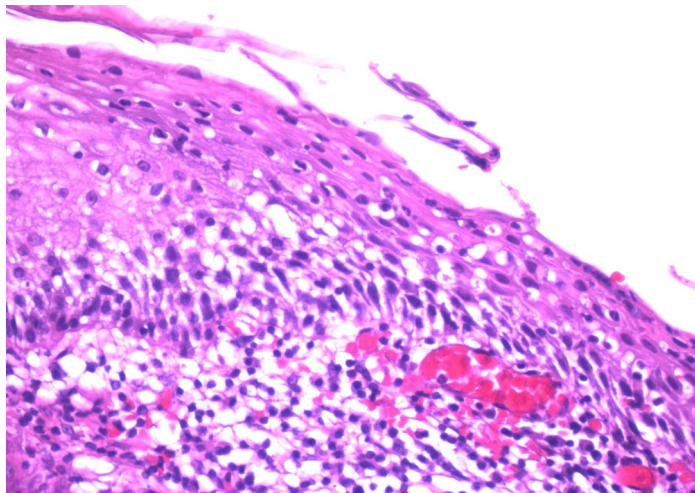
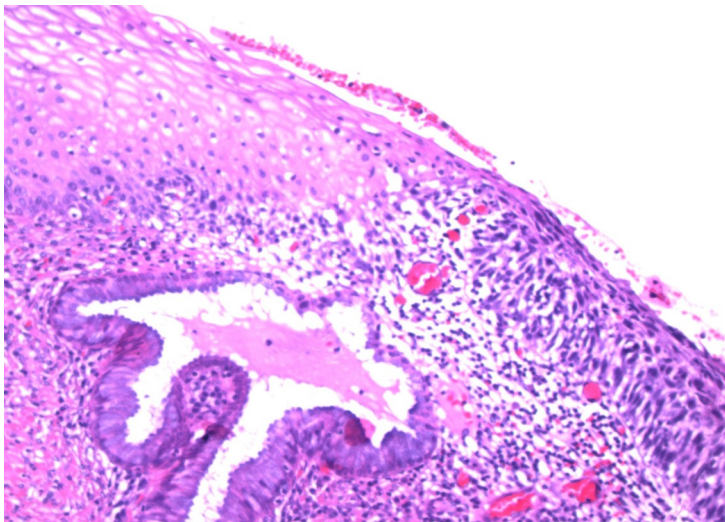


Fig. 112, 113. Obsérvese el incremento de la microvascularización en la zona subyacente al epitelio displásico al compararse con la zona subyacente al epitelio no afecto. HE x-60 y 80

Resultados

distribución alrededor de las glándulas y de los vasos subyacentes al epitelio se incrementa ligeramente.

Correlación entre número de macrófagos y mastocitos.

Se demuestra correlación numérica entre los mismos

Vascularización del estroma subyacente a neoplasia intraepitelial.

El estudio de la microvascularización en el estroma subyacente a neoplasia intraepitelial muestra un incremento manifiesto y significativo en los casos de CIN III y carcinoma "in situ". El simple examen morfológico demuestra una microvascularización muy desarrollada, la cual se hace muy manifiesta en algunos casos al presentar vasos congestivos fácilmente detectables (Fig. 109, 110). Dicho incremento se extiende también al corion interpuesto entre las zonas de extensión glandular de la displasia (Fig. 111). La observación morfológica en las zonas de transición, entre el epitelio normal y el afectado por CIN, confirma el incremento en este último respecto al epitelio no afecto (Fig. 112, 113). El estudio cuantitativo del número de vasos demuestra un incremento que llega a ser hasta 5 veces mayor.

Correlación entre el número de vasos linfáticos y de macrófagos.

Se demuestra correlación entre el número de vasos y macrófagos en los CIN de alto grado.

Correlación entre número de mastocitos y vasos sanguíneos.

Hay correlación directa entre el número de mastocitos y vasos sanguíneos en el CIN de alto grado y el carcinoma "in situ".

Otros procedimientos.

Otro procedimiento inmunohistoquímico es la prueba de hibridación "in situ" para ADN de HPV, siendo en los casos de positividad la respuesta más intensa en las capas epiteliales más superficiales (contienen mayor carga vírica), justamente donde se disponen los coilocitos.

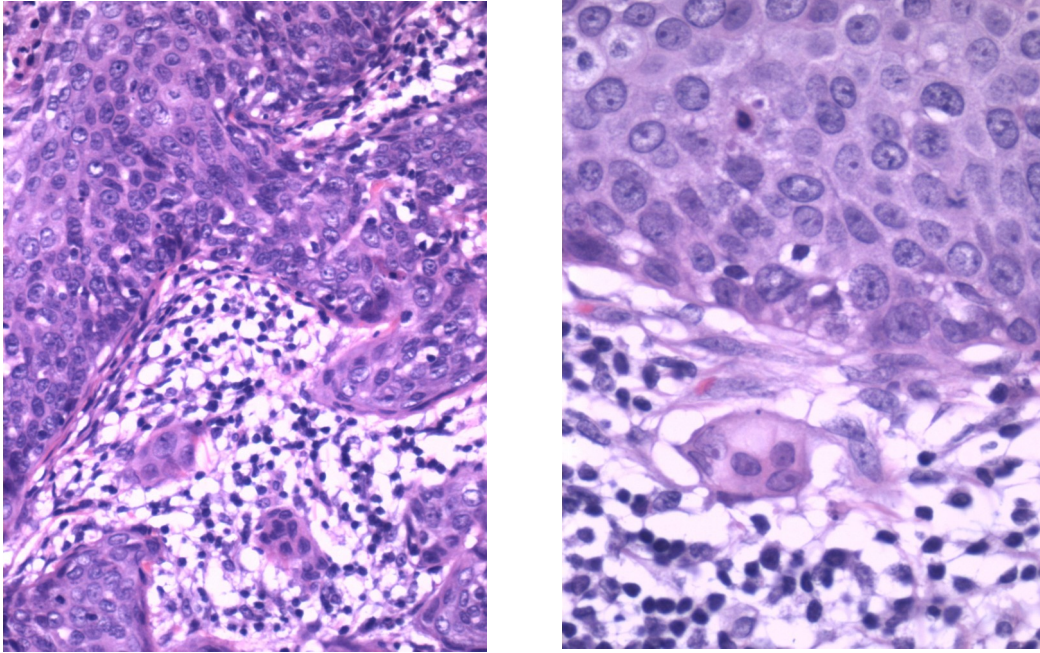
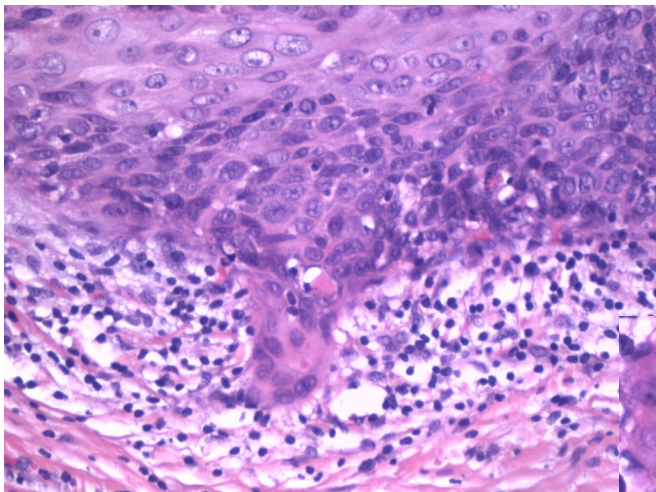


Fig. 114, 115, Carcinoma microinvasor con presencia de pequeños grupos de células neoplásicas aisladas del epitelio superficial

La detección de p16 y NKY (inhibidor de la ciclina cinasa), proteínas reguladoras del ciclo celular, demuestran infecciones por el HPV de alto riesgo oncológico



En procesos tumorales, se evidencia colágena IV en proyecciones epiteliales no infiltrantes, mientras que el componente epitelial infiltrante no la muestra.

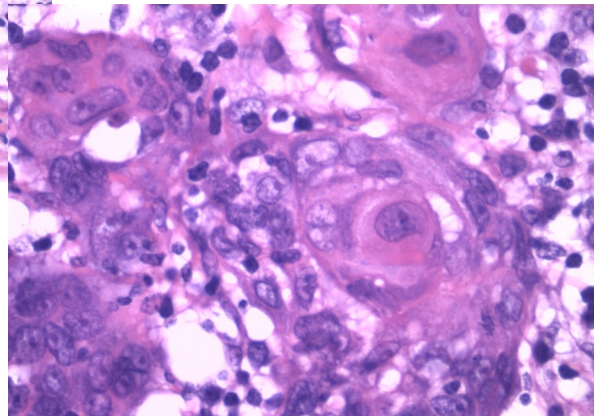


Fig. 116, 117. Obsérvese como las células en los nidos microinfiltrantes pueden tener citoplasmas más eosinófilos que las del carcinoma "in situ". HE x-60, 120

Resultados

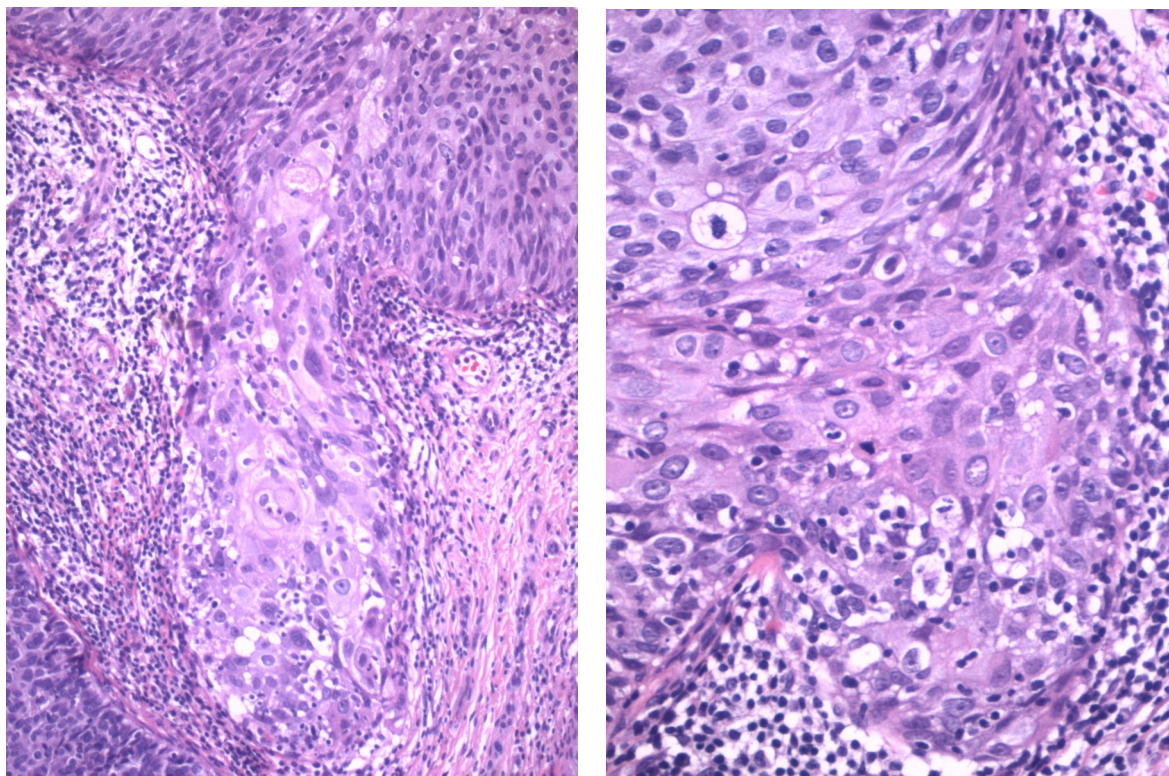


Fig. 118, 119. Carcinoma microinvasor con presencia de pequeños grupos de células neoplásicas aisladas del epitelio superficial. Obsérvese que las células neoplásicas en las lengüetas tienen un citoplasma más eosinofílico y en ocasiones hay infiltrado linfocitario que, a su vez, fragmenta dichas lengüetas. HE x-120.

En las displasias hay correlación entre la intensidad del componente inflamatorio asociado y el número de vasos con expresión de CD 34.

3.6.2.4 Carcinoma escamoso microinvasor cervical

En nuestro trabajo, 22 casos correspondieron a carcinoma microinvasor (carcinoma con temprana invasión estromal, carcinoma superficialmente invasivo). En general, hemos considerado como carcinoma microinvasivo los casos en los que la profundidad de invasión tumoral es bien 3 mm o menos o bien 5 mm o menos, y en extensión horizontal máxima de 7 mm. Corresponden respectivamente al estadio IA1 y IA2 de la FIGO. Por lo general, se origina desde un foco de CIN y predomina en el labio anterior del cérvix. Un hecho significativo y claramente diferenciador del CIN es la presencia de pequeños islotes de grupos de células neoplásicas de epitelio aisladas superficial (Fig. 114, 115). Las células que

invaden tienen un citoplasma más eosinofílico que las adyacentes (Fig. 115, 116) y suelen estar rodeadas por infiltrado inflamatorio y hay ausencia de membrana basal, hecho demostrado con colágena IV, laminina o fibronectina. En ocasiones, la invasión puede ser mínima (Fig. 116), observándose únicamente pequeños grupos de células aisladas del epitelio superficial (Fig. 117, 118, 119). A bajos aumentos, su imagen superficial reproduce la de una neoplasia intraepitelial, aunque la proporción de vasos anormales observada es mayor. Esto se confirma mediante expresión inmunohistoquímica de CD31 y CD34 en los endotelios vasculares. En la zona basal se pueden observar células atípicas, mientras que en las capas superficiales suelen ser más diferenciadas. A ello se suma reacción desmoplásica del estroma, con propiedades metacromáticas debido a la presencia de mucosustancias. En resumen, se pone de manifiesto pleomorfismo celular, nucleolos prominentes, queratinización individual y diferenciación celular. En los frotis citológicos, ha coincidido la presencia de signos de HSIL con elevado

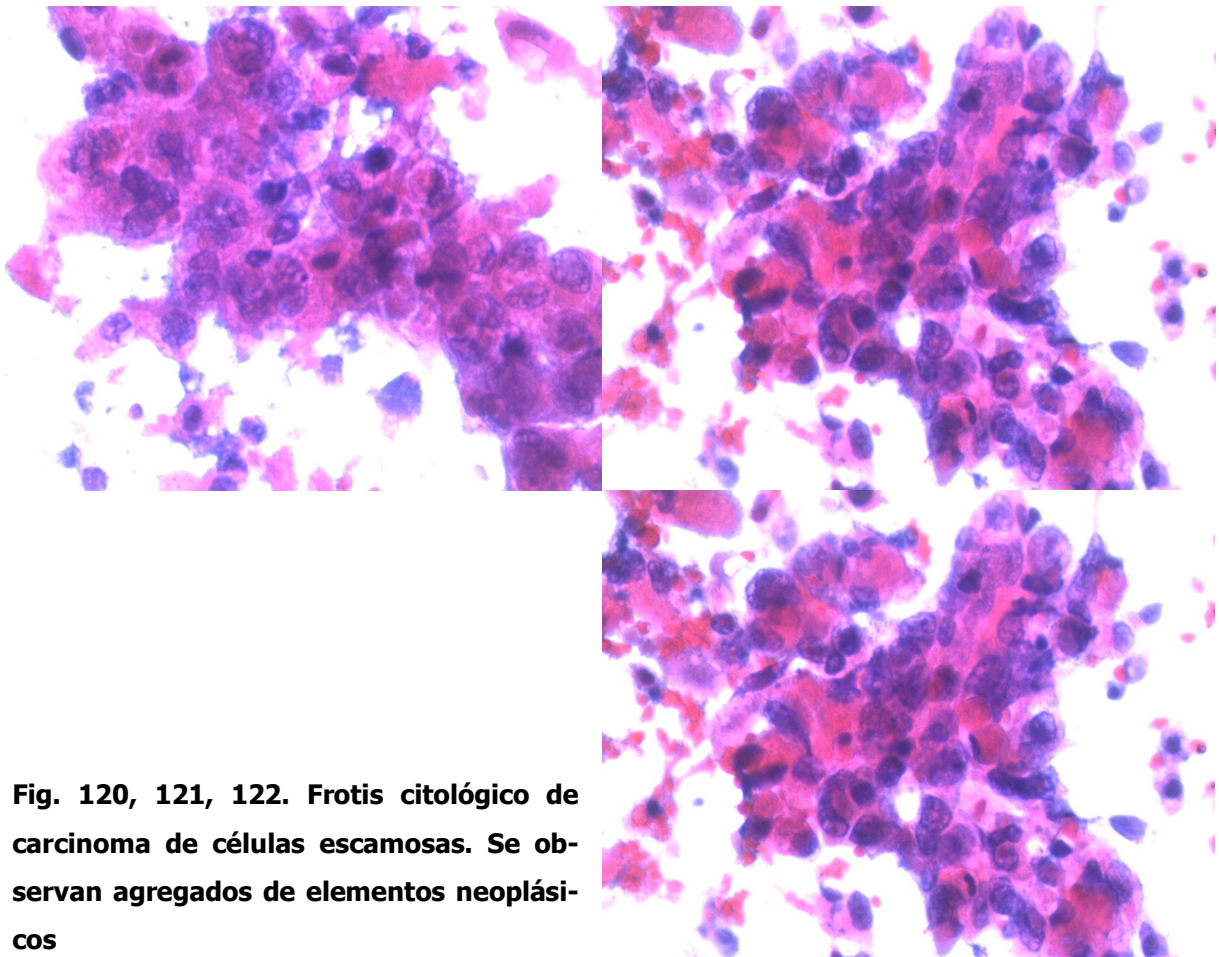


Fig. 120, 121, 122. Frotis citológico de carcinoma de células escamosas. Se observan agregados de elementos neoplásicos

Resultados

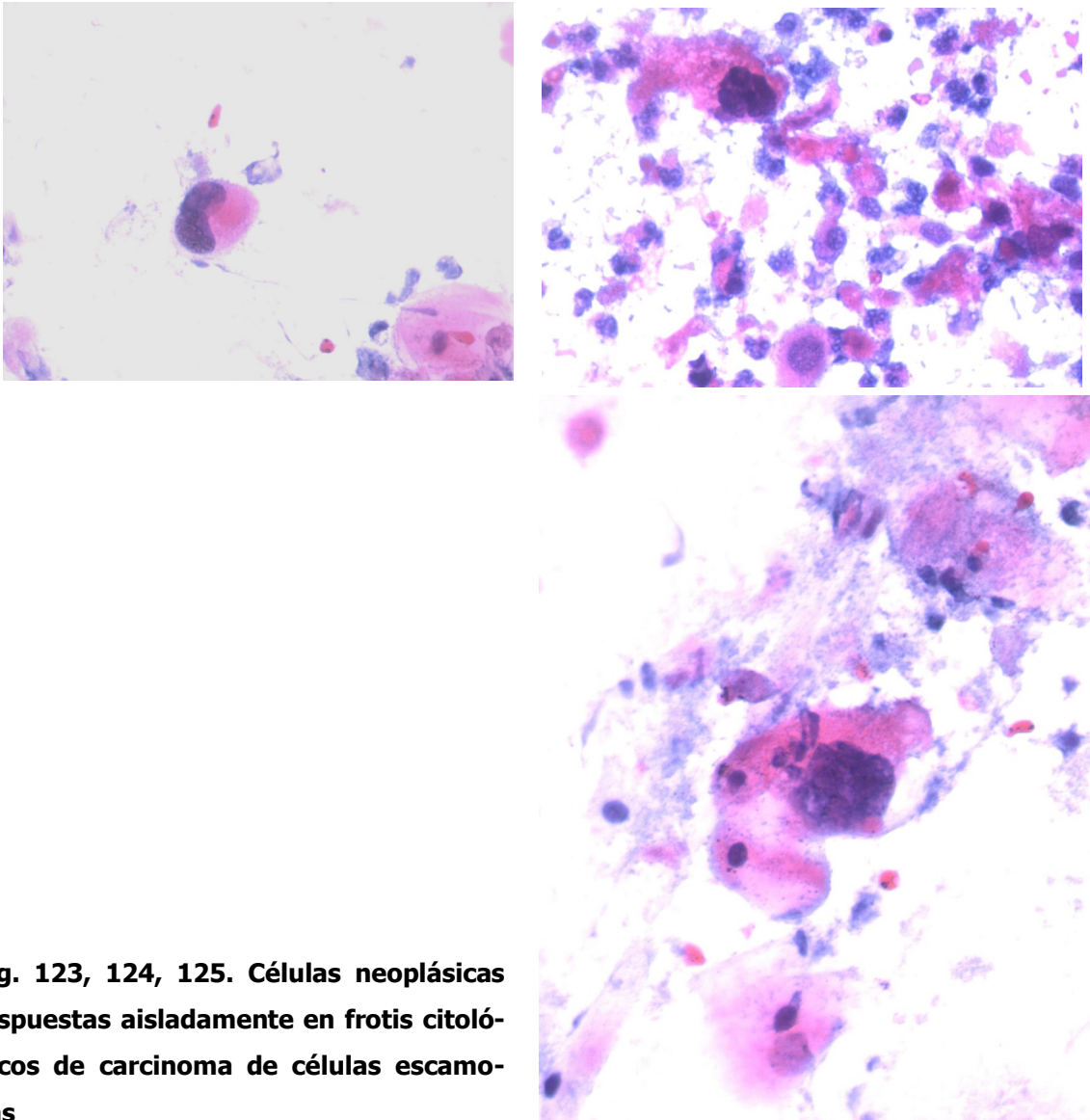


Fig. 123, 124, 125. Células neoplásicas dispuestas aisladamente en frotis citológicos de carcinoma de células escamosas.

pleomorfismo, citoplasma queratinizado, necrosis, restos hemáticos y restos proteináceos granulares (diátesis tumoral).

Modificaciones del estroma subyacente al epitelio con CIN o carcinoma microinvasor. En lo que respecta a la red vascular, ésta se hace tortuosa y tiende a extenderse hasta la superficie. Todo ello de imágenes peculiares, dado que suele alternar con zonas de compresión. Es de destacar que en el carcinoma microinvasor los capilares suelen discurrir paralelamente y debajo de la superficie, con variaciones en la distancia intercapilar, originándose una red capilar horizontal.

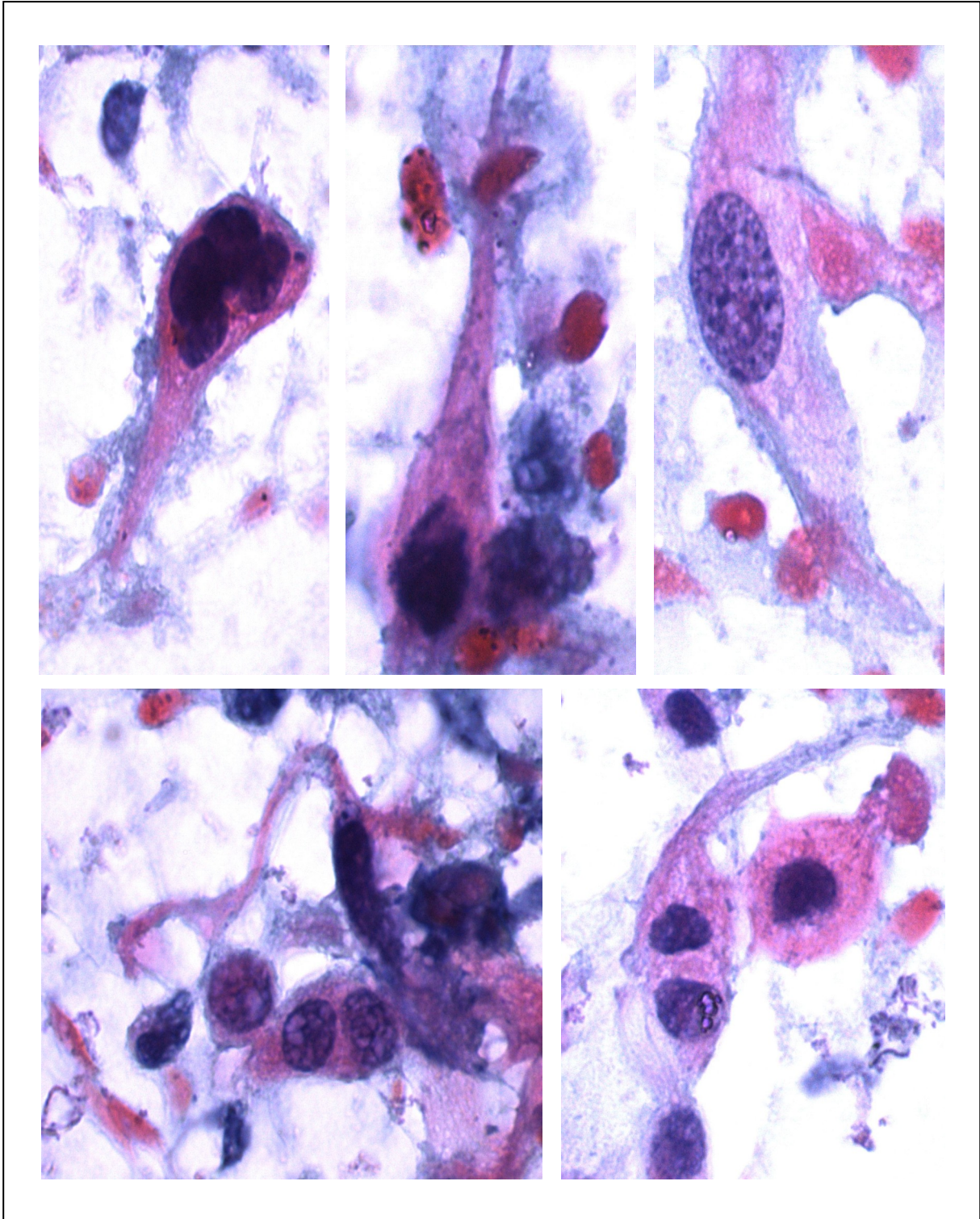


Fig. 126, 127, 128, 129, 130. Características imágenes en 'renacuajo' o 'cometa' en frotis citológicos de carcinoma de células escamosas queratinizantes

Resultados

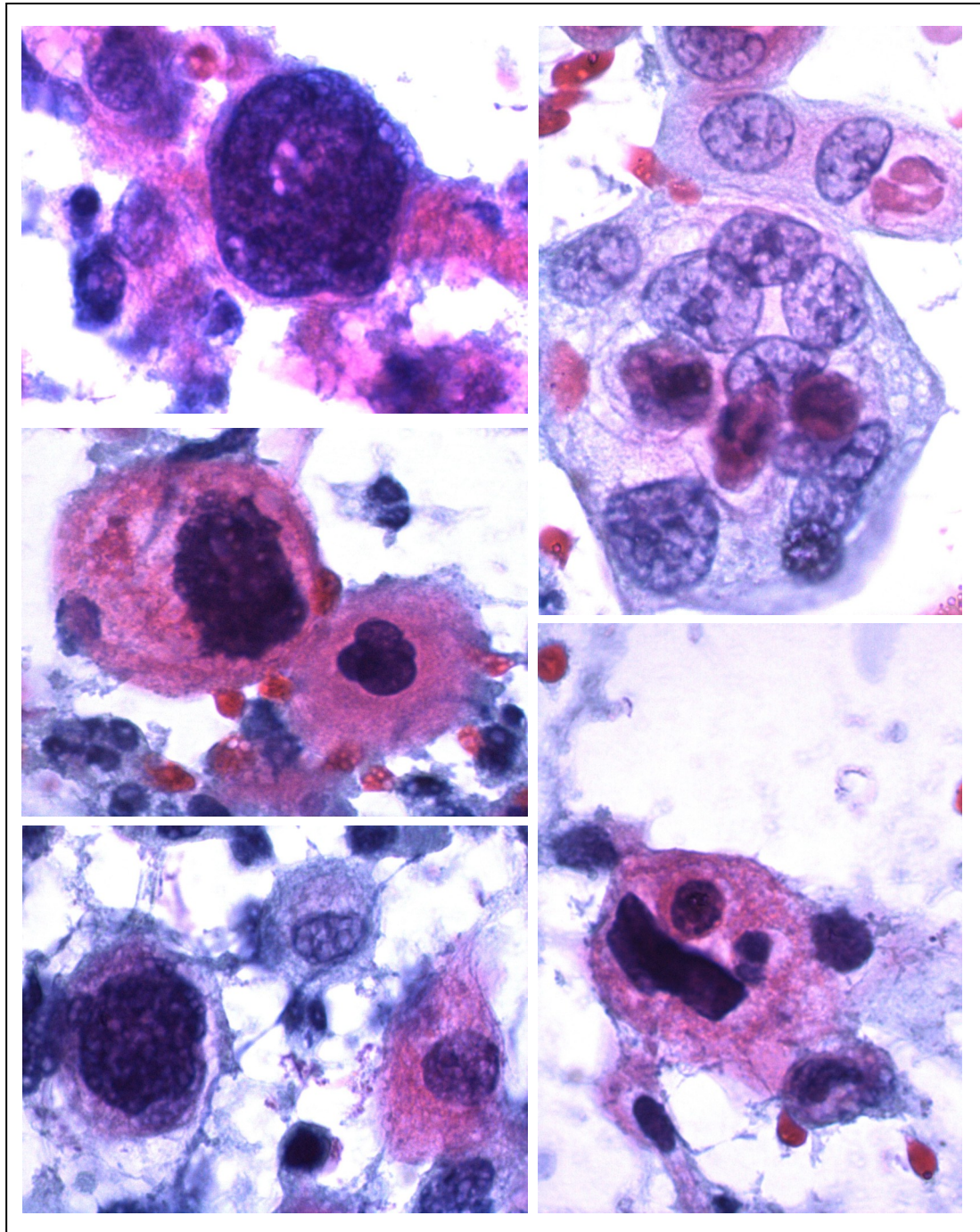


Fig. 131, 132, 133, 134, 135. Células neoplásicas en frotis de carcinoma de células escamosas en las que se observan núcleos con marcadas atipias, que se ponen de manifiesto por variaciones en el tamaño, morfología y distribución de la cromatina

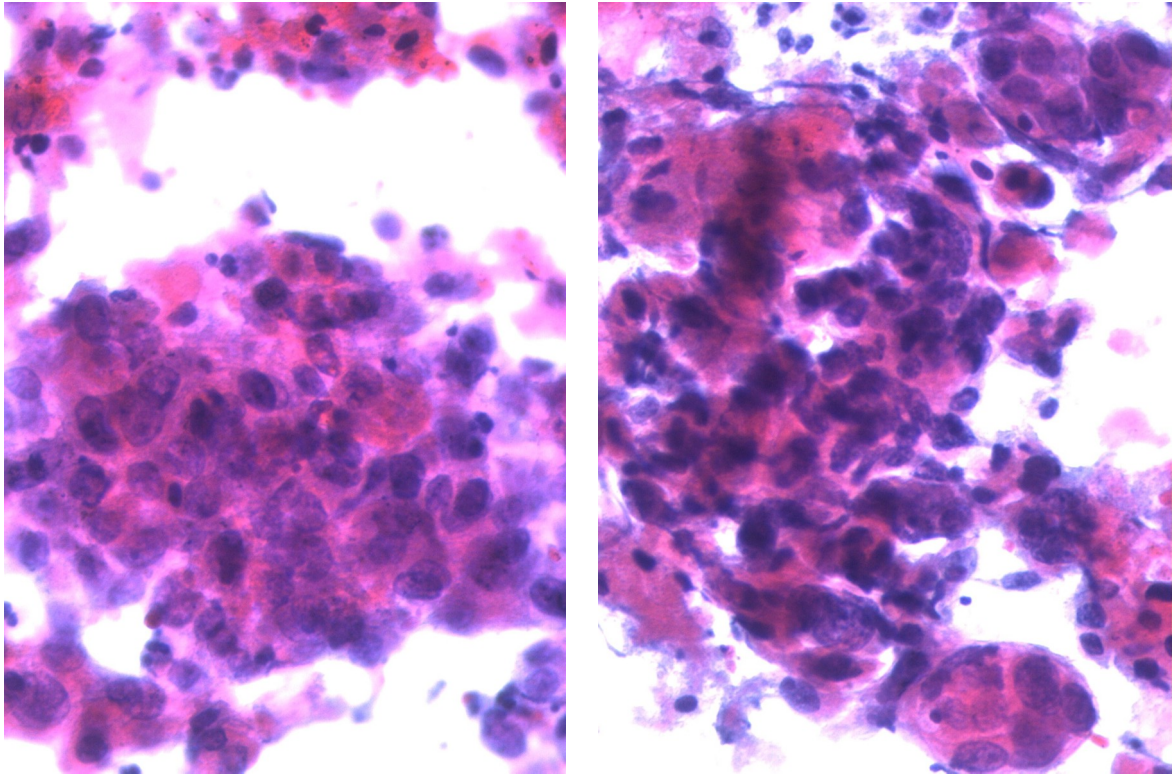


Fig. 136, 137. Grupos de células neoplásicas en frotis de carcinoma de células escamosas observándose restos necróticos y de sangre hemolizada (diátesis tumoral)

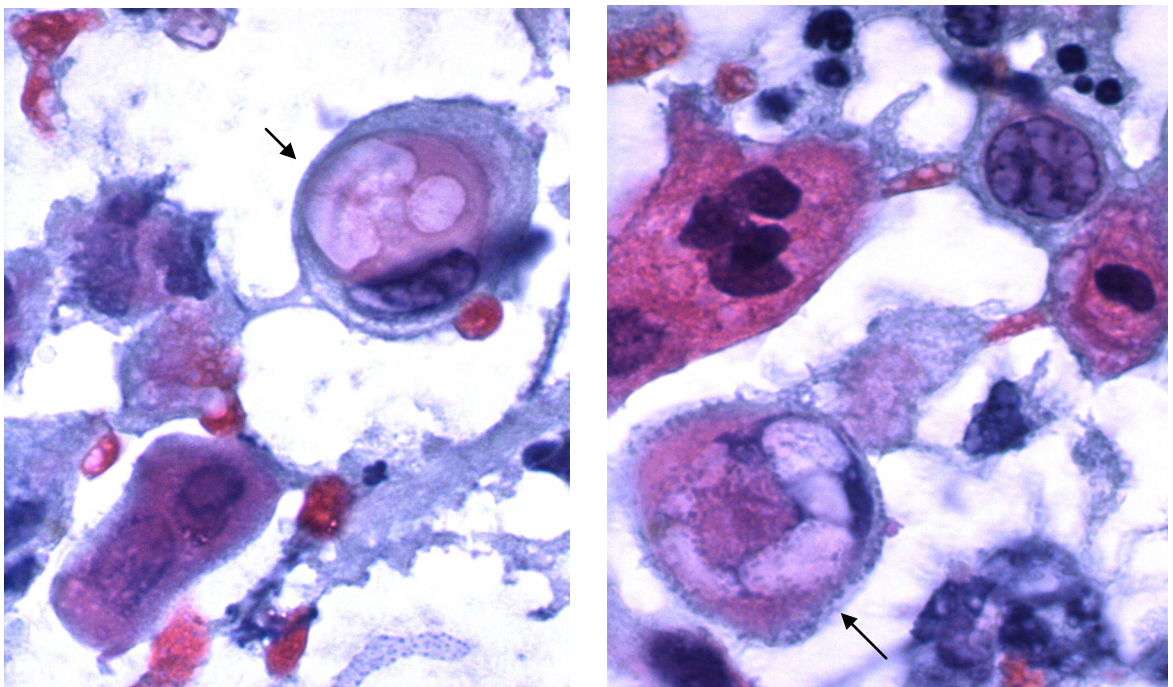


Fig. 138, 139. Frotis de carcinoma de células escamosas. Obsérvese la presencia de algunas células con vacuolización, citoplásmica (flechas)

Resultados

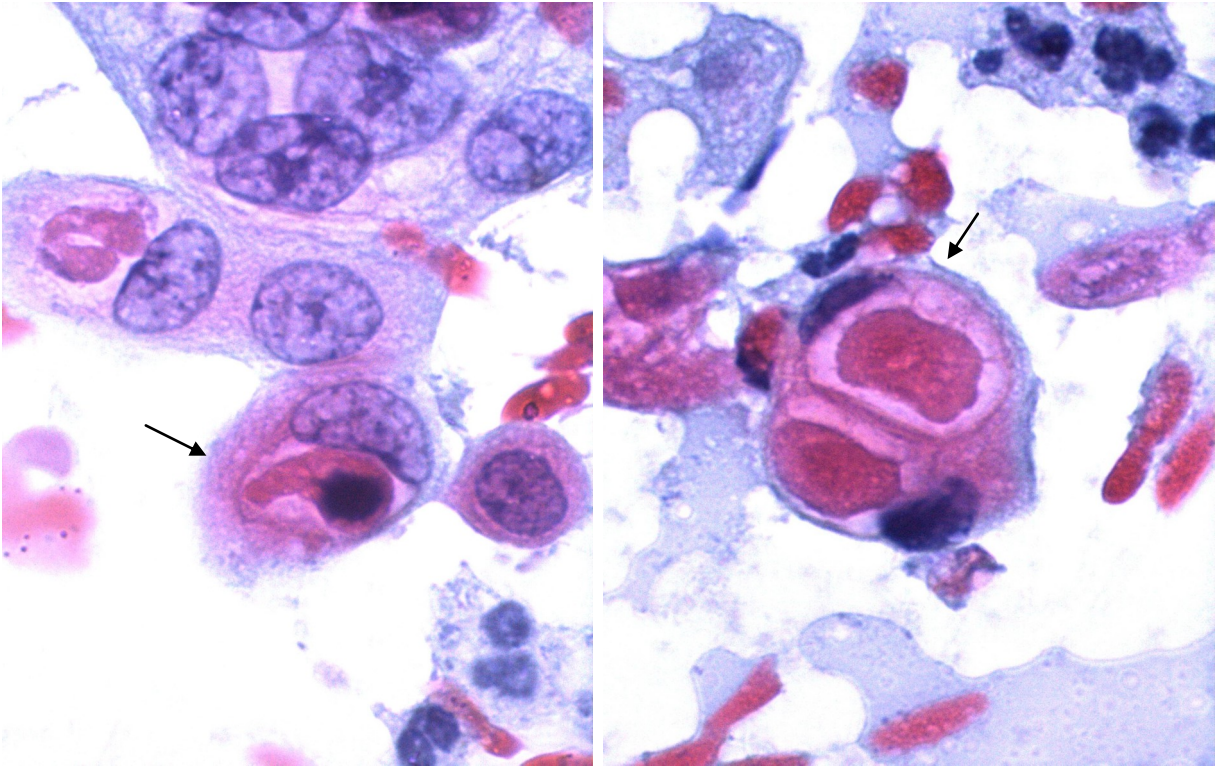


Fig. 140, 141. Frotis de carcinoma de células escamosas en los que se observan elementos neoplásicos con fenómenos de autofagia (flechas)

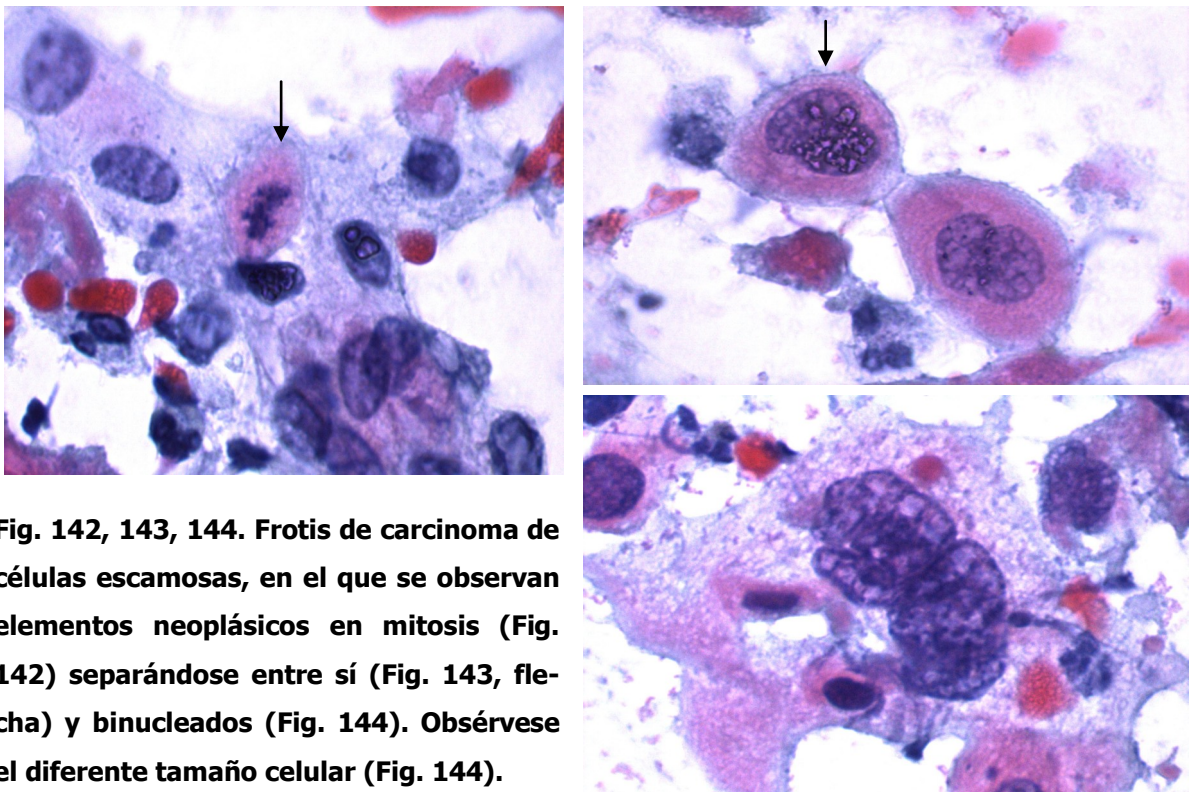


Fig. 142, 143, 144. Frotis de carcinoma de células escamosas, en el que se observan elementos neoplásicos en mitosis (Fig. 142) separándose entre sí (Fig. 143, flecha) y binucleados (Fig. 144). Obsérvese el diferente tamaño celular (Fig. 144).

Ya hemos considerado la frecuencia de extensión glandular en el carcinoma "in situ" (66% de los casos) y su mayor presentación cuando hay microinvasión (86,3% de los casos).

En 3 casos (13,6%) de los carcinomas microinvasivos se puso de manifiesto invasión vascular linfática , aunque sin repercusión en el comportamiento evolutivo. No obstante, este dato no es significativo, dado lo limitado de los casos.

3.6.2.5 Carcinoma invasor

Se contabilizaron 59 casos de carcinoma epidermoide invasor. Generalmente, se observó una masa exofítica y ulcerada en el cérvix que, en ocasiones, puede llegar hasta la parte superior de vagina. Otra forma de presentación fue sin prominencia, (simplemente infiltrante).

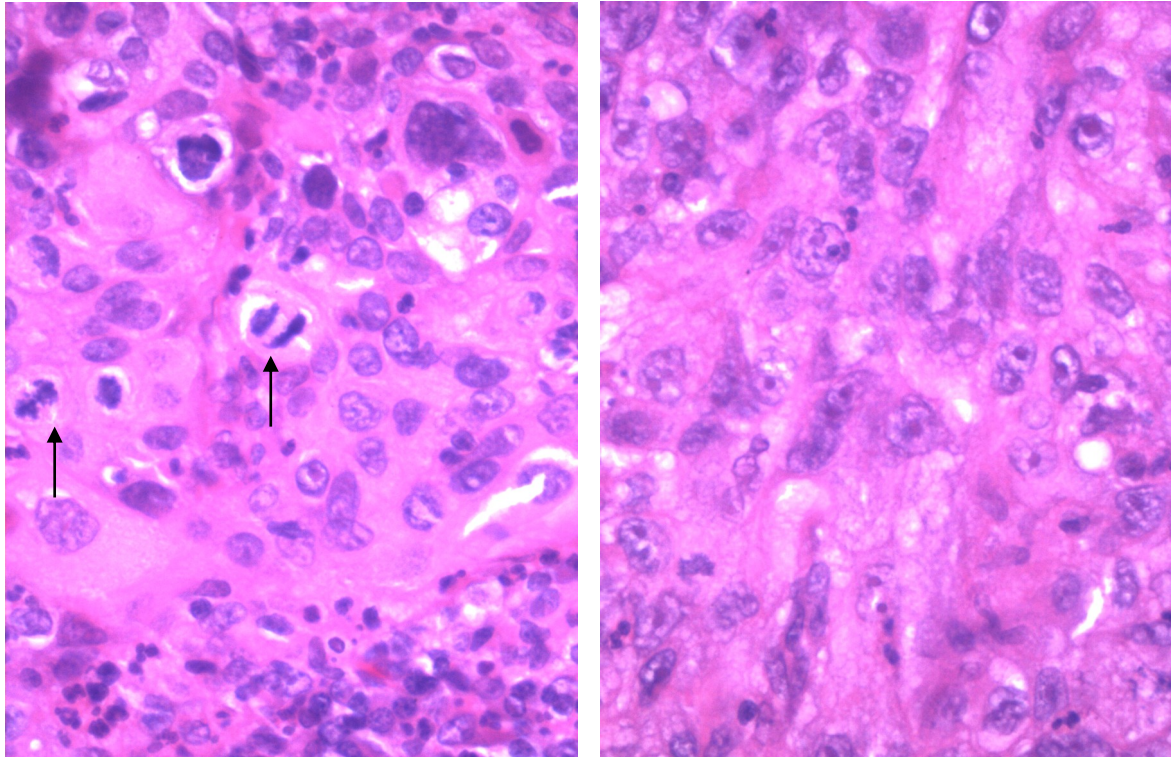


Fig. 145, 146. Carcinoma de células grandes no queratinizantes de cérvix uterino. Obsérvese la presencia de células grandes, con citoplasma eosinofílico o claros y núcleos grandes, ovales y con nucleolo evidente (flechas). HE x- 80

Resultados

En lo que respecta al tamaño de la tumoración, para simplificar los resultados desde un punto de vista práctico, dividimos los casos en menores y mayores de 2,5 cm. Los menores de 2,5 cm tuvieron una supervivencia a los 4 años de un 55% y mortalidad de 45%, mientras que en los mayores de 2,5 cm la supervivencia fue del 41,2% y la mortalidad del 58,8% (véase tabla XXVIII).

En la correlación citológica hemos puesto de manifiesto características de carcinomas escamosos queratinizantes y no queratinizantes. En el primer caso, destaca la presencia de citoplasma eosinofílico en muchas de las células neoplásicas, mientras que en el segundo las células presentan citoplasma basófilico. En general, las células pueden aparecer en agregados (Fig. 120, 121, 122) o aisladas (Fig. 123, 124, 125), siendo más frecuentes estas últimas en la forma queratinizante, aunque en general, no muy numerosas. En la variante no queratinizante, las células suelen ser más pequeñas mientras que en la queratinizante hay considerables variaciones en su tamaño y morfología, con presencia de elementos fusiformes, caudados o dotados de largas prolongaciones ("células en renacuajo o en cometa") (Fig. 126, 127, 128, 129, 130). En ambos casos, los núcleos pueden variar en tamaño, ser irregulares, presentar cromatina muy densa (Fig. 131, 132, 133, 134) agrupada en grumos y nucleolos prominentes (Fig. 135). La prominencia de estos últimos suele ser menor en los carcinomas queratinizantes. Es también frecuente en ambas formas encontrar restos necróticos y sangre hemolizada (diátesis tumoral) (Fig. 136, 137). Puede haber células vacuolizadas (Fig. 138, 139) y fenómenos de autofagia (Fig. 140, 141). Ocasionalmente, se distinguen células en mitosis (Fig. 142) y en fase de separación (Fig. 143). Asimismo, puede haber células con varios núcleos (Fig. 144).

3.6.2.5.1 Tipos histológicos

Histológicamente, los carcinomas escamosos invasivos muestran una morfología muy heterogénea, lo que permite su subclasificación en los siguientes tipos: 1) de células grandes no queratinizantes, 2) células grandes queratinizantes, 3) de células pequeñas, 4) basaloide, 5) papilar 6) de células fusiformes, 7) linfoepitelioma-like, 8) de células

Marta I. Correa Rancel

Carcinomas invasores	Supervivencia	Mortalidad
Casos estudiados a los 4 años	48,65%	51,36%
Tamaño < 2,5 cm > 2,5 cm	55% 41,2%	45% 58,8%
Diferenciación celular Bien y moderadamente diferenciado Pobrementemente diferenciado	58,33% 38,46%	41,66% 61,55%
Parametrios Negativo Positivo	53,8% 36,36%	46,15% 63,63%
Metástasis ganglionares Negativas Positivas - < 3 adenopatías - > 3 adenopatías	55,17% 25% 33,3% 0%	44,82% 75% 66,66% 100%
Ki 67 Bajo Alto	59,45% 40,54%	40,55% 59,46%
PCNA Bajo Alto	62,16% 35,13%	37,84% 64,87%
Ciclina D1 Bajo Alto	32,43% 51,35%	67,57% 48,65%
P53 Bajo Alto	59,45% 40,54%	40,55% 59,46%
Bcl2 Bajo Alto	43,21% 51,35%	56,79% 48,65%

Tabla XXVIII

Resultados

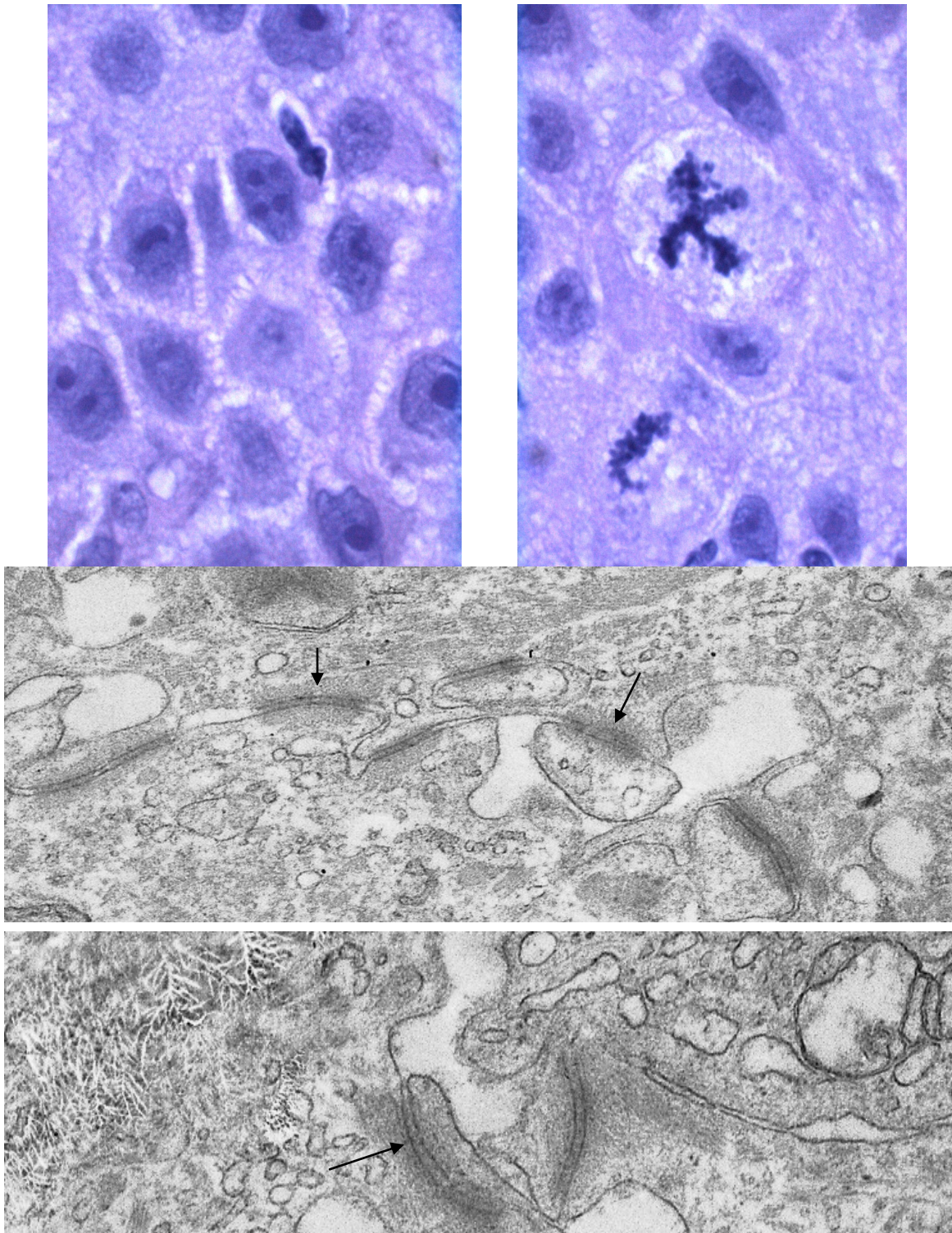


Fig. 147, 148, 149, 150. Se observan en microscopía óptica y electrónica, puentes intercelulares bien definidos (Fig. 147) o menos evidentes (Fig. 148). En microscopía electrónica se evidencian desmosomas compuestos por varias bandas e diferente densidad (flechas). En la figura 148 se distinguen figuras de mitosis atípicas.

transicionales, 9) verrucoso. Algunas formas pobremente diferenciadas pueden, a su vez, presentar rasgos neuroendocrinos.

Define a estos tumores la existencia de nidos, cordones, lengüetas celulares o elementos

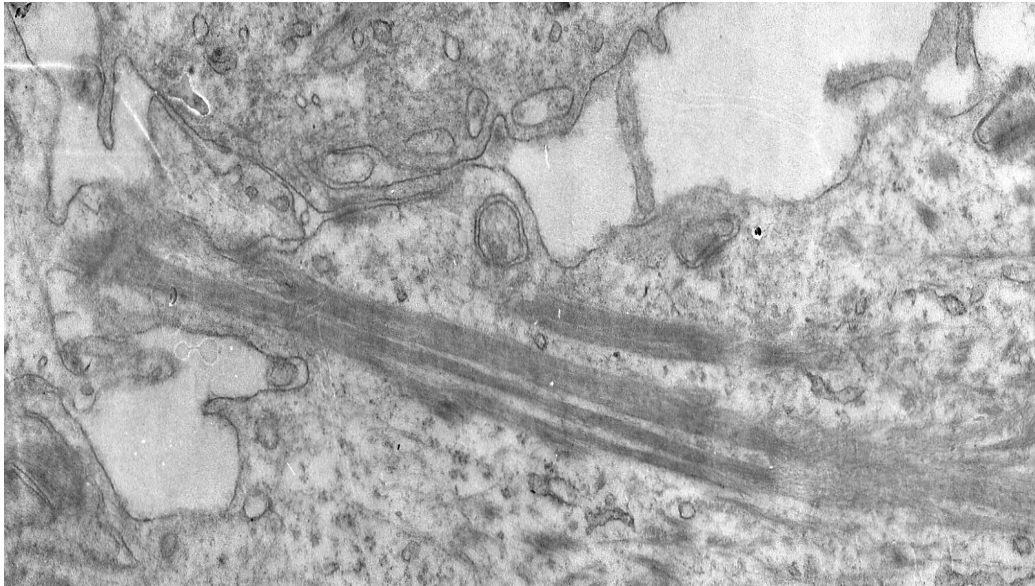


Fig. 151. Obsérvese en microscopía electrónica como los tonofilamentos se agrupan constituyendo las tonofibrillas que se observan en microscopía óptica - se evidencia la terminación de los tonofilamentos en un desmosoma.

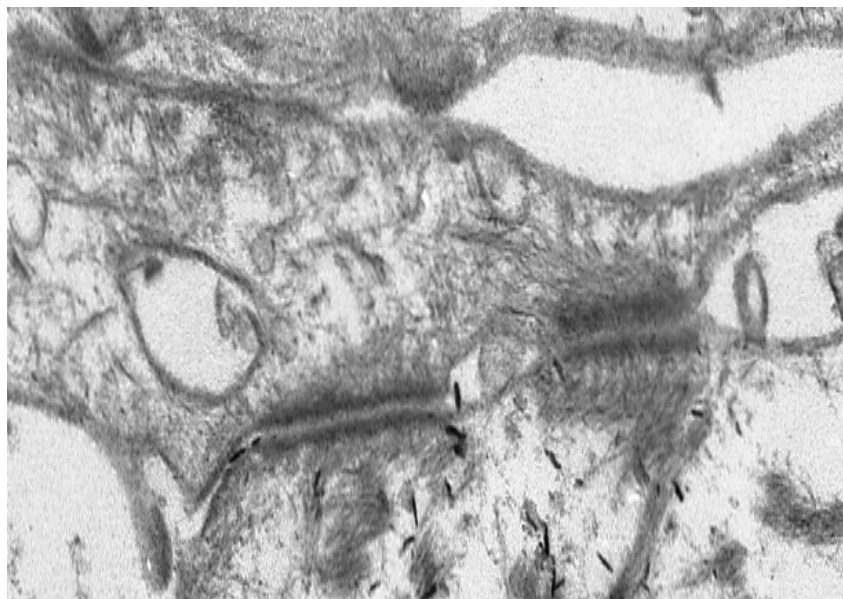


Fig. 152. Desmosomas

Resultados

neoplásicos independientes en el infiltrando el estroma cervical. Este último presenta signos inflamatorios reactivos.

En nuestra serie observamos 18 casos (30,5%) de carcinoma de células grandes no queratinizantes. Las células que forman los nidos neoplásicos (Fig. 145, 146) son poligonales, eosinofílicas, o de citoplasma claro, con bordes más o menos nítidos y presencia de puentes intercelulares o de unión (nódulos de Bizzozero). Estos últimos muestran en unos casos característica imagen "espinosa" en microscopía óptica (Fig. 147) y en otros menor evidencia de esta imagen (Fig. 148). Ultraestructuralmente presentan el típico aspecto de desmosomas (Fig. 149, 150) y tonofilamentos (Fig. 151). Efectivamente, los tonofilamentos forman agregados intracitoplasmáticos (tonofibrillas) que se insertan en la banda densa, placa de unión o placa de fijación del desmosoma (Fig. 152) aunque en ocasiones los tonofilamentos solo parecen hacer contacto con dicha banda. A su vez, los desmosomas muestran una serie de líneas claras y oscuras alternativas. Así, presentan centralmente una banda clara, de 100- 200 Å de espesor, con una línea intermedia de mayor intensidad a los electrones. Ambas son debidas a la fusión y modificación del micromedioambiente en torno a las membranas celulares. A cada lado se ponen de manifiesto los tres estratos de la unidad de membrana, de los que el más interno aparece condensado por la inserción de los tonofilamentos (placa de fijación). Ocasionalmente, las células presentan alto contenido de glucógeno que les confiere un aspecto claro en microscopia óptica (Fig. 153) y que aparece como características partículas en microscopia electrónica (Fig. 154). Ultraestructuralmente, se pone de manifiesto en algunas células la desorganización de los tonofilamentos (Fig. 155) y de los desmosomas (Fig. 156), con presencia de un número elevado de los mismos en unas zonas (Fig. 156) y disminución en otras, lo que conlleva la separación de las células entre sí (Fig. 157, 158).

Los núcleos suelen ser grandes, por lo general ovales, con distribución de la cromatina en grumos y con nucleolo evidente (Fig. 159, 160, 161). Con relativa frecuencia, se ponen de manifiesto figuras de mitosis. La atipia celular y la presencia de figuras de mitosis atípicas puede incrementarse en algunos casos, o bien, de forma zonal en la mayoría de los mismos. En 11 casos pusimos de manifiesto necrosis. No existen perlas córneas, aunque

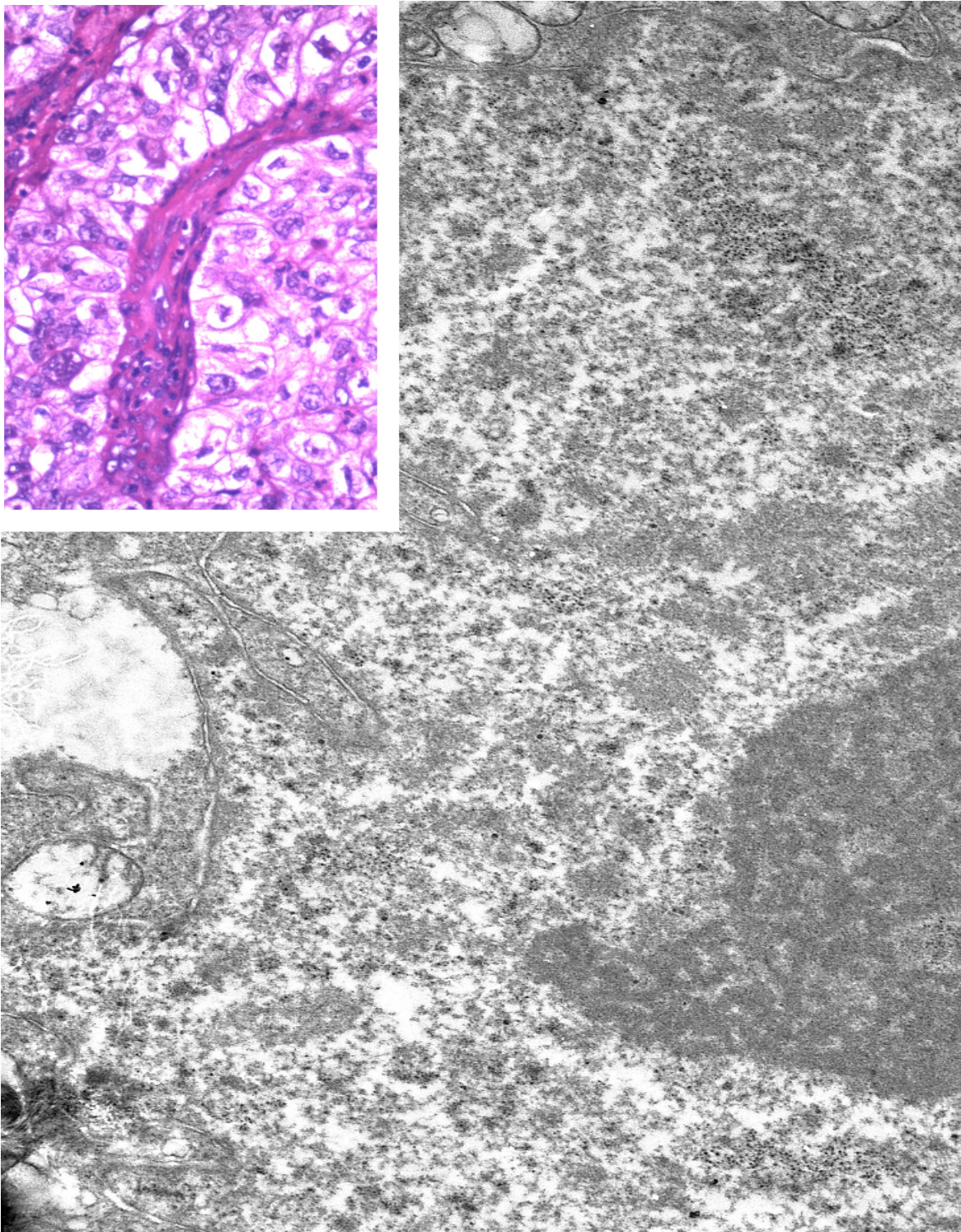


Fig. 153, 154. Se observa carcinoma de cérvix con marcado aspecto claro del citoplasma de las células neoplásicas, debido al contenido glucogénico. Este último se evidencia en forma microgranular en microscopía electrónica.

Resultados

puede observarse ocasional queratinización individual. Esta última se expresa ultraestructuralmente por restos celulares constituidos por ovillos de material filamentososo (Fig. 162, 163, 164).

Hemos puesto de manifiesto 11 casos (18,6%) de carcinoma de células grandes queratinizantes, mostrando células maduras, que forman cordones, con nidos centrales de queratina y presencia de perlas córneas (Fig. 165). Son frecuentes las uniones intercelulares y las mitosis aparecen en variable número. En 6 casos distinguimos necrosis. Con frecuencia las zonas queratinizadas, incluyendo los globos córneos, se invaden por leucocitos polimorfonucleares (Fig. 165), los cuales experimentan leucocitoclasia, con formación de "polvillo nuclear" (Fig. 166, 167), a la vez que las células epiteliales queratinizadas se separan entre sí (fenómenos de acantolisis, fig. 168).

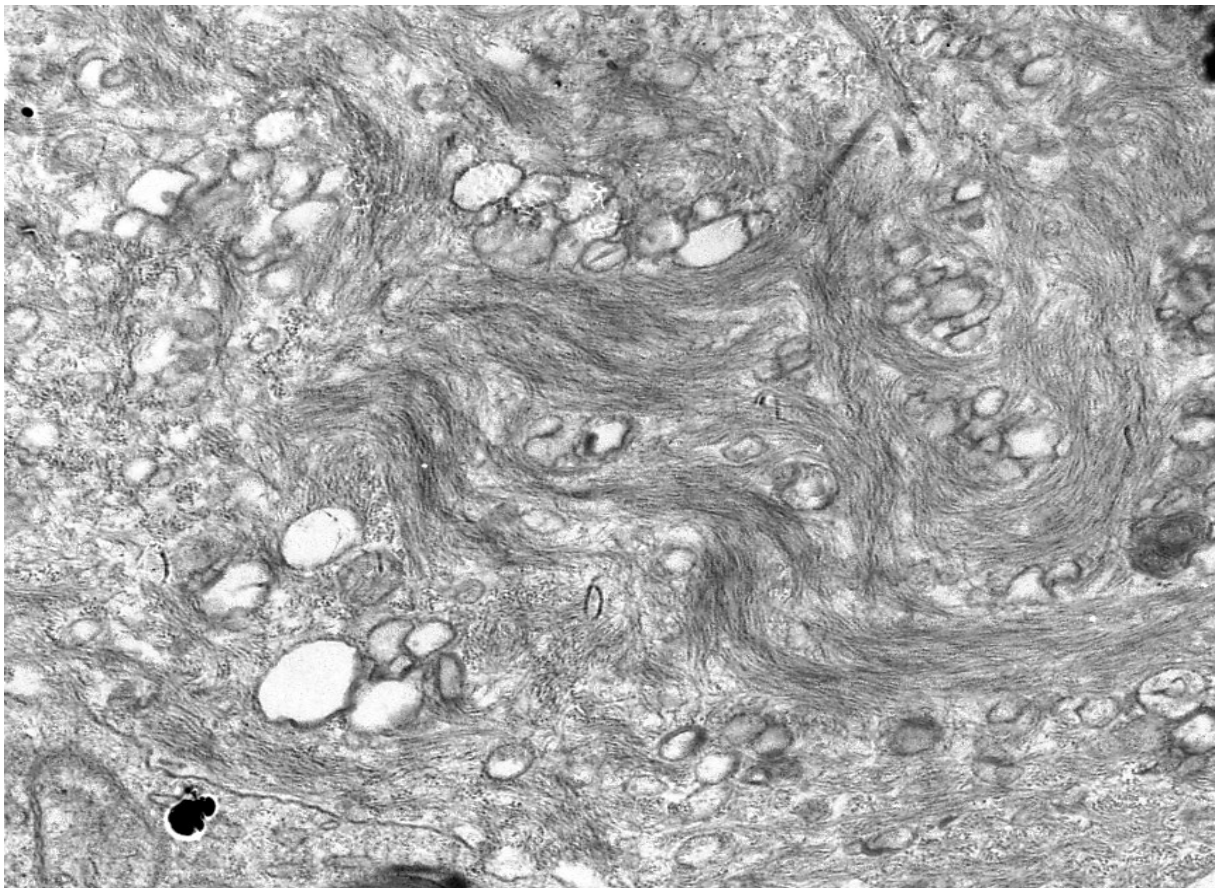


Fig. 155. Imagen ultraestructural del citoplasma de una célula de carcinoma de células escamosas con desorganización de tonofilamentos.

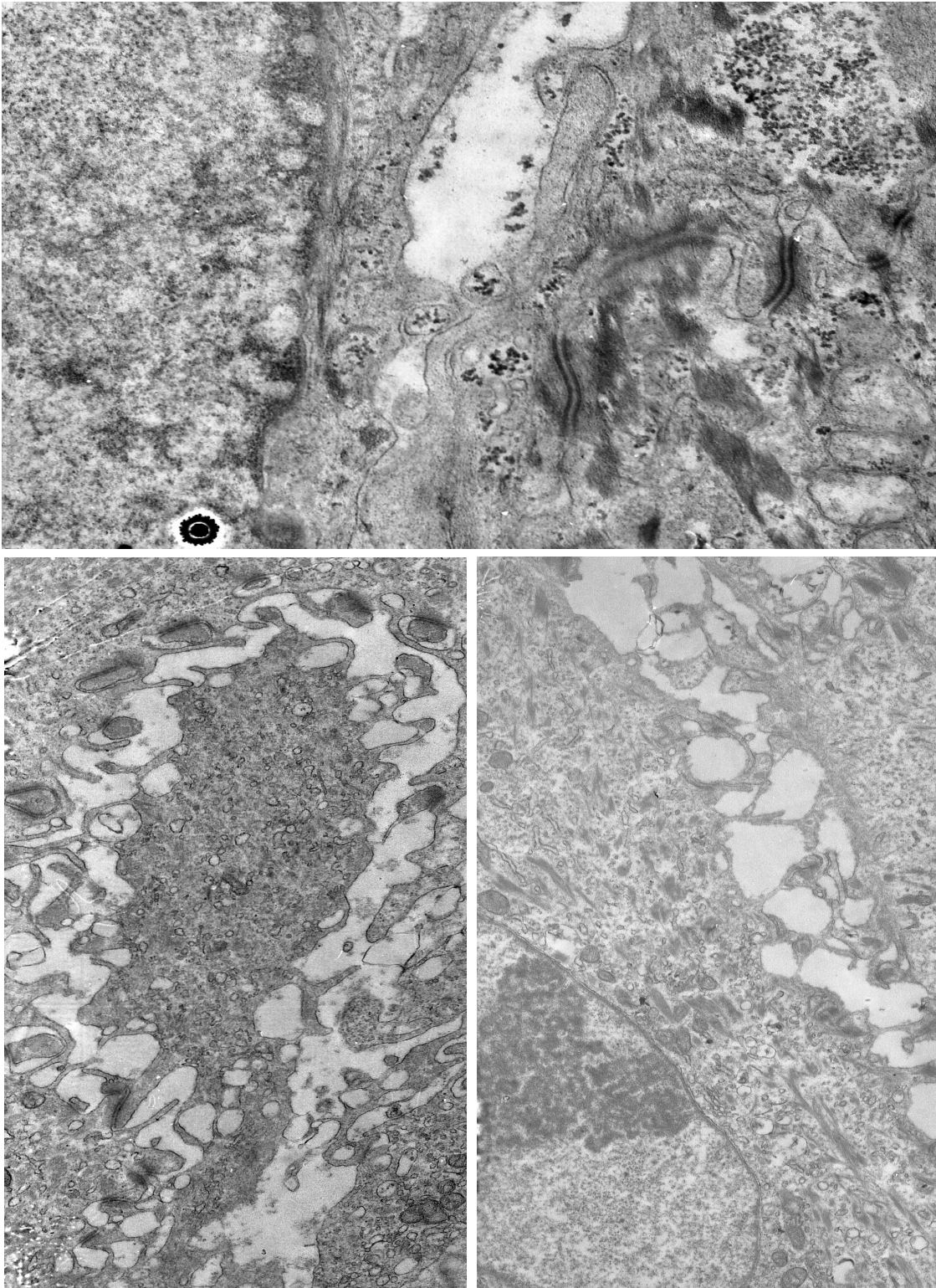


Fig. 156, 157, 158. Imágenes ultraestructurales demostrando las modificaciones en número y dehiscencia de los desmosomas con separación de las células en un carcinoma de células escamosas.

Resultados

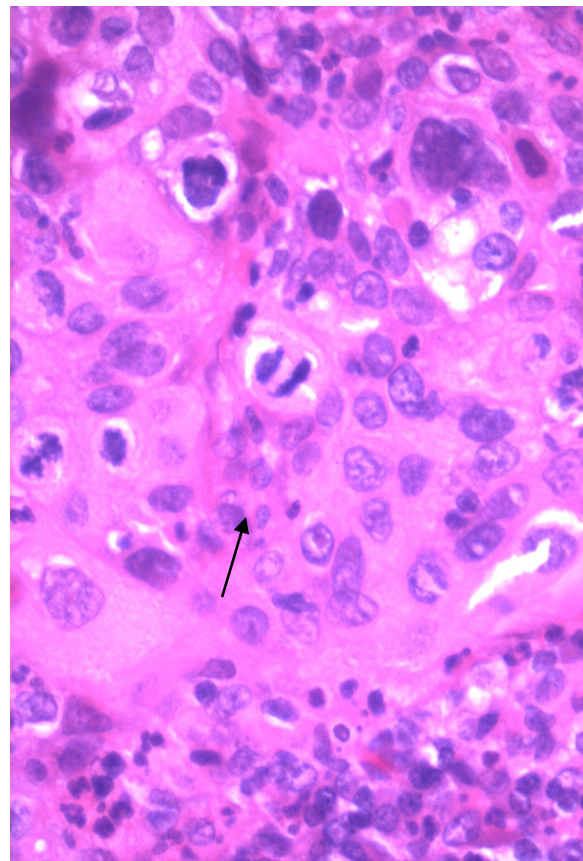
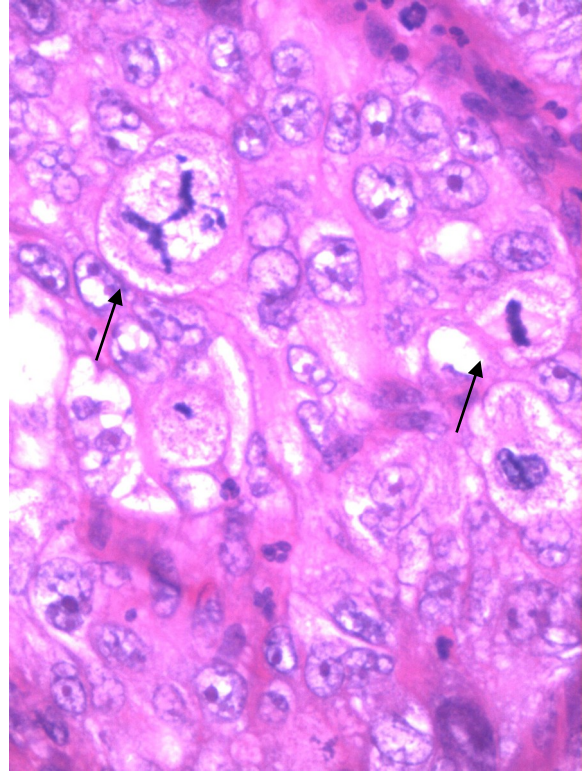
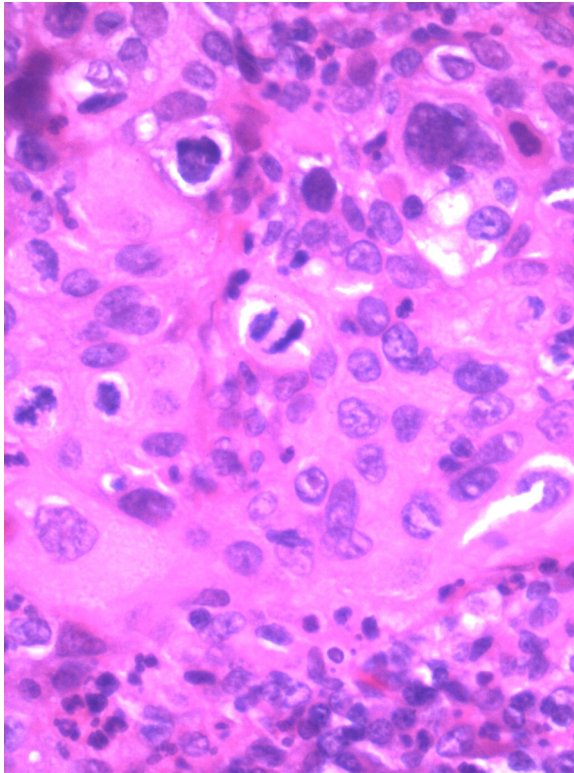


Fig. 159, 160, 161. Carcinoma de células grandes no queratinizantes de cérvix uterino. Obsérvese la presencia de células grandes, con citoplasma eosinofílico o claros y núcleos grandes, ovales y con nucleolo evidente (flechas). HE x- 80

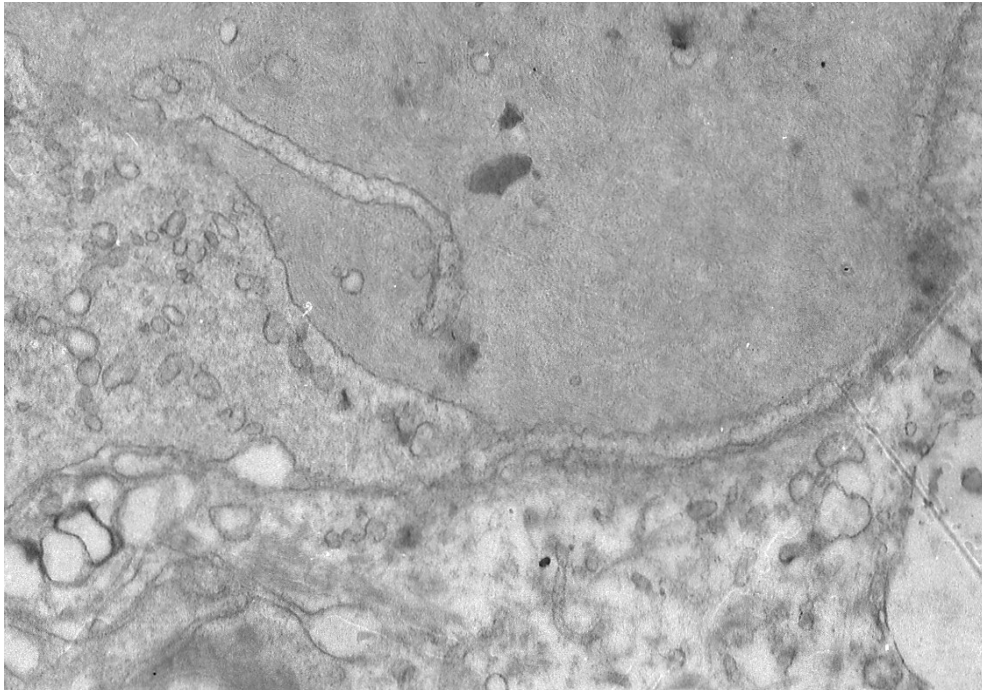


Fig. 162. Obsérvese parte de una célula con queratinización individual. El citoplasma está ocupado por material filamentososo. Todavía se conservan algunas uniones intercelulares muy modificadas en la parte correspondiente a la célula afectada por queratinización individual

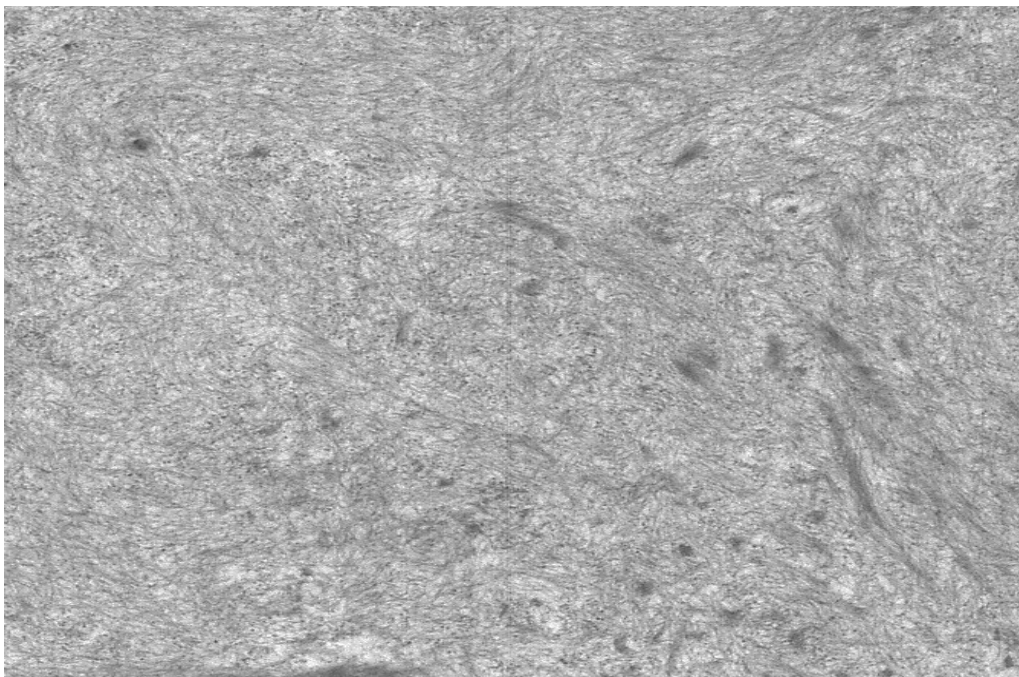


Fig. 163. Queratinización individual. Obsérvese el material filamentososo que ocupa el primitivo citoplasma celular

Resultados

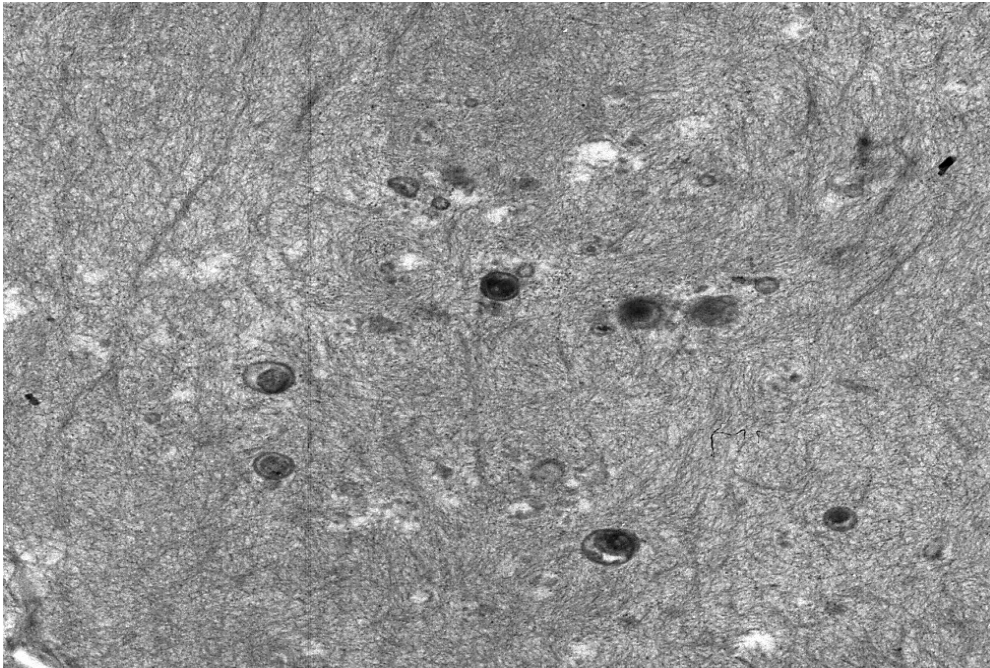


Fig. 164. Queratinización individual. Obsérvese el material filamentoso que ocupa el primitivo citoplasma celular

Ultraestructuralmente, se puede seguir la secuencia de la infiltración por polinucleares de los espacios intercelulares, de tal manera que contribuyen a la destrucción de los desmosomas (Fig. 169, 170) y a la separación de los queratinocitos entre sí, aunque quedan pequeños grupos de estos todavía unidos (Fig. 152). Un paso siguiente es la alteración del queratinocito con modificaciones citoplásmicas (Fig. 171, 172) y ruptura parcial de la membrana celular (Fig. 173) hasta que únicamente presentan restos intercelulares de material filamentoso (Fig. 174, 175). Cuando la queratinización con invasión leucocitaria leucocitoclastica y fenómenos de acantolisis ocurre en las áreas superficiales, el componente celular inflamatorio, con restos titulares, puede aparecer desprendiéndose (Fig. 176, 177, 178). Los fenómenos de queratinización individual, de necrosis y de formación de masas queratínicas con restos celulares o infiltración de polimorfonucleares son también manifiestos con microscopia electrónica, a los que se pueden sumar tonofilamentos y material fibrinoso (Fig. 179), Este hecho se correlaciona citológicamente con la presencia de grupos de células neoplásicas, en parte necróticas, con sangre hemolizada y componente inflamatorio, es decir, con lo que se denomina diátesis tumoral (véanse las fig. 136, 137).

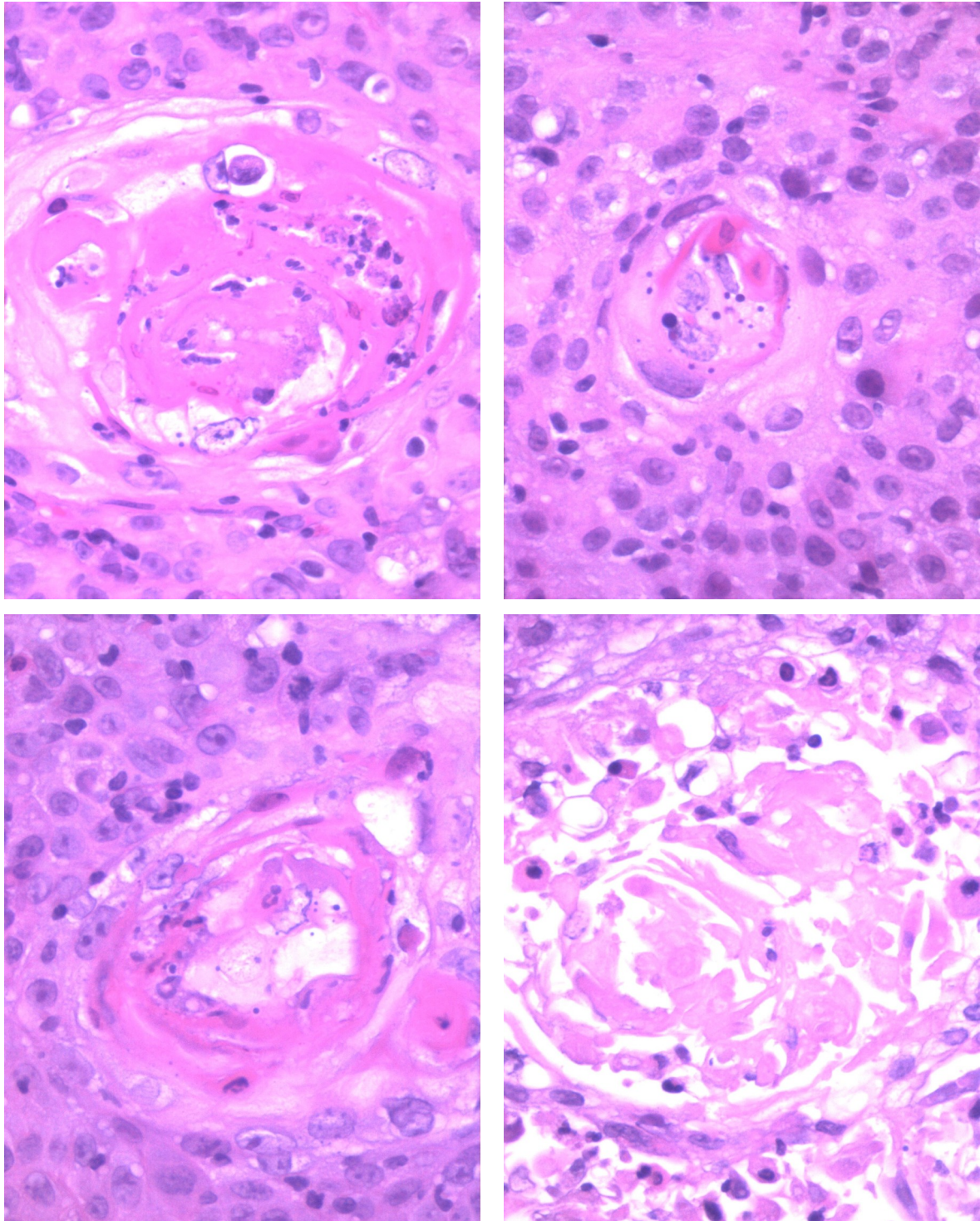


Fig. 165, 166, 167, 168. Zonas de queratinización invadidas por leucocitos polinucleares neutrófilos. Obsérvese como estos últimos pueden experimentar leucocitoclasia con presencia de "polvillo nuclear" (Fig. 166, 167). Se distingue también acantolisis de los queratinocitos (Fig. 168). HE x-120.

Resultados

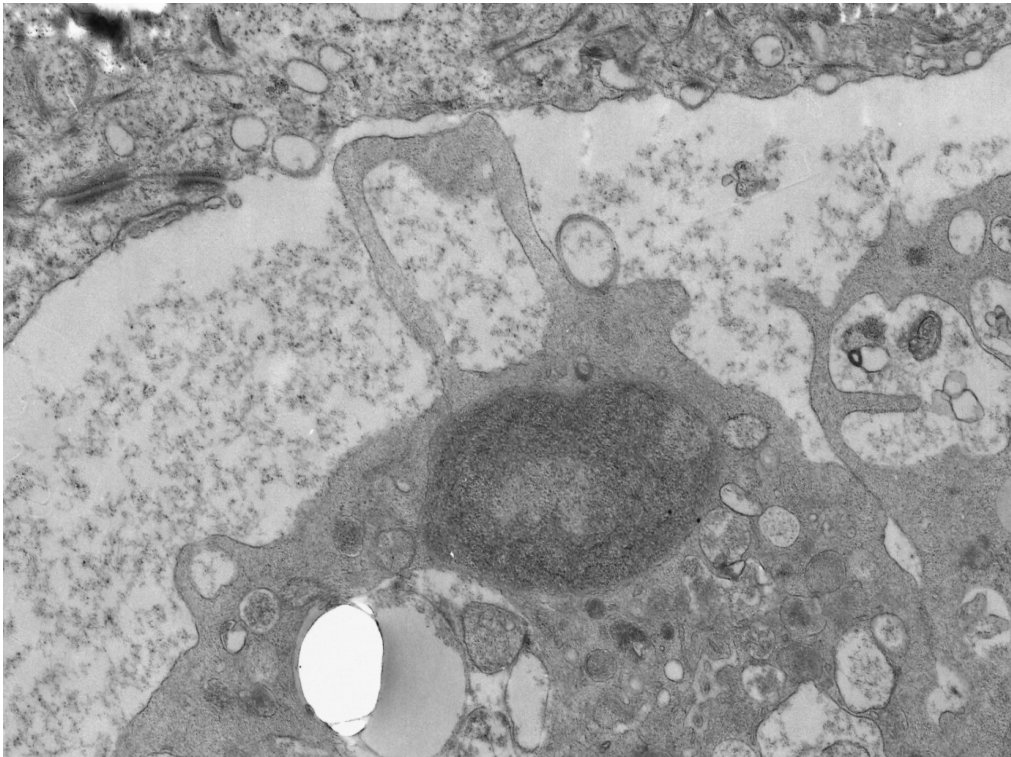
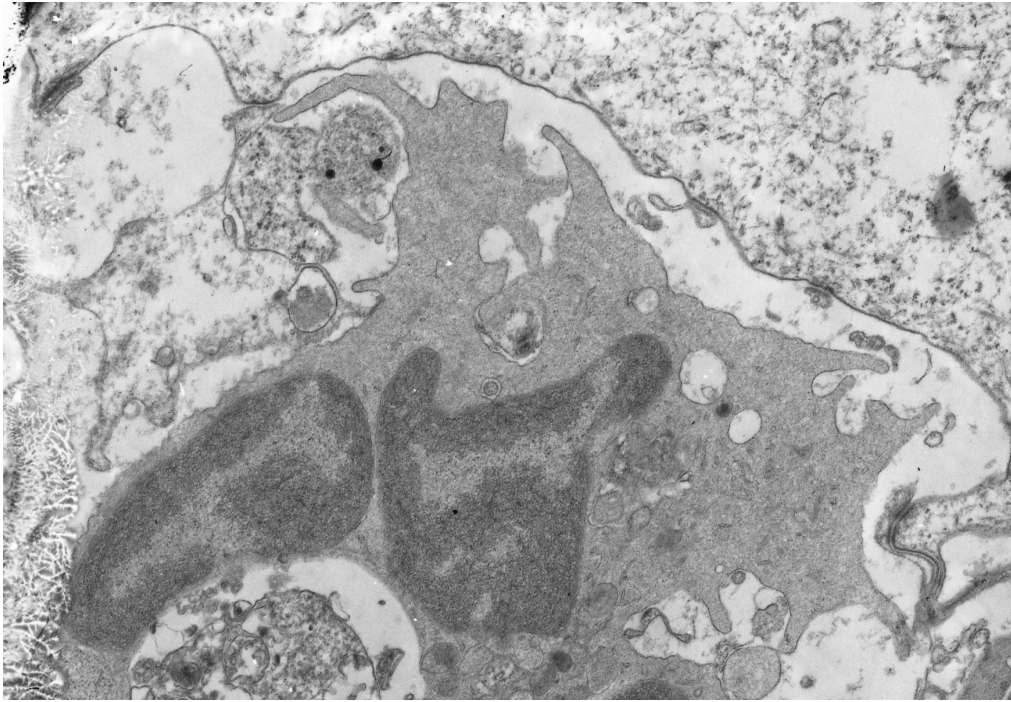


Fig. 169, 170. Polinucleares neutrófilos contribuyendo a la destrucción de los desmosomas y separación de los queratinocitos. Obsérvense partes de polinucleares neutrófilos y queratinocitos con roturas de desmosomas).

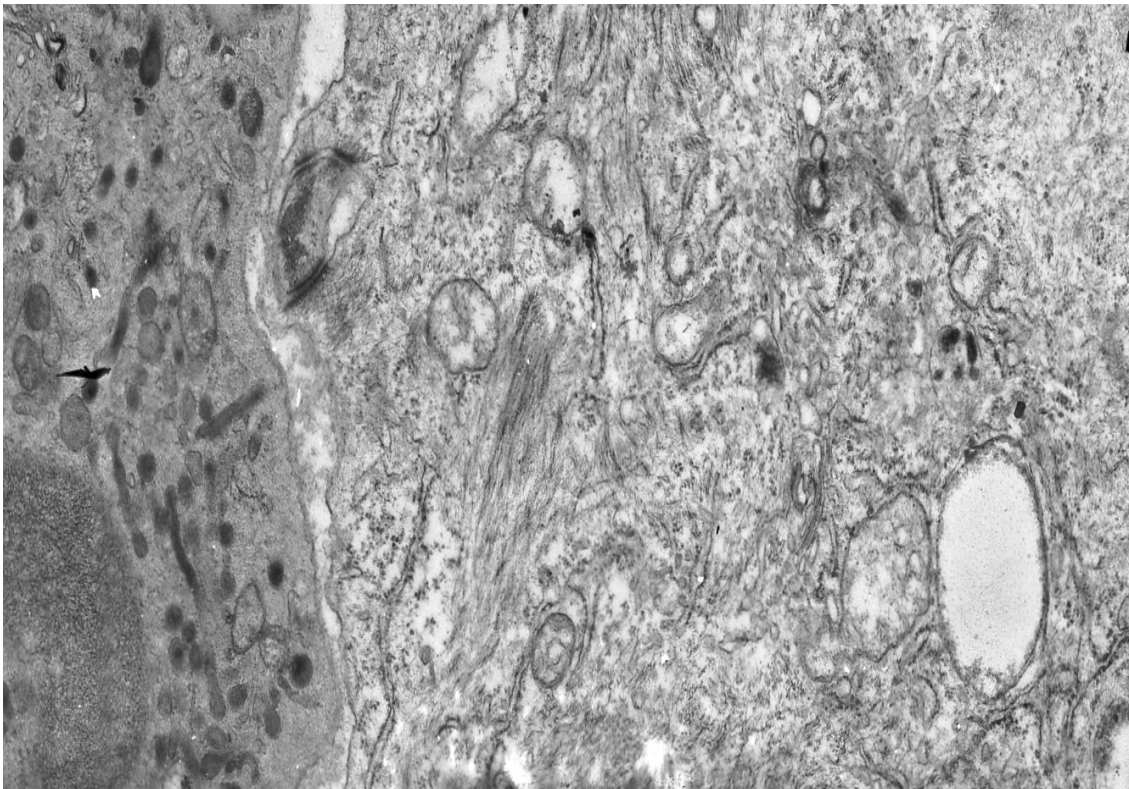
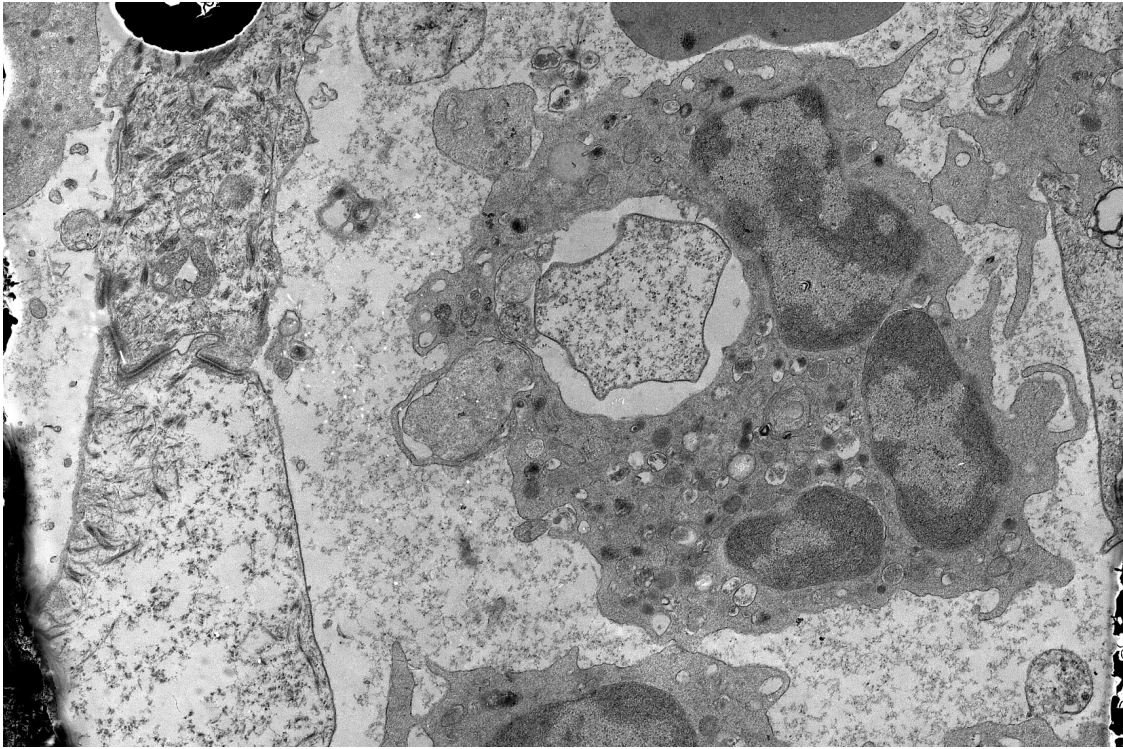


Fig. 171, 172. Modificación citoplásmica de los queratinocitos con infiltración polinuclears neutrófilos.

Resultados

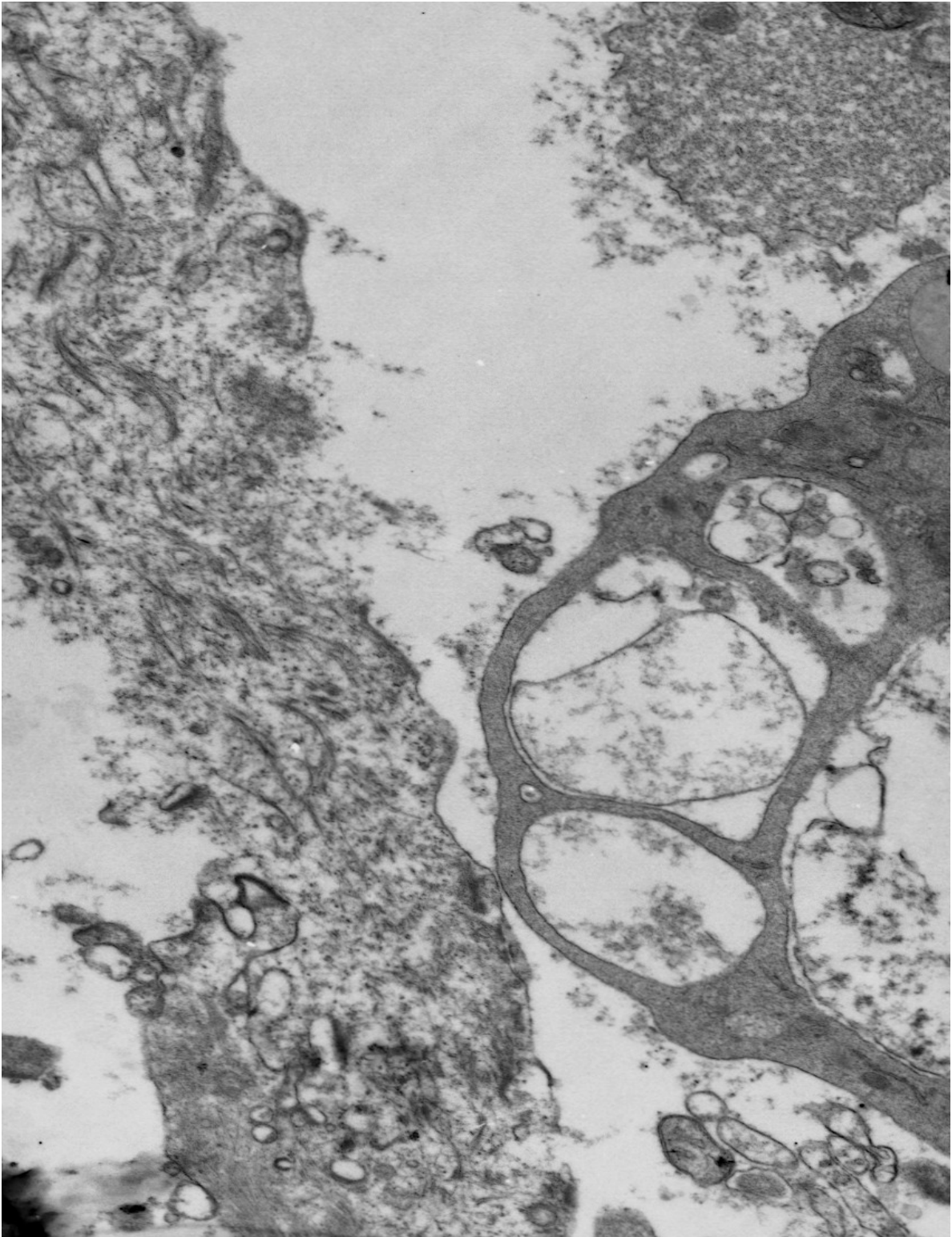


Fig. 173. Perdida de membrana celular de un queratinocito, junto a prolongación de un polinuclear neutrófilo.

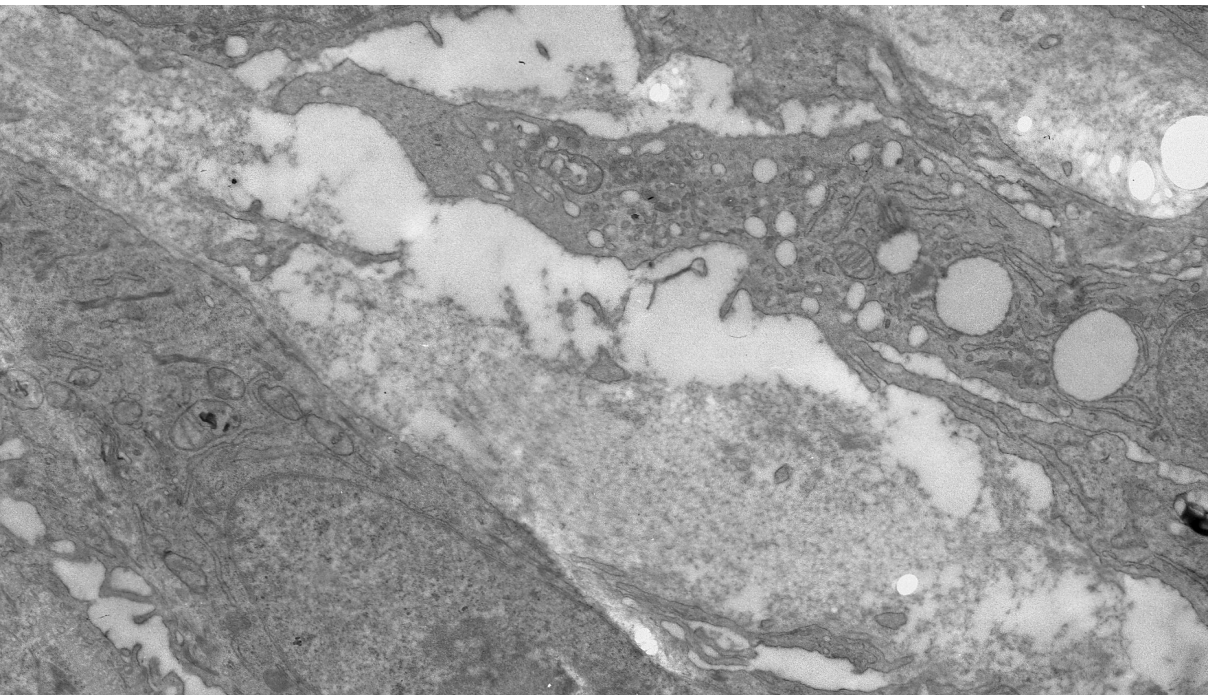
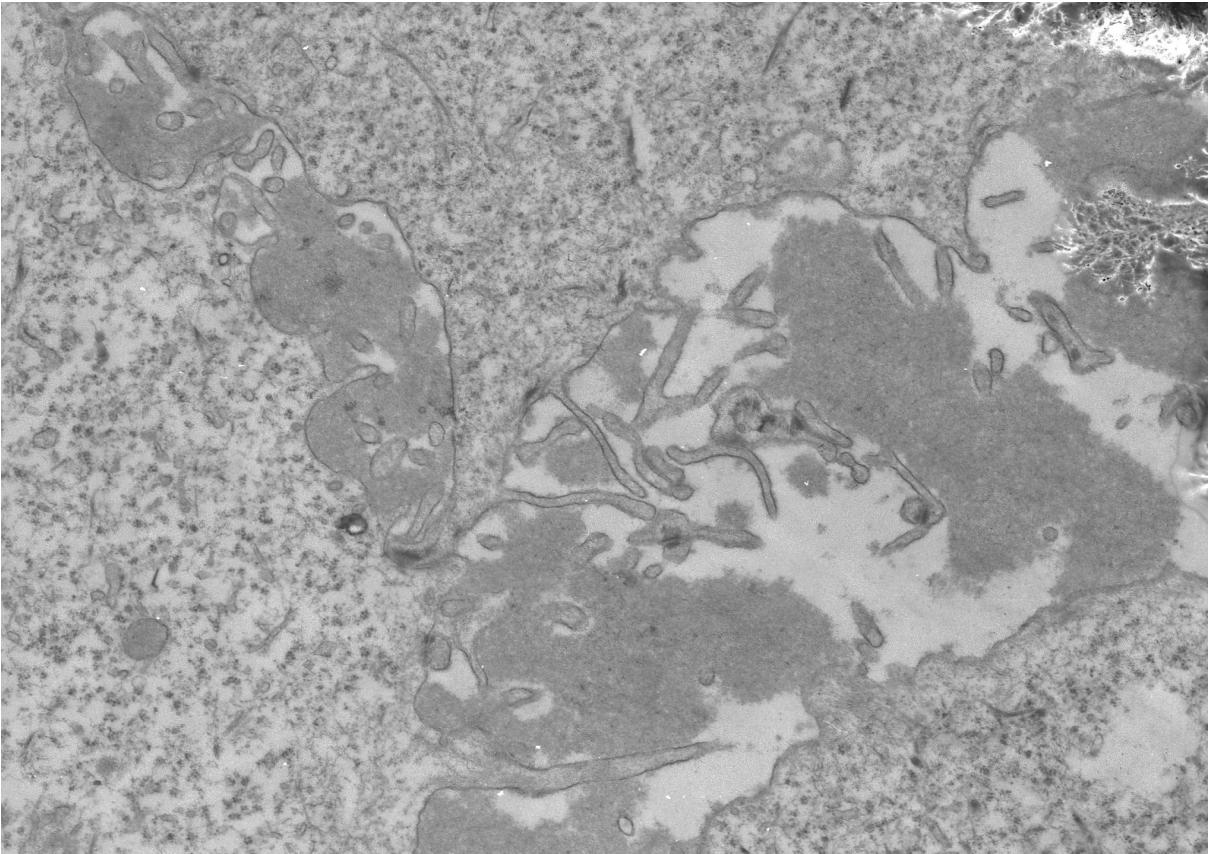


Fig. 174, 175. Obsérvense restos celulares filamentosos y amorfos entre queratinocitos.

Resultados

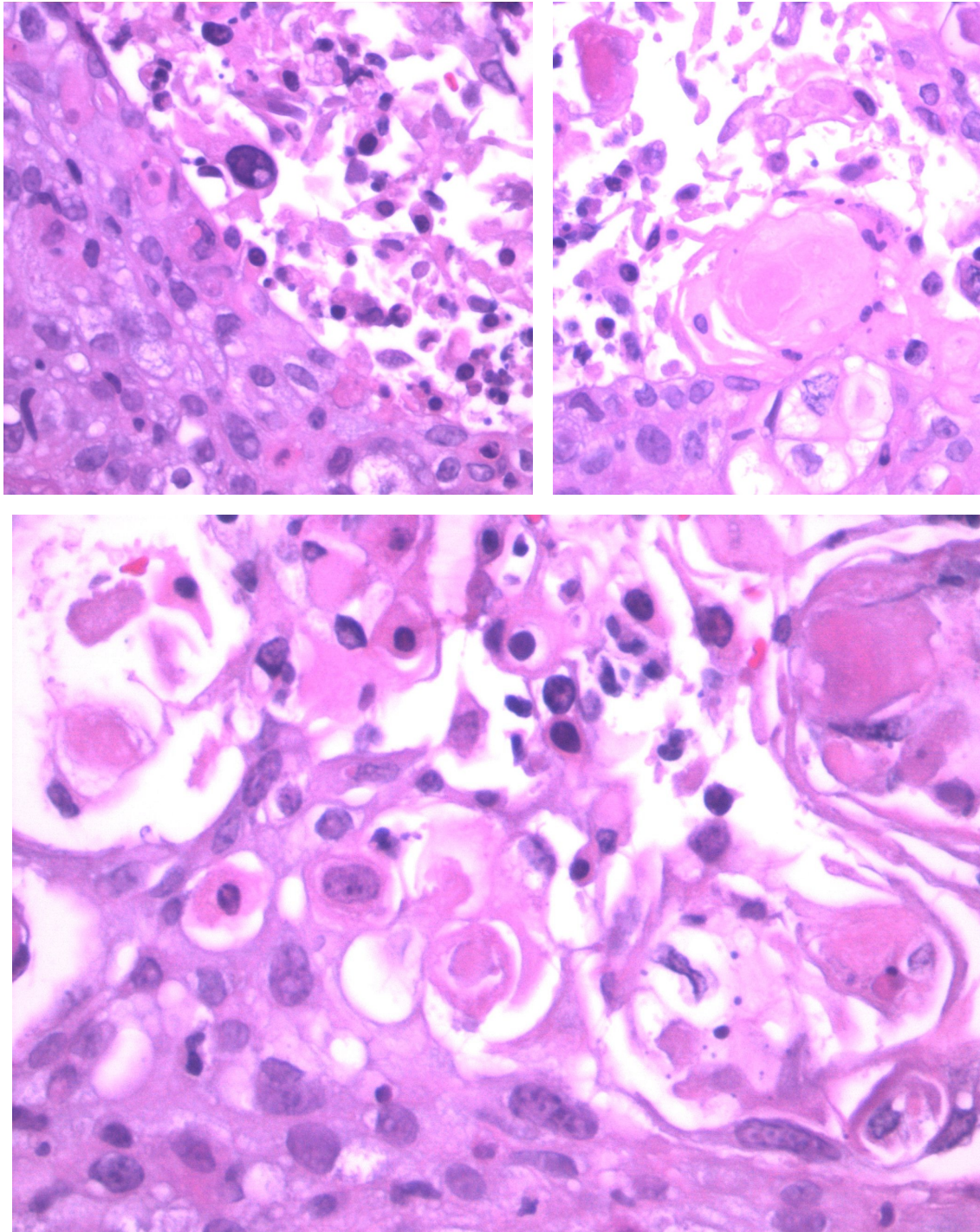


Fig. 176, 177, 178. Carcinoma de células grandes queratinizantes de cérvix uterino en el que se observan áreas superficiales de queratinización con fenómenos de acantolisis e infiltración de polinucleares. Compárense con las figuras de frotis citológicos (Fig. 136, 137).

En ocasiones, los carcinomas de células grandes muestran áreas combinadas, queratinizantes y no queratinizantes, bien con queratinización individual (Fig. 180, 181) o formando acúmulos de células queratinizadas en las áreas más centrales de los nidos neoplásicos (Fig. 180, 181).

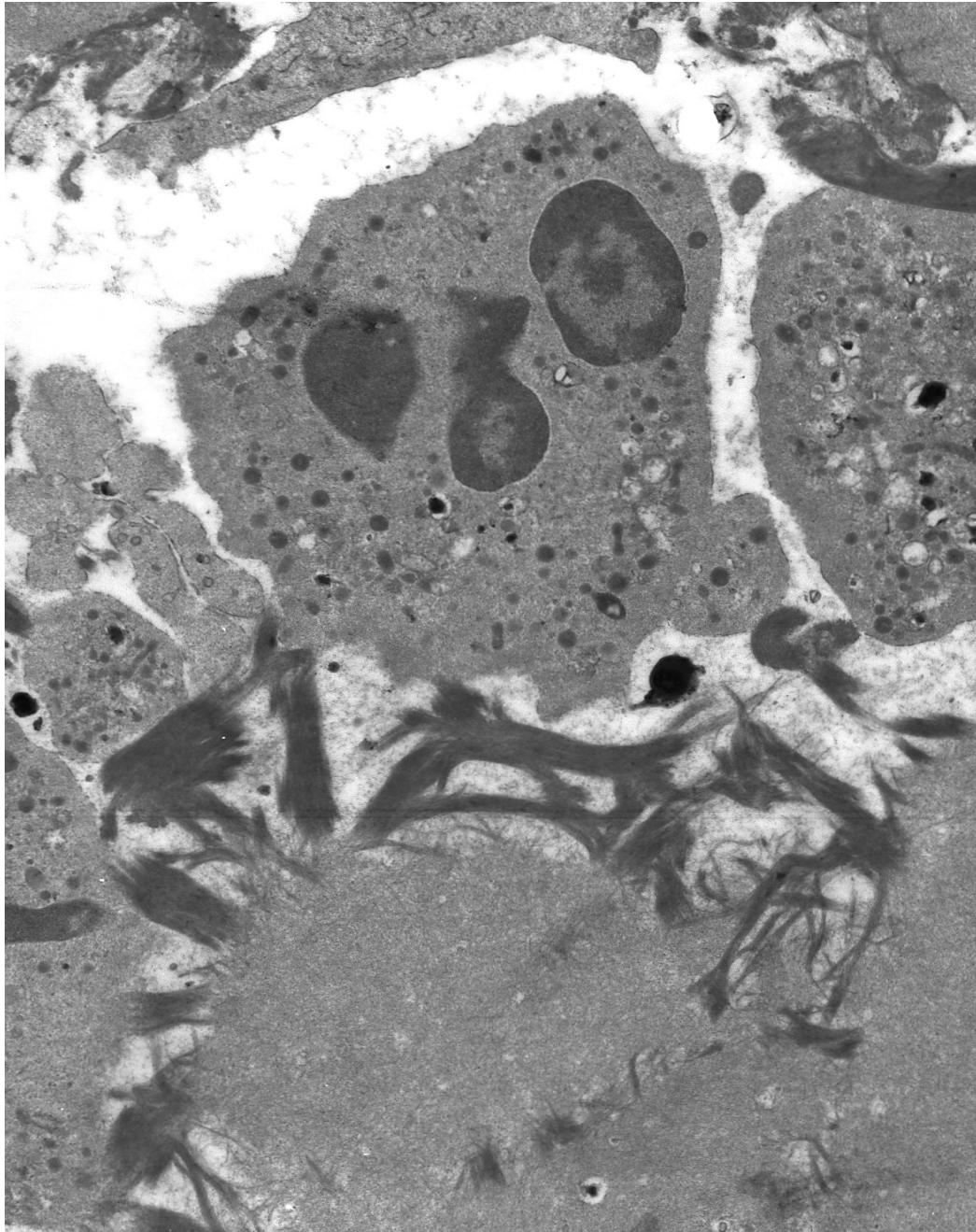


Fig. 179. Restos de material filamentoso tras necrosis de queratinocitos, acúmulos de fibrina y leucocitos neutrófilos.

Resultados

En nuestros casos con carcinoma escamoso se observó estadio más avanzado de enfermedad (FIGO III-IV).

Obviamente, los casos de carcinoma escamoso no queratinizantes estaban más pobremente diferenciados. No pusimos de manifiesto diferencia en cuanto a las metástasis ganglionares.

12 casos (20,4%) correspondieron a carcinoma de células pequeñas (Fig. 183, 184, 185, 186), mostrando elementos ovoides, con citoplasma escaso, que se agrupan en masas o nidos. Los núcleos son hiper cromáticos, con abundante actividad mitótica. En general, las células adquieren características parecidas a las de los carcinomas "in situ" (Fig. 185, 186). Algunos carcinomas de células pequeñas muestran discreto incremento del tamaño nuclear y nucleolos evidentes (Fig. 187). Ocasionalmente, algunos carcinomas de células pequeñas presentan focos de queratinización brusca, excepcionalmente con formación de globos córneos (Fig. 188). La necrosis es frecuentemente observada (en 6 casos).

El carcinoma Papilar se presentó en 4 casos (6,8%), observándose papilas conectivas, más o menos anchas, cubiertas de epitelio, con afectación del tejido conectivo subyacente, escasa queratinización y sin cambios celulares debidos a la infección por HPV. Las células neoplásicas muestran positividad para citoqueratinas (Fig. 189, 190, 191). El componente epitelial es por lo general similar al de la neoplasia intraepitelial de alto grado (Fig. 192) y la vascularización de los ejes conectivos presenta vasos con diferente grosor de su pared, oscilando ésta desde muy delgada (Fig. 193, 194) a considerablemente gruesa, por proliferación de células mioideas (miopericíticas) (Fig. 194, 196). Entre estas últimas células suele depositarse material amorfo eosinofílico (Fig. 195, 196) y fibroso (Fig. 197).

Los carcinomas linfoepitelioma-like correspondieron a 3 casos (5,1%), observándose nidos celulares de diferentes dimensiones interpuestos entre abundante población linfoide (Fig. 198, 199). Las células neoplásicas son indiferenciadas, voluminosas y presentan núcleos vesiculares con nucleolo prominente. Los citoplasmas son eosinofílicos, con bordes nítidos o imprecisos, adquiriendo aspecto sincitial. Las células neoplásicas son positivas para pancitoqueratina AE1, A3 (Fig. 200, 201), así como para citoqueratina 7 (Fig. 202, 203). El

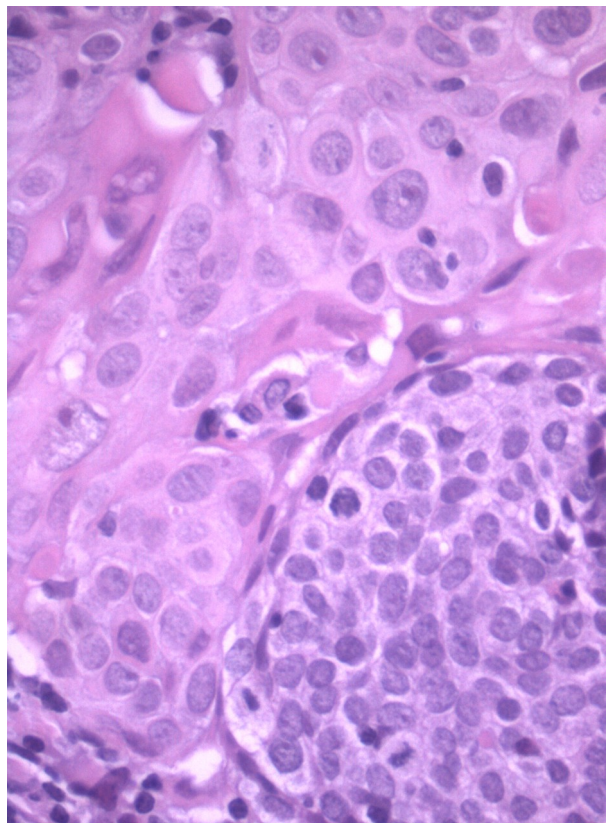
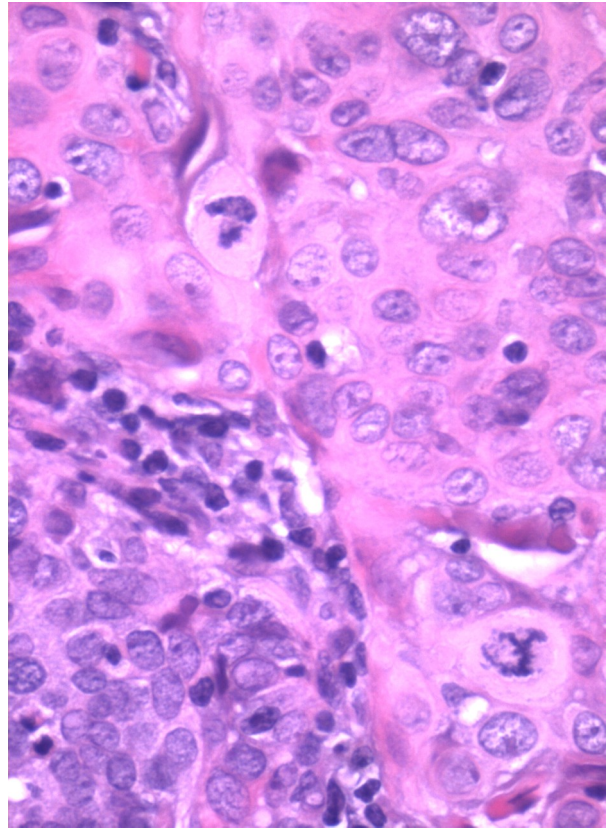
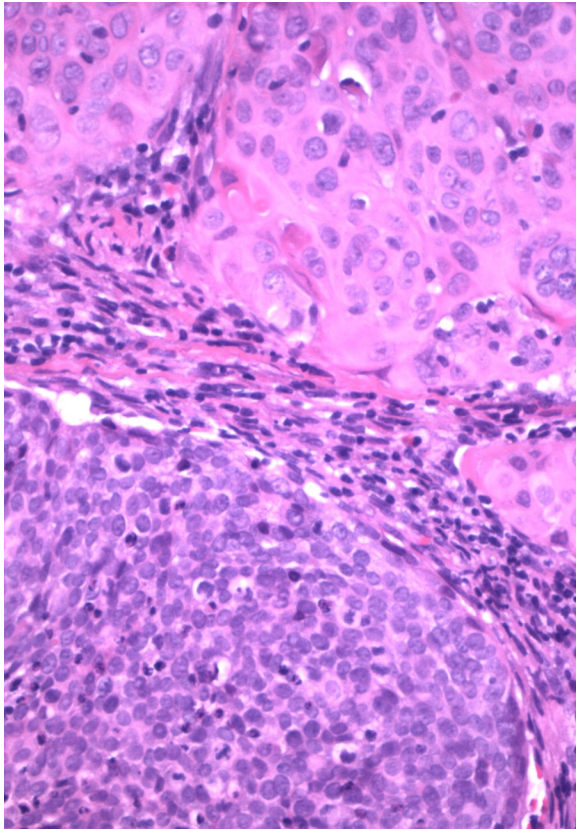


Fig. 180, 181, 182. Formas combinadas de carcinoma de células escamosas. Obsérvense nidos tumorales compuestos por células pequeñas (de escaso citoplasma) densamente dispuestos, junto a otros de células grandes (con citoplasmas más voluminoso y eosinofílicos).

Resultados

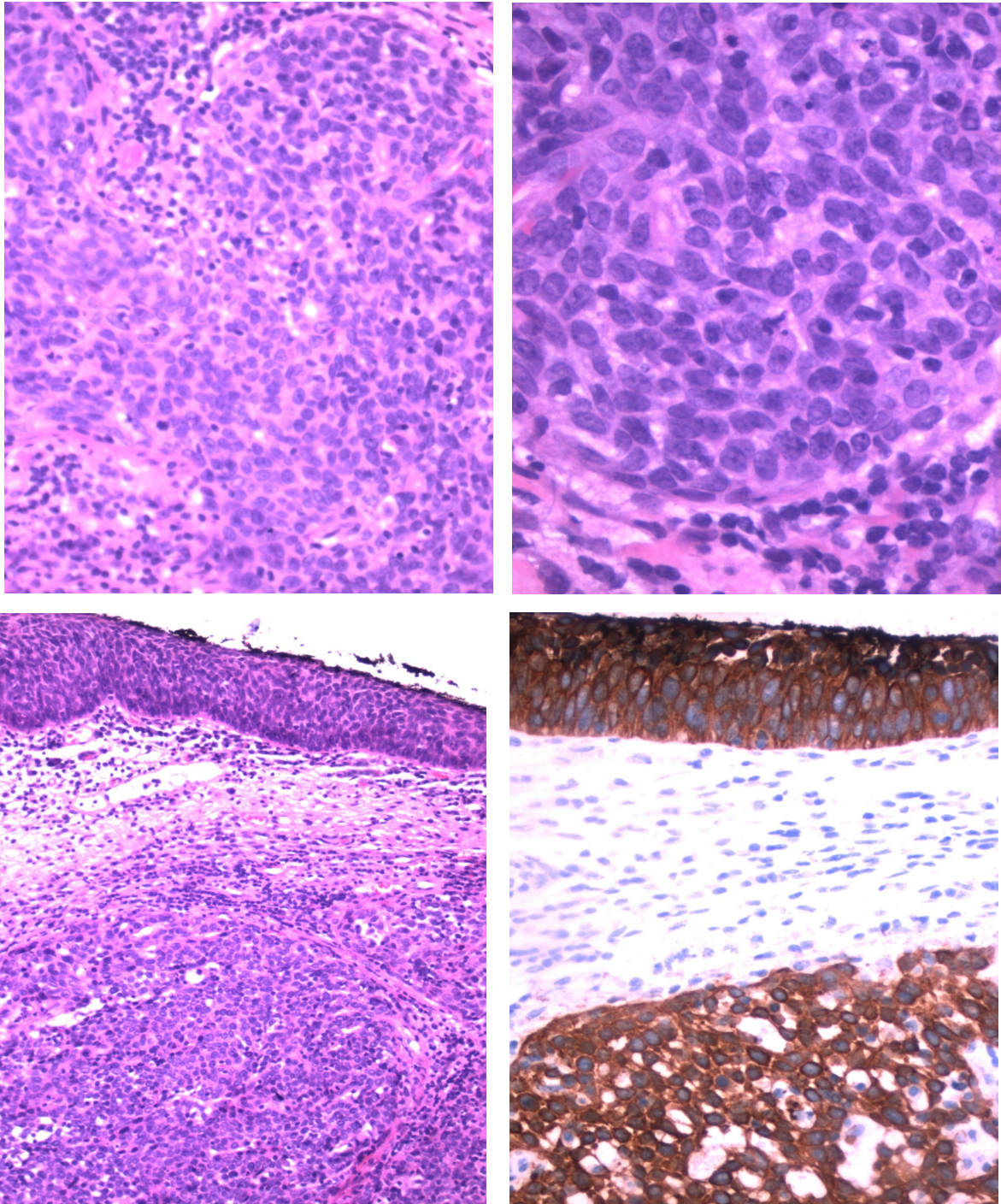


Fig. 183, 184, 185, 186. Carcinoma de cérvix uterino de células pequeñas. Obsérvese la gran densidad celular en los nidos neoplásicos, con elementos ovoides de citoplasma escaso y núcleos hiper Cromáticos. En general, las características celulares son parecidas a las del carcinoma "in situ" (véase fig. 185, 186, ésta última mediante citoqueratina AE-1/AE3).

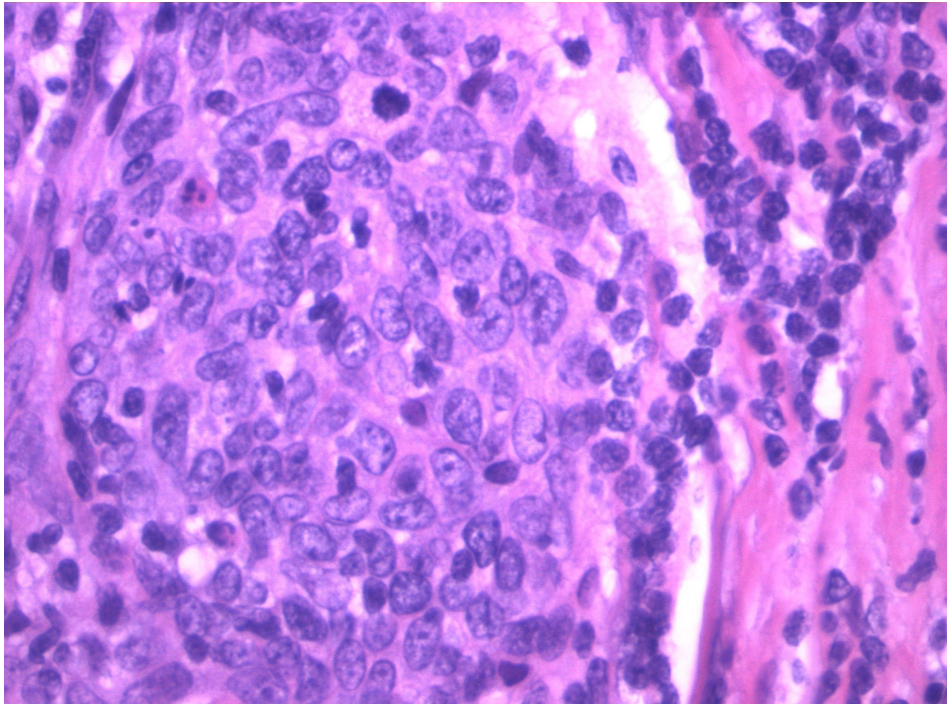


Fig. 187. Carcinoma de células pequeñas en las que se incrementa discretamente el tamaño celular y los núcleos muestran nucleolos prominentes. HE x-90.

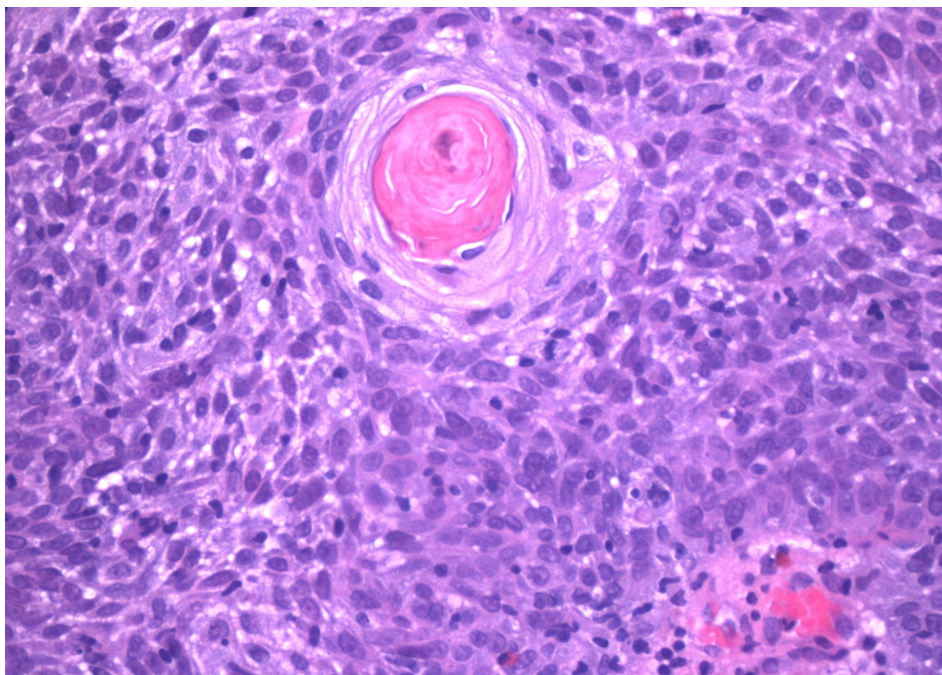


Fig. 188. Carcinoma de células pequeñas con foco de queratinización brusca, originando un globo córneo. HE x-60

Resultados

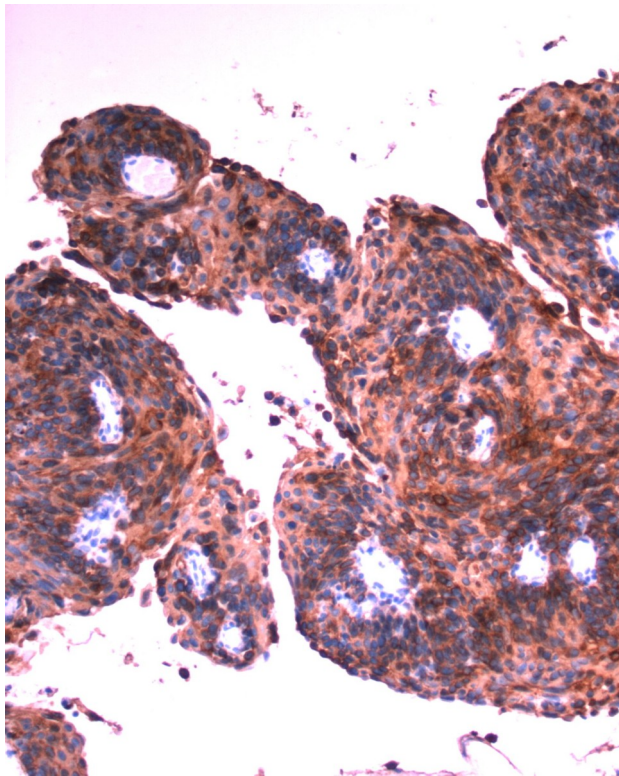
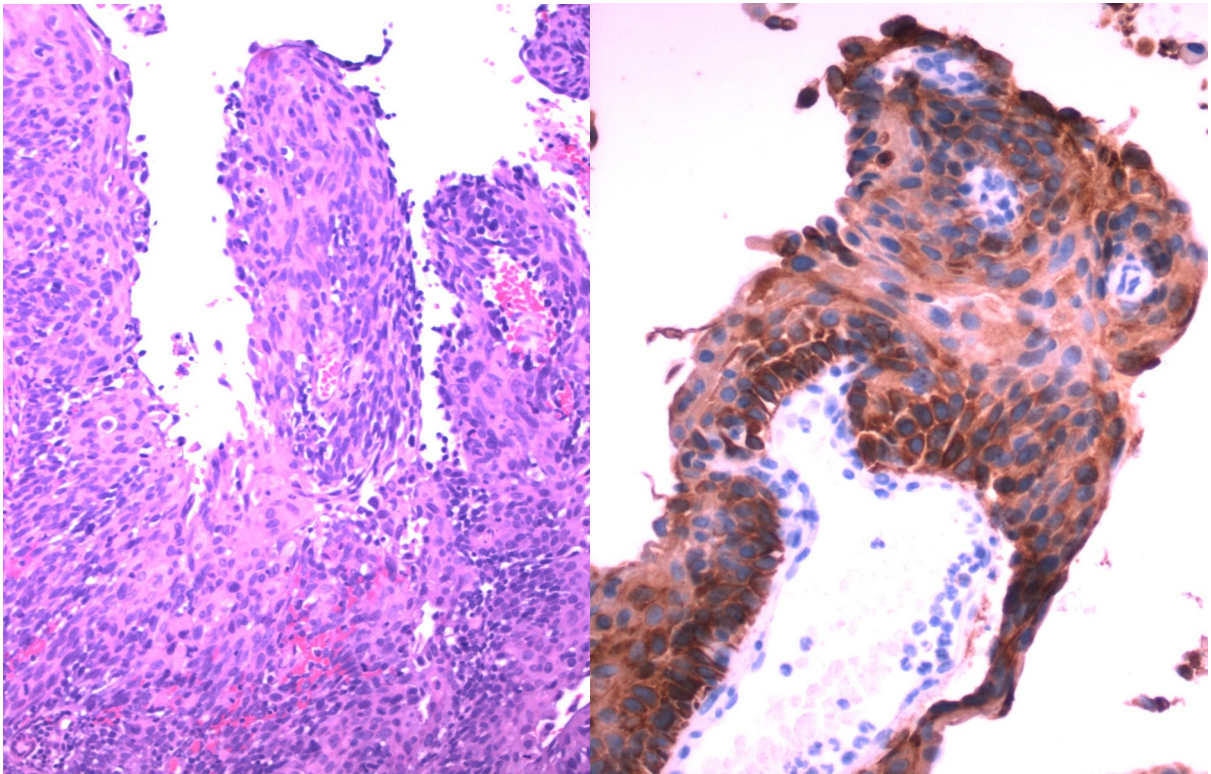


Fig. 189, 190, 191. Carcinoma papilar de cérvix uterino. Obsérvese las formaciones papilares cortadas longitudinal y transversalmente. Las fig. 190 y 191 muestran la expresión de citoqueratina en las células epiteliales que rodean a los ejes conectivos.

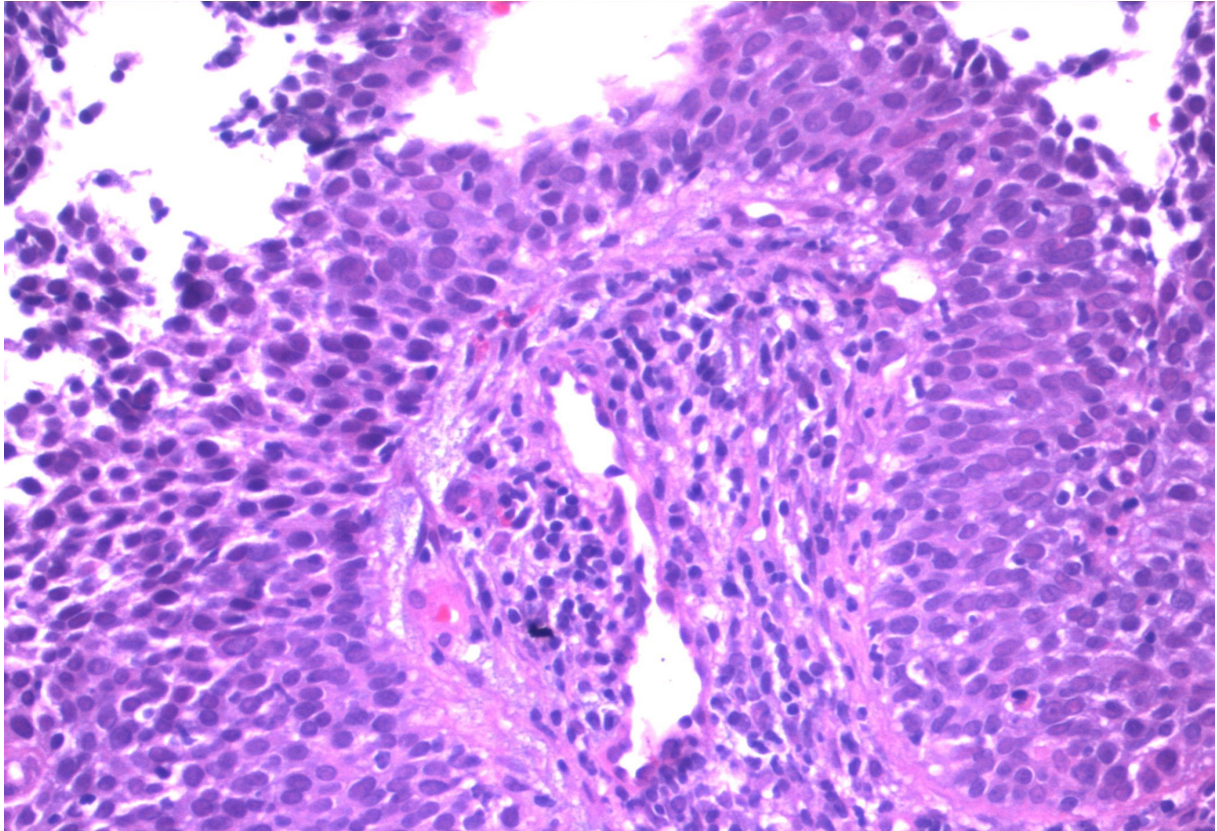


Fig. 192. Características del epitelio y eje conectivo del carcinoma papilar de cérvix uterino. El epitelio muestra aspecto similar al de la neoplasia intraepitelial de alto grado. En el eje conectivo hay infiltrado inflamatorio crónico.

Resultados

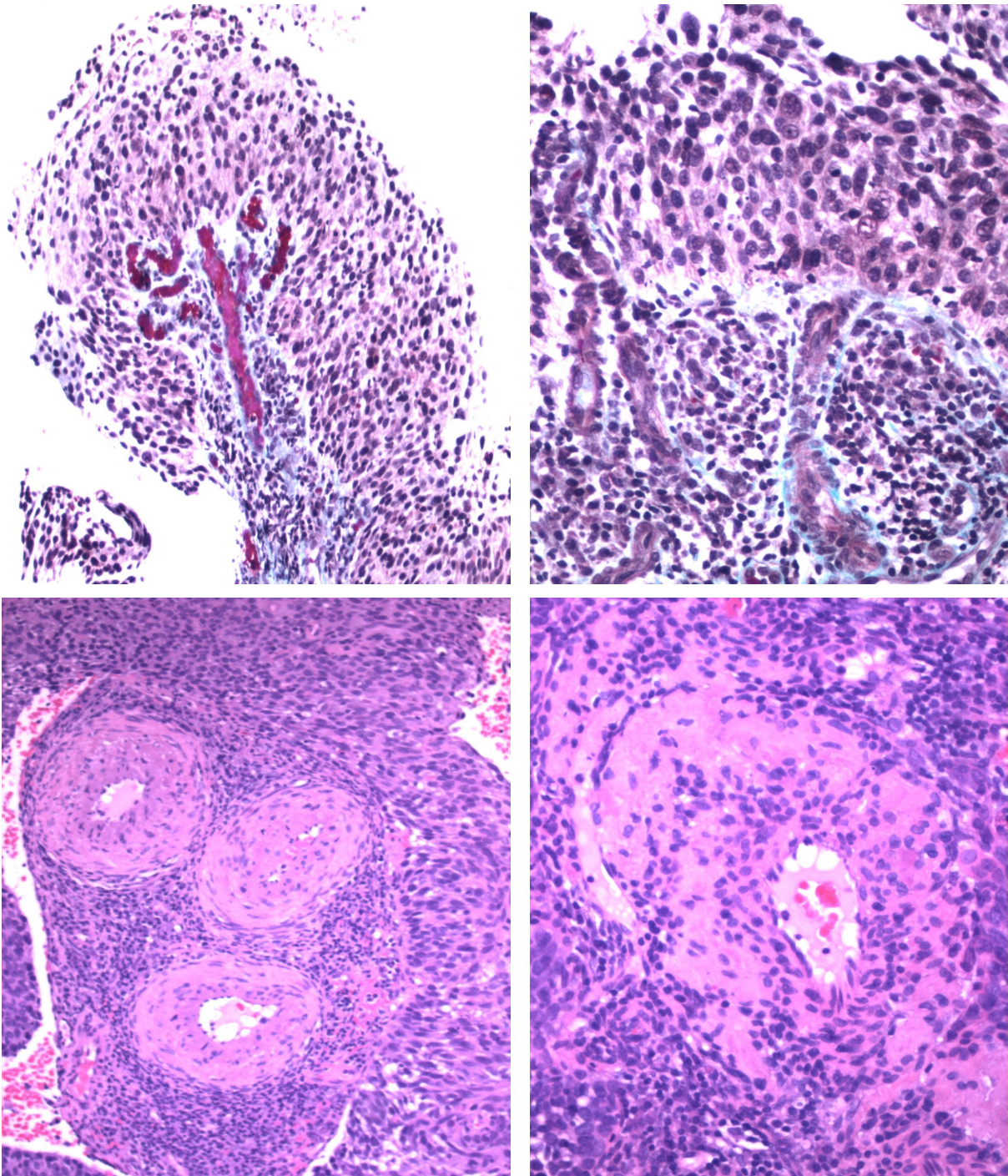


Fig. 193, 194, 195, 196. Obsérvese las diferentes características de los vasos sanguíneos en el carcinoma papilar de cérvix uterino. En las fig. 193, 194 presentan paredes muy finas, mientras que en la fig. 195, 196 se pone de manifiesto marcada proliferación de células mioideas (miopericiticas) que van siendo englobadas por material hialino amorfo y eosinofílico de aspecto hialino.

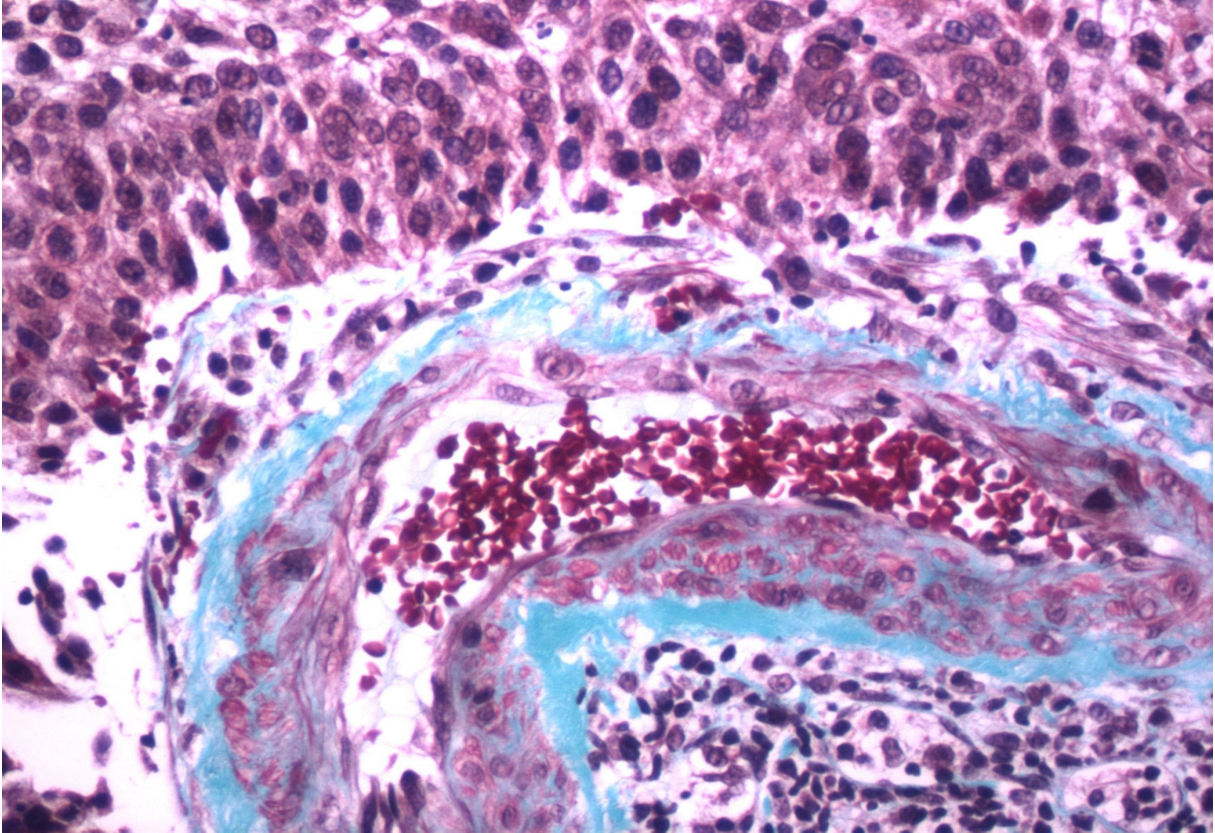


Fig. 197. Imagen mediante tricrómico de Masson de uno de los vasos con proliferación de células mixoides y fibrosis.

Resultados

componente linfoide asociado muestra inmunoreactividad para CD3 (linfocitos T). En algunas ocasiones puede existir positividad para el virus de Epstein Barr.

Observamos carcinoma Condilomatoso en 1 caso (1,69%), presentando células con características similares a la infección por HPV de alto riesgo.

1 caso (1,69%) correspondió a carcinoma de células escamo-trancisionales. En general, hay numerosas capas de epitelio atípico que recuerda al CIN III, formando papilas con ejes

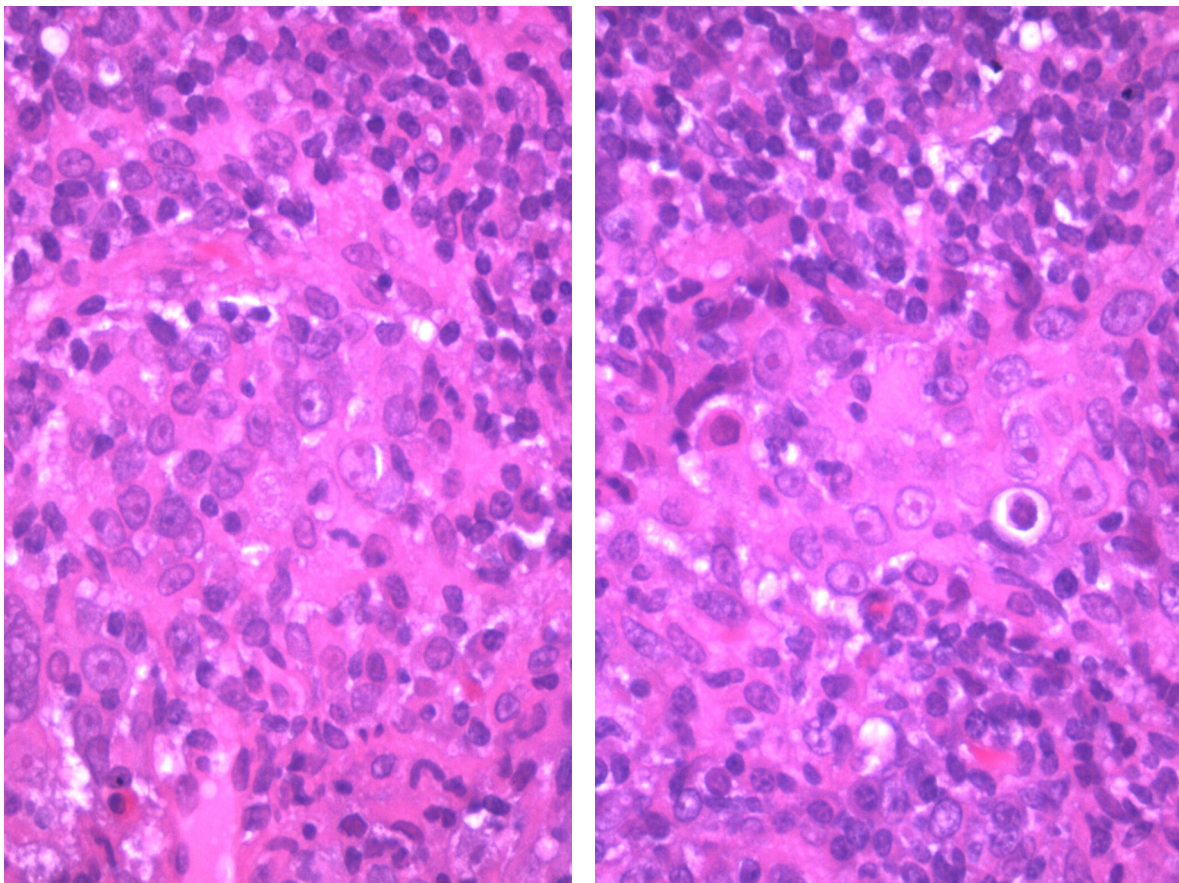


Fig. 198, 199. Carcinoma linfoepitelioma- like. Se observan pequeños grupos de células neoplásicas dispuestas entre abundante componente linfoide. Los núcleos de las células tumorales son vesiculares y presentan nucleolos prominentes. Los citoplasmas son eosinofílicos y de bordes imprecisos.

vasculares. Son positivos para HPV 16 y citoqueratina 7. 1 caso (1,69%) correspondió a carcinoma epidermoide verrucoso. En los mismos aparecen células muy diferenciadas, con

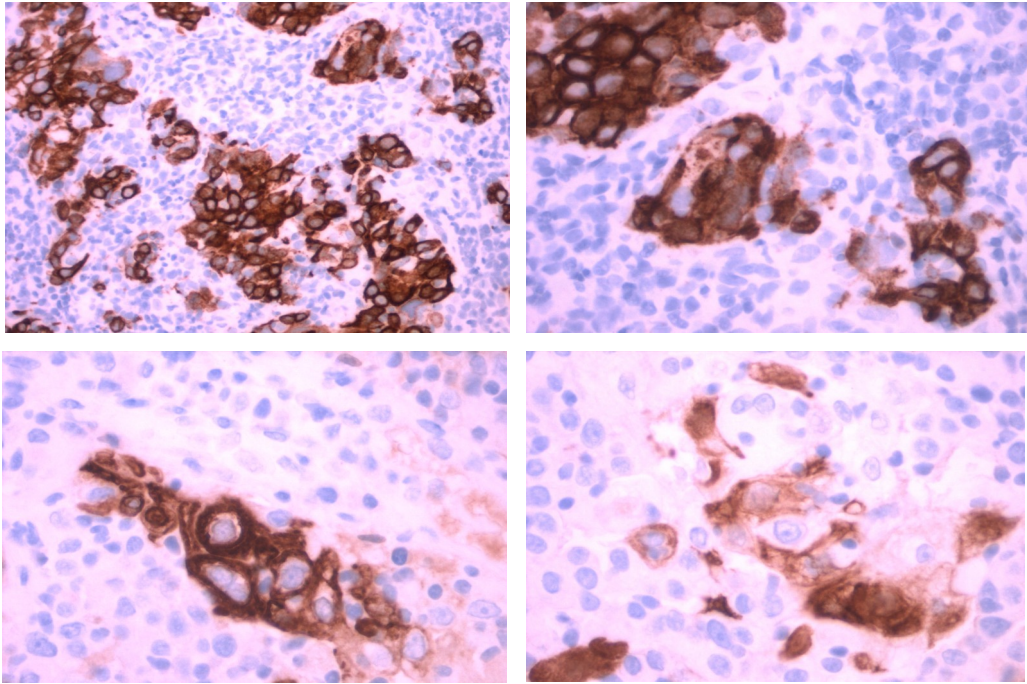


Fig. 200, 201, 202, 203. Obsérvese positividad de las células neoplásicas del carcinoma linfoepitelioma-like para citoqueratina AE1, AE3 (fig. 200, 201) y para citoqueratina 7 (fig. 202, 203).

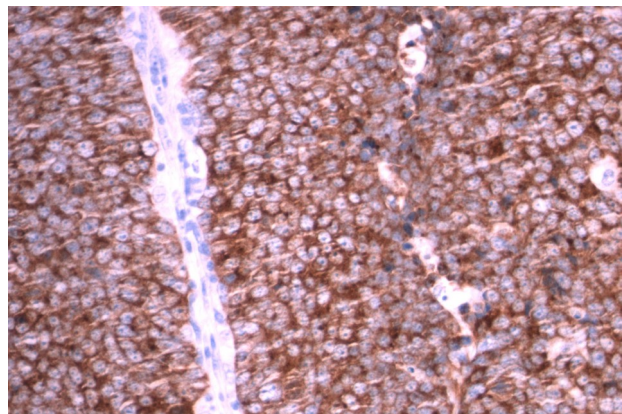
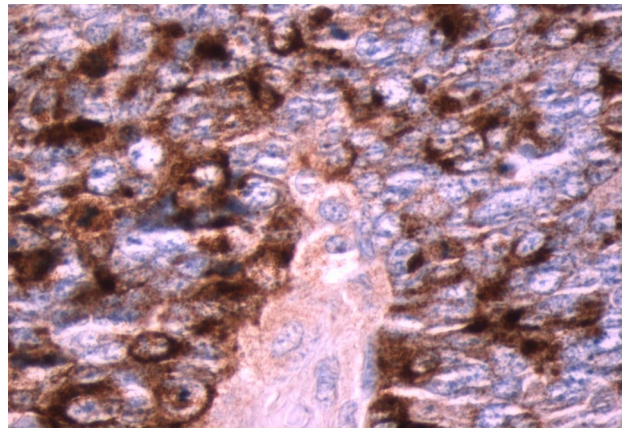
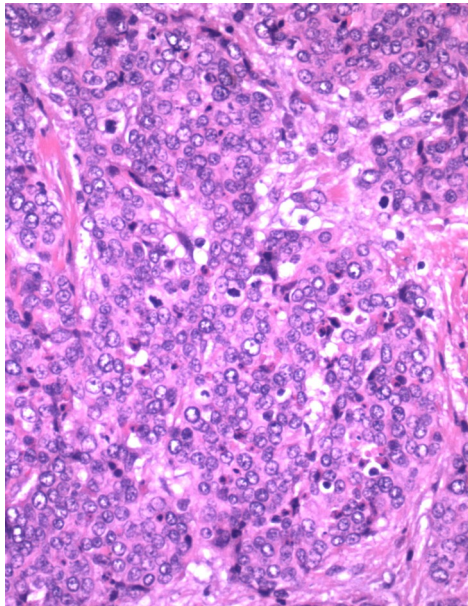


Fig. 204, 205, 206. Se observa carcinoma pobremente diferenciado (Fig. 204) que muestra positividad zonal para cromogranina (Fig. 205) y sinaptofisina (Fig. 206).

Resultados

abundante citoplasma y poca atipia nuclear. Suele haber hiperqueratosis. No se han evidenciado características de la infección por HPV.

En 6 casos (10,2%) (Fig. 204) hemos observado rasgos neuroendocrinos, con positividad zonal para cromogranina y sinaptofisina (fig.205, 206).

2 casos (3.4%) de carcinomas de células escamosas comprendieron poblaciones celulares de diferente aspecto, incluso en áreas vecinas, incluyendo nidos de células pequeñas densamente dispuestas y con escaso citoplasma, próximos a otro de células grandes con citoplasmas amplios y eosinofílicos (fig. 180, 181, 182).

En todos los tumores hemos considerado su índice proliferativo observando variaciones según la zona dentro de un mismo tumor. En todo caso, hemos tenido en cuenta el área con mayor intensidad. Exponentes claros del índice proliferativo vienen dados por la expresión de Ki 67 (mib 1) (Fig. 207, 208, 209), así como con PCNA (Fig. 210). Cuando se realiza una valoración semicuantitativa de estos índices, se observa una influencia en la supervivencia, es decir, que cuando se incrementan lo hace también la mortalidad (véase tabla XXVII y XXVIII). Otros parámetros que hemos tenido en cuenta corresponden a la ciclina D1, p53, Bcl2. En ellos se efectuó también valoración semicuantitativa, observándose que la mayor expresión de la ciclina y Bcl2 (fig. 211) se asocian con mayor supervivencia y la de p53 (fig 212, 213, 214) con mayor mortalidad (véase tabla XXVIII). En este sentido, nosotros hemos observado sobreexpresión de ciclinas en el carcinoma invasivo de células escamosas (53,9%, con oscilación entre 20-60%), así como de p53, lo cual se correlaciona con la de Ki 67. La expresión de Bcl-2 fue observada en nuestro estudio en un 38,1%.

En el estudio ultraestructural de los carcinomas de cérvix uterino se demuestra disminución de tonofilamentos y de complejos de unión.

Los carcinomas con poca diferenciación suelen ser positivos para citoqueratinas de bajo y alto peso molecular. En los carcinomas invasivos, las membranas celulares se marcan con oncogen ras, producto de p21.

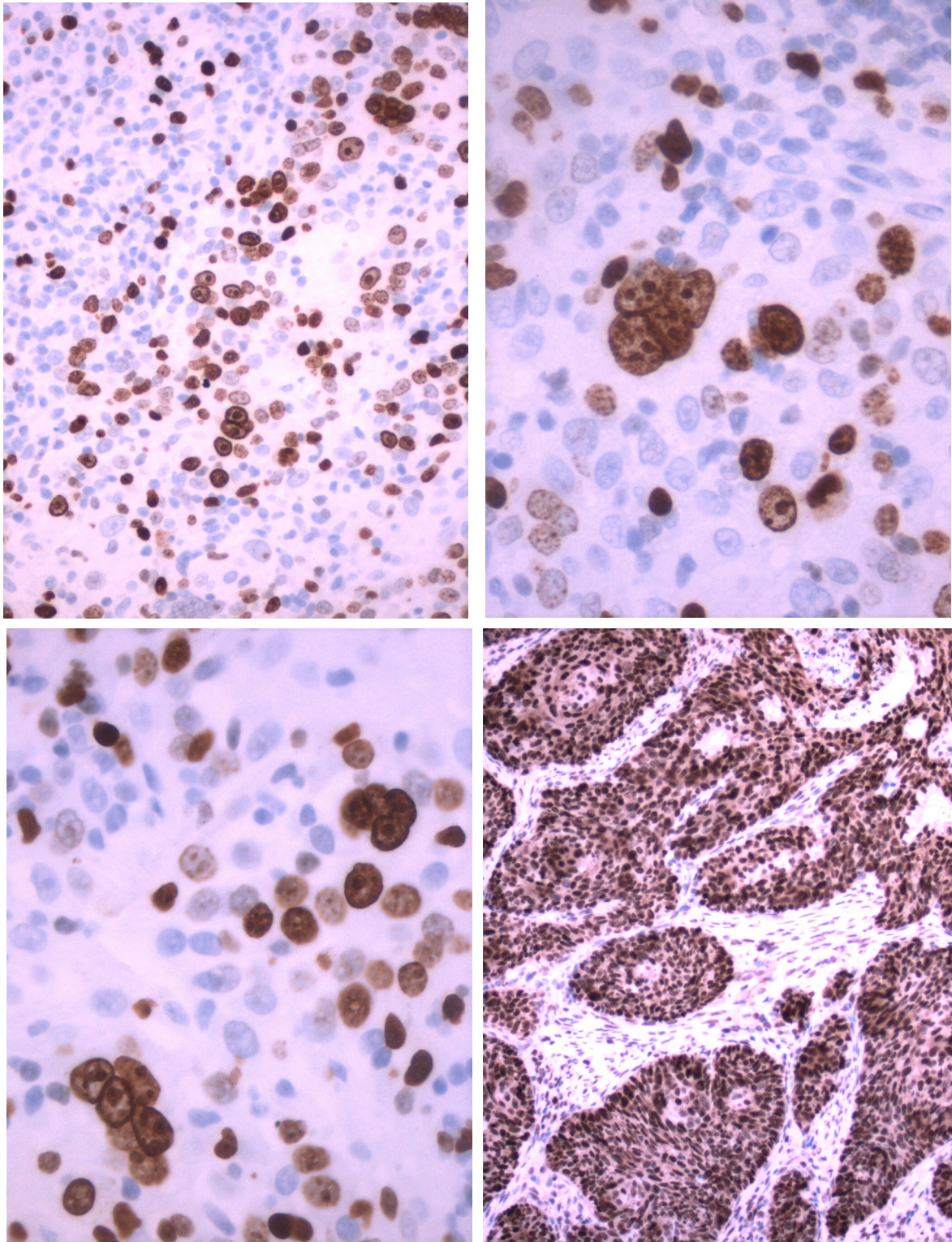
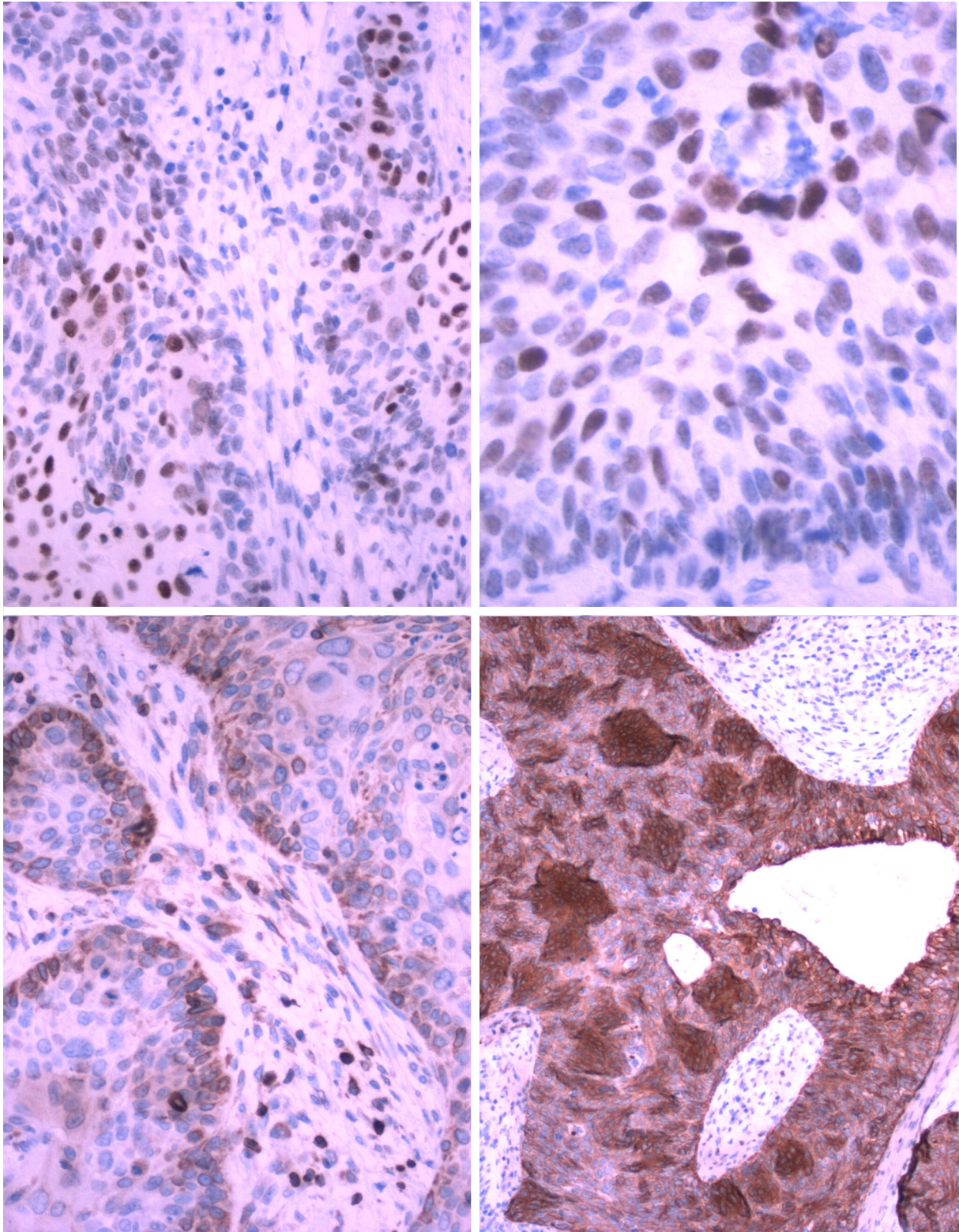


Fig. 207, 208, 209, 210. Expresión de Ki 67 (fig. 207, 208, 209) y PCNA (fig. 210) correspondiente a zona tumoral con índice proliferativo elevado.

Resultados



Figs. 211, 212, 213 y 214. Expresión de P53 y bcl2 (Figs. 211, 212 y 213) y citoqueratina 8 (Fig. 214)

En lo que respecta al comportamiento no obtuvimos diferencias significativas según el tipo histológico de la neoplasia. Cuando, independientemente del tipo, clasificamos los tumores en dos grupos, uno de ellos bien y moderadamente diferenciado y el otro grupo en pobremente diferenciado, se puso de manifiesto una supervivencia del 58,33% (mortalidad del 41,66%) en los bien y moderadamente diferenciados, mientras que en los pobremente diferenciados la supervivencia fue del 38,46% (mortalidad 61,54%) (Véase tabla XXVIII)

3.6.2.5.2 Características del estroma en el carcinoma infiltrante de células escamosas de cérvix uterino. Fenómenos inflamatorios, neovascularización (angiogénesis) y reparación.

Infiltrado inflamatorio

El infiltrado inflamatorio muestra intensidad y composición variable según el caso estudiado. Ya nos hemos referido en particular a la variante linfoepitelial. En lo que respecta a los tumores de células escamosas de cérvix uterino, en general, en el infiltrado inflamatorio pueden distinguirse los siguientes tipos celulares: células linfocitarias, plasmáticas, mastocitos, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos y macrófagos, incluyendo entre estos últimos todos los comprendidos dentro del sistema fagocitario-mononuclear, tales como las células dendríticas (células de Langerhans), y las células gigantes multinucleadas. Aunque el infiltrado inflamatorio es variable en intensidad, en un estudio semicuantitativo de los diferentes tipos de lesiones demuestra un aumento progresivo y lineal del componente inflamatorio a medida que aumenta la malignidad de la lesión, es decir, desde CIN I hasta carcinoma invasivo.

El infiltrado linfocitario suele ser relativamente abundante y está constituido por linfocitos B y T (Fig. 215, 216, 217, 218). Los linfocitos B se disponen predominantemente en el corion, mientras que los linfocitos T afectan al corion y a los nidos epiteliales neoplásicos. Igual a esto último ocurre con las subpoblaciones linfocitarias CD 8 y CD 4, predominando las primeras en localización intraepitelial (Fig. 219, 220). Entre la población linfocitaria se

Resultados

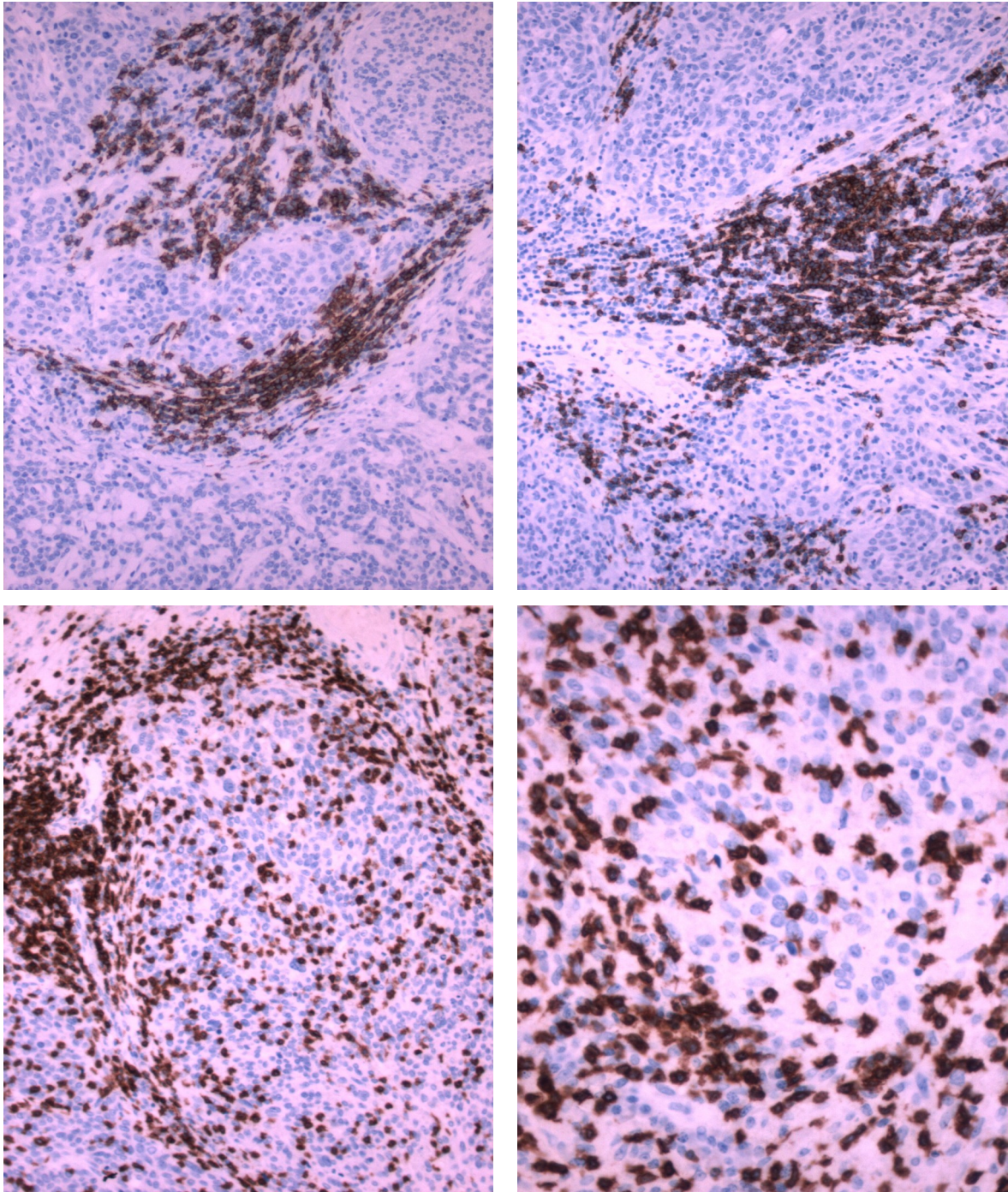


Fig. 215, 216, 217, 218. Infiltrado linfocitario en el carcinoma infiltrante de cervix uterino. Se evidencia la presencia de linfocitos B (CD 20 positivos, fig. 215, 216) y T (CD 3 positivos, fig. 217, 218). Obsérvese que los linfocitos B quedan predominantemente restringidos al corion, mientras que los linfocitos T afectan a este último y también aparecen dentro de los acúmulos epiteliales neoplásicos.

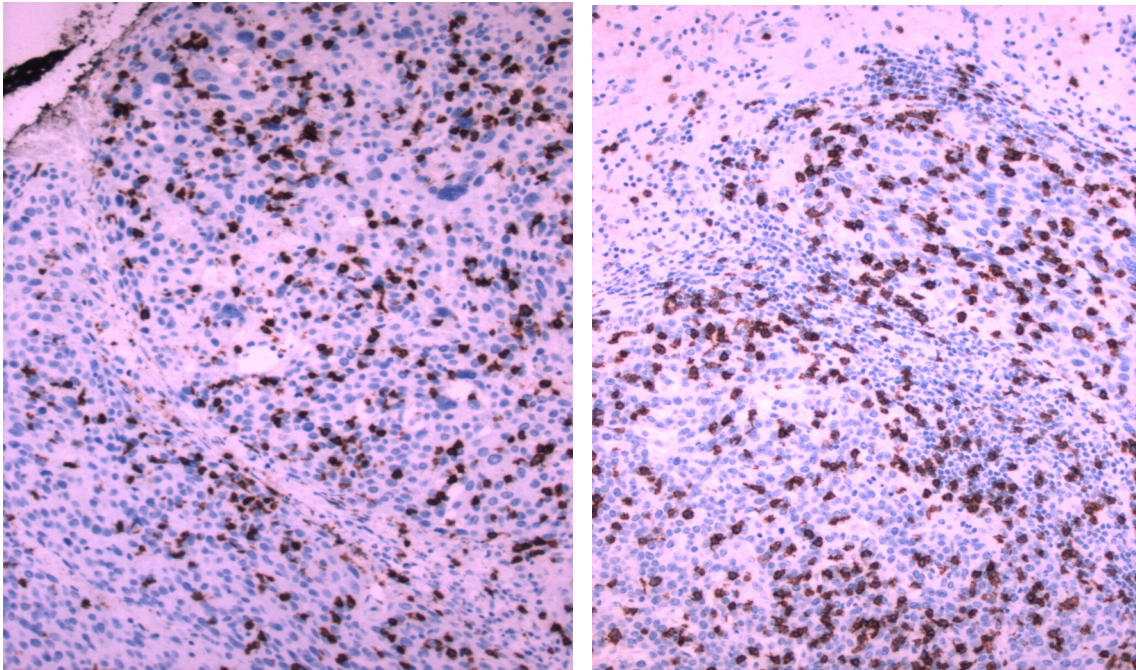


Fig. 219, 220. Obsérvese el predominio de linfocitos CD8 infiltrando el epitelio de los nidos neoplásicos, mientras que hay menor número de los mismos en el conectivo.

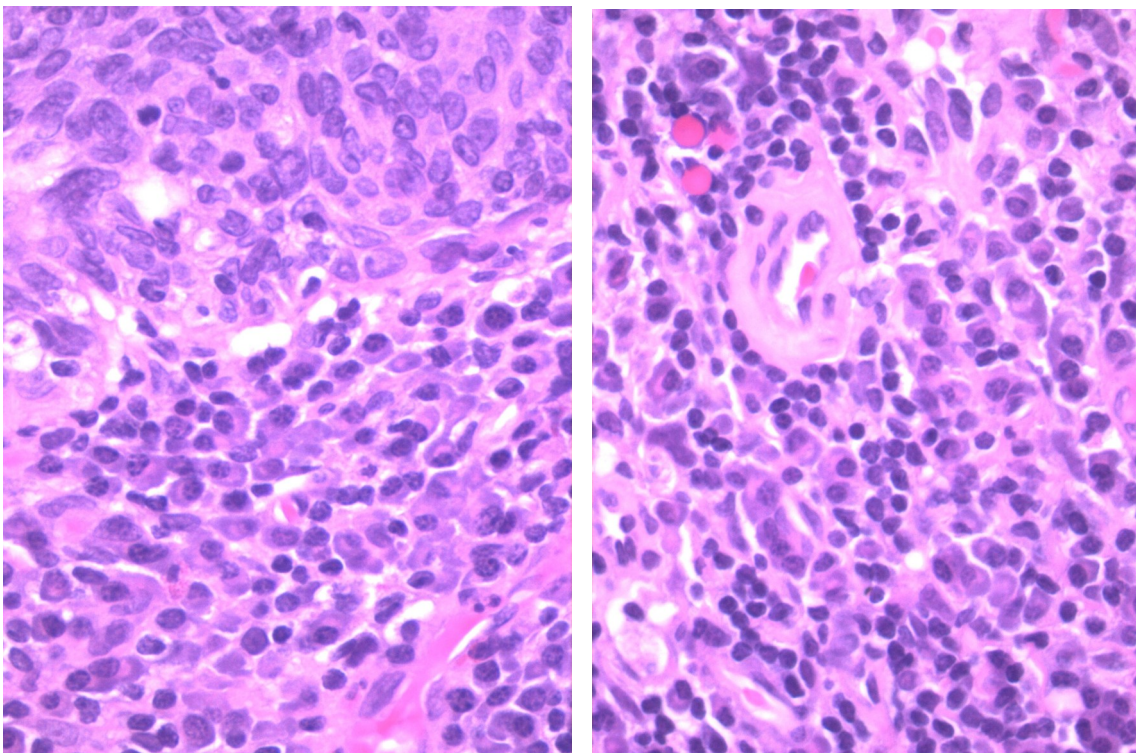


Fig. 221, 222. Infiltrado inflamatorio estromal en carcinoma infiltrante de células escamosas, con predominio de células plasmáticas

Resultados

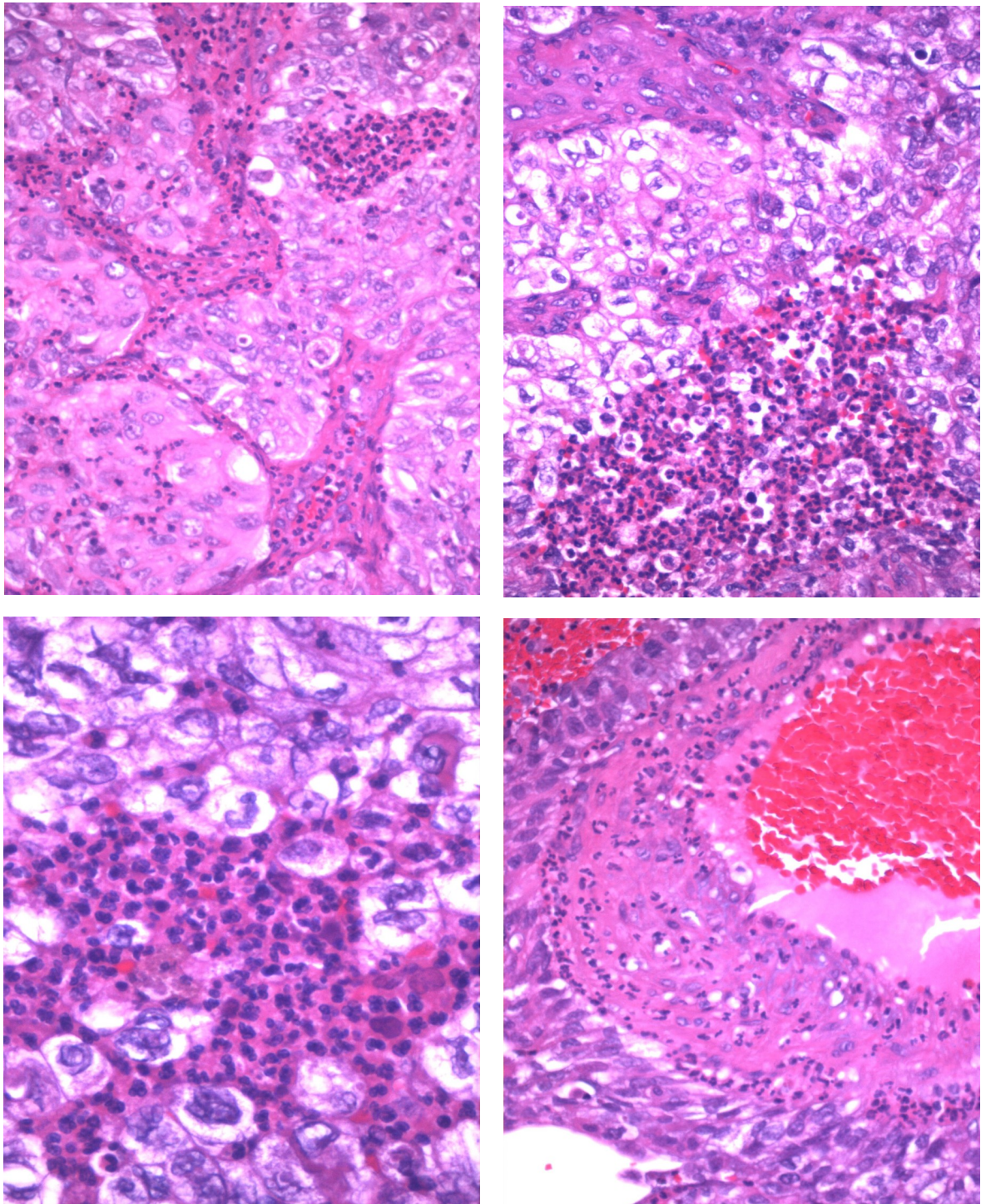


Fig. 223, 224, 225, 226. Marcado infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos entre nidos y elementos aislados de carcinomas de células escamosas de cérvix uterino (prácticamente constituye el infiltrado inflamatorio). En la fig. 226 se aprecia el componente leucocitario entre edema y en torno a un vaso dilatado y congestivo.

observa variable número de células plasmáticas, y en 3 casos éstas fueron muy abundantes, predominando en el infiltrado inflamatorio (Fig. 221, 222).

La proporción de polimorfonucleares neutrófilos en el infiltrado inflamatorio varía considerablemente, llamando la atención en 2 casos su mayor frecuencia, de tal manera que, prácticamente, constituyen la totalidad del infiltrado, originando grandes agregados (Fig. 223, 224, 225) intersticiales y en torno a vasos dilatados y congestivos (Fig. 226).

La presencia de macrófagos detectados por CD 68 demuestra también un aumento progresivo con la malignidad de la lesión, tanto con los grados de CIN como en el carcinoma invasivo. Efectivamente, el número de macrófagos se incrementa y aparece en este último tanto en áreas peritumorales como intratumorales. Así mismo, además la presencia de macrófagos intraepiteliales mostró en el carcinoma infiltrante un aumento con respecto al CIN (véase tabla XXVII)

Las células de Langerhans se incrementaron discretamente en el carcinoma infiltrante.

El número de mastocitos en los carcinomas invasivos depende de si la determinación se hace en el estroma dentro del propio tumor o a su alrededor, observándose disminución en las áreas intratumorales y mayor número en las peritumorales.

3.6.2.5.3 Vascularización

La vascularización en el carcinoma invasivo aparece constituida por vasos de diferente calibre. Ya nos hemos referido a este respecto en algunas variantes, como ocurre en el carcinoma papilar, en el que se hace muy patente la variabilidad de los vasos, que oscila desde aquellos con finas paredes compuestos por células endoteliales y pericitarias, hasta vasos de luces relativamente estrechos y paredes considerablemente gruesas, con presencia de células mioides dispuestas de forma concéntrica en diferentes estratos.

Nosotros hemos prestado particular atención a las características inmunohistoquímicas de estos vasos, sobre todo en lo que se refiere a las células perivasculares. En los vasos de

Resultados

pequeñas dimensiones los elementos pericitarios, α -actina (músculo liso positivas) se disponen en uno o dos estratos alrededor del endotelio (Fig. 227). Es frecuente que el estrato más externo se adose a las células epiteliales tumorales, adquiriendo un aspecto de miofibroblasto (Fig. 227, 228). Entre las células positivas más extensas e íntimas suele haber infiltrado inflamatorio. Desde los pequeños vasos parten delicadas yemas vasculares o células de aspecto fibroblástico que se introducen parcialmente en los repliegues de los nidos tumorales. Las células pericitarias de estos vasos muestran negatividad para desmina. En los vasos de paredes gruesas, aunque con luces relativamente estrechas, presentan marcada proliferación de células mioides, las cuales son actina positivas y desmina negativas, hecho que les diferencia de los vasos de calibre mediano, cuyas células musculares lisas son desmina positivas (Fig. 229, 230, 231). En algunos de estos vasos se conserva una fina capa periférica desmina positiva (Fig. 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238,

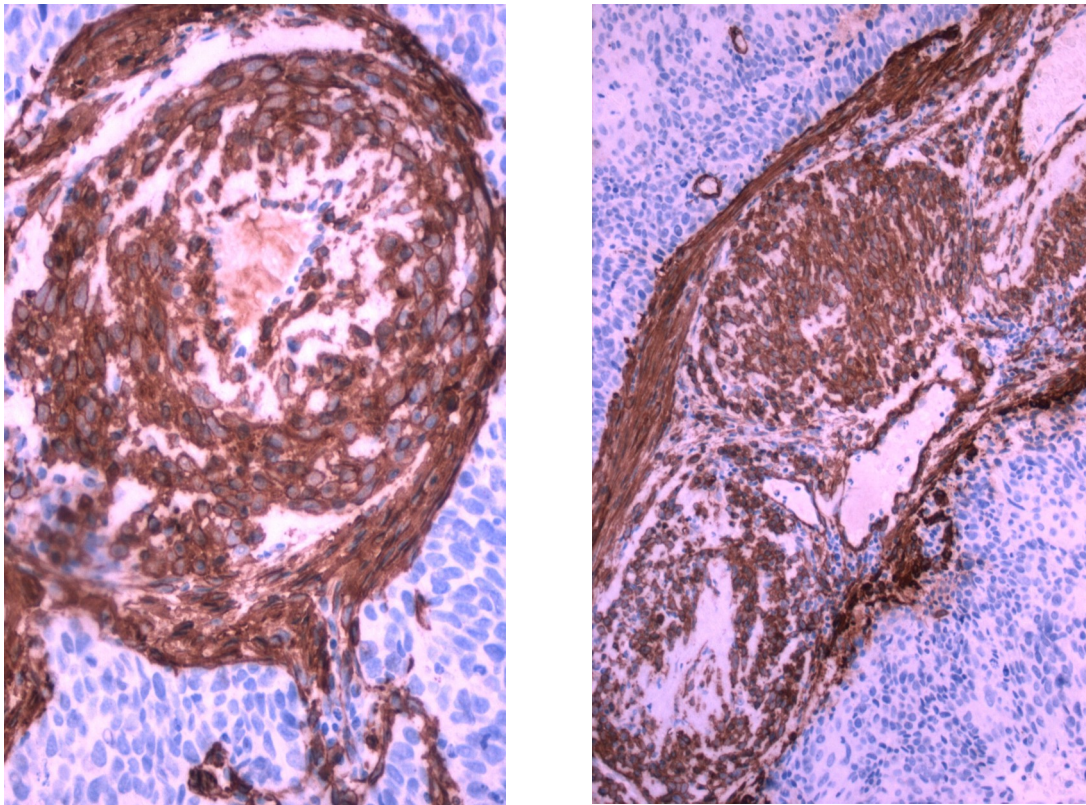


Fig. 227, 228. Obsérvese como las células mioides α -actina de músculo liso se disponen en varios estratos (Fig. 227) y originan remolinos en la pared vascular (Fig. 228).

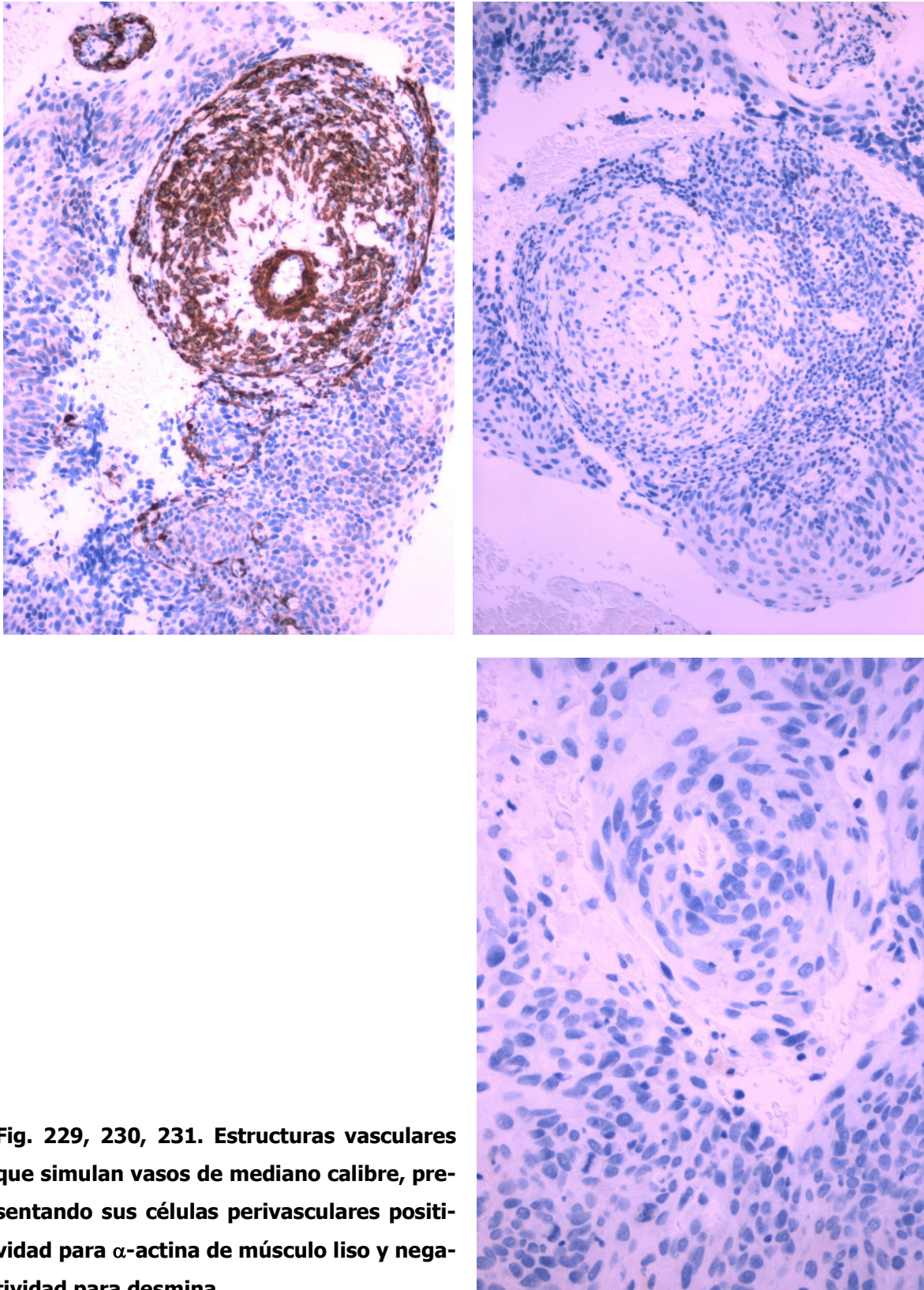


Fig. 229, 230, 231. Estructuras vasculares que simulan vasos de mediano calibre, presentando sus células perivasculares positividad para α -actina de músculo liso y negatividad para desmina.

Resultados

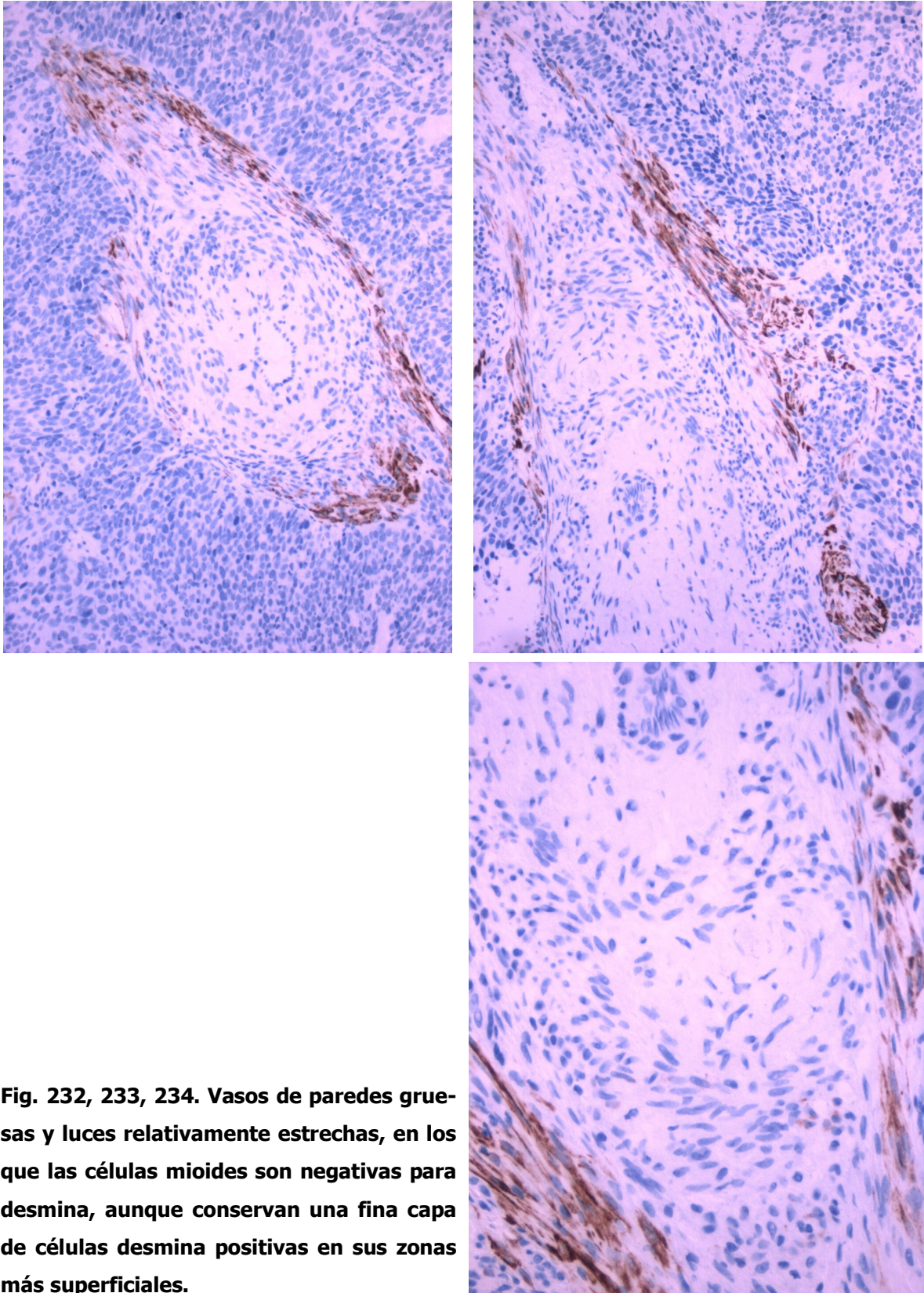


Fig. 232, 233, 234. Vasos de paredes gruesas y luces relativamente estrechas, en los que las células mioides son negativas para desmina, aunque conservan una fina capa de células desmina positivas en sus zonas más superficiales.

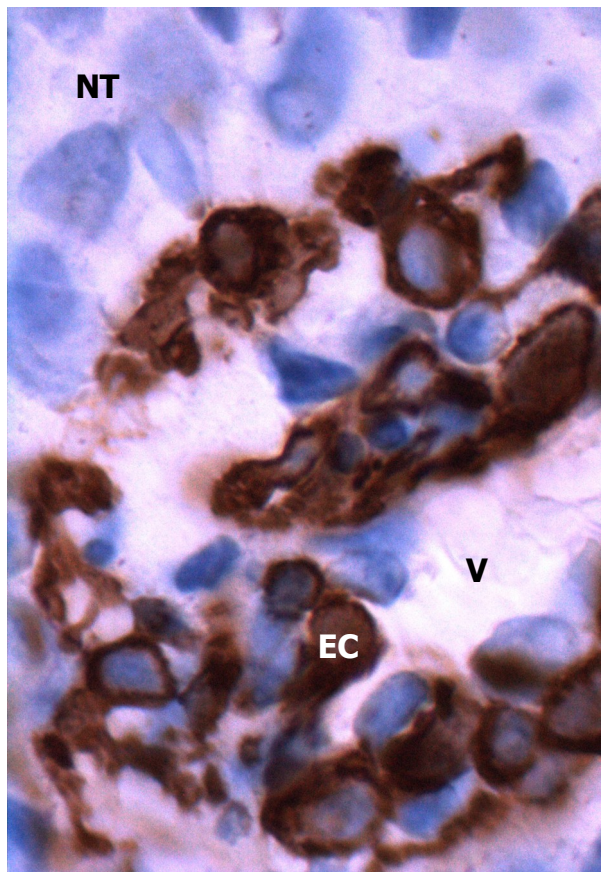
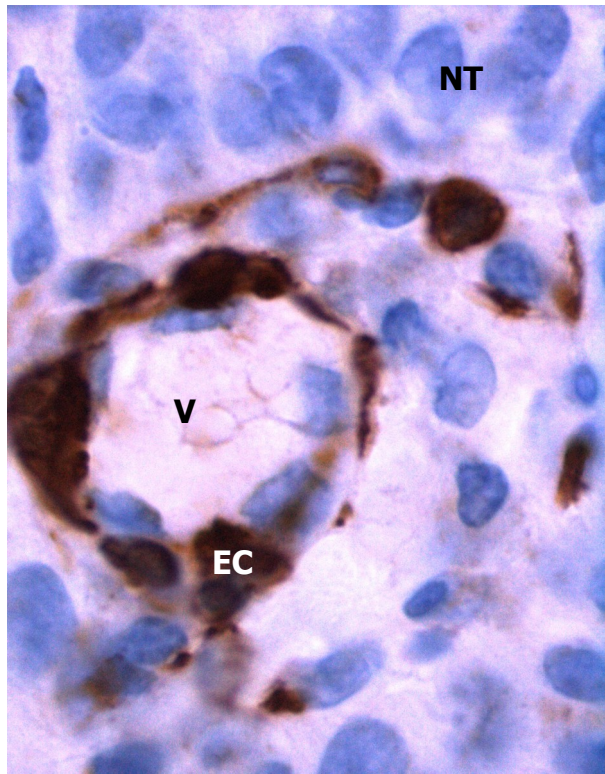
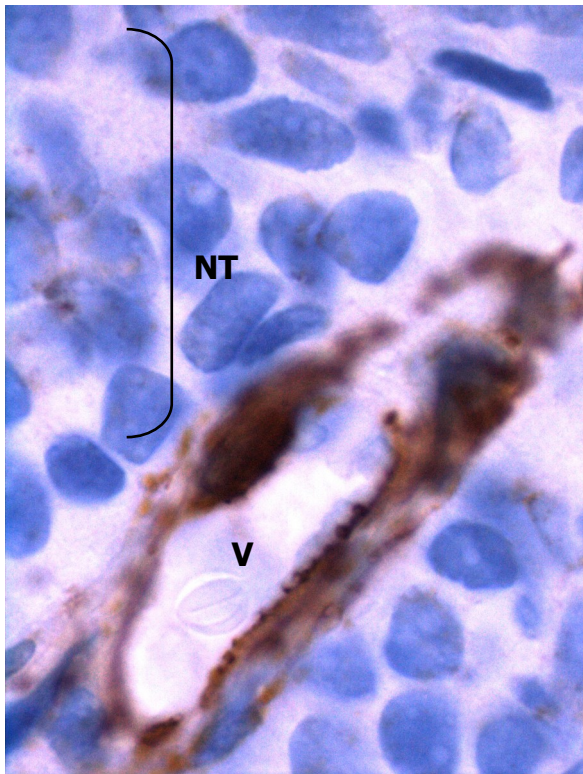


Fig. 235, 236, 237. Vasos de finas paredes en el carcinoma infiltrante de cervix uterino. Se observan las células pericitarias, a-actina músculo liso en torno a las células endoteliales. Se distribuyen en las figuras 236 y 237 en una segunda capa de células de aspecto miofibroblástico en contacto con los nidos tumorales. V: luz vascular. EC: endotelio. NT: nido tumoral.

Resultados

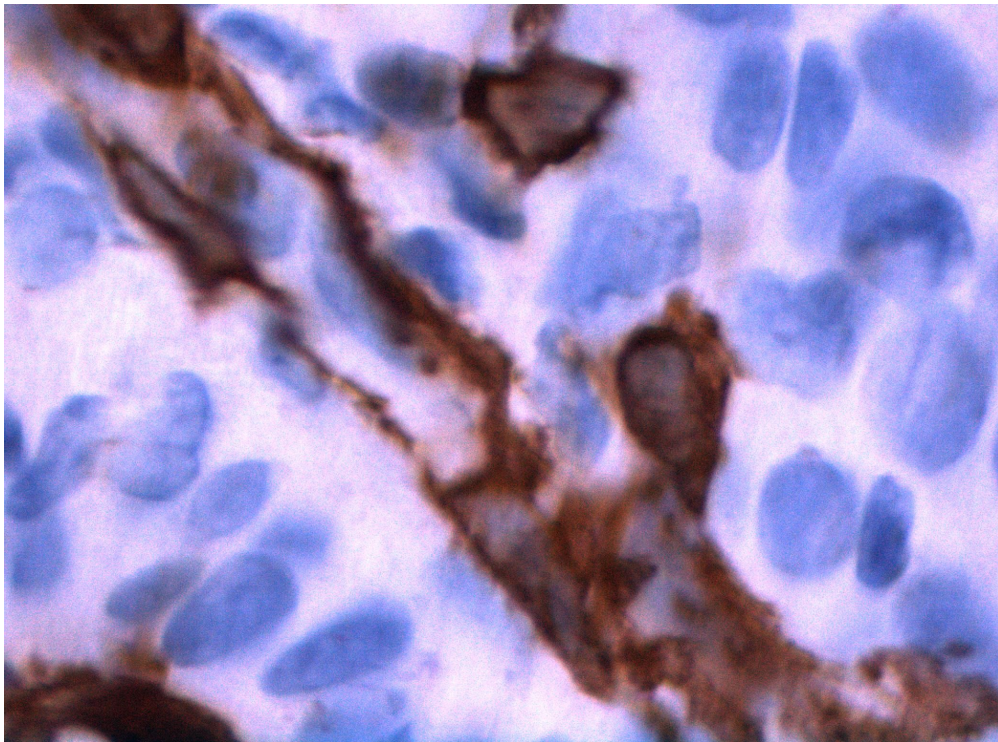
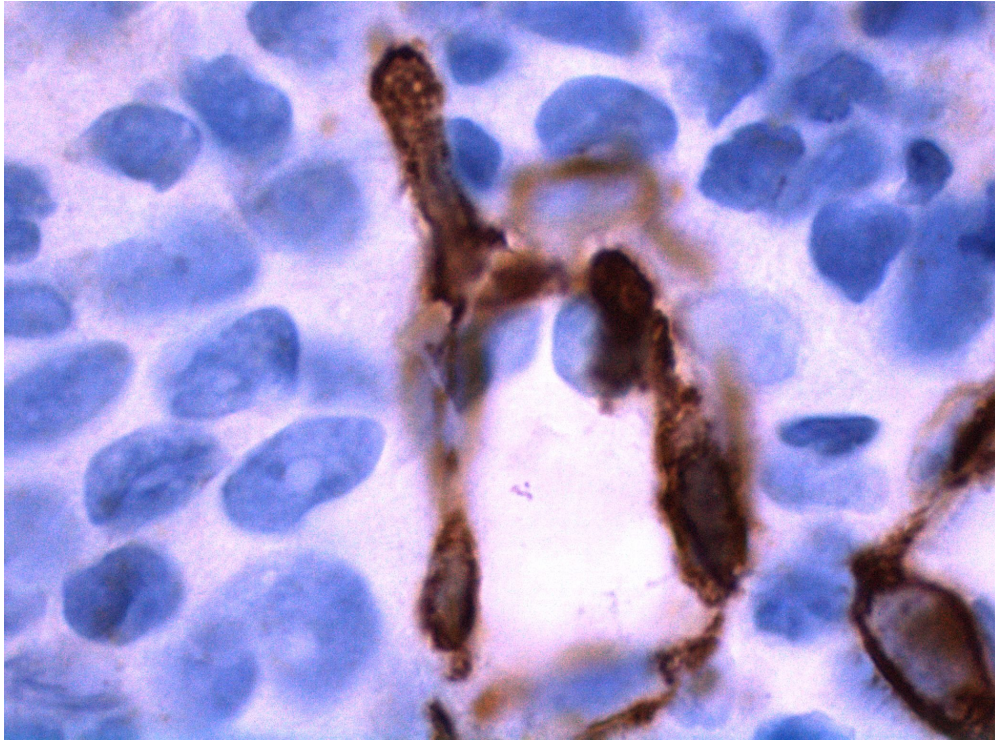


Fig. 238, 239. Desde vasos de finas paredes, se originan finas yemas vasculares (Fig 238) y elementos de aspecto miofibroblástico (Fig. 239) que presentan finos repliegues de los nidos neoplásicos.

239). Con frecuencia las células mioides actina positivas y desmina negativas forman diferentes capas y remolinos.

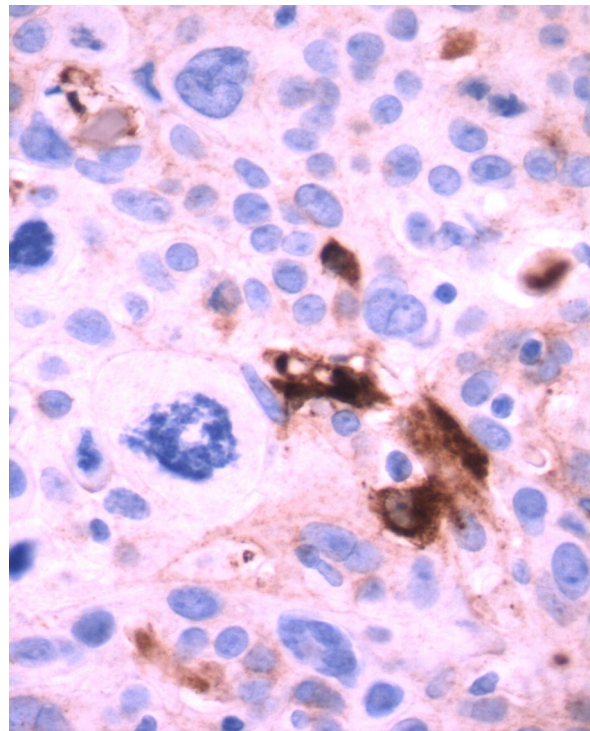
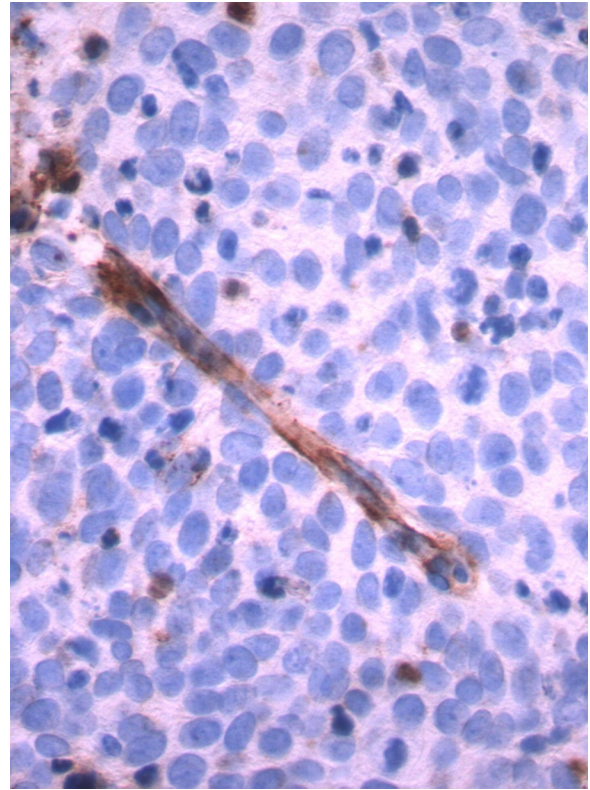
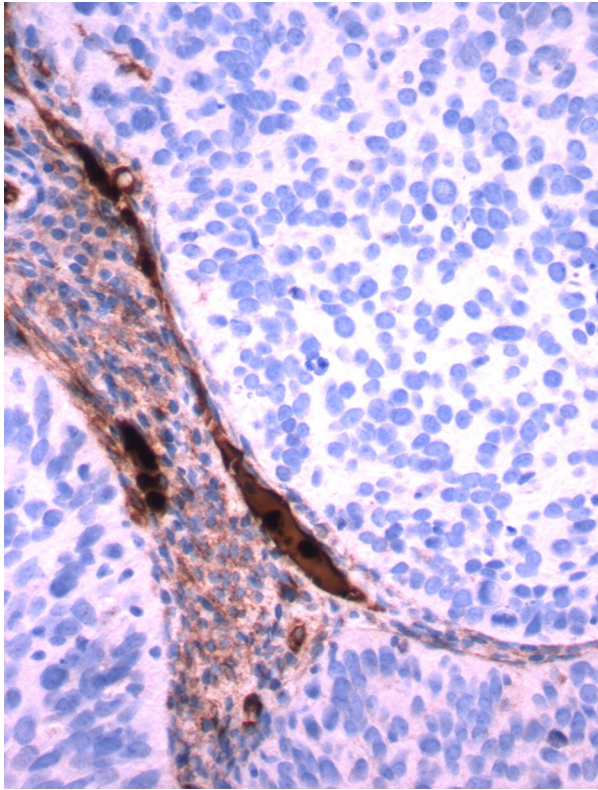


Fig. 240, 241, 242. Demostración de fibronectina en las paredes de vasos dispuestos en vecindad (Fig. 240) en intercalados entre los nidos tumorales (Fig. 241, 242)

Resultados

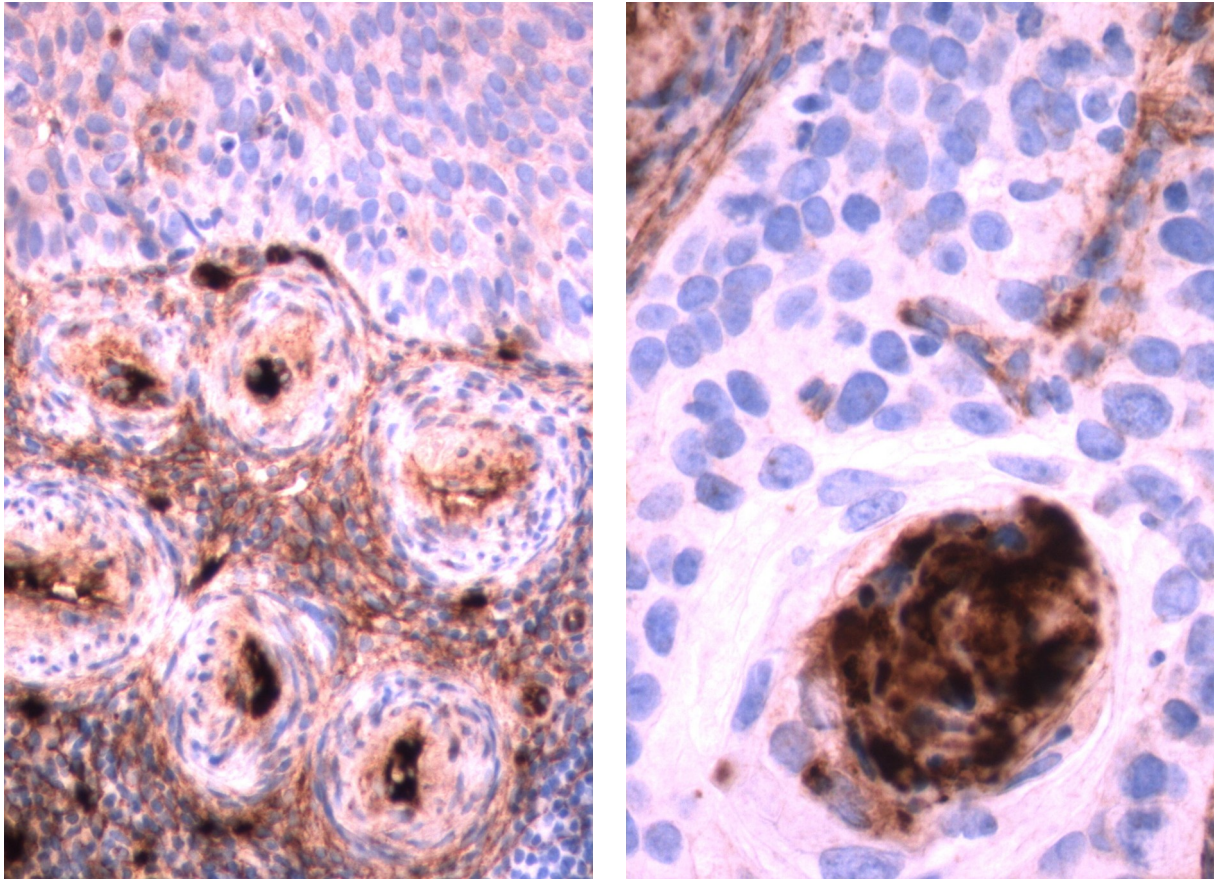


Fig. 243, 244. Demostración de fibronectina en vasos con proliferación de células mioi-des periendotheliales. La fibronectina se dispone en el área endotelial (fig. 243) y, en algunos vasos entre las células mioides proliferadas.

3.6.2.5.4 Fibronectina

El estudio de la fibronectina demostró un marcado incremento de la misma en superficies perivasculares, sobre todo en aquellos vasos en proximidad a los nidos tumorales, y en los que penetra en los mismos (Fig. 240, 241, 242). En los vasos en los que proliferan las células miointimales la fibronectina se dispone sobre endotelios, y en algunos casos entre las células periendotheliales (mioides) (Fig. 243, 244).

3.6.2.5.5 Colágena IV

Mediante este procedimiento seguimos la neovascularización entre los nidos infiltrantes de

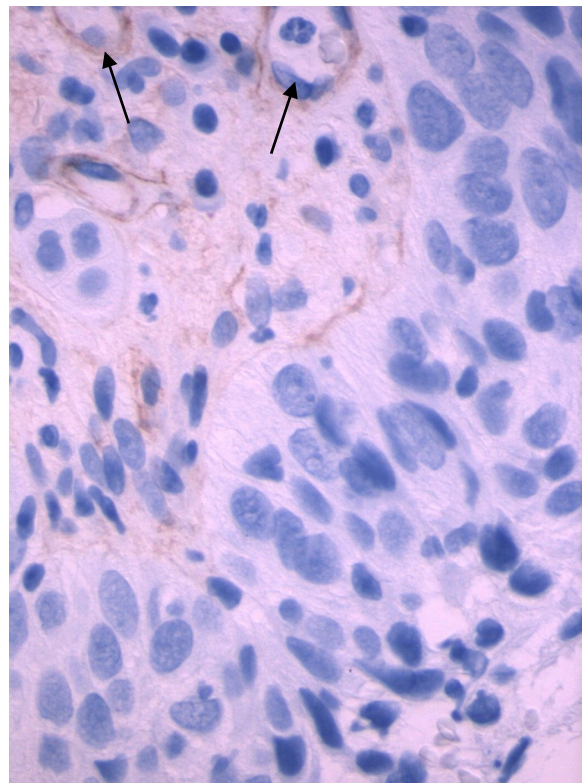
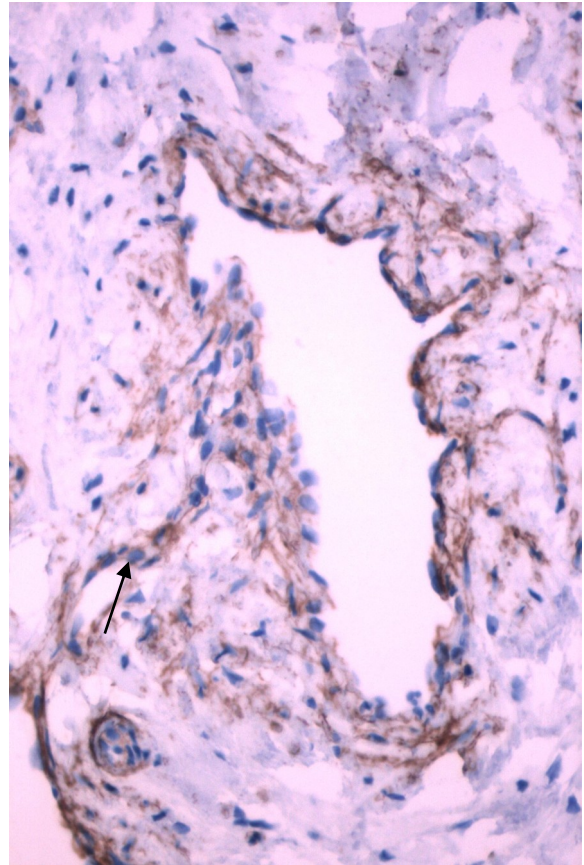
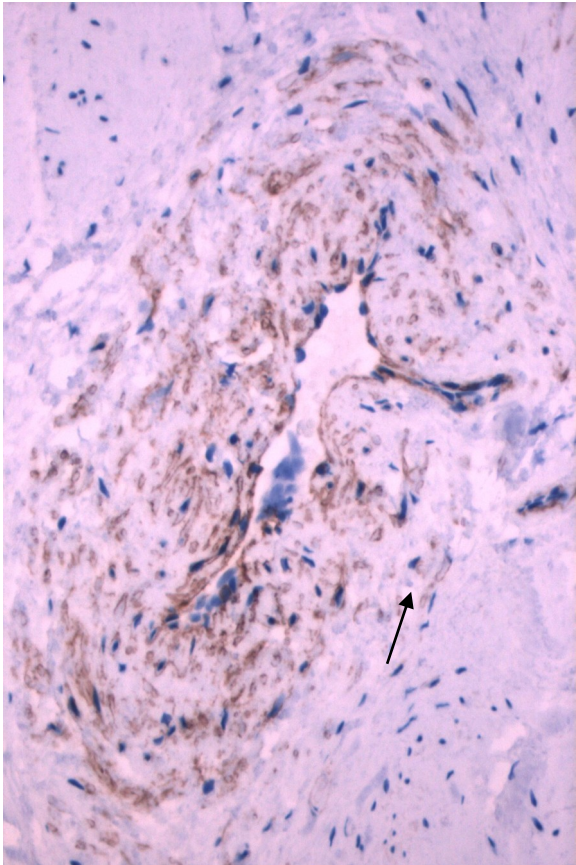


Fig. 245, 246, 247. Detección de colágena IV en estructuras vasculares en vecindad a nidos neoplásicos. Se observan yemas vasculares surgiendo desde las vénulas (Fig. 245, 246- flechas) en las que se atenúa la membrana basal. En proximidad a los nidos neoplásicos infiltrante se incrementa la microvascularización a la vez que se atenúa la membrana basal (Fig. 247- flechas).

Resultados

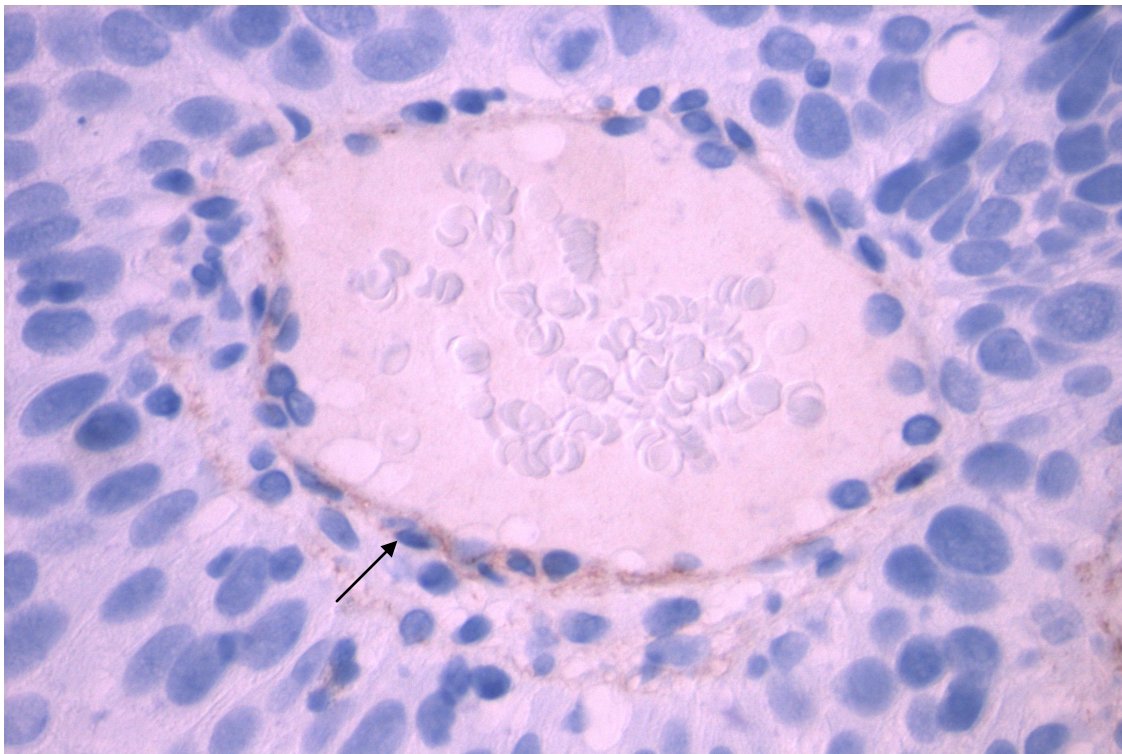
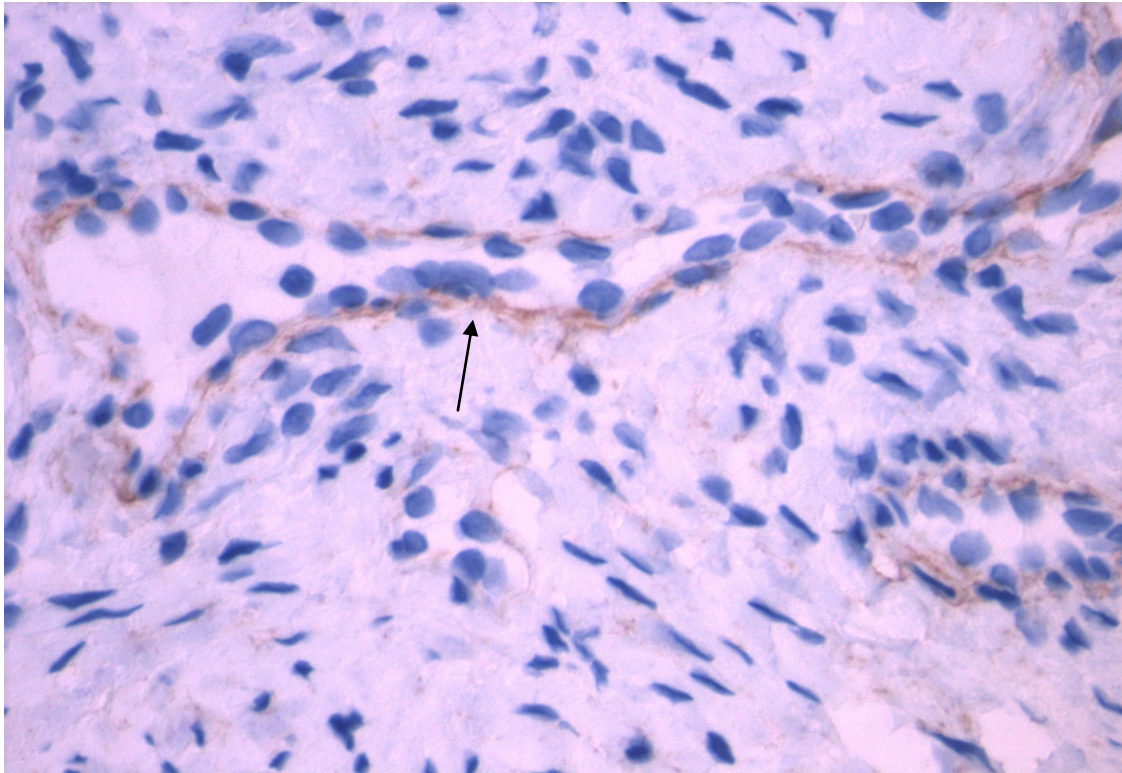


Fig. 248, 249. Obsérvese la presencia de colágena IV en membranas basales discontinuas en torno a estroma vasculares próximas a nidos epiteliales neoplásicos (flechas)

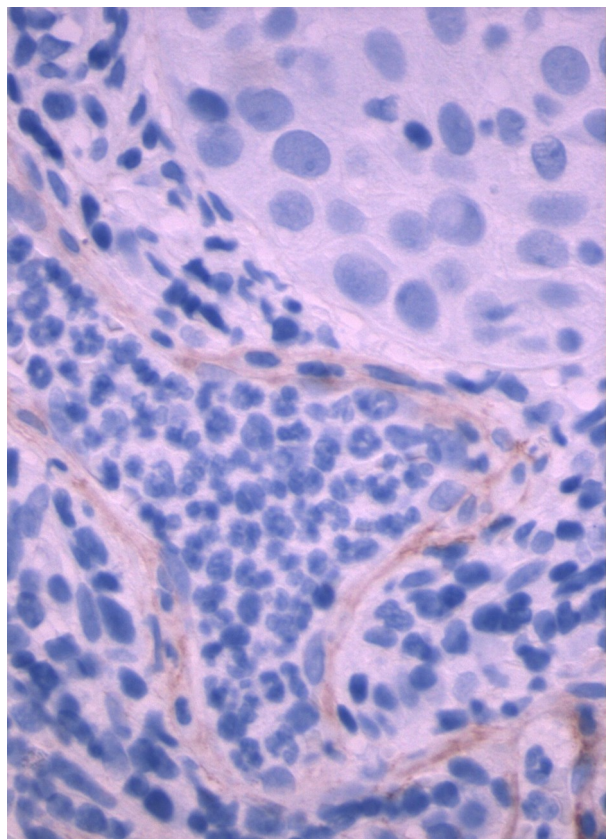
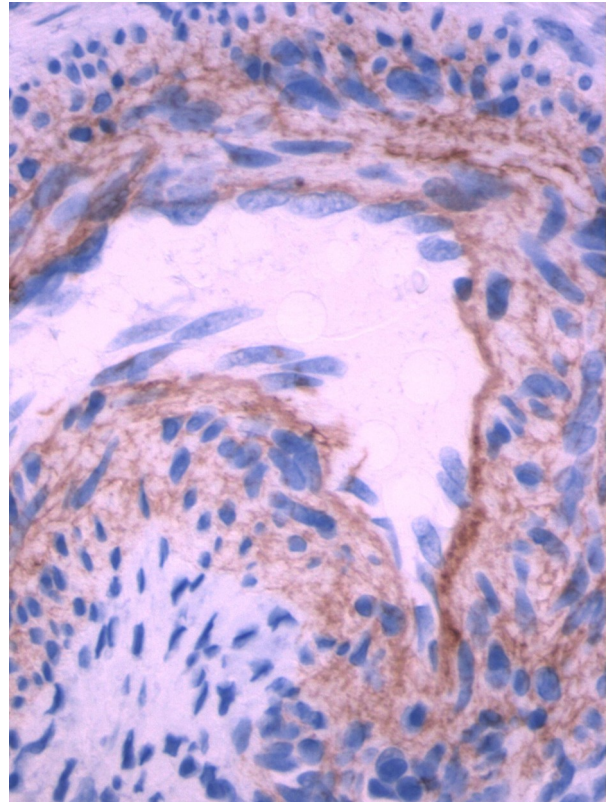
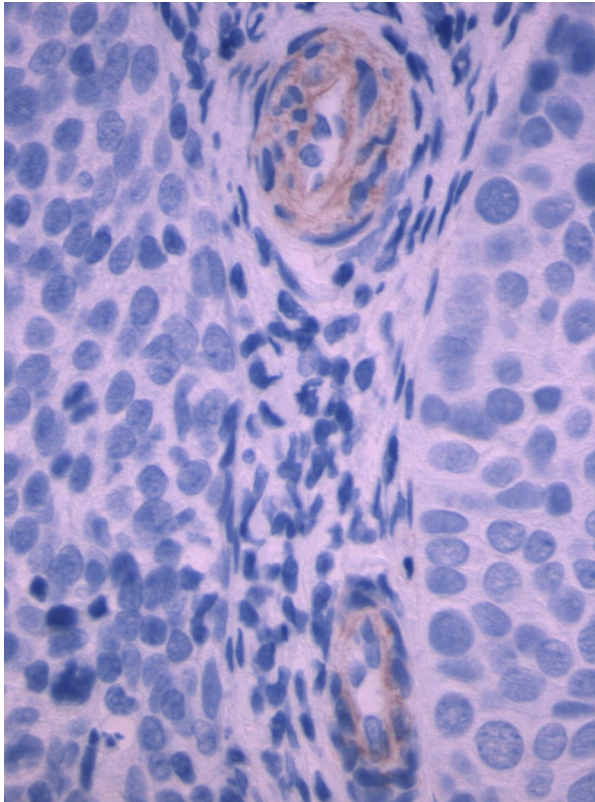


Fig. 250, 251, 252. Imágenes demostrativas del espesor de las paredes vasculares demostradas con colágena IV (Fig. 250, 251) compárense con microfotografías previas), así como la presencia de vasos muy delicados y ramificados entre el componente inflamatorio y los nidos tumorales (Fig. 252).

Resultados

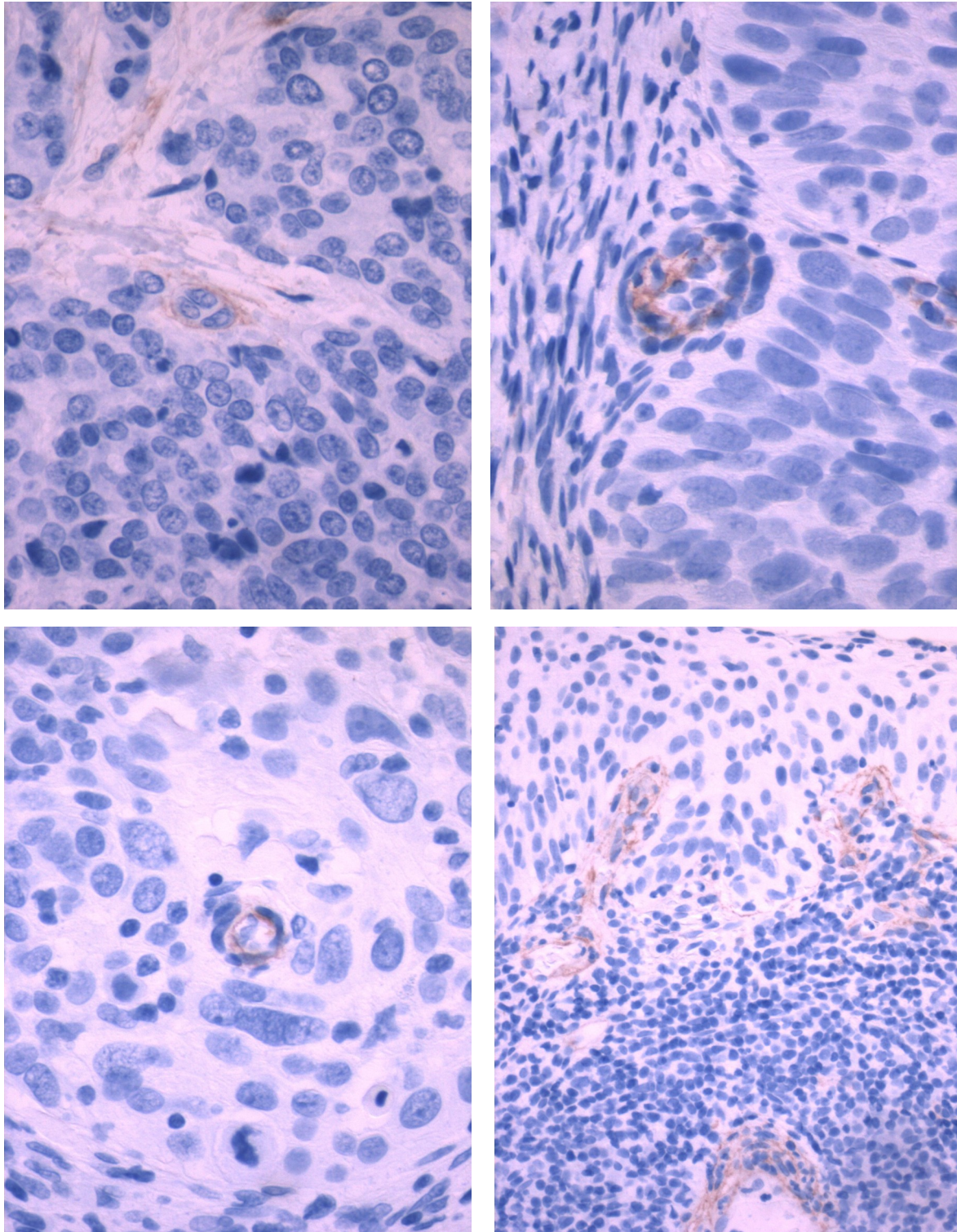


Fig. 253, 254, 255, 256. Vasos con expresión de colágena IV, delimitando (Fig. 253), en contacto (Fig. 254) o introduciéndose (Fig. 255, 256) en los nidos tumorales. Estos últimos desprovistos de membrana basal (sin expresión de colágena IV).

carcinoma de cérvix uterino, observando formación de yemas vasculares desde vénulas postcapilares y, en general, desde pequeñas vénulas (Fig. 245, 246). Dichas yemas se incrementan en vecindad a los nidos tumorales infiltrantes (Fig. 247). Así mismo, evidenciamos vasos con maduración incompleta, expresando colágena IV en algunas zonas parietales y ausencia en otras (Fig. 248, 249). Las irregularidades vasculares se acentúan por áreas, oscilando los vasos desde unos con gruesas paredes (Fig. 250, 251) a otros muy delicados y ramificados (Fig. 252). Con relativa frecuencia, algunos vasos de pequeñas dimensiones y con expresión de colágena IV aparecen delimitando, en contacto o introduciéndose entre los nidos tumorales (Fig. 253, 254, 255, 256).

En el carcinoma infiltrante se ponen de manifiesto yemas vasculares CD 34 positivas que tienden a delimitar y que incluso penetran entre los elementos epiteliales, con muy escaso intersticio en su entorno,

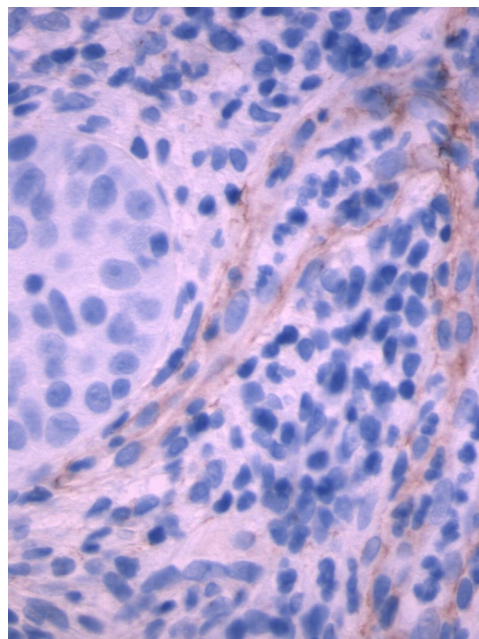
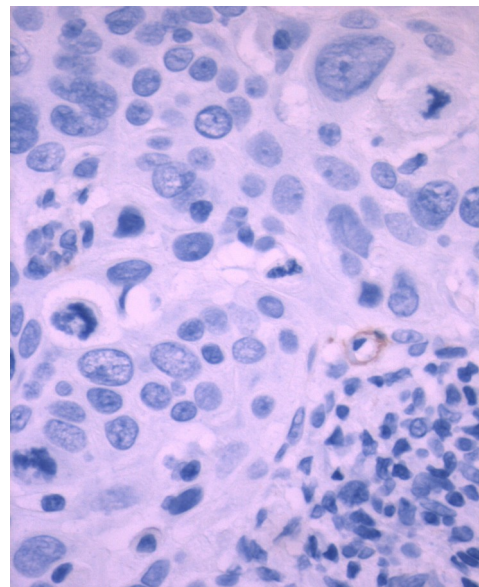
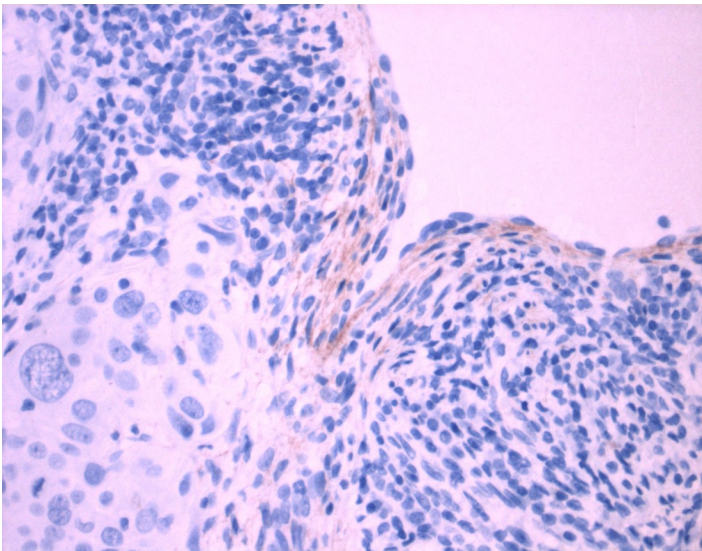


Fig. 257, 258, 259. Se observa pérdida de la expresión de colágena IV en el límite entre los nidos microinvasores y el corion subyacente. x- 70, 80, 80

Resultados

de tal manera que se evidencian zonas con íntima relación entre las células endoteliales CD 34 positivas y las epiteliales tumorales. Algunos de los mencionados vasos adquieren aspecto inmaduro, con irregularidades y presencia de discontinuidades (Fig. 257, 258, 259).

3.6.2.5.6 Invasión vascular.

En 10 casos de los carcinomas invasivos hemos puesto de manifiesto invasión vascular linfática. La invasión oscila desde mínima (se pudo identificar después de la realización de múltiples cortes histológicos) hasta intensa. En este último caso se evidencian numerosos vasos de finas paredes con acúmulos de células tumorales en sus luces (Fig. 260, 261). En todos los casos se han tenido en cuenta los requisitos exigibles para considerar la invasión tumoral como tal y no debida al arrastre artefactual de células tumorales hacia las luces vasculares. Efectivamente, se ha constatado que al menos en algunos de los vasos haya adherencia de los nidos neoplásicos intravasculares a la pared del vaso (Fig. 262, 263, 264,

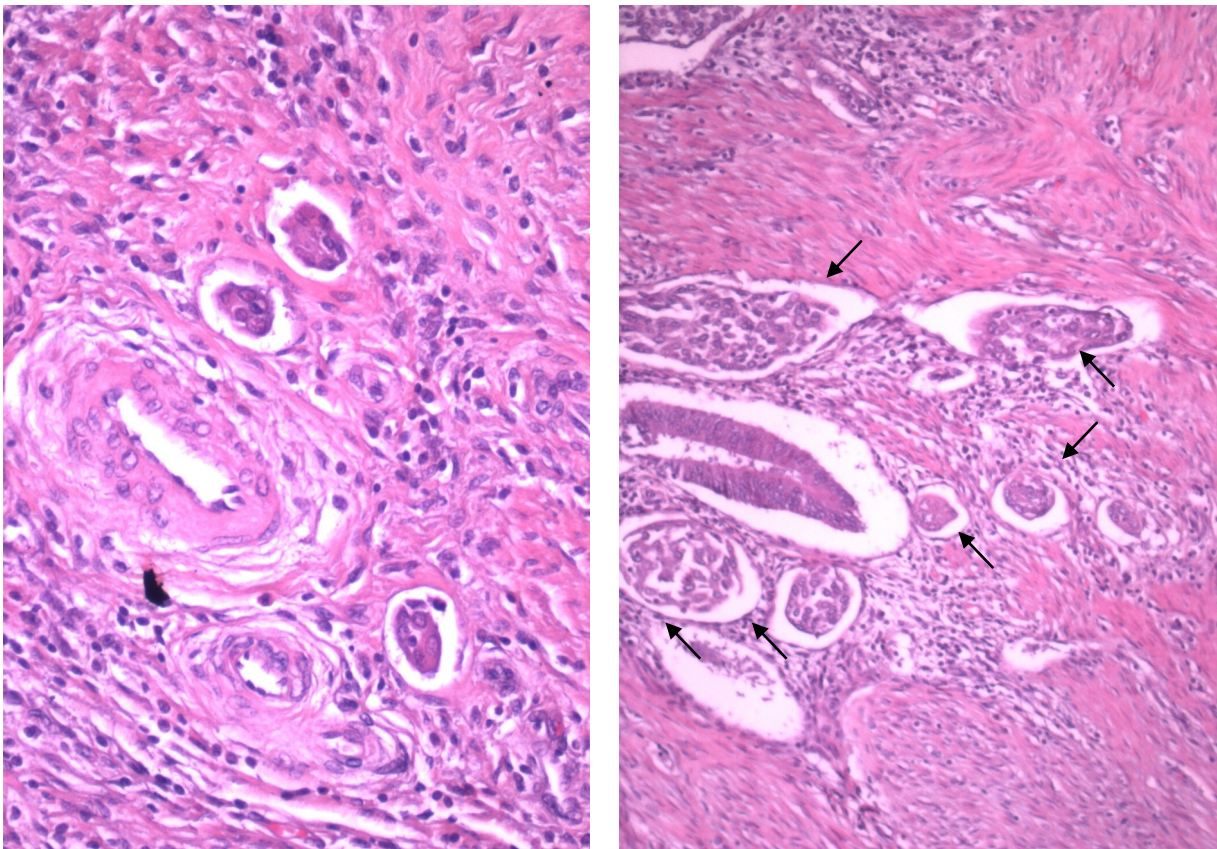


Fig. 260, 261. Presencia de nidos de células neoplásicas en las luces de vasos de finas paredes (flechas). HE x-60.

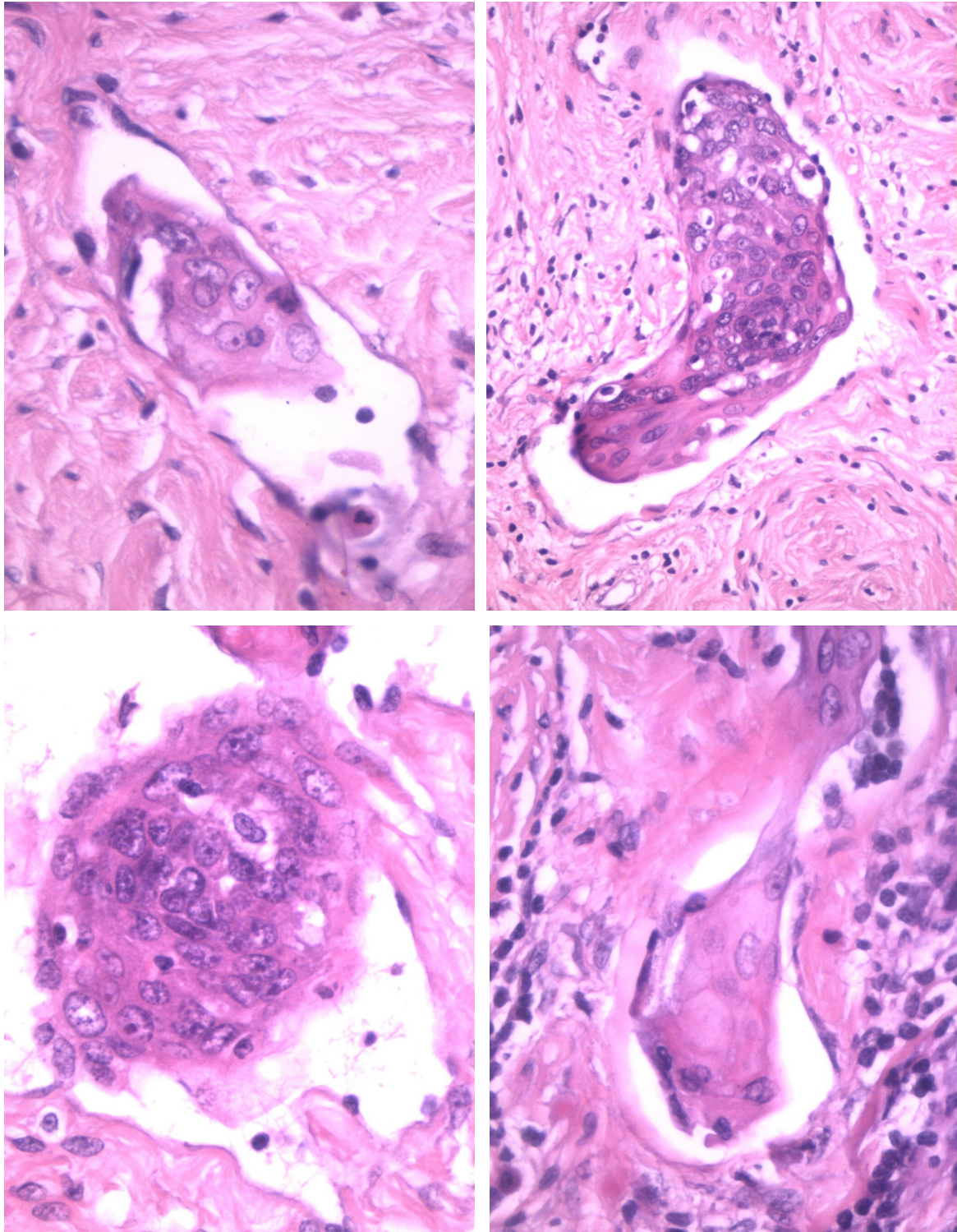


Fig. 262, 263, 264, 265. Obsérvese invasión tumoral vascular, con presencia de nidos celulares neoplásicos en la luz de vasos, con adherencia focal entre los mismos y la pared del vaso. HE x-80.

Resultados

265). Así mismo, se demuestra que los espacios sugerentes de invasión vascular están revestidos por células endoteliales, CD31 positivas (Fig. 266, 267, 268, 269). En algunos de dichos vasos, el endotelio puede estar atenuado por zonas (Fig. 249) o incluso ausente

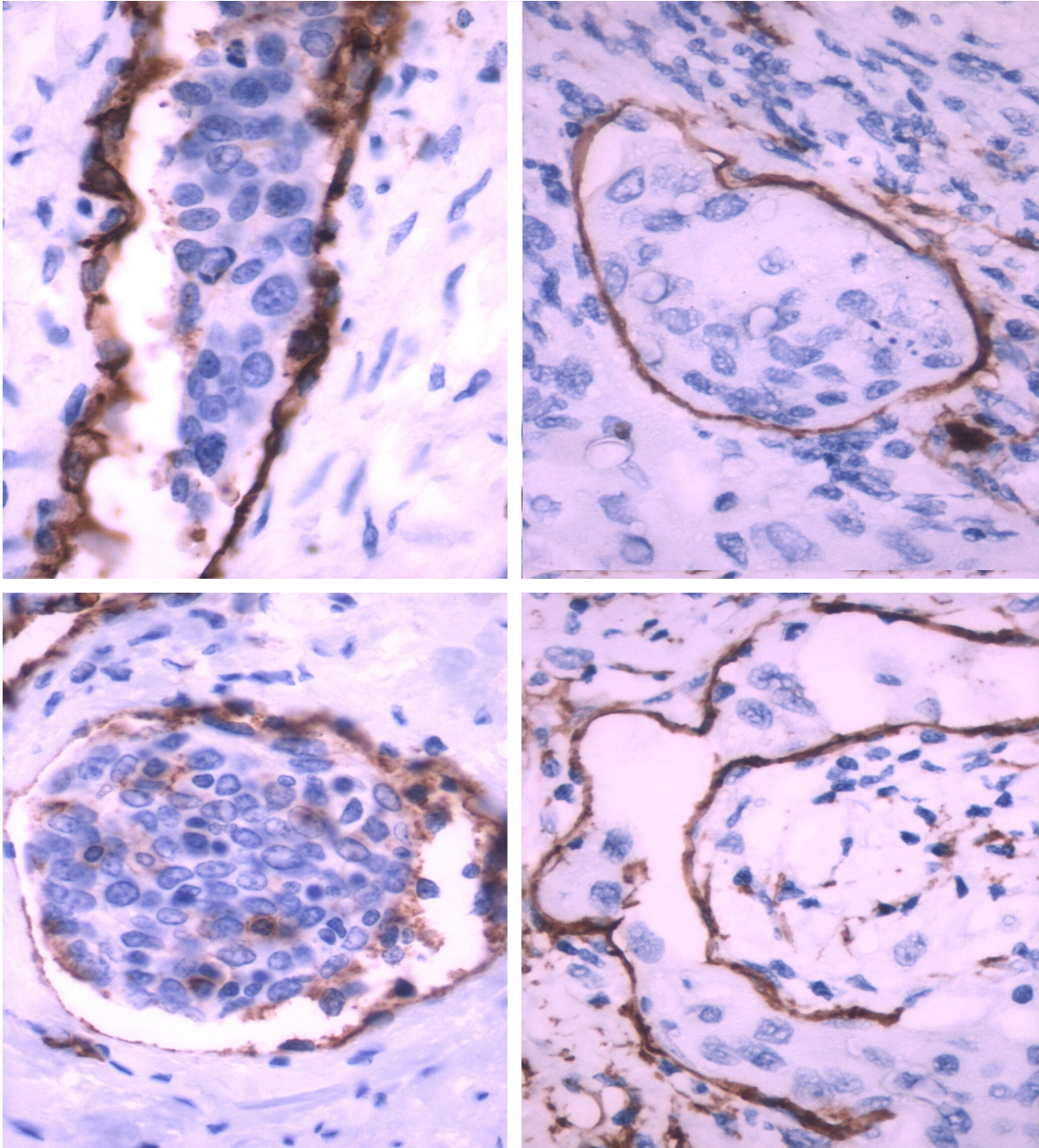


Fig. 266, 267, 268, 269. Se confirma la invasión vascular, demostrando la presencia de células endoteliales, CD31 positivas, en las paredes de las estructuras vasculares invadidas por nidos neoplásicos. X-80.

(Fig. 250), sugiriendo que se trata del punto de penetración o invasión extralinfática del componente neoplásico. Cuando hay invasión tumoral linfática, los sitios de fácil localización

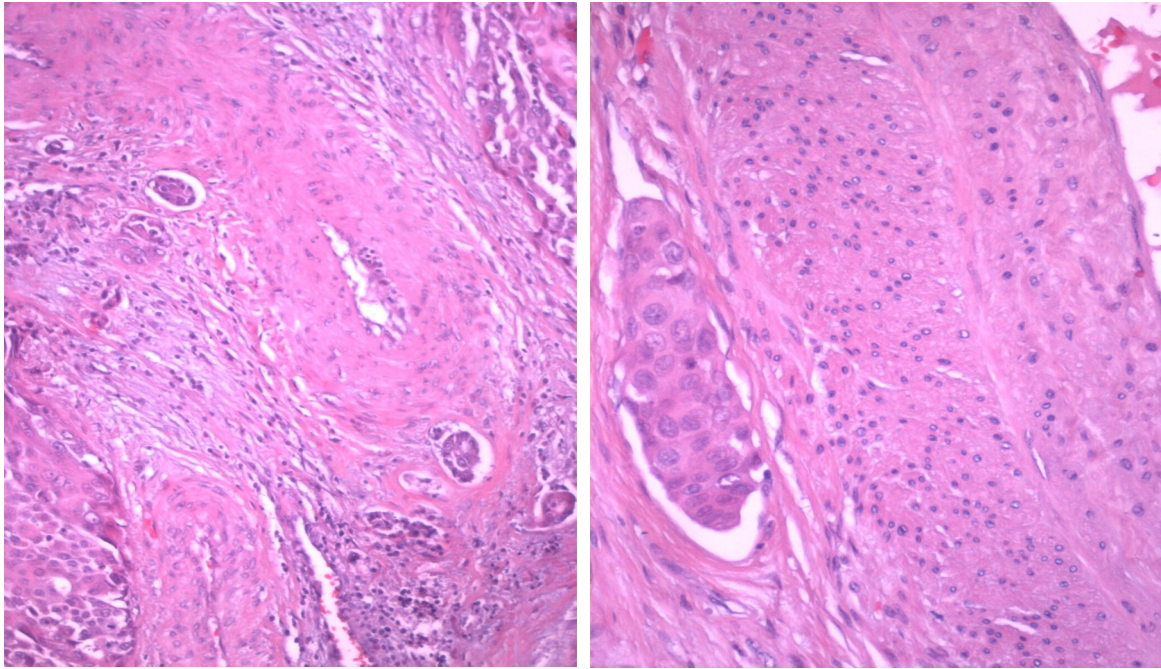


Fig. 270, 271. Invasión de vasos en disposición periarterial.

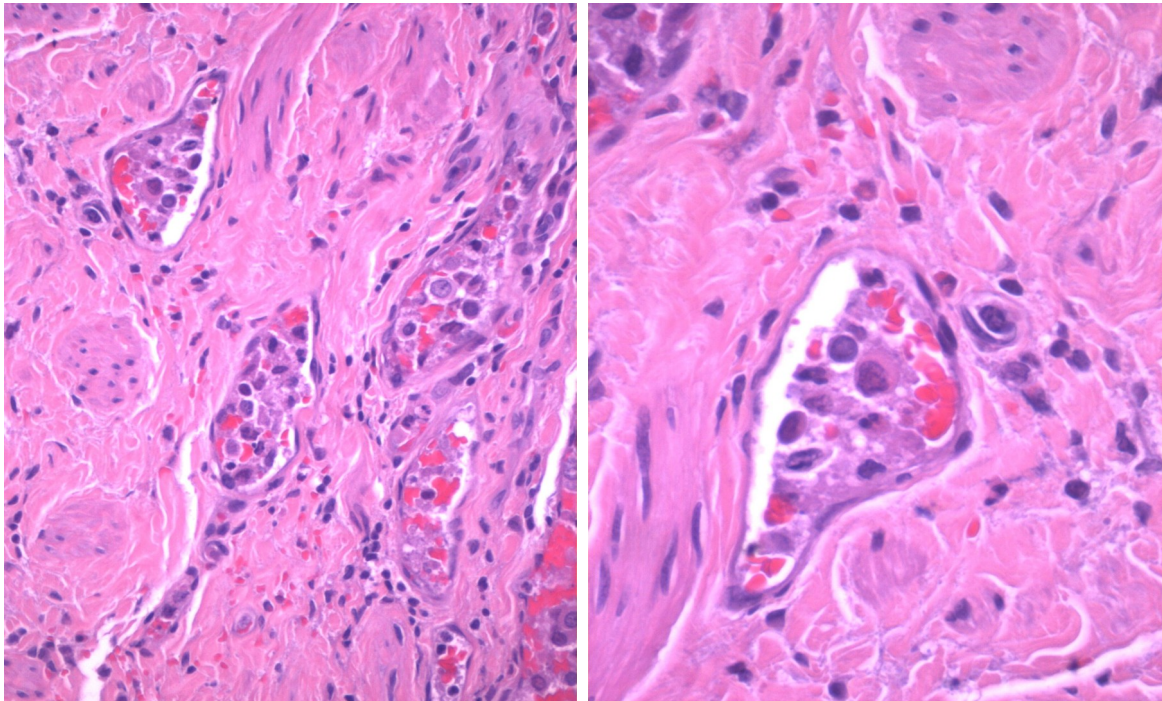


Fig. 272, 273. Invasión vascular hemática en vasos de pequeño calibre, entre el componente muscular liso. HE, x-40 y x-80.

Resultados

son los correspondientes a áreas periarteriales (Fig. 270, 271) y perivenosas. En profundidad la invasión vascular puede ser evidente entre el componente muscular liso (Fig. 272, 273).

En 3 casos evidenciamos invasión vascular hemática incluso en estructuras vasculares de grueso calibre (Fig. 274, 275, 276). Al igual que en la invasión linfática exigimos que los nidos invasivos contactaran y establecieran continuidad con la pared vascular (Fig. 275,

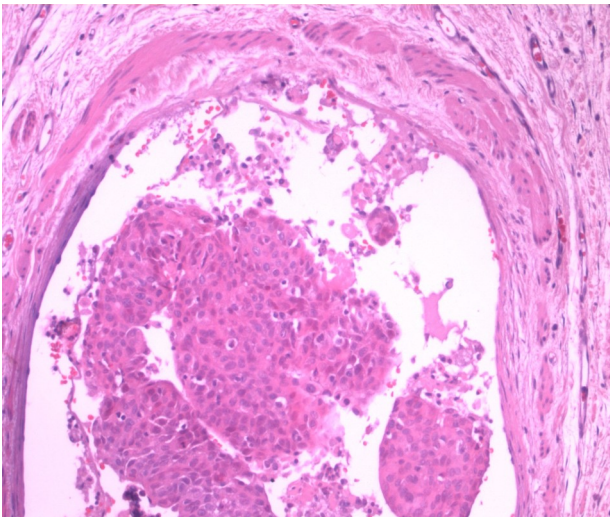
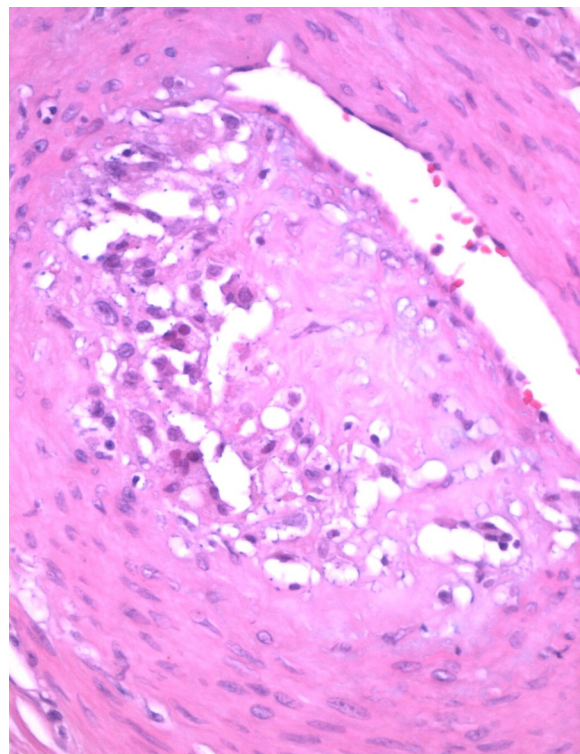
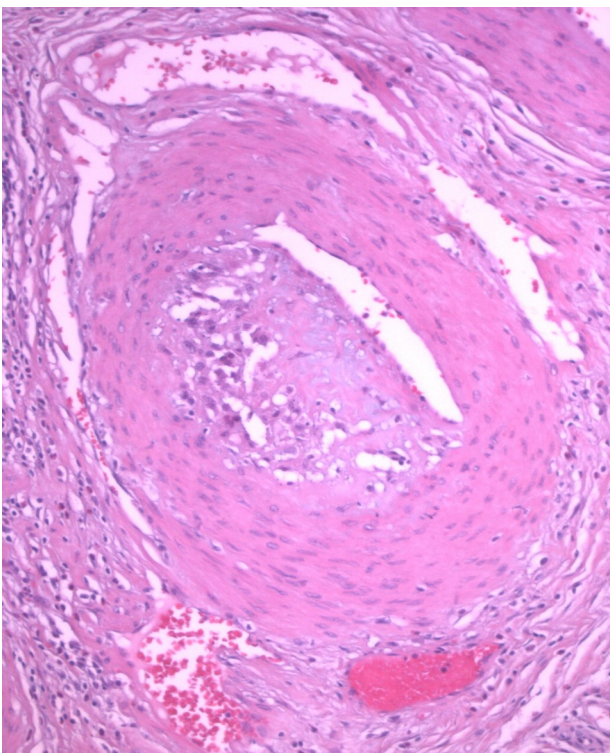


Fig. 274, 275, 276. Invasión tumoral vascular hemática o en vasos de grueso calibre. En las fig. 274 y 276 (imagen a diferente aumento) se observan fenómenos organizativos, con formación de engrosamiento intimal entre el cual se evidencian elementos neoplásicos. HE x-40, 60 y 80



276). Ocasionalmente, el componente tumoral invasivo se continua con o es englobado por engrosamiento intimal arterial (Fig. 276). En los casos de carcinoma invasivo con afectación vascular, en los que se pudo considerar la supervivencia a los cuatro años, se demostró una supervivencia de un 50%, siendo los de los carcinomas invasivos sin invasión vascular del 59,1%.

Otras modificaciones vasculares, sin presencia de invasión, incluyen hialinización de las paredes vasculares (Fig. 277, 278, 266), tras proliferación de células mioides (miopericiticas).

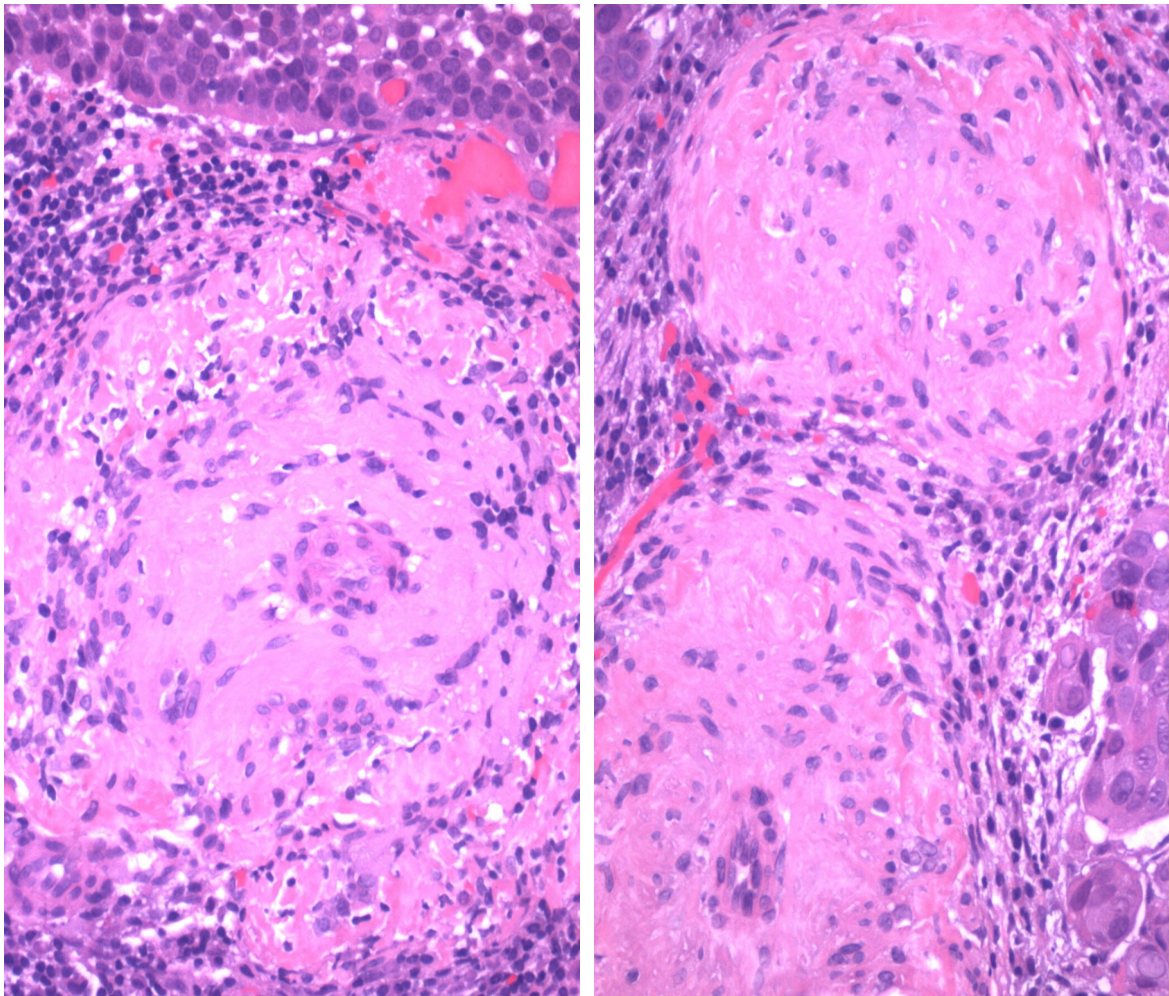


Fig. 277, 278. Hialinización de las paredes de vasos próximos a nidos neoplásicos. HE x-60

Resultados

3.6.2.5.7 Vasos linfáticos

El estudio de los vasos linfáticos en nuestros casos revela cambios en los mismos en los casos de carcinoma "in situ" y de carcinoma infiltrante. Efectivamente, en estos se hacen más pequeños e irregulares localizándose predominantemente en áreas peritumorales de las zonas invasivas del carcinoma. Hay también algunas diferencias del componente linfático según el CIN sea de bajo o alto grado. En el primer caso, los linfáticos aparecen bien formados y elongados, mostrando un diámetro mayor que en el CIN II y CIN III.

3.6.2.5.8 Invasión perineural

En 5 casos observamos invasión perineural (fig. 279, 280), no poniendo de manifiesto cambios en la supervivencia.

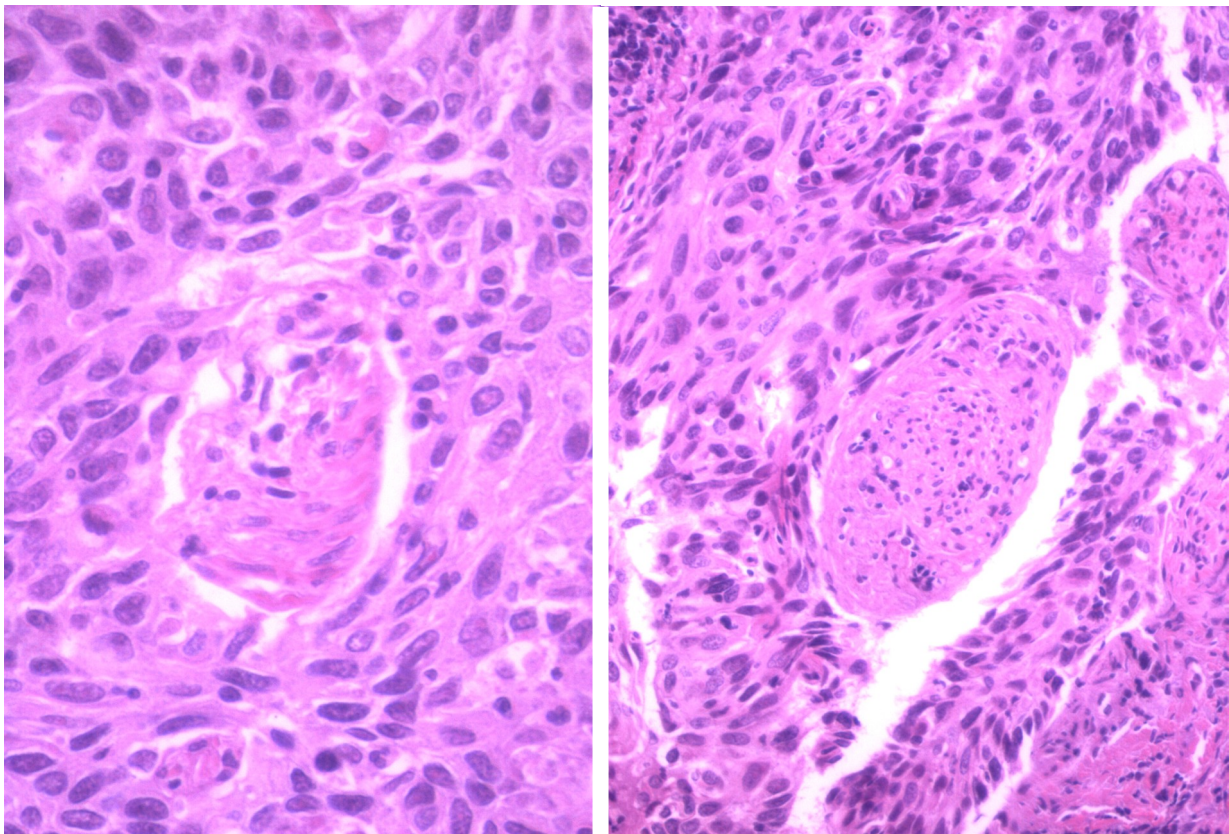


Fig. 279 y 280: Imágenes demostrativas de invasión perineural en carcinoma de cérvix uterino

Marta I. Correa Rancel

Estadio	CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR		
0	<i>"Carcinoma in situ": 118 casos</i>		
I	<i>Carcinoma limitado al cuello: 36 casos</i>		
	IA	IA1 Carcinoma diagnosticado sólo por histología: 10 casos Invasión del estroma < 3mm, extensión superficial < 7mm	
		IA2 Invasión del estroma hasta 5mm, extensión superficial <7mm: 6 casos	
	IB	<i>Lesiones clínicas o preclínicas limitadas al cuello con extensión superior al estadio IA2: 20 casos</i>	
		IB1 Lesión clínica < 4 cm: 16 casos	
IB2 Lesión clínica > 4 cm: 4 casos			
II	<i>Carcinoma con extensión extracervical, sin afectar a la pared pélvica ni al tercio inferior de vagina: 29 casos</i>		
	IIA	Afectación de 2/3 superiores de vagina sin llegar a parametrios: 7 casos	
		IIA1 Afectación 2/3 superiores de vagina, tumor < 4cm	
		IIA2 Afectación 2/3 superiores de vagina, tumor > 4cm	
	IIB	Con afectación de parametrios, sin llegar a pared pélvica: 22 casos	
III	<i>Extensión hasta la pared pélvica y/o 1/3 inferior de vagina o causante de hidronefrosis o anulación función renal: 11 casos</i>		
	IIIA	Extensión a 1/3 inferior de vagina sin afectar a pared pélvica: 0 casos	
	IIIB	Extensión a pared pélvica y /o hidronefrosis o anulación función renal: 11 casos	
IV	<i>Afectación de órganos pélvicos o metástasis a distancia: 4 casos</i>		
	IVA	Extensión a órganos adyacentes, vejiga o recto: 0 casos	
	IVB	Metástasis a distancias: 4 casos	

Tabla XXIX . Clasificación por estadios de nuestros casos.

Resultados

3.6.2.5.9 Extensión tumoral

En general, se ha observado crecimiento por extensión directa con afectación de tejidos contiguos en 37 casos. Entre ellos, parametrios en 22 casos y vagina en 6 casos. No se pudo comprobar la existencia de extensión a vejiga y recto en ningún caso. En el estudio se comprobó la supervivencia en casos con afectación de parametrios con respecto a las que no lo estaban, se observa en los negativos una supervivencia a los 4 años del 53,8% (mortalidad del 46,15%), mientras que cuando había afectación de parametrios, la supervivencia fue del 38,46% (mortalidad 61,55%) (véase tabla XXVIII). Se distinguió metástasis ganglionares en 8 casos de las pacientes intervenidas quirúrgicamente distribuidas entre ganglios obturadores y de la fosa obturatriz, metástasis en otros órganos, tales como pulmón, hígado, médula ósea en 4 casos (tabla XXIX). De los casos con adenopatías positivas, en 1 caso hubo 1 adenopatía afecta, en 2 casos 2 adenopatías, 3 adenopatías en 2 casos y 1 caso para cada uno de los de 4 , 5 y 6 adenopatías. En los casos de adenopatías negativas la supervivencia fue de 55,17% (mortalidad 44,83%) mientras que con adenopatías positivas, la supervivencia fue del 25% (mortalidad del 75%). Cuando se dividió el grupo en dos subgrupos con menos de 3 adenopatías afectas, o más de tres, se observó una supervivencia del 33,33% (mortalidad 66,66%) en casos de menos de 3 adenopatías y del 0% (mortalidad 100%) con más de 3 adenopatías afectas.

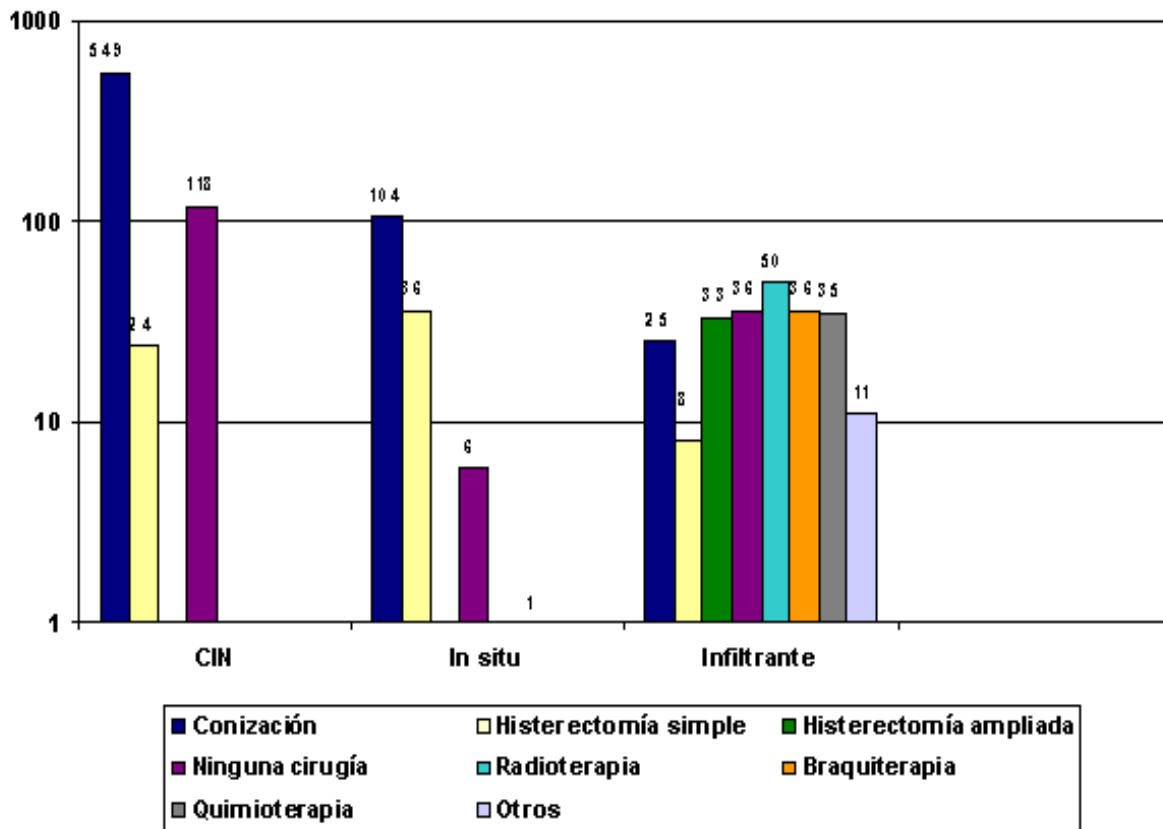
En nuestro estudio los márgenes de resección parecen afectados en 86 casos (12,8%) de CIN, en 39 casos de carcinoma "in situ" (23,1%) y en 6 carcinomas infiltrantes (14,6%). Existen diferencias estadísticamente significativas entre carcinoma "in situ" con respecto a los CIN (Chi cuadrado $p < 0,01$). Las glándulas se encuentran afectadas en 211 casos (24,2%), de los cuales 108 pertenecen a los CIN, 84 a carcinomas "in situ" y 19 a los carcinomas infiltrantes, manteniéndose también diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos (Chi cuadrado, $p < 0,001$)

La infiltración media es de 2,45 mm en los carcinomas microinvasores, con 2,07 mm en las mujeres premenopáusicas frente a 2,83 mm de las mujeres postmenopáusicas. En las pacientes con carcinoma infiltrante se realizó linfadenectomía en los 37 casos operados (en

4 sólo se hizo linfadenectomía para estadiaje). Los ganglios están libres en 29 casos (78,3%) y afectados en los 8 casos restantes (21,4%), con metástasis en una adenopatía en 2 casos, en 2 adenopatías en 1 caso y con 3, 5, 4 y 6 ganglios afectados en 2, 1, 1, 1 casos, respectivamente. Hay invasión vascular precisada en anatomía patológica en 9 casos de los carcinomas infiltrantes (11,1%) y 2 de afectación linfática, afectación de vagina en 6 pacientes y de parametrios en 2 pacientes.

3.7 TRATAMIENTOS REALIZADOS

Referente a los tratamientos se realizaron 678 conizaciones con asa de diatermia (excepto 3 en los que se utilizó bisturí frío), 68 hysterectomías simples y 33 hysterectomías ampliadas o Werheim- Meigs.



Gráfica 17. Diferentes tipos de tratamientos realizados en la neoplasia intraepitelial y el carcinoma de células escamosas

Resultados

Tratamientos realizados			Grupo de mayor malignidad			Total
			CIN	In situ	Infiltrante	
Conización	SI	Recuento	549	104	25	678
		% de Grupo de mayor malignidad	81,8%	88,1%	30,9%	67,0%
		% del total	63,1%	12,0%	2,9%	78,0%
	NO	Recuento	122	14	56	192
		% de Grupo de mayor malignidad	18,1%	11,8%	69,1%	33,0%
		% del total	14,0%	1,6%	6,4%	22,0%
Histerectomía	SI	Recuento	24	36	8	68
		% de Grupo de mayor malignidad	3,6%	30,5%	9,9%	14,7%
		% del total	2,8%	4,1%	0,9%	7,8%
	NO	Recuento	647	82	73	802
		% de Grupo de mayor malignidad	96,4%	69,5%	90,1%	85,3%
		% del total	74,4%	9,4%	8,4%	92,2%
Histerectomía ampliada	SI	Recuento	0	0	33	33
		% de Grupo de mayor malignidad	0,0%	0,0%	41,3%	13,8%
		% del total	0,0%	0,0%	3,8%	3,8%
	NO	Recuento	671	118	48	835
		% de Grupo de mayor malignidad	100%	100,0%	58,8%	86,2%
		% del total	77,2%	13,5%	5,5%	96,2%
Ninguna cirugía realizada	SI	Recuento	118	6	36	160
		% de Grupo de mayor malignidad	17,6%	5,1%	44,4%	22,4%
		% del total	13,5%	0,7%	4,2%	18,4%
	NO	Recuento	553	113	45	711
		% de Grupo de mayor malignidad	82,4%	94,9%	55,6%	77,6%
		% del total	63,4%	13,0%	5,2%	81,6%
Radioterapia	SI	Recuento	0	0	50	50
		% de Grupo de mayor malignidad	0,0%	0,0%	61,7%	20,6%
		% del total	0,0%	0,0%	5,74%	5,7%
	NO	Recuento	671	118	32	821
		% de Grupo de mayor malignidad	100,0%	100,0%	38,3%	79,4%
		% del total	77,1%	13,5%	3,7%	94,3
Braquiterapia	SI	Recuento	0	0	36	36
		% de Grupo de mayor malignidad	0,0%	0,0%	44,4%	14,8%
		% del total	0,0%	0,0%	4,13%	4,13%
	NO	Recuento	671	118	45	834
		% de Grupo de mayor malignidad	100,0%	100,0%	55,6%	85,2%
		% del total	77,1%	13,5%	4,13%	94,8%
Quimioterapia	SI	Recuento	0	0	35	35
		% de Grupo de mayor malignidad	0,0%	0,0%	43,2%	14,4
		% del total	0,0%	0,0%	4,02%	4,02%
	NO	Recuento	671	118	46	835
		% de Grupo de mayor malignidad	100%	100%	56,8%	85,6%
		% del total	77,1%	13,6%	5,2%	95,98%

Tabla XXX. Tratamientos realizados en los diferentes grupos

Marta I. Correa Rancel

En las neoplasias intraepiteliales, excluyendo el carcinoma "in situ", se realizaron 549 conizaciones (81,8%), en CIN I 196 (63,8% de los CIN I), en CIN II/III 353 (96,9%). En 56 casos de neoplasias intraepiteliales se realizaron 2 conizaciones, en CIN I, 3 y en CIN II/III, 53. Finalmente en 1 mismo caso de CIN III se efectuaron 4 conizaciones. En 24 neoplasias intraepiteliales se realizó histerectomía simple, en CIN I, 4 histerectomías por coexistir el CIN con hiperplasia y/o adenocarcinoma de endometrio, en los CIN II y CIN III por deseo expreso de la paciente, con deseos genésicos cumplidos, existir problemas de miomatosis o persistir la lesión cervical a pesar del tratamiento de conización. Hay que tener en cuenta que no se realizó ningún tipo de cirugía en 118 casos de CIN (13,5%), la mayoría de ellos CIN I (111 casos).

Además se trataron conjuntamente 10 condilomatosis vulvares, una de ellas en 2 ocasiones mediante láser o exéresis (gráfica 17 y Tabla XXX).

En 94 pacientes (79,6%) con carcinomas "in situ" se efectuaron 104 conizaciones. En 15 casos de los mismos se realizaron 2 conizaciones y en 5 casos 3 conizaciones. En 36 casos se realizó histerectomía simple (30,5%). En 20 de estos casos se había efectuado previamente conización. En los carcinomas infiltrantes se realizaron 25 conizaciones (previas al diagnóstico) (30,8%), 8 histerectomías simples (9,8%), y 33 intervenciones de Werheim-Meigs (40,7%). No se realizó ningún tipo de cirugía a 36 pacientes, 44,4% de los carcinomas infiltrantes (no reunían criterios quirúrgicos, estadíos mayores de IIb y propuestos para recibir quimioterapia y radioterapia).

De las 549 conizaciones realizadas, 21 casos (3,82%), 15 de los CIN I, 1 de los CIN II, 4 de los CIN III y 1 carcinoma "in situ" fueron negativas, por lo cual en ellas se efectuó un exceso de tratamiento.

En algunos casos se realizó colpectomía tras recidiva en 2 casos y linfadenectomías aisladas en 4 casos. Así mismo se efectuó hemivulvectomía, resección de uretra, embolización de las hipogástricas y tratamiento de perforación intestinal espontánea en 1 caso para cada uno de dichos procedimientos.

Resultados

De los carcinomas infiltrantes recibieron quimioterapia 35 casos y radioterapia 50. De los 50 casos que recibieron radioterapia 15 fueron postquirúrgicas (en 4 casos sólo recibieron radioterapia y en 11 radio/ braquiterapia unida a quimioterapia adjuvante), 2 prequirúrgicos, 24 como tratamiento unido a quimioterapia y en 9 casos como tratamiento único.

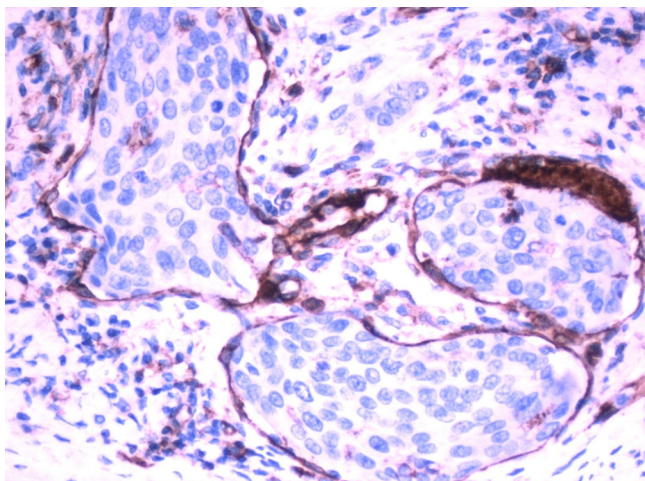
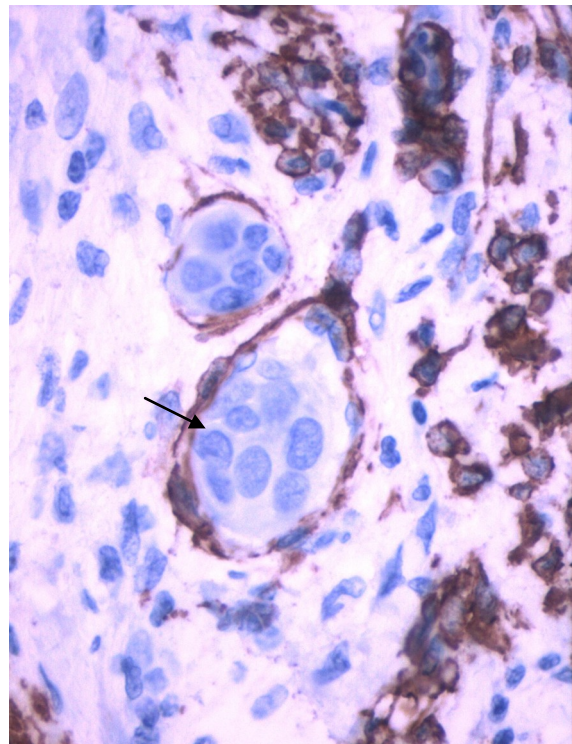
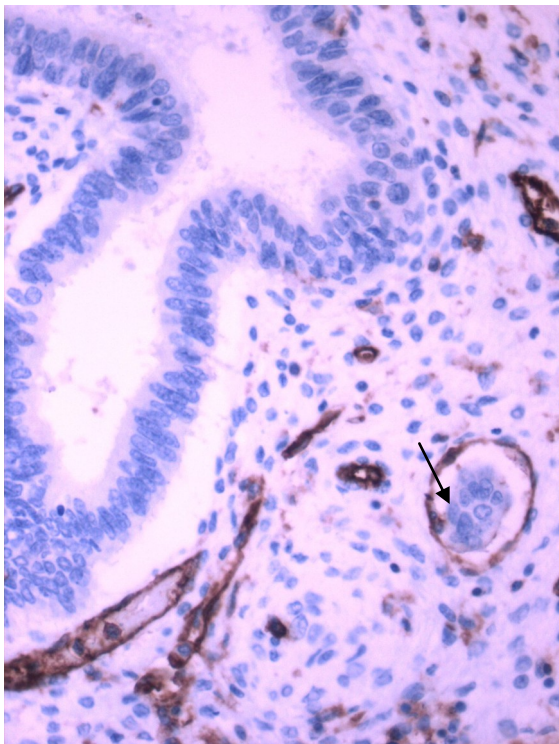


Fig. 281, 282, 283. Obsérvese invasión vascular en el endometrio (Fig. 281, 282) y miometrio (Fig. 283) por carcinoma de cérvix uterino. En el endometrio (Fig. 281, 282, respectivamente), se evidencia vasos estromales invadidos (flechas) distinguiéndose una glándula endometrial en vecindad a uno de ellos (Fig. 281, 283).

3.8 COMPORTAMIENTO TUMORAL

3.8.1 Recidivas

El número de recidivas, durante los años estudiados es relativamente bajo. Se describen 3 casos de recidivas en los CIN I (a CIN III), 1 de CIN II (a CIN III), 2 casos de CIN III, 1 carcinoma "in situ", 3 en los carcinomas infiltrantes (una en cúpula vaginal y 2 recidivas ganglionares).

3.8.2 Extensión/ Propagación

Además de la extensión por contigüidad, con rechazo o infiltración del conectivo adyacente a las zonas tumorales, hemos prestado atención a la extensión en áreas distantes al área

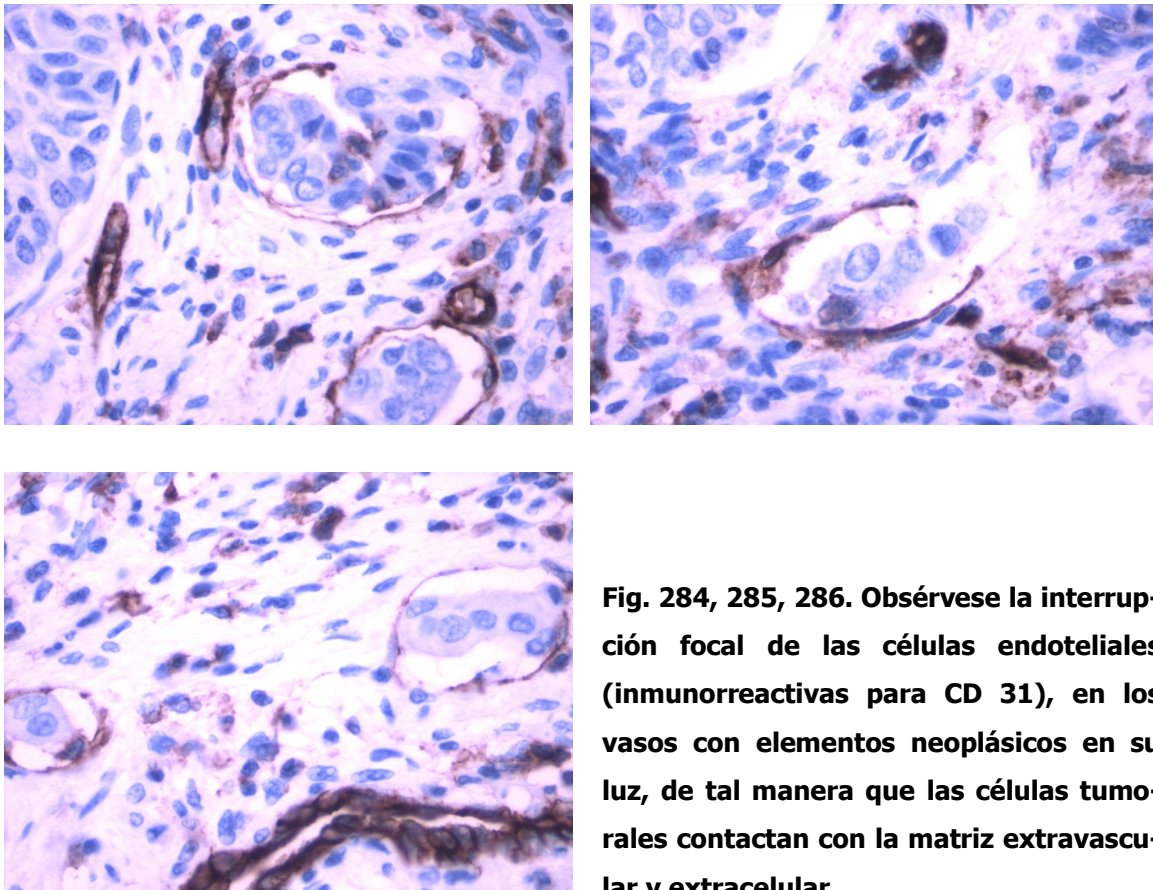


Fig. 284, 285, 286. Obsérvese la interrupción focal de las células endoteliales (inmunorreactivas para CD 31), en los vasos con elementos neoplásicos en su luz, de tal manera que las células tumorales contactan con la matriz extravascular y extracelular

Resultados

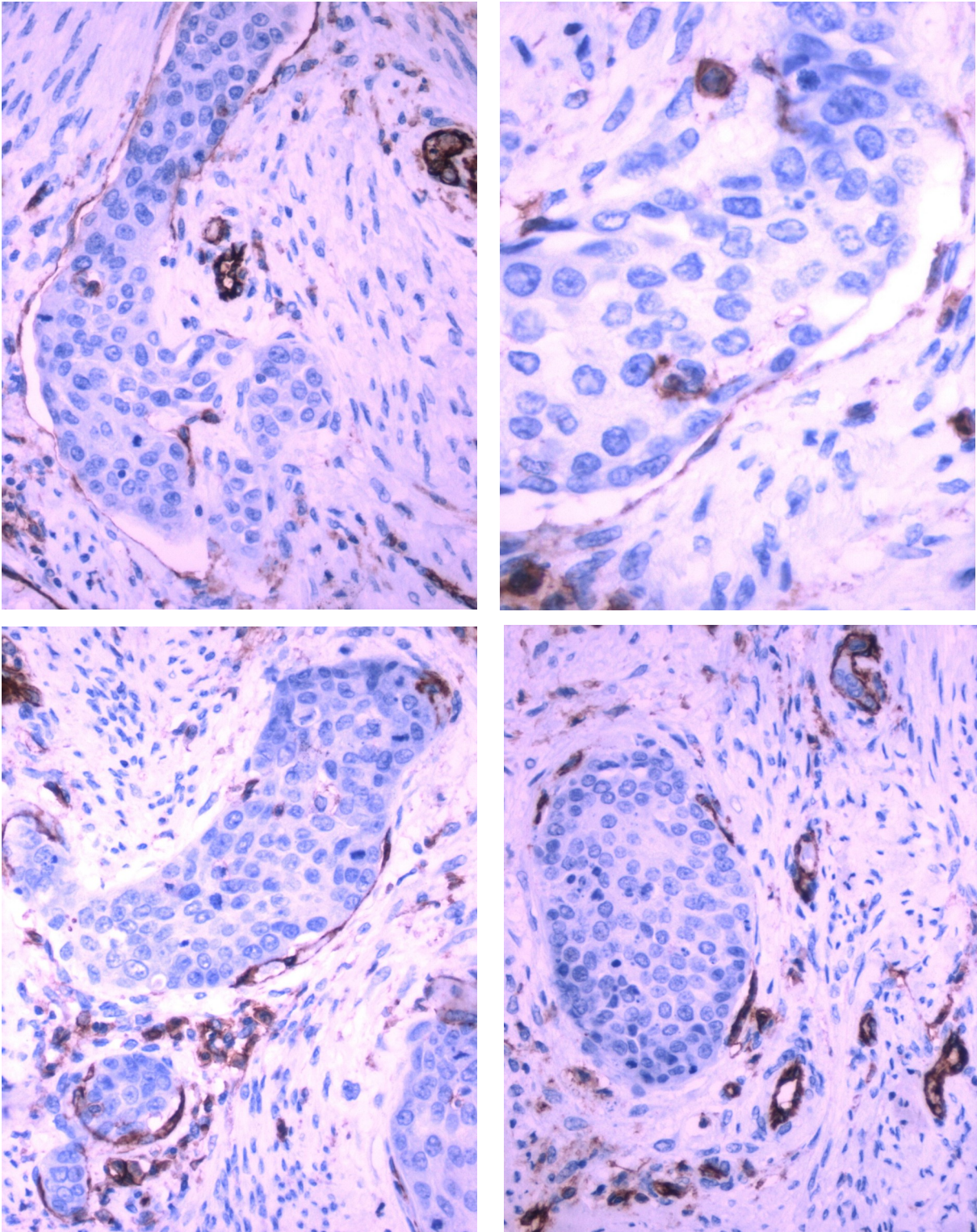


Fig. 287, 288, 289, 290. Obsérvese como la interrupción del endotelio (CD31 positivo) puede ser extensa, con amplias zonas de contacto entre los nidos neoplásicos parcialmente intravasculares y la matriz extracelular intersticial extravascular.

neoplásica inicial. Zonas idóneas distantes al tumor para la precisión de los hechos morfológicos en la extensión en que los vasos están involucrados al endometrio, miometrio o parametrios. Efectivamente, en estas localizaciones cuando ocurre invasión de estructuras vasculares se puede seguir con facilidad el comportamiento de estas últimas. En este orden de cosas, hemos utilizado casos en los que ésta se hace muy evidente, tanto en el endometrio (Fig. 281, 282) como en áreas miometriales (Fig. 283), observando que suele ocurrir extensión posterior desde las estructuras vasculares hacia el intersticio tisular de los territorios invadidos por el tumor. El estudio inmunohistoquímico destinado a precisar las características de la microvascularización invadida por el tumor en estas zonas demuestra frecuentemente el característico revestimiento endotelial (CD31, CD34 positivos) de los vasos que contienen los elementos neoplásicos (Fig. 281, 283), así como la presencia de células pericitarias dispuestas en el entorno del endotelio (Fig. 282).

Nosotros hemos seguido la secuencia del componente endotelial y pericitario de estos vasos durante el crecimiento tumoral en zonas distantes al área primitiva del mismo. Un hecho inicial viene dado por la interrupción focal del endotelio, de tal manera que las células neoplásicas entran en contacto con la matriz extracelular y extravascular (Fig. 284, 285, 286). Esta interrupción puede llegar a ser extensa, con contacto de la mayor parte de las células tumorales con la matriz intersticial extravascular y extracelular (Fig. 287, 288, 289, 290).

En estos vasos, los pericitos tienden a incrementarse en número (Fig. 291, 292, 293) aunque se interrumpen también donde hay ausencia del endotelio (Fig. 294, 295). En algunos vasos, las células endoteliales, CD 31 positivas, tienden a disponerse focalmente en dos capas (Fig. 296, 297, 298) o a quedar intercaladas dentro del componente neoplásico intravascular (Fig. 299).

Con posterioridad hay división de la pared de estos vasos preexistentes, confluencia de los endotelios hasta formar neovasos que rodean en mayor o menor número a los nidos neoplásicos (Fig. 300, 301, 302). Igual fenómeno ocurre con los elementos pericitarios (Fig. 303, 304, 305).

Resultados

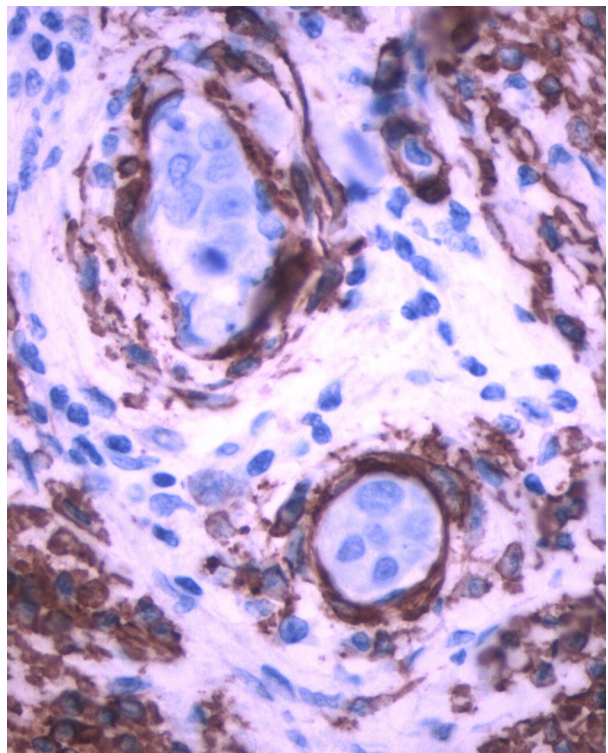
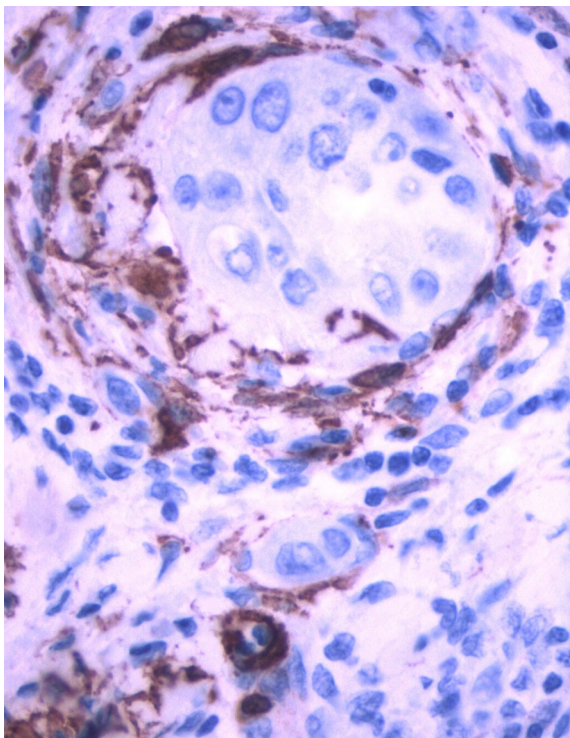
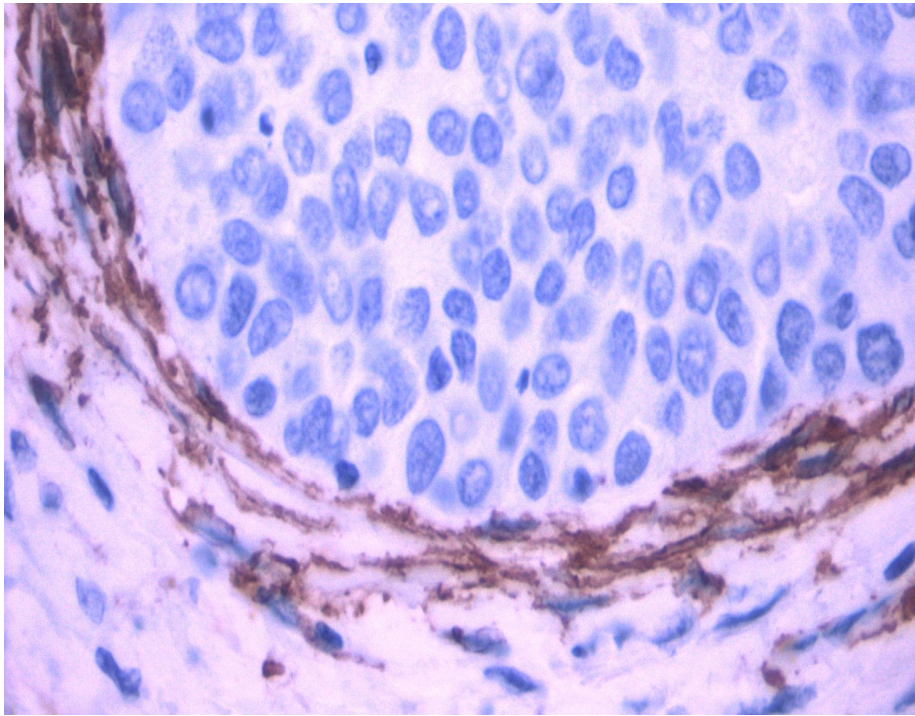


Fig. 291, 292, 293. Estructuras vasculares invadidas por elementos neoplásicos. Se observa incremento de células pericitarias, α -actina positivas, en su entorno.

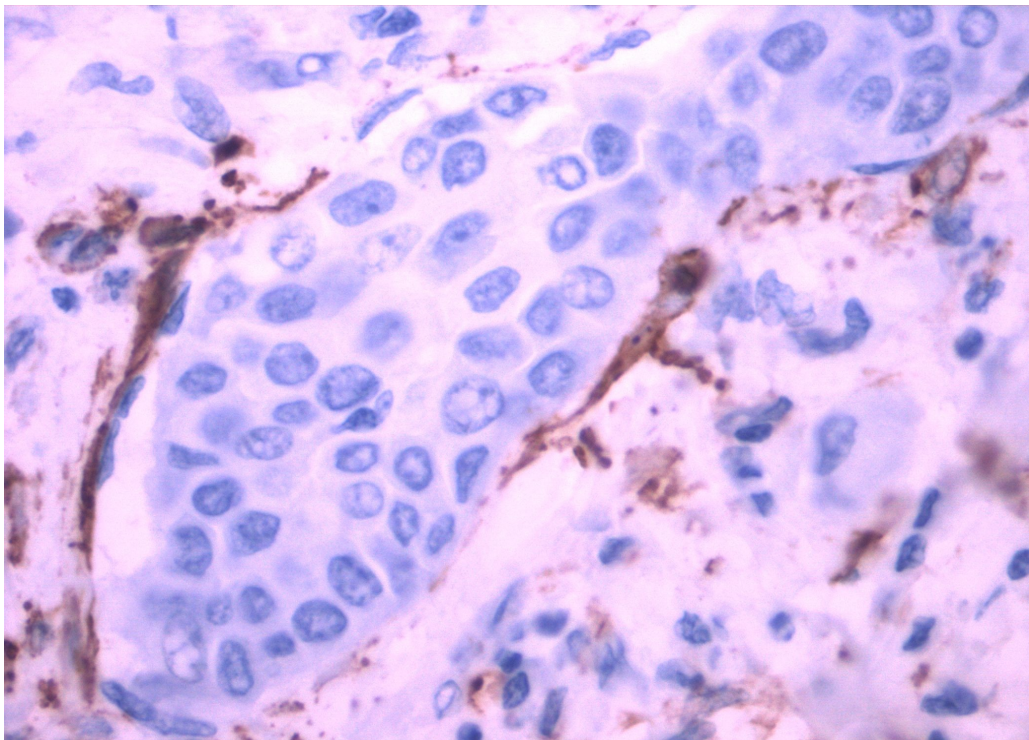
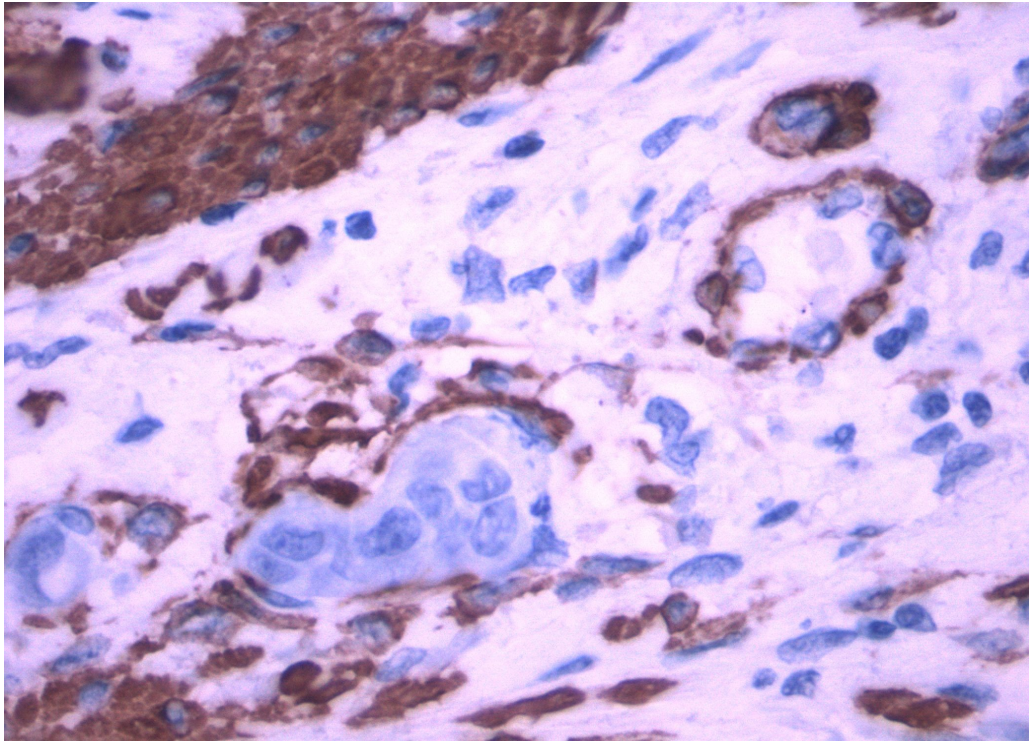


Fig. 294, 295. Se evidencia interrupción y ausencia de las células pericitarias (actina positivas) coincidiendo con las zonas de discontinuidad de las células endoteliales.

Resultados

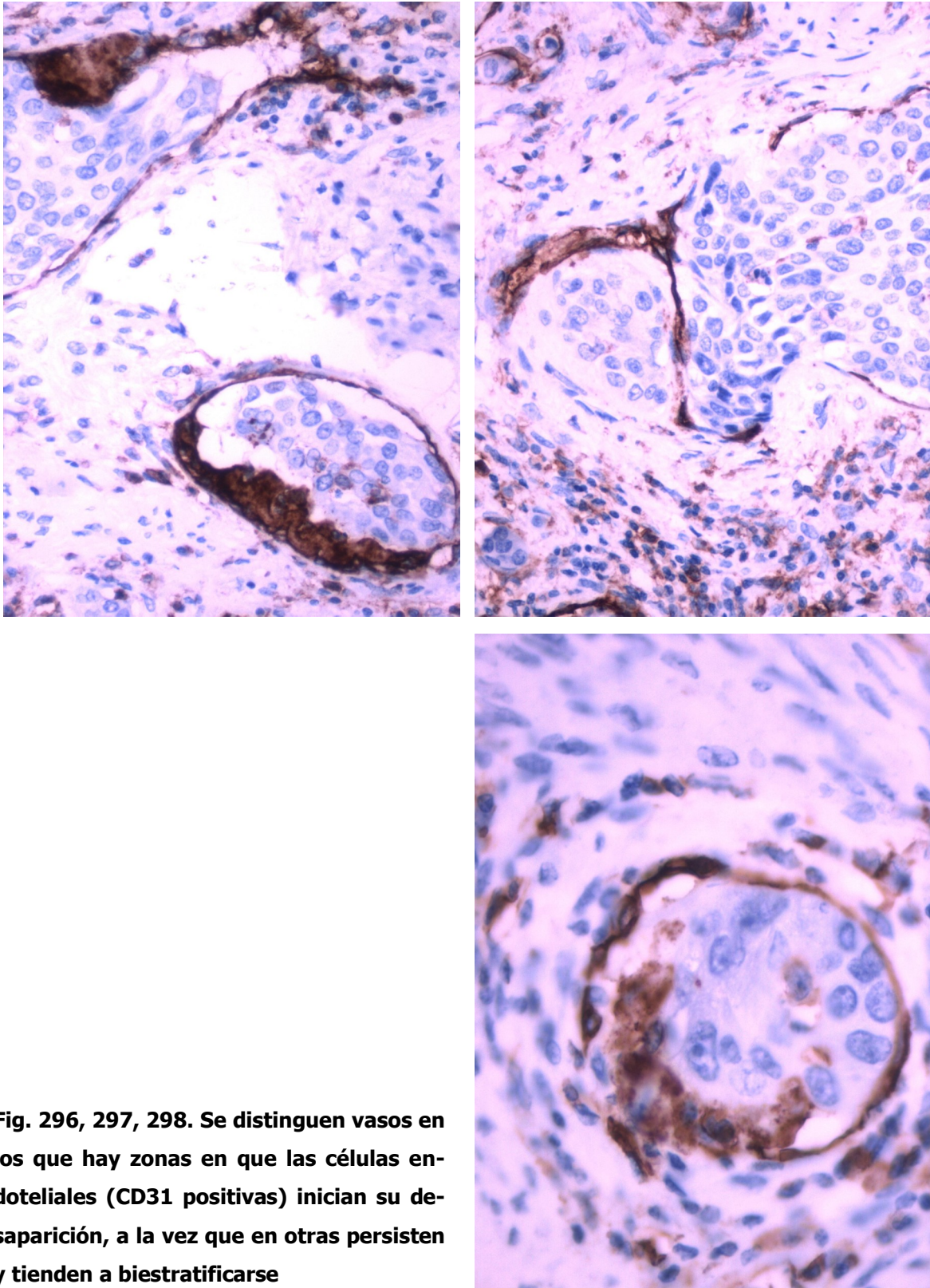


Fig. 296, 297, 298. Se distinguen vasos en los que hay zonas en que las células endoteliales (CD31 positivas) inician su desaparición, a la vez que en otras persisten y tienden a biestratificarse

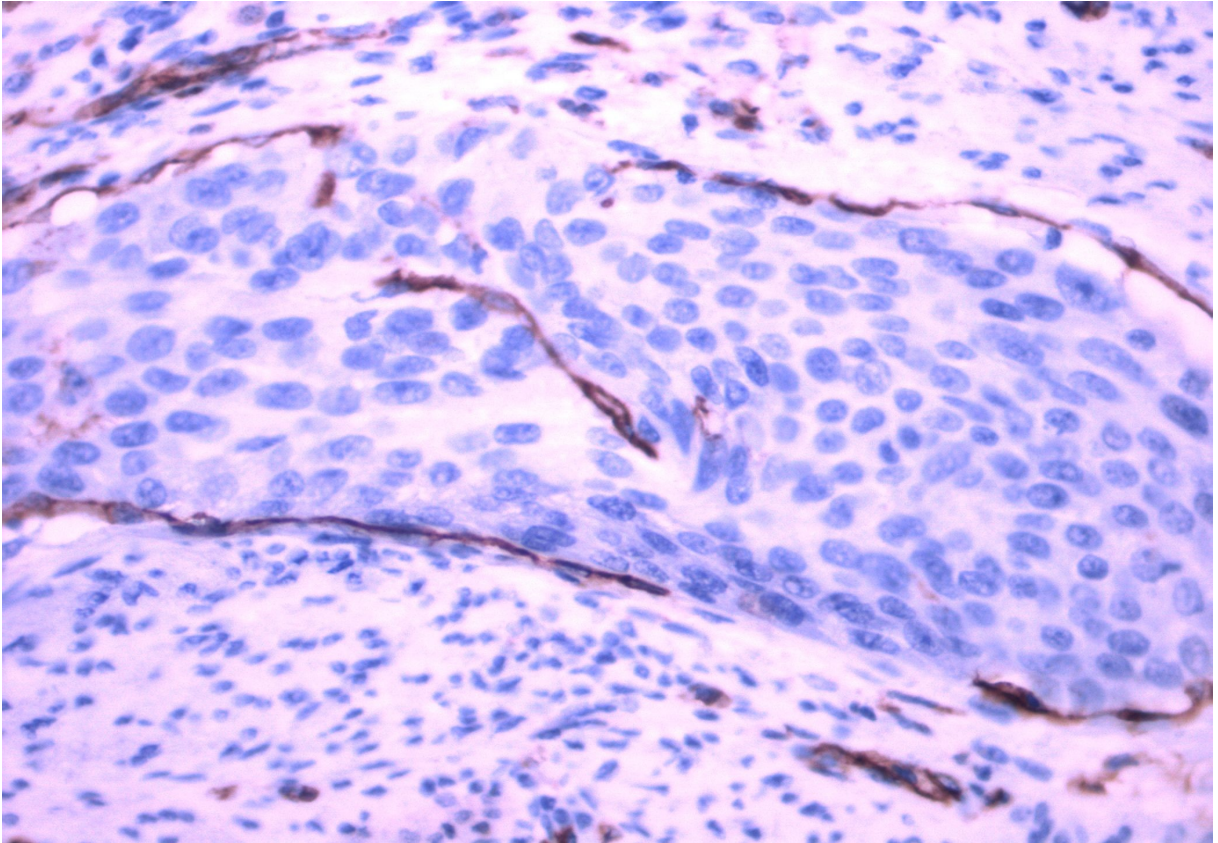


Fig. 299. Presencia de células endoteliales (CD 31 positivas) replegadas en el interior de los nidos neoplásicos intravasculares

Resultados

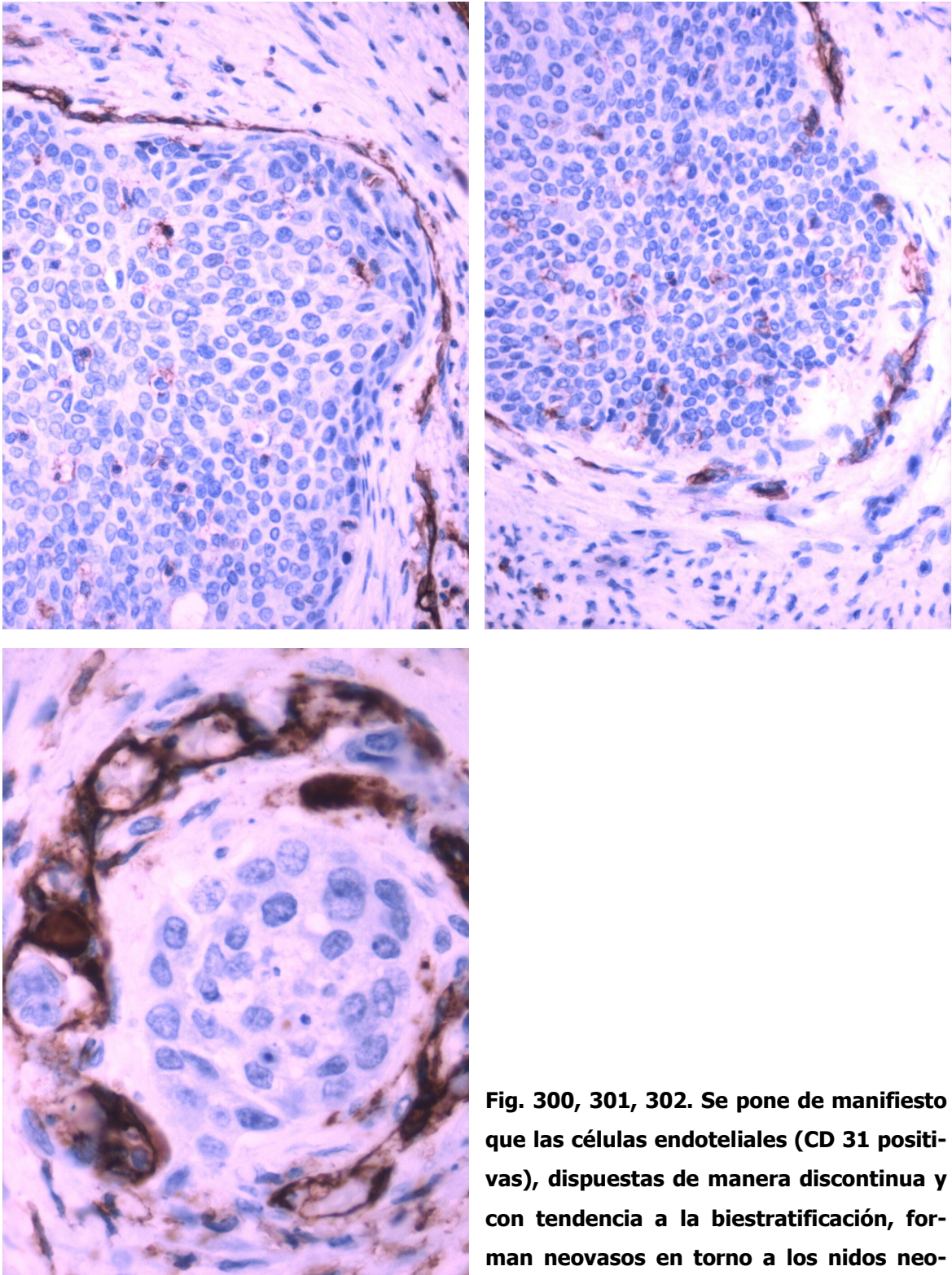


Fig. 300, 301, 302. Se pone de manifiesto que las células endoteliales (CD 31 positivas), dispuestas de manera discontinua y con tendencia a la biestratificación, forman neovasos en torno a los nidos neoplásicos

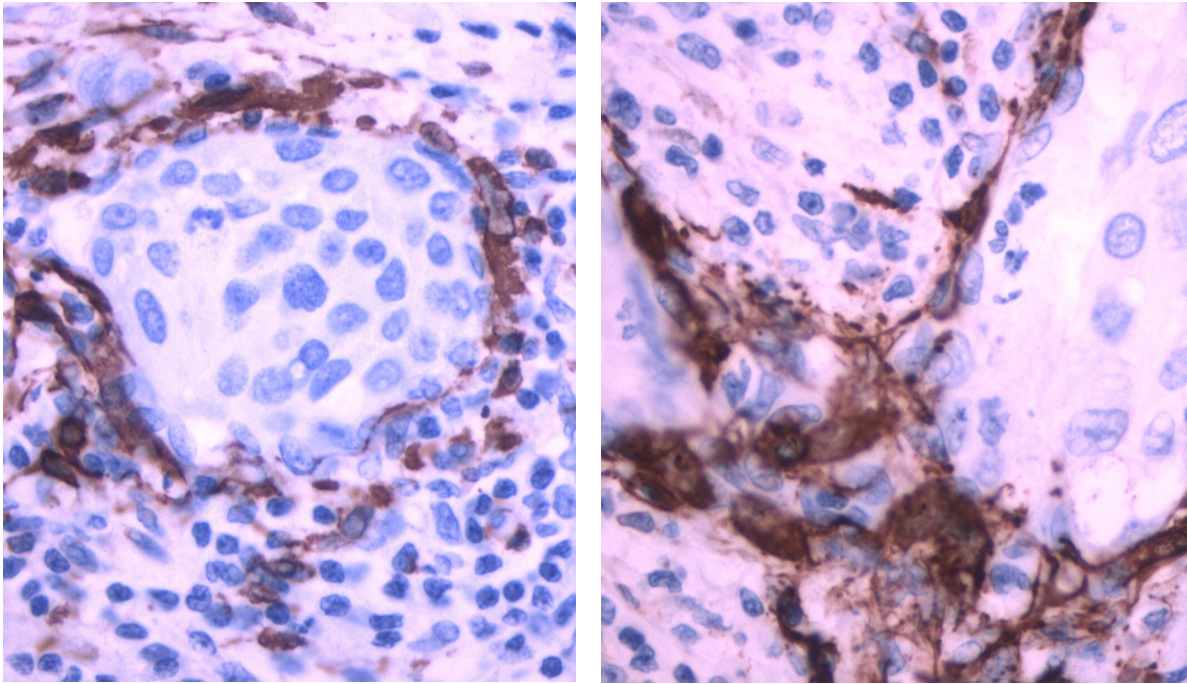
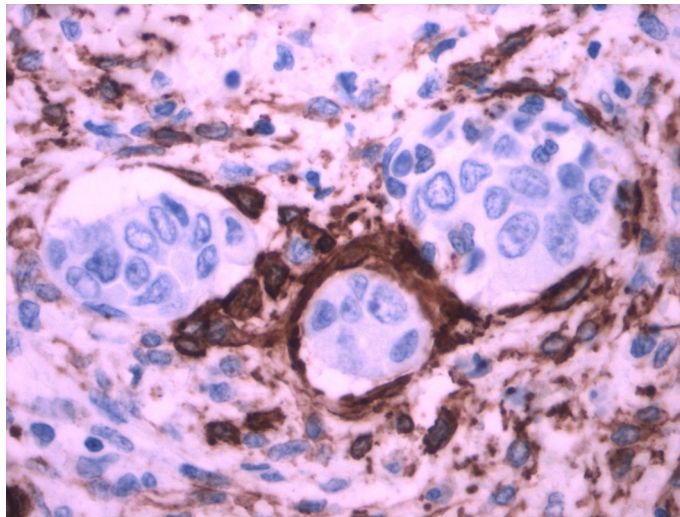


Fig. 303, 304, 305. En las zonas donde el endotelio tiende a bi-estratificarse, las células pericitarias (α -actina positivas) las rodean, constituyendo en conjunto neovasos relativamente estabilizados



3.8.3 Complicaciones

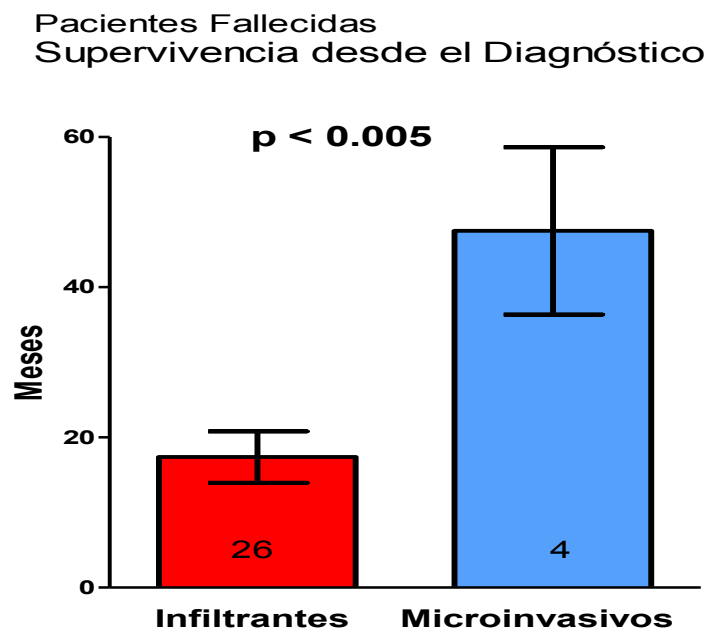
Entre las complicaciones postquirúrgicas se enumeran 2 casos de metrorragias postconización en casos de CIN, 3 lesiones vesicales en hysterectomías, 3 cerclajes por insuficiencia cervical. En los carcinomas infiltrantes las complicaciones revierten mayor gravedad y son más frecuentes, como el atrapamiento de un asa intestinal y suboclusión intestinal en 2 casos, y 2 fístulas recto-vaginales, 2 casos con paresias en MMII, 1 fibrosis

Resultados

retroperitoneal y 2 incontinencias de orina. Además tras recibir radioterapia también se describen 1 caso de proctitis actínica y otros 2 de cistitis actínica.

3.8.4 Evolución

Referente a los casos de éxitus, por causa del propio tumor, se encuentran en su totalidad en el grupo de carcinomas infiltrantes (31 casos), es decir, que de los 81 casos de carcinomas infiltrantes hay 51 mujeres vivas. Si se considera los casos en los que al menos se les ha podido seguir durante un período de 4 años (44 casos), se observa que un 40,9% de ellos han fallecido (18 casos), por lo que existe una supervivencia superior a los 4 años en el 59,1% de los casos. De todos los fallecidos a lo largo del período estudiado, 4 corresponden a carcinomas microinvasores (18% de los carcinomas microinvasores) y 26 a carcinomas invasivos (44,1% de los carcinomas invasivos) con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Chi cuadrado, $p < 0,001$). Cuando se han contado los casos en los que al menos se ha podido seguir durante 4 años, los carcinomas microinvasores muestran una supervivencia mayor a los 4 años con supervivencia media de



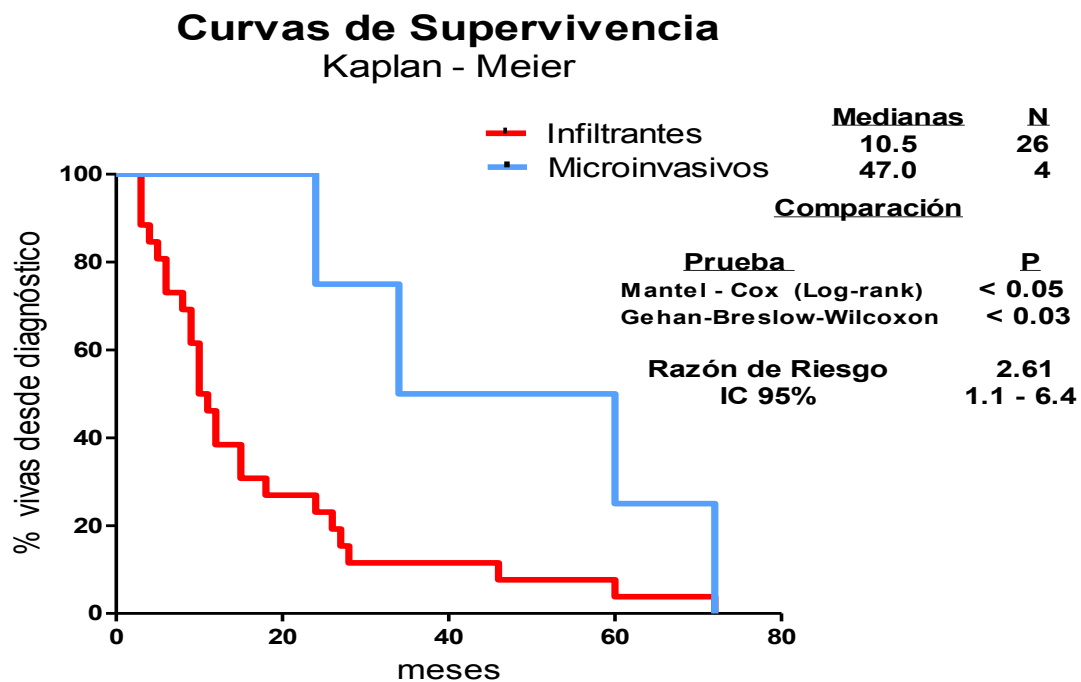
Gráfica 18.

67,6 meses en 17 casos, 80.9% de los carcinomas microinvasores en ese período, mientras que los carcinomas invasivos tienen una supervivencia media de 58,8 meses en 18 casos, 51% de los infiltrantes en ese período con cifras estadísticamente significativas (Tabla XVI, XVII y gráfica 18, 19 y 20).

3 mayor a los 4 años con supervivencia media de 67,6 meses en 17 casos, 80.9% de los carcinomas microinvasores en ese período, mientras que los carcinomas invasivos tienen una supervivencia media de 58,8 meses en 18 casos, 51% de los infiltrantes en ese período con cifras estadísticamente significativas (Tabla XVI, XVII y gráfica 18, 19 y 20).

La mortalidad por otro tipo de proceso diferente a su neoplasia intraepitelial o infiltrante se observó en 5 casos, 2 por ACV (uno en CIN I y otro en carcinoma "in situ"), 2 por carcinoma de mama coexistente con la lesión cervical (uno en CIN II y otro en carcinoma "in situ") y uno por glioblastoma multiforme en un carcinoma microinvasor.

Pacientes fallecidas



Gráfica 19: comparativa de supervivencia media de las pacientes fallecidas con carcinomas infiltrantes y los microinvasores

DISCUSIÓN

4.1 EPIDEMIOLOGÍA

4.1.1 Distribución de los diagnósticos. Incidencia de las distintas lesiones

4.1.1.1 Pacientes con uno o varios diagnósticos

En lo que respecta a la distribución diagnóstica de las neoplasias intraepiteliales e infiltrantes hay que tener en cuenta que en un número relativamente alto de casos (320 pacientes) hay diagnósticos combinados, ya que se especifican varias formas de CIN o de neoplasia infiltrante asociada a CIN. Ello puede distorsionar los resultados, si no se corrige este hecho. Así, por nuestra parte hemos efectuado primero una valoración numérica, considerando sólo el diagnóstico más grave en cada paciente. En segundo lugar, hemos considerado la totalidad de los diagnósticos, independientemente de que fueran simples o combinados. Para la correlación hemos tenido en cuenta la primera forma de consideración, es decir, los 870 casos con sólo el diagnóstico más grave cuando especificaban distintos grados en una misma paciente.

4.1.1.2 Particularidades de la muestra

Al igual que ocurre con otros parámetros, hay que tener en cuenta que se han obtenido a partir de pacientes que acuden a un centro hospitalario, lo cual puede también distorsionar la valoración de los resultados cuando se consideran con respecto a los de otros centros o consultas, o bien, de un análisis general de toda la población. No es extraño pues que en las neoplasias intraepiteliales se encuentre un número alto de CIN III, incluido los carcinomas "in situ", muchos de los cuales son remitidos al hospital para conización.

4.1.1.3 Estudio comparativo de los resultados en distribución de los diagnósticos en la muestra respecto a la obtenida por otros autores.

En nuestros resultados, cuando se considera sólo el diagnóstico más grave en cada caso, observamos un 35,3% para CIN I, 10% para CIN II y 45% para CIN III (incluido un 13,6%

de carcinoma "in situ") y un 9,3% para carcinoma infiltrante.

El estudio comparativo revela marcadas oscilaciones en la literatura. En muestras similares a la nuestra y descartando las formas consideradas por algunos autores como "menores que el CIN I", se han obtenido cifras relativamente parecidas en algunos de los grados de CIN y carcinoma infiltrante, mientras que en otros grados hay disparidad. Si tomamos como un ejemplo el estudio de Wentzensen y cols., 2009, observamos un gran parecido en CIN I (34,02%) y en los carcinomas infiltrantes (8,48%), mientras que hay diferencias en el porcentaje de CIN II (25,5%) y CIN III (23,5%). Ello está en relación con el desplazamiento del porcentaje de CIN II hacia CIN III en nuestra muestra, en lo que probablemente ha influido el hábito discriminatorio, iniciado en la citología, de los últimos años, que ha llevado a considerar los CIN como de bajo y alto grado, agrupando los CIN II y CIN III dentro de los de alto grado.

Los porcentajes también se ven influenciados por la edad de las pacientes en las muestras, ejemplo de ello es el estudio de Moore y cols., 2007 presentando en muestras de adolescentes porcentajes más altos de CIN I (65%) y menores de los otros grupos (35%).

4.1.1.4 Distorsión hospitalaria.

Hemos observado la existencia de una disminución del número de casos totales de lesiones cervicales en los últimos años, a expensas del CIN I, probablemente por la existencia de conductas menos agresivas y más conservadoras en los casos de bajo grado de displasia, lo que conlleva un seguimiento en consultas no hospitalarias. Es probable que haya distorsión al tratarse de un hospital donde acuden pacientes con cuadros recidivantes o que han aumentado en grado después de un cierto seguimiento.

Además, la distorsión se amplía si se tiene en cuenta que nuestros datos son obtenidos a partir de un servicio de anatomía-patológica, es decir, tras toma biopsica que probablemente se inicia más tardíamente. En este orden de cosas, Haidopoulos y cols., 2007, realizaron conizaciones en el 79% de casos, en mujeres jóvenes con CIN, incluidos los CIN II y III y el

Discusión

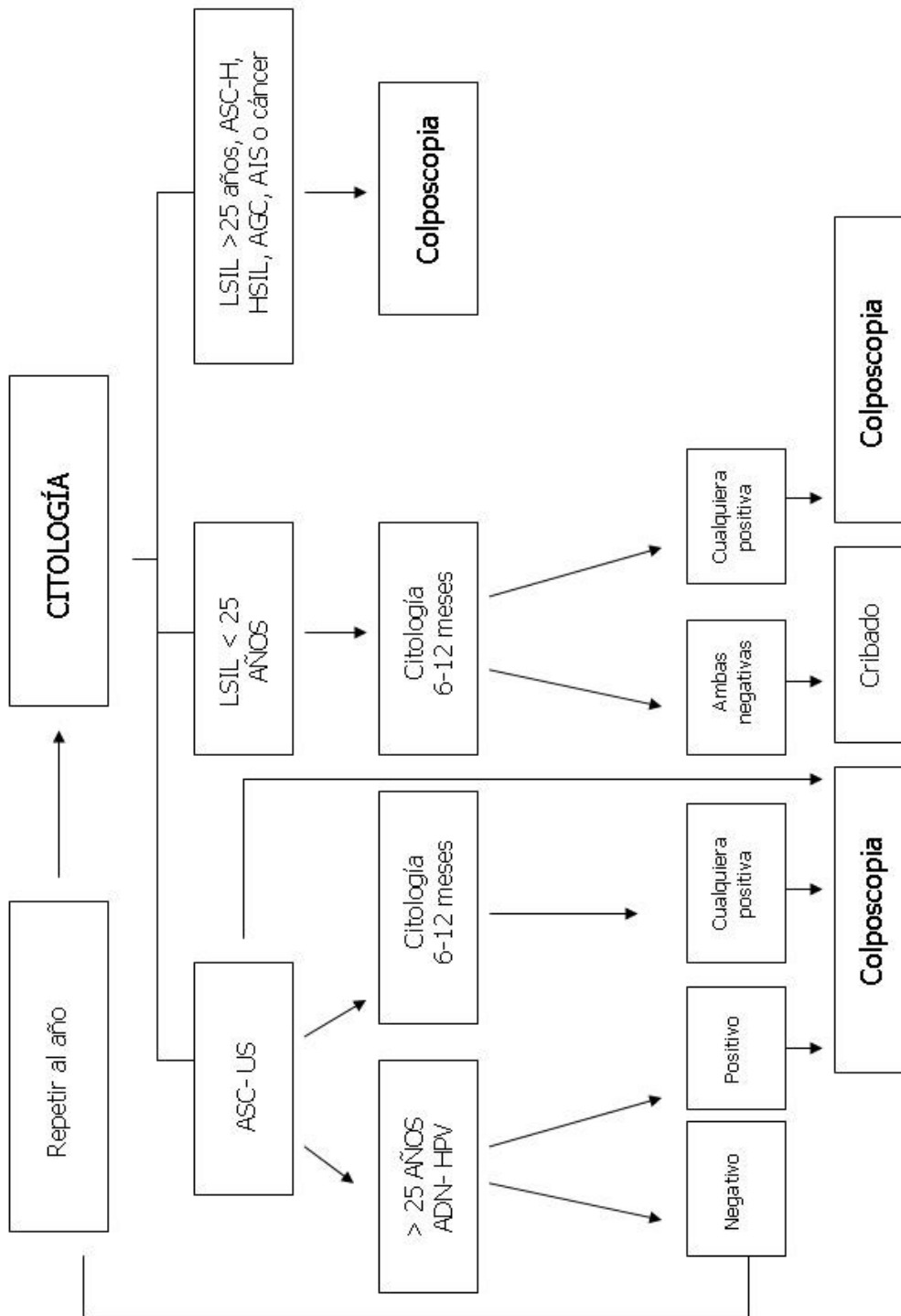
resto fue sometido a estricto control, observando la regresión de la mayoría de las lesiones de bajo grado en un período de seguimiento de 2 años.

4.1.2 Distribución según los años de recogida de la muestra

En nuestra muestra comprendida entre los años 2001 y 2009 (inclusive), observamos algunos años con mayor incidencia, como el 2003 (135 casos) y 2005 y 2006 con 108 y 107 casos, respectivamente, existiendo una ligera disminución del número de diagnósticos en los últimos años. Esta disminución puede deberse a varios motivos. El primero de ellos se debe fundamentalmente al menor número de CIN I tratados en el hospital en el último período de nuestro estudio debido, como se ha expuesto previamente, a que las conductas ginecológicas más conservadoras para CIN I o LSIL en las que se recomiendan seguimiento (SEGO, Asociación de Patología Cervical y Citología) (esquema 10). Aunque en nuestro estudio se muestre sólo la evolución a lo largo de 9 años, hay otros estudios con evolución a más largo plazo, que muestran hechos similares a los nuestros. En este orden de cosas estos autores llaman la atención sobre la disminución de la incidencia del carcinoma invasivo de cérvix en un 35% para Anttila y cols., 2004, en un 48% para Cheng y cols., 2009 y en un 20% para Klint y cols., 2010, estos últimos con un seguimiento entre 1964-2003. En nuestro país, la situación es similar a la mostrada por los autores citados. Así, Pérez-Gómez y cols., 2010 estudiando la incidencia de cáncer invasivo entre 1980-2004 observaron una disminución moderada en el porcentaje anual del $-0,9\%$ (Intervalo de confianza del 95%, 1,3- $-0,5\%$).

4.1.3 Distribución según edad de las pacientes.

Aunque no existe una distribución típicamente Gausiana, en nuestros resultados hemos observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad media de los CIN, carcinomas "in situ" y carcinomas infiltrantes. Efectivamente, la edad media para los CIN es de 35 años, asciende a 42,63 en los carcinomas "in situ" y a 52,40 años para los carcinomas infiltrantes.



Esquema 10. Conducta ante citología anormal

Discusión

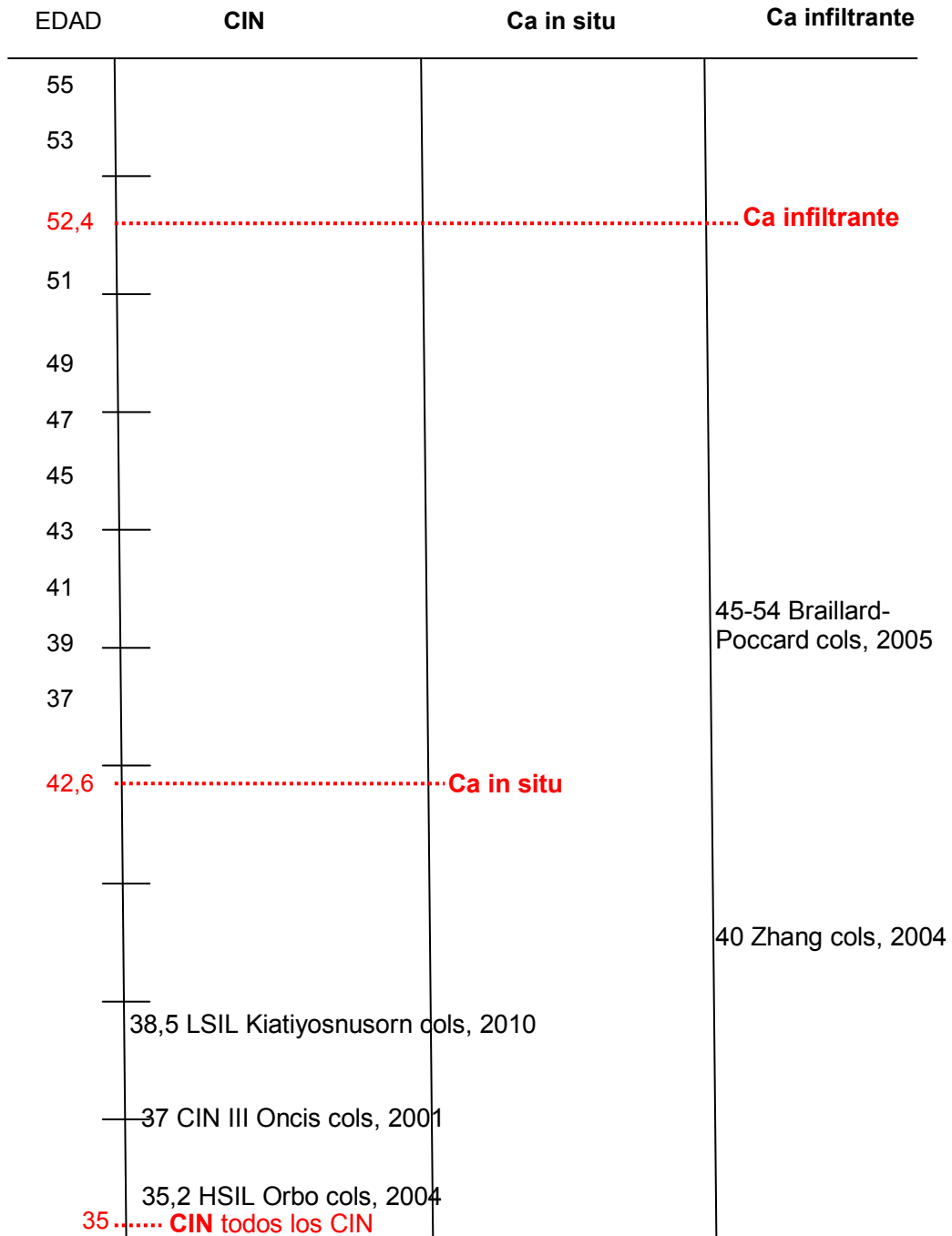
En la correlación con la bibliografía podemos observar datos muy parecidos a los nuestros. Por ejemplo, la cifra media para CIN III ha sido descrita a los 37 años por Oncis y cols. 2001, para CIN II y CIN III en 35,2 años por Orbo y cols., 2004 y para CIN I/ LSIL en 38,5 años por Kiatiyosnusorn y cols., 2010, obteniendo nosotros una cifra en todos los CIN de 35 años. En lo que respecta a los carcinomas infiltrantes se han puesto de manifiesto unas edades medias, tales como 40 años por Zhang y cols., 2004, 45-54 años por Braillard- Pocard y cols., 2005, 52,1 por Missaoui y cols., 2010 y 46 años por Munagala y cols., 2010, lo cual concuerda con bastante bien con la cifra de 52,4 años obtenida por nosotros. En general, se considera que la edad media de la neoplasia cervical tiende a disminuir (Braillard-Pocard y cols., 2005) (Esquema 11).

De nuestra muestra se desprende que los picos de mayor incidencia de CIN se sitúan en dos décadas antes que los carcinomas infiltrantes, mientras que los carcinomas "in situ" adoptan una situación intermedia entre ambos.

Las tasas acumulativas para 1000 personas/ año tenían dos rangos de edad, entre 25-49 y otro entre 50-74 (Vizcaíno y cols., 2000).

En nuestra muestra, el porcentaje de lesiones cervicales en mujeres postmenopáusicas está alrededor del 13,9%. Este resultado no se puede extrapolar con la afectación de la población en general. No obstante, las cifras dadas por la Asociación Contra el Cáncer en España están sobre el 10% en mujeres mayores de 65 años.

La distribución en las pacientes premenopáusicas con respecto a las postmenopáusicas según diagnósticos demuestra claramente mayor incidencia de CIN y menor de carcinomas "in situ", microinvasor e infiltrante. Es decir, que la incidencia según diagnósticos se invierte en la postmenopausia. Efectivamente, como se observa en la gráfica 7, las curvas de incidencia en pacientes pre y postmenopáusicas según diagnósticos se cruzan. Este hecho se hace más manifiesto en el carcinoma invasor. Así, llega a ser hasta 7,3 veces mayor la incidencia de carcinomas infiltrantes en las postmenopáusicas con respecto a las premenopáusicas. (31 casos de las mujeres postmenopáusicas corresponden a carcinomas infiltrantes).



Los carcinomas infiltrantes aparecen en edades más avanzadas

- La literatura
- Nuestros casos

Esquema 11. Edad media de la neoplasia cervical.

Discusión

Aunque es obvia la mayor incidencia del carcinoma en general a partir de los 40 años de edad pueden sumarse otros factores en el caso del carcinoma de cérvix uterino. En este sentido, hay autores que opinan que, a pesar de que la infección por HPV disminuye con la edad de las pacientes, existe otro pico de aumento de la prevalencia de esta infección después de la menopausia, que sería el causante de HSIL y otras lesiones de origen tumoral (Zietkowiak y cols., 2002). En este orden, Vetrano y cols., 2008 proponen realizar diagnóstico de HPV como técnica coste-efectiva para conocer las pacientes menopáusicas que pueden estar en riesgo de un carcinoma cervical y prevenirlo. Boulanger y cols., 2001 demostraron un 11% de CIN en la menopausia, los cuales adquieren diferente topografía en la colposcopia, al haber mayor afectación del canal cervical. Con menor posibilidad, hay autores que consideran las alteraciones hormonales, sobre todo los niveles de progesterona en sangre, como un factor que influye en la expresión de patrones virales (Kedzia y cols., 2000).

En los carcinomas infiltrantes de pacientes menopáusicas hemos observado afectación de bordes en un porcentaje importante, 74,1%, (23 de los 31 casos). Por lo tanto, podemos considerar la menopausia como un factor de riesgo para la positividad de márgenes. A este respecto, Lu y cols., 2009, asocian claramente la menopausia con la afectación de los márgenes quirúrgicos. Así mismo, en la postmenopausia observamos que el 29,03% de los carcinomas son de tipo indiferenciado, con afectación vascular en un 5% de los casos y con mayor profundidad en la microinvasión. Este dato coincide con los resultados obtenidos por Yonemoto y cols., 1994, que señalan que la extensión de la lesión en los carcinomas microinvasivos en la menopausia es significativamente mayor que en las mujeres en etapa fértil. Efectivamente, en los resultados obtenidos en nuestra muestra evidenciamos una infiltración de 2,07 mm en mujeres premenopáusicas, frente a los 2,83 mm en las postmenopáusicas. Estos resultados están de acuerdo con los de Fregnani y cols., 2009, quienes exponen que la edad postmenopáusica en los carcinomas de cérvix es un factor de riesgo para la recurrencia, mayor afectación vascular, mayor profundidad de invasión y tamaño. En todo caso, el 45,1% de las pacientes postmenopáusicas terminaron en éxitus. Volveremos sobre estos aspectos al considerar cada uno de los parámetros independientemente (Esquema 12).

Premenopausia	Postmenopausia
Mayor incidencia de CIN	Menor incidencia de CIN
Menor incidencia: - carcinoma "in situ" - carcinoma microinvasor - carcinoma infiltrante	Mayor incidencia: - carcinoma "in situ" - carcinoma microinvasor - carcinoma infiltrante
Carcinoma infiltrante 7.3 veces menor	Carcinoma infiltrante 7.3 veces mayor
Infección por HPV disminuye con edad	2º pico infección HPV (Zietkowiak y cols., 2002)
Detección HPV no coste- efectivo	- Detección HPV si coste- efectivo - Previene riesgo cáncer cervical (Vetrano y cols., 2008)
CIN menor afectación de canal cervical	CIN mayor afectación de canal cervical (Boulanger y cols., 2001)
Menor afectación de bordes en carcinoma infiltrante	Mayor afectación de bordes en carcinoma infiltrante, 74.1% (Lu y cols., 2009)
Menos carcinomas indiferenciados	Más carcinomas indiferenciados 29.03% (Yonemoto y cols., 1994)
Menor afectación vascular	Mayor afectación vascular (Fregnani y cols., 2009)
Menor profundidad microinvasión 2.07 mm	Mayor profundidad microinvasión 2.83 mm (Fregnani y cols., 2009)
Menor mortalidad	Mayor mortalidad 45.1% éxitus

■ Nuestros casos

■ La literatura

Esquema 12. Menopausia como factor de riesgo para neoplasia cervical.

Discusión

4.1.4 Distribución según municipios

El porcentaje de lesiones relacionadas con el municipio y la población del área demuestra una mayor incidencia en ciudades más pobladas y próximas a Santa Cruz, presentando la isla Baja y La Palma menor incidencia. Probablemente la disminución de la incidencia en la Palma es que debido a que los CIN son tratados en la propia isla y en la isla Baja a que en algunos de los años objeto de estudio estuvo ubicada al hospital Universitario de Nuestra Señora de Candelaria. En lo que respecta a la existencia de un porcentaje relativamente elevado (16,1%) para Santa Cruz de Tenerife, que no pertenece al área de referencia, creemos que corresponde a la afinidad de esta población por el Hospital Universitario de Canarias

En todo caso, la incidencia del cáncer de cérvix, al igual que en algunos otros cánceres, no es similar en todas las comunidades sino que puede cambiar según las áreas de procedencia de las pacientes, incluido el medio urbano o rural, sobre todo en las modificaciones de determinadas circunstancias vitales. Esta diferencia de distribución fue observada ya por Vioque y cols., en 1995, cuando realizó un estudio para conocer la distribución geográfica de la incidencia y mortalidad de cérvix en España. Para ello relacionó mediante un análisis multivarianza la mortalidad provincial por cáncer de cérvix en el período 1981- 1986 con respecto a la renta per cápita, el número de plazas hoteleras, la prescripción de anticonceptivos orales y las enfermedades de transmisión sexual. Observó que la mortalidad por cáncer de cérvix era mayor en las áreas insulares y en algunas del litoral, mientras que era menor en las provincias del interior peninsular. Los autores concluyeron que esta asociación parece seguir un patrón ocio-turístico, de mayor desarrollo urbano y menor nivel cultural, lo que podría estar relacionado con una mayor promiscuidad y relajación de las conductas sexuales.

El estudio de la incidencia rural o urbana ha sido ampliamente considerado en distintas poblaciones, incluso con respecto a la supervivencia de los enfermos cancerosos. Como ejemplo están los reportados por Laschosten 1991, O'Brien 2000, Dillon y cols., 2002, Li y cols. 2010, Swaminalha y cols., 2010. Un hecho importante es la distribución en la infección por

HPV (Li y cols., 2010), estando relacionadas algunas de las cepas con mayor grado de CIN y con evolución hacia la malignidad. De esta manera, se puede considerar este hecho como un marcador de desarrollo de neoplasia de alto grado y de evolución a cáncer, a su vez relacionado con mayor número de relaciones promiscuas.

Factores socioeconómicos derivados de la actividad laboral también desempeñan un papel importante. Ocaña y cols., 2004, estudiaron estos factores en poblaciones en el sur de España y encontraron que algunos tipos de cánceres están relacionados con la actividad desarrollada, siendo más frecuente en la población urbana (1,6 veces mayor).

En nuestra población la asequibilidad a los medios de diagnóstico precoz está asegurada tanto para la población rural como urbana. La diferencia que hemos encontrado, con un discreto predominio de la neoplasia cervical intraepitelial en el medio urbano puede relacionarse con la mayor facilidad de contagio del virus en las ciudades más pobladas.

4.1.5 Particular incidencia en el área de referencia.

En nuestra muestra, la cifra conjunta de CIN y carcinoma está alrededor del 15,40 por 100.000 habitantes y año, mientras que la cifra de carcinomas infiltrantes (microinvasores e invasivos) es, en el área de referencia, de 1,57 por 100.000 habitantes y año, es decir, que ésta última representa un 10% de la totalidad de neoplasias cervicales. Oncis y cols., 2001, en un estudio de la población del Norte de España entre 1989-1998, observaron una frecuencia para el CIN III de 12 casos por 100.000 habitantes y año y 3,2 para el cáncer invasivo. Parkin y cols., 2002, basándose en las tasas referidas por los registros de tumores de España encontró una incidencia estandarizada por edad para el cáncer de cérvix en Canarias de 7,9/ 100.000 habitantes. Por lo tanto nos encontramos con cifras menores para el carcinoma infiltrante y para el CIN III que las reportadas por Oncis y cols., 2001 y Parkin y cols., 2002. En todo caso, se vuelve a plantear el hecho de que nuestro estudio se refiere a los casos recogidos en un solo hospital. Nuestras cifras también están en la línea de las descritas por Khuakoonratt y cols., 2008, (15% de CIN II/III y 1,3% de carcinoma microinvasivo). No obstante, en los años estudiados sólo ha disminuido el CIN I por las razones ya

Discusión

expuestas, mientras que las otras formas mantienen su incidencia, aunque el número de años comprendidos en el estudio es menor que en algunas series, por lo que este dato no es concluyente.

Efectivamente, son muchos los autores y las zonas estudiadas que muestran una disminución de la incidencia de cáncer cervical. Así, son ejemplo de ellos los estudios realizados por Klint y cols., 2010, en población nórdica (entre 1964-2003), Cheng y cols., 2009, en Taiwán y Pérez-Gómez 2010 y Lorente y cols., 2000, en población española. Chen y cols., 2009 evidenciaron una disminución del 47,8% de carcinomas invasivos entre 1995-2006, mientras que la incidencia del carcinoma "in situ" sufrió un aumento de 1,7 veces entre 1995-2000 para luego disminuir en un 19,6% durante 2000-2006. Pérez-Gómez, 2010, aunque parte de un aumento del cáncer de cérvix en la población española por los cambios sociales acontecidos, observa que entre 1980 y 2004 se produce una disminución en la frecuencia del -0,9% anual, siendo en mujeres mayores de 45 años del 1,5% anual.

En un meta-análisis, Vizcaíno y cols., 2000, examinaron la incidencia de carcinoma epidermoide de cérvix uterino entre 1973-1991 en los registros de cáncer de 32 poblaciones de 25 países. Observaron una diferencia significativa en la incidencia del cáncer en América (excepto población hispánica de US), Australia, población no Maorí de Nueva Zelanda, en el Norte y Oeste Europeo (excepto España e Italia donde permanecían estables) y en Asia (excepto mujeres malayas de Singapur con cifras estables). En Eslovaquia, Eslovenia, en las mujeres judías nacidas en Israel y Reino Unido hubo una tendencia a su incremento (aunque en los últimos años esta tendencia en Reino Unido ha desaparecido). Siguiendo esta línea, desde los años 70, tanto en Alaska como en Estados Unidos, y en general en todos los países desarrollados, podemos observar una disminución de la incidencia entre el 79% en Alaska y el 41% en Estados Unidos (incidencia del 5,8- 6,4 por 100.000 habitantes entre 1999-2003). Pero, llama la atención que antes de la implantación de los programas de cribado, en los años 60 y 70, la incidencia de la mayor parte de Europa, Norteamérica y Australia/Nueva Zelanda era muy similar a la existente actualmente en los países en vías de desarrollo (International Agency for Research on Cancer, 2004) (Fig. 306). Sin embargo, no sólo las tasas de incidencia, sino también la mortalidad ha disminuido de forma notable en los últimos 40 años en muchos países occidentales, bien por la introducción del cribado o

por la mejora de los niveles socioeconómicos, del estadio en el momento del diagnóstico, y de los tratamientos (Internacional Agency for Research on Cancer, 2004). Así, como hemos dicho anteriormente, Europa tiene las tasas más bajas, menores de 15 casos por 100.000 habitantes, excepto algunos países de Europa Oriental, junto con Norteamérica y Japón. Si lo comparamos con países en vías del desarrollo de América Latina y el Caribe (33,5 por 100.000 habitantes), África Subsahariana (31 por 100.000 habitantes), Asia Central-meridional (26,5 por 100.000) y sudeste asiático (18,3 por 100.000 habitantes) la incidencia es claramente mayor. La tasa más baja documentada es de 0,4 por 100.000 habitantes en el Noroeste de Irán (Sadjadi y cols., 2003). Por lo tanto, la incidencia en determinados países en desarrollo está en probable aumento y de 500.000 nuevos cánceres de cérvix por año, se estima que el 70% ocurre en los países en vías de desarrollo (Shanta y cols., 2000). Así, se reportan cifras de incidencia en la India en torno al 99,1/100.000 habitantes entre 1982-1995, tasas mayores que las reportadas para Cali, Colombia (77,4/100.000 habitantes en 1987-1991) (Shanta y cols., 2000).

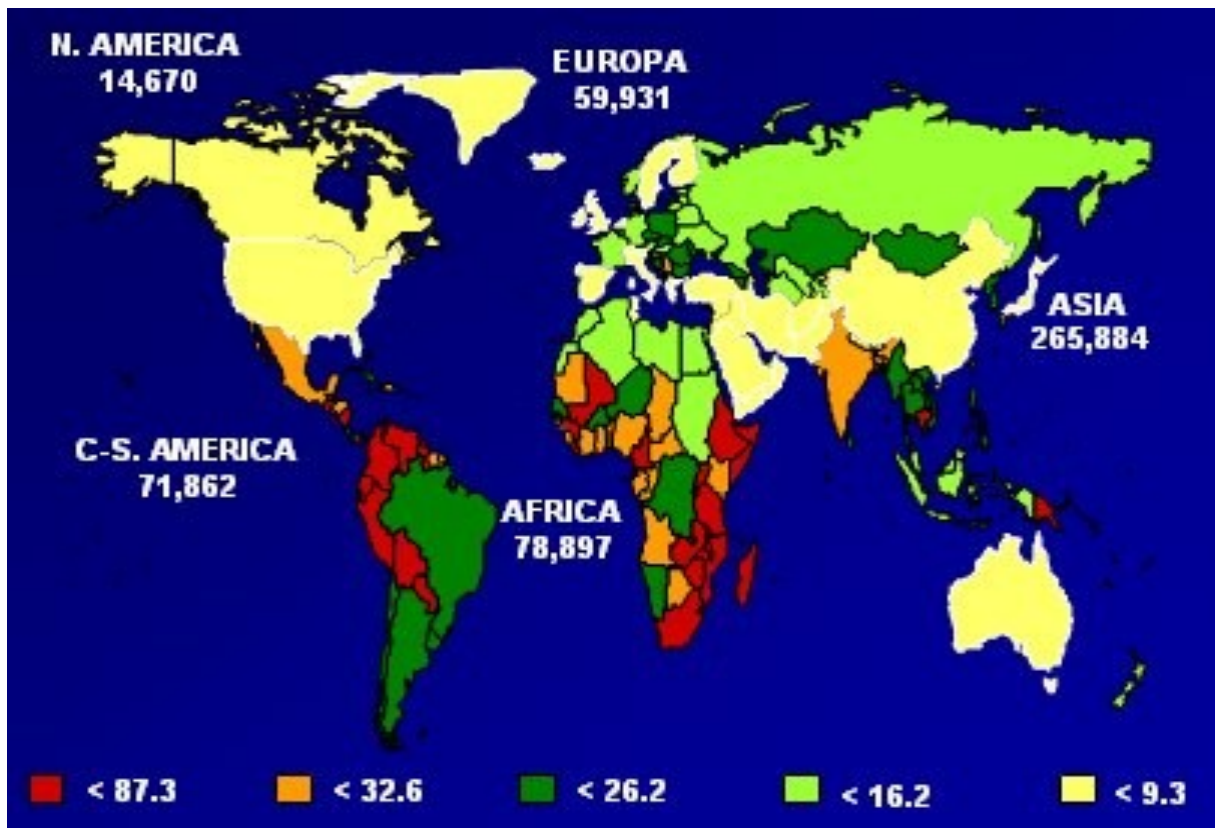


Fig. 306. Número estimado de casos de cáncer cérvico-uterino/ región. Tasa de incidencia ajustada por edad por 100,000 mujeres/año (Ferlay y cols., 2004. IARC).

Discusión

Diallo y cols., 2003, encontraron en un screening realizado en 100.358 citologías entre 1980-1990 una incidencia de 21,03% lesiones precancerosas, de las cuales 17,56% eran CIN I, 2,49% CIN II, 0,49% CIN III y carcinomas. Si lo comparamos con nuestras pacientes observamos que nuestra muestra tiene cifras superiores, debido probablemente a que en ella sólo se incluye una población afectada por las lesiones cervicales y no una población de screening. En Italia, las mujeres tenían una incidencia de carcinoma cervical diferente según hubiesen nacido en Italia o fuera de ella, y si se analizaba de forma más pormenorizada, teniendo en cuenta su lugar de nacimiento, había diferencias significativas entre las que habían nacido en Sudamérica y el Caribe (incidencia 60,5 por 100.000), en Europa Central y Este (38,3) o en Italia (9,5) (Crocetti y cols., 2010).

En general, podemos afirmar por los registros del cáncer en torno a 1995, que las tasas de incidencia de cáncer de cérvix varían mucho según la zona y el momento analizada (Parkin y cols., 2002, Castellsagué y cols., 2007).

4.2 FACTORES DE RIESGO.

4.2.1. HPV

Nuestros resultados de la correlación de HPV con la severidad del grado histológico y de la neoplasia infiltrante ha puesto de manifiesto diferencias estadísticamente significativas entre los CIN (75,7%), carcinoma "in situ" (83%) y carcinoma infiltrante (la totalidad de los casos, 100%) (Chi cuadrado, $p < 0,04$) (este hecho está referido a los casos en los que se contó con detección de HPV). A su vez, los serotipos 16 y 18 mostraron diferencias significativas entre los carcinomas "in situ" o infiltrantes con los restantes CIN (Chi cuadrado, $p < 0,001$). En algunos estudios y descartando las formas menores de CIN I con HPV positivo, se pone de manifiesto un 34,02% de CIN I, 25,5% de CIN II, 23,5% de CIN III, 8,48% de cáncer (Wentzensen y cols., 2009).

4.2.1.1 Prevalencia de HPV y distribución según serotipos.

En todos los grupos de nuestra población, al igual que en la literatura expuesta, el subtipo

de HPV más frecuente es el 16, en un 45,7% de los casos. Le sigue el serotipo 31, en un 10,6% y el 53 en un 9,9%, siendo los demás de menor frecuencia. El subtipo 53 no está descrito como frecuente en los meta-análisis reseñados. Si analizamos separadamente los diferentes grados, con respecto al HPV 16 y 18 se observa en el 42,7% de los CIN positivos (todos ellos, a expensas casi de HPV 16), en el 76,9% de los carcinomas "in situ" y en el 75% de los infiltrantes. Los restantes serotipos se encuentran en el 42,7% de los CIN; en el 20,5% de los carcinomas "in situ" y en el 25% de los carcinomas infiltrantes, siendo negativos el resto. El hecho de haber encontrado poca prevalencia del HPV 18 está probablemente relacionado con que en nuestra serie no se han incluido los adenocarcinomas cervicales, en los que se identifica con mayor frecuencia este subtipo (Clifford y cols., 2003).

En mujeres asintomáticas, la prevalencia de la infección por HPV oscila entre un 2 y 44% (Trottier y cols., 2006). En las mujeres con citología normal ha sido referida según un meta-análisis (De Sanjosé y cols., 2006) en 10,4%. Se describe un pico de mayor afectación en mujeres jóvenes, y un segundo pico entre las mayores de 60 años (Franceschi y cols., 2006). Este último podría explicarse por: 1) la reactivación de infecciones previas; 2) cambios hormonales de la menopausia y 3) nuevas parejas sexuales

La infección genital por HPV es la enfermedad de transmisión sexual más común entre las mujeres (Aral y cols., 1999). De Sanjosé y cols., 2006 en el citado meta-análisis a partir de 78 estudios estima que la prevalencia del HPV en mujeres con citologías normales alrededor del 10,41%, con grande asincronía entre los diferentes continentes, siendo más alta en África, con un 22,12%, seguida de América, 12,95, Europa, 8,08 y Asia, 7,95.

En lo que se refiere a las lesiones de alto grado, el HPV 16 sigue siendo el más frecuente en todas las regiones, aunque con oscilaciones entre un 34% en Asia y un 52% en Europa, seguido del HPV 31, según el meta-análisis de Smith, de 53 estudios publicados hasta enero de 2006, con más de 11.000 casos incluidos (Smith y cols., 2006). Lo mismo ocurrió para las lesiones de bajo grado con una variabilidad del 16% en África al 29% en Europa, pero con la diferencia que este meta-análisis incluía pocos estudios de África y Asia (Clifford y cols., 2005). No hay meta-análisis en relación a los ASCUS, debido probablemente las dis-

Discusión

crepancias interobservador a la hora de su diagnóstico.

Entre los serotipos oncogénicos, los HPV 16 y 18 producen alrededor del 70% de los cánceres de cérvix, vagina y ano y alrededor del 30-40% de los cánceres de vulva, pene y orofaringe, entre otros (Muñoz y cols., 2006). Los ocho tipos más comunes de HPV (16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35) son responsables del 89% de los casos de cáncer de cuello.

En la bibliografía, la prevalencia de los diferentes subtipos de HPV en el carcinoma invasivo según la región no es bien conocida, como señala Muñoz y cols., 2004, y Clifford y cols., 2003 en estudios mediante meta-análisis (de 10.058 casos, actualizado posteriormente, incluyéndose más de 14.500 casos por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer). Los 15 tipos de HPV más comunes detectados en ambas series, en orden de mayor a menor de frecuencia, son el 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73, 82. Ocho tipos de HPV se encuentran más frecuentemente (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58), con la excepción de que en Europa el serotipo 56 ocupa el octavo puesto en lugar del HPV 58. La prevalencia del HPV 16 varía del 52% en Asia al 58% en Europa y la del HPV 18 oscila entre el 13% de América Latina al 22% en Norteamérica. Además, se determinó que la prevalencia del HPV 16 es superior a la media en el Norte de África, Europa y Norteamérica, del tipo 45 en África subsahariana y del tipo 31 en América Latina (Muñoz y cols., 2004). En otros estudios en África, como el de Desruissea y cols., 2009, son más frecuentes los subtipos 45 (24,6%) y 58 (21,5%). Estas diferencias observadas son importantes, sobre todo a la hora de la realización de vacunas, ya que, dependiendo de la prevalencia de cada tipo de HPV en las diferentes regiones, se podría optimizar los recursos para cubrir la mayoría de serotipos más prevalentes en las mismas.

4.2.1.2 Identificación de HPV

En nuestra serie los distintos serotipos se realizaron siguiendo técnicas de PCR. Algunas infecciones por HPV pueden identificarse fácilmente por el clínico, como las verrugas genitales, pero en la mayoría de ellas es necesario recurrir a otras pruebas diagnósticas indirectas (como la visualización de alteraciones celulares mediante la citología y/o biopsia) o di-

rectas, por detección del DNA vírico usando técnicas moleculares. Actualmente, las dos técnicas más usadas para la identificación del HPV son la captura de híbridos y la PCR. Ambas técnicas permiten analizar grandes volúmenes de muestras y detectar los tipos del HPV de mayor relevancia clínica. La identificación de tipos del HPV se lleva a cabo preferentemente mediante el uso de la PCR, puesto que la captura de híbridos utiliza un cóctel de sondas para la detección de 13 tipos de alto riesgo y no identifica los tipos específicos del HPV que están en la muestra. La captura de híbridos utiliza sondas de DNA o RNA que hibridan con secuencias específicas del HPV y luego, si se combina con la captura de híbridos, puede amplificarse la señal, con una sensibilidad en el HSIL del 84-100% y un límite de detección de 100.000 copias/ml. La detección del DNA del virus por PCR precisa cebadores de consenso dirigidos a una región altamente conservada del gen L1 (Iftner y cols., 2003) que amplifican la secuencia con un límite de detección que oscila entre 10 y 200 copias (Sota 2005, Molijn y cols., 2005).

4.2.1.3 Otros factores

En casi todos los casos de cáncer de cuello uterino pueden detectarse tipos oncogénicos del HPV mediante el uso de la PCR y se ha aceptado que el HPV es un factor importante para el desarrollo del cáncer cervical, pero no es causa suficiente. Se precisan otros factores para que ocurra la progresión desde la infección por HPV a cáncer. Así, se han considerado factores genéticos e inmunológicos por parte del huésped y factores relacionados con el tipo vírico, aunque la perfecta interacción de todos ellos no ha sido claramente establecida (Muñoz y cols., 2006). A parte de estos contribuyentes, existen otros cofactores cuya participación ha sido reconocida, si bien hay mucha incertidumbre alrededor de ellos. Los factores de riesgo derivan de las circunstancias personales de las pacientes y de sus estilos de vida y ha sido muy discutida la cuantificación en la génesis del tumor y su modo de actuar, por lo que los resultados de los estudios llevados a cabo con respecto a los factores de riesgo son muy controvertidos. Entre ellos se han considerados algunos como: factores sexuales y reproductivos, socioeconómicos y educacionales, infecciones virales, como herpes simple, HPV, HIV, hábito tabáquico, dieta, uso de anticonceptivos orales, edad. También hay evidencia de que previenen la carcinogénesis del cérvix uterino la higiene sexual, el uso de

Discusión

anticoncepción de barrera y el ritual de la circuncisión entre otros, que ya ha sido comentado.

Dependiendo de la edad, la prevalencia es diferente y así en edades jóvenes, menores de 25 años, existe una gran cantidad de mujeres que son positivas para HPV y que pueden tener lesiones de bajo grado, que desaparecerán de manera espontánea en el curso de uno o dos años. Brismar-Wendel y cols., 2009 mostraron que en mujeres jóvenes la prevalencia de encontrar HPV de alto riesgo era edad dependiente en los LSIL con disminución de su prevalencia hasta los 50 años, donde existía un aumento ligero.

4.2.1.4 Lesiones no neoplásicas causadas por HPV. Condilomas

Se describen en la serie estudiada 18 casos de condilomatosis vulvares. De ellos, 14 estaban asociados a HPV, siendo el serotipo 6 y 16 los más frecuentemente hallados. Esta asociación, esta en parte de acuerdo con la literatura. El serotipo 6 fue hallado en un 27,7%, seguido por el 16 en un 22,2%, pero no se aisló el serotipo 11. Probablemente, nos hallamos ante un sesgo, ya que no hemos analizado todas las pacientes con condilomatosis, sino sólo las que estaban asociadas a lesiones cervicales, y por ello encontramos un alto porcentaje de mujeres con HPV de alto riesgo.

Con respecto a los condilomas acuminados, es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes en países industrializados. Se estima que pueden afectar a 0,5-5% de adultos sexualmente activos entre 15 y 49 años, con una incidencia de 2,4 casos por 1000 personas año en EEUU (Stanley 2003). Las tasas máximas de contagio se producen entre los 15 y 29 años (Monteiro y cols., 2005). Aunque las verrugas genitales no tienen una mortalidad importante, sí ocasionan un gran coste sanitario por la necesidad de tratarlas por la morbilidad psíquica. Los serotipos de HPV más frecuentemente encontrados son el tipo 6 y el 11 (Gall 2001), aunque puede existir coinfección por otros serotipos de alto riesgo en un 20-50% (Castle y cols., 2004, Lacey 2005, Vandepapiliere y cols., 2005). Algunos autores han descrito la asociación existente entre los condilomas y las conductas sexuales, el uso de anticonceptivos orales, y en menor medida con el tabaco (Munk y cols., 1997,

Habel y cols., 1998). Estudios más recientes realizados en Reino Unido muestran que el único factor asociado al aumento de las verrugas genitales es el cambio de conductas sexuales entre los jóvenes (Wellings y cols., 2001).

4.2.1.5 Carga viral

En algunas ocasiones se ha propuesto que la carga viral de HPV podría estar relacionada con el riesgo de desarrollar lesiones de mayor malignidad. Así, Xi y cols., 2008, asociaron el riesgo de sufrir CIN III con el nivel de carga viral, aunque reconocían que su utilidad en clínica era mínima. Kim y cols., 2008, mostraron que en pacientes con carcinoma cervical precoz tratadas con histerectomía y linfadenectomía no existían diferencias significativas en la supervivencia entre carga viral baja o alta, por lo que la carga viral no podría ser de ayuda para predecir el pronóstico de la enfermedad.

Nosotros no pudimos corroborar ni una afirmación ni la otra, pues en nuestra muestra no se realizó determinación de la carga viral.

4.2.1.6 Antecedentes pre /neoplásicos provocados por el HPV

En lo referente al serotipo de HPV, el más frecuente fue el 16, en un 40% de las neoplasia intraepitelial vulvar/carcinoma vulvar, en un 75% de las neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN). De las displasias laríngeas, el 50% tenía HPV positivo. En el caso de papiloma de vejiga y de carcinoma anal no se realizó HPV, por lo que no podemos saber si en estos casos están asociados. Nos encontramos pues con una relación con el HPV mayor en los casos de VAIN que los descritos en la literatura (de un 75% en nuestro caso frente al 60-65%) debida a la posible selección de la muestra.

En nuestra población observamos otros tumores asociados con el HPV en un 1,49%, de los que el más frecuente es la neoplasia intraepitelial vulvar o carcinoma vulvar (5 casos, 0,6%), seguida de la neoplasia intraepitelial vaginal (4 casos, 0,5%). Al igual que nosotros,

Discusión

Chaturvedi y cols., 2009, después de revisar 499.230 mujeres y varones seropositivos, observaron que a pesar de que existían otros tipos de tumores como de vulva y orofaringe, el cáncer de cérvix y el anal eran los dos más frecuentes a pesar del tratamiento del VIH.

El agente causal principal del cáncer de cérvix es el HPV y esto ya ha sido establecido biológica y epidemiológicamente. Se evidencia su participación observando la distinta frecuencia con que evolucionan hacia malignidad las lesiones por HPV en diferentes países (Shanta y cols., 2000). Sin embargo, en los estudios que utilizan PCR, la prevalencia del HPV en el cáncer vaginal se estima del 60-65% y del 20-50% en los cánceres de vulva (IARC, 2005) (75-100% en el tipo basaloide y verruciforme asociado a VIN y sólo del 2-23% de los carcinomas queratinizantes Trimble y cols., 1996).

En lo que respecta al cáncer anal, Frisch y cols., 1999, en Suecia y Dinamarca, respectivamente, observaron que en el 95% de los cánceres del canal anal que afectaban a mujeres y en el 83% de los que afectaban a hombres, eran HPV positivos. En Estados Unidos, Daling y cols., 2004, demostraron que en estos cánceres, la prevalencia del HPV era del 90%, siendo el 16 el más frecuente, seguido del 18.

4.2.2 Virus del Herpes

En nuestro material se describen 7 casos de herpes tipo dos, 5 de ellos en las neoplasias intraepiteliales, 1 en los carcinomas "in situ" y otra en los carcinomas infiltrantes.

El herpes simple tipo 2 y otros virus e infecciones de chlamydias han sido consideradas como cofactores favorecedores de la evolución de las lesiones escamosas de cérvix hacia la malignidad, aunque las investigaciones sobre el tema han encontrado resultados contradictorios. Salcedo y cols., 2008 encontraron un incremento progresivo de reactividad en algunos marcadores inmunohistoquímicos como p16 y herpes virus tipo 2 (HSV 2) en lesiones cervicales de bajo y alto grado y cáncer cervical, estadísticamente significativos (Tabla XXXI).

En la misma línea Qian y cols., 2005 estudiaron la relación del cáncer cervical y la infección del HPV tipo 16 y 18, herpes tipo 2 y el citomegalovirus encontrando que estas infecciones víricas pueden jugar un importante papel en la carcinogénesis de las lesiones cervicales preneoplásicas que era lo esperado, al menos en lo que respecta al HPV.

Sin embargo, otros trabajos no encuentran que la infección por herpes simple tipo 2 esté relacionada con la evolución hacia la malignidad. Tran-Trach y cols., 2003 estudiando la presencia de virus tipo II Xho- 2 y Bgl IIC, identificándolo por la reacción en cadena de la polimerasa y no encontraron la presencia de estos virus en especímenes de cáncer cervical, y también en otro estudio Tran- Trach y cols., 2002 realizaron otro estudio en relación con las lesiones premalignas y malignas de cérvix uterino y herpes simple tipo 6 encontrando la presencia del virus en lesiones precancerosas y cancerosas, pero no tenía mayor represen-

Marcador	No lesiones	LSIL	HSIL	Cáncer	
P16	56% (24/43)	92% (43/47)	94% (43/46)	98% (46/47)	P< 0,001
HSV-2	27% (12/45)	58% (22/38)	78% (35/45)	59% (29/49)	P< 0,001

Tabla XXXI. Marcadores inmunohistoquímicos en lesiones cervicales

tatividad que en las mujeres con cérvix normal.

A pesar de los resultados contradictorios, la idea prevalente es que la infección del cérvix por herpes y otros virus o gérmenes son factores de riesgo para carcinogénesis cervical.

4.2.3 Influencia del tabaco

4.2.3.1 Restricción del dato.

El número de pacientes fumadoras es de 115 casos, pero desconocemos si en las historias en las que no se especifica es debido a que la paciente no fumaba o a que no se recogió el dato. Por lo tanto, no estamos en condiciones de hacer comparaciones entre fumadoras y no fumadoras. Lo que si podemos analizar es la distribución de todas las pacientes fumadoras según el diagnóstico.

Discusión

4.2.3.2 Distribución de las pacientes fumadoras según diagnóstico.

En nuestros resultados hay diferencias estadísticamente significativas entre las fumadoras conocidas con respecto al CIN, carcinoma "in situ" e infiltrante. En efecto, en los CIN en general, hay un 9,09% de fumadoras, en el carcinoma "in situ" un 22,03% y en los carcinomas infiltrantes un 34,5%., diferencias que son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En este sentido y en relación con la bibliografía, existe un riesgo aumentado de cáncer epidermoide de cérvix (no de adenocarcinoma) en mujeres fumadoras, el cual aumenta según el número de cigarrillos fumados por día y el tiempo de uso (Green y cols., 2003). Así, tras agrupar a 36.468 mujeres pertenecientes a 23 estudios epidemiológicos, 13.541 con cáncer de cérvix y 23.017 sin carcinoma, se observó el incremento de fumadoras en portadoras de cáncer de cérvix (Colin y cols., 2006). Por su parte, Trevathan y cols., 1983, mediante un estudio casos-control, en mujeres negras entre 17 y 55 años con lesiones displásicas de cuello confirmadas por anatomía-patológica, demostraron mayor riesgo relativo para el carcinoma in situ que para las displasias severas o moderadas-leves en pacientes fumadoras (RR 3,6, 3,3 y 2,4). Matsumoto y cols., 2010, observaron mediante el estudio de 516 mujeres con lesiones intraepiteliales de bajo grado, la mitad fumadoras, que las lesiones regresaban más rápidamente entre las que no tenían ese hábito. El tabaco interfería en la regresión y en la persistencia del HPV. Moktar y cols., 2009, mediante un estudio con células ectocervicales infectadas por HPV 16, que fueron tratadas con humo de tabaco condensado durante 72 horas, pusieron de manifiesto, mediante electroforesis de las cadenas de DNA, que el tabaco mantiene el daño en las células, impidiendo repararlo, con diferencias estadísticamente significativas. El número de lesiones del DNA es más alto en las fumadoras que entre las que no fuman (media de 4,62, intervalo confianza 95%, 4,04-7,74 versus 3,47, 2,84-4,78) (Simon y cols., 1993) y por ello puede contribuir a ser un cofactor del cáncer cervical. Además, afecta al tratamiento, como muestran las investigaciones realizadas por Da Silva y cols., 2009. Efectivamente, mediante un seguimiento de 20 meses entre los años 1998-2000 en mujeres con cáncer de cérvix en etapas preinvasivas, estos autores demostraron que determinados factores, como el fumar, la edad o la afectación glandular y tener más de 4 parejas sexuales, provocaban una reducción significativa de la eficacia del

tratamiento.

Estudios realizados por diversos autores (Tay y cols., 2004, McCann y cols., 1992) llaman la atención en que, las fumadoras pasivas pueden verse influenciadas negativamente a la hora de padecer lesiones de alto grado o carcinoma cervical.

4.2.4. Inmunosupresión

4.2.4.1 HIV

La inmunosupresión la encontramos en un 7,5% de los casos. De ellas, en nuestra muestra se encuentra 17 casos (2%), de mujeres inmunodeprimidas por HIV de las cuales, la mayoría están agrupados en las neoplasias intraepiteliales.

Numerosos estudios, entre los que se encuentran los de Chuang y cols., 2010, McKenzie y cols., 2010, Chaturverdi y cols., 2009, Palefsky 2009, demuestran un deterioro del sistema inmune en el HIV, promoviendo que tengan más riesgos para el contagio del HPV, de varios serotipos y sobre todo los de alto riesgo. Así mismo, el tiempo de aclaramiento del HPV es más largo y su persistencia y progresión hacia displasia o cáncer de cérvix es mayor. Por ello, Chuang y cols., 2010, aconsejaron en mujeres HIV positivas la realización de dos citologías anuales y test de HPV además de una educación sexual adecuada y control por parte de las autoridades sanitarias.

A pesar de estas conductas preventivas y formativas, todavía hoy existe un gran desconocimiento en las mujeres seropositivas. Ello queda de manifiesto en el estudio realizado por Massad y cols., 2010, en el cual se vio que la mitad de la población interrogada (794) VIH positiva sabía la importancia de la realización de una citología anual pero creían que no prevenían el cáncer de cérvix. Así mismo, se demostró que las mujeres seronegativas se informaban a través de los anuncios y no de los médicos. Es aceptado que la recidiva de las lesiones premalignas del cérvix es mayor en pacientes afectadas por HIV y que esto se relaciona más con el grado de inmunosupresión que con el grado histológico de la lesión. La

Discusión

presencia del HPV-HR asociado a una carga viral alta de HIV, sobre 1000 copias, implica tres veces más riesgo de recurrencia y también está relacionado con una mayor extensión de las lesiones.

4.2.4.2 Enfermedades reumatológicas y otras.

De las causas de inmunosupresión la principal causa está en las enfermedades reumatológicas en tratamiento (2.8%). De estas, la más frecuente es el Lupus eritematoso sistémico (LES). Es conocido que a pesar de la mejora en los tratamientos del LES, la incidencia de las infecciones asociadas en los últimos 30 años no ha disminuido, debido a déficits genéticos de complemento, a la asplenia con déficit de la función humoral y al uso de terapias inmunosupresoras (Enberg y cols. 2009, Bosch 1990). Por todas estas causas, parece claro que al tener deteriorada su función inmunológica, podría plantearse que la incidencia de tumores y neoplasias intracervicales es mayor. Hasta ahora se había realizado estudios que mostraban una tasa más alta de displasias cervicales en pacientes con lupus, pero no es hasta que en el 2010, Klumb y cols., 2010 demuestran que existe una incidencia más alta en pacientes afectas de lupus para la infección por los genotipos de HPV 53, 58, 45, 66, 6, 84, 83, 61, si las comparáramos con los casos controles, donde eran más prevalentes el 6, 18, 61. Por ello se ha planteado la necesidad de realizar controles periódicos más frecuentes en estas mujeres.

Respecto a la incidencia del HPV en la artritis reumatoide o en otras enfermedades reumatológicas hay pocos datos. Rojo Contreras y cols., 2008 encontraron un 30% de prevalencia del HPV en el grupo de pacientes con artritis, frente al 24% del grupo control, siendo un 94% de HPV de alto riesgo. Estudios realizados con otras enfermedades, como el síndrome de Sjögren con respecto a la incidencia de citologías anormales o del HPV no muestran diferencias estadísticamente significativas con la población control (Cirpan y cols., 2007).

4.2.4.3 Trasplante renal

En 4 pacientes que estaban trasplantadas de riñón se describen neoplasias intraepiteliales y

carcinoma "in situ". La causa del trasplante renal, es la insuficiencia renal crónica debida a la diabetes, y no es de extrañar, en nuestra zona por la alta prevalencia de esta enfermedad, como ya se ha descrito previamente. Vatazin y cols., 2000 mediante el estudio de 718 pacientes trasplantados (hombres y mujeres) observaron un 4,6% de neoplasias, de las cuales un 12,1% eran carcinomas de cérvix.

Debido a la inmunosupresión existente en estas pacientes, no es de extrañar que la prevalencia de la infección por HPV por virus de alto riesgo sea mayor que en población inmuno-competente por lo que pueden sufrir neoplasias del tracto genital inferior más agresivas y con una progresión más rápida. Así lo demuestran autores como Brown y cols., 2000, con diferencias significativas para la prevalencia del HPV 16 y 18 respecto a los controles. Morrison y cols., 1996 por su parte, no pudo demostrar esta afirmación y refiere que es más importante el comportamiento sexual después del trasplante renal que la situación que hayan tenido en el pasado con el HPV, al igual que Nordin y cols., 2007.

4.2.4.4 Tratamiento por otros tumores

Se encontraron 3 mujeres con neoplasias intraepiteliales cervicales que estaban en ese momento en tratamiento concomitante con quimioterapia por tumores de la serie hematológica (linfomas), por lo que en ellas la inmunodeficiencia es un factor clave para desarrollar patología del tracto genital inferior.

4.2.5 Gestantes

En nuestro estudio encontramos 8 casos de mujeres embarazadas con patología cervical. 5 de ellas sufrieron neoplasia intraepitelial (2 CIN I, 1 CIN II, 2 CIN III), 2 carcinoma "in situ" y 1 carcinoma invasivo durante el período estudiado. Teniendo en cuenta que el número de partos desde el 2001-2009 en nuestro hospital fue de 23.572 la incidencia de patología cervical en dicho período es de 0.03%.

En la bibliografía, aunque el cáncer de cuello en el embarazo es poco frecuente, es la neo-

Discusión

plasia más numerosa en una mujer embarazada, con una incidencia variable, de 1 por 2.000- 10.000 embarazos, dependiendo si las estadísticas incluyen carcinomas "in situ", si se incluyen los casos de cáncer diagnosticados en los 6 meses postparto, del tipo de población estudiada y de si existe un programa de detección citológica organizado. Si incluimos las lesiones "in situ", nuestra incidencia de carcinoma cervical en embarazadas es de 1 por 7857 partos, mientras que si sólo incluimos los carcinomas invasivos, la incidencia sería de 1 por cada 23572 partos.

La sintomatología de estas pacientes es inespecífica o nula, en mayor medida que las mujeres no embarazadas (Fukushima y cols., 2009) y el signo más característico es el sangrado vaginal, la coitorragia o la leucorrea. De nuestros casos, sólo la paciente con el carcinoma invasivo tuvo sangrado vaginal. El resto permanecieron asintomáticas.

Hace unos años se tenía la creencia de que el embarazo podía influir en la evolución del cáncer de cuello uterino, pues es conocido que la situación inmunológica de la embarazada podría influir aumentando la carga viral del HPV (Novo 2007). Pero estudios más recientes, como el de Pettersson y cols., 2010, Baltzer y cols., 1990 o Hacker y cols., 1982 demostraron que la gestación ni aceleraba la historia natural del tumor ni la incidencia de enfermedad metastásica. Desgraciadamente, nuestro caso de carcinoma invasivo acabó en éxitus por progresión metastásica.

La media de edad de las pacientes gestantes en las que se presenta un cáncer de cérvix ha disminuido pasando de 35 años entre 1914-1943 a 32 años entre 1960- 2004. Así mismo, ha disminuido su incidencia en un 66% y ha aumentado su supervivencia (Pettersson y cols., 2010). En nuestra serie, la edad media de las pacientes fue de 32,8 años (rango 29-38 años), siendo de 31,8 años en el grupo de los CIN, de 34,5 en los carcinomas "in situ" y de 35 en los carcinomas infiltrantes.

Con respecto a las secuelas que puede originar el tratamiento de las lesiones cervicales de cara a un embarazo, la más importante es el parto prematuro, debido a las conizaciones cervicales, independientes de la técnica quirúrgica utilizada (Ortoft y cols., 2010). Así hay

un aumento del parto pretérmino unas 3 o 4 veces según Jakobsson y cols., 2009 y Noehr y cols., 2009 o de un 4,8%, con una mortalidad perinatal aumentada en 2,8 veces si sólo se realiza una conización (Ortoft y cols., 2010). La incidencia de parto prematuro aumenta directamente proporcional con el número de conizaciones realizadas, pudiendo llegar hasta el 5-10% según Jakobsson y cols., 2009 y Ortoft y cols., 2010. Por cada milímetro de profundidad de la conización, aumenta en un 6% el riesgo de parto prematuro (Noehr y cols., 2009). En nuestra serie se encontraron 3 casos de amenaza de parto prematuro, en los que hubo que realizar cerclaje por incompetencia cervical, y en ellos sólo se había efectuado una conización. En nuestros casos con mayor número de conizaciones, no se describen amenaza de parto prematuro.

Otro aspecto curioso a analizar es si los hijos nacidos de madres con HPV positivo tenían este mismo virus. Castellsagué y cols., 2009 demostró que los hijos de madre HPV positivas tenían un 19,7% de posibilidades de tener HPV positivo, frente al 16,9% de positividad para el HPV cuando sus madres no eran portadoras, considerándose cifras significativas. Sin embargo, aunque se pudo aislar mediante PCR el HPV en el recién nacido, no se mostró que persistieran durante mucho tiempo. En nuestro material, no se investigó este aspecto tan novedoso que indica que la transmisión vertical de madre al feto es posible.

Referente al seguimiento a realizar durante el embarazo en mujeres con patología cervical, existen dos conductas a seguir; realizarse una biopsia si se sospecha carcinoma invasivo, y no legrado endocervical o biopsiarla sistemáticamente (Zoundi-Ouango y cols., 2006, Germann y cols., 2005). Si se trata de una neoplasia intraepitelial, sólo hay que controlar, realizando una colposcopia en cada trimestre y si progresa realizar una biopsia, pues un alto porcentaje regresan tras el parto (Kaplan y cols., 2004, Ueda y cols., 2009, Fader y cols., 2010). En el caso de los carcinomas "in situ", sólo precisar que no existe invasión y realizar sólo conización durante la gestación si se sospecha invasión o si se ve lesión macroscópica. Si no diferir hasta 6 semanas del postparto.

Si se trata de un carcinoma invasivo, siempre si es un tumor predominantemente exocervical, menor de 2 cm, con una distancia entre el margen del tumor y el orificio cervical inter-

Discusión

no de 15 mm y en las que quede mínimo 1 cm de cérvix restantes, se puede realizar una traquelectomía. Se puede diferir el tratamiento radical hasta 12 semanas tras el parto, en los estadios menores de IB1, pero realizando controles periódicos cada 2-4 semanas y resonancia magnética. Si por el contrario, se trata de un tumor en estadio mayor de IB1, no se debería retrasar el tratamiento más de 6 semanas. En nuestro material, en el caso de las neoplasias intraepiteliales y el carcinoma "in situ", sólo se realizó seguimiento durante el embarazo, con conización posterior en 5 casos, a las 6-8 semanas postparto. En el caso de carcinoma invasivo, se diagnosticó en un estadio IB1, y se procedió a realizar una histerec-tomía ampliada tras el parto, a las 6 semanas. En el estudio anatomo-patológico posterior de la pieza se constató un estadio IIA. Tuvo una evolución fatal, con metástasis hepáticas en poco tiempo y finalmente éxitus.

4.2.6 Anticoncepción hormonal (ACH)

El uso de ACH, en la mayoría de los trabajos consultados, se consideró factor de riesgo para el cáncer de cérvix, en las mujeres que eran HPV positivas. Los anticonceptivos más de 5 años, pueden incrementar el riesgo de carcinoma "in situ" y carcinoma invasor de cáncer de cérvix unas cuatro veces más y el tiempo de evolución de la displasia para transformarse en carcinoma "in situ" es más corto (Smith 2003). No ocurre así en las mujeres HPV negativas. Este aumento del riesgo deja de serlo cuando se abandona el tratamiento anticonceptivo.

Un estudio de Frega y cols., 2008, en una casuística de 1300 mujeres tratadas mediante ablación con asa, en mujeres HPV positivas, valoró el riesgo de recidivas, en usuarias de ACH y no usuarias, no encontrando diferencias estadísticamente significativas.

Un meta-análisis de Appleby cols., 2007 de mujeres que habían sido de carcinoma cervical, 16.573 t 35.509 utilizadas como control, también encontró que entre las usuarias actuales de ACH el riesgo de cáncer invasor de cuello aumentó con la duración de uso: el riesgo relativo para 5 o más años en comparación con el no uso era de 1,90 (intervalo de confianza 95%, 1,69-2,13), aumentando el riesgo 1,07 por cada año (Fig 307).

Así que el riesgo para cáncer de cuello es mayor en las usuarias de anticonceptivos hormo-

Marta I. Correa Rancel

nales y cuando mujeres jóvenes, de 20 a 30 años toman anticonceptivos hormonales durante 10 años, se estima que aumentará la incidencia del cáncer invasivo de cuello hacia los 40-50 años en 7,3 por 1000 mujeres, en los países menos desarrollados y 3,8- 4,5 en países más desarrollados.

El mecanismo por el que aumenta este riesgo no es conocido. Se piensa que puede deberse a factores casuales, como que las mujeres cambian su conducta sexual no usando métodos de barrera, exponiéndose más a contagios por HPV, o bien, factores causales, porque los esteroides estimulan la transcripción del mRNA del HPV (Peter 2007), o porque influyen la respuesta mediada por citoquinas, o por mecanismos no bien conocidos. Ni la mayoría de los autores, ni la OMS contraindican por ello, los anticonceptivos hormonales, siendo necesario insistir en el cribado citológico en las mujeres que toman anticonceptivos más de 5 años.

Es difícil el estudio de la anticoncepción hormonal en pacientes de patología cervical en la práctica clínica puesto que en la recogida de los datos no se pretende estudiar anticoncepción y neoplasia, sino diagnosticar y tratar cada caso concreto. En nuestro material, el número de pacientes con lesiones cervicales de neoplasia de células escamosas que registran el uso de anticoncepción fue de un 24,2%, repartiéndose del siguiente modo: 35,2% en caso de CIN I; 32,6% en caso de CIN II; 17,8% en CIN III y carcinoma "in situ"; y 11,1% en carcinoma invasor. Estos porcentajes son discretamente superiores a los encontrados en encuestas específicas, como la Daphne para población general (6ª Encuesta Daphne 2009)

El uso del DIU fue registrado en un 4,6%. Fue más alto en los CIN de alto grado y carcinoma "in situ" que en los de bajo grado y carcinoma infiltrantes, diferencias relacionadas con la edad de las pacientes en estos procesos patológicos.

En cambio, la ligadura de trompas fue registrada en el 7,9%, un poco más alto que los datos de la Encuesta Daphne, que estaba presente en un 4,3%. Fue más alta en los casos de

Discusión

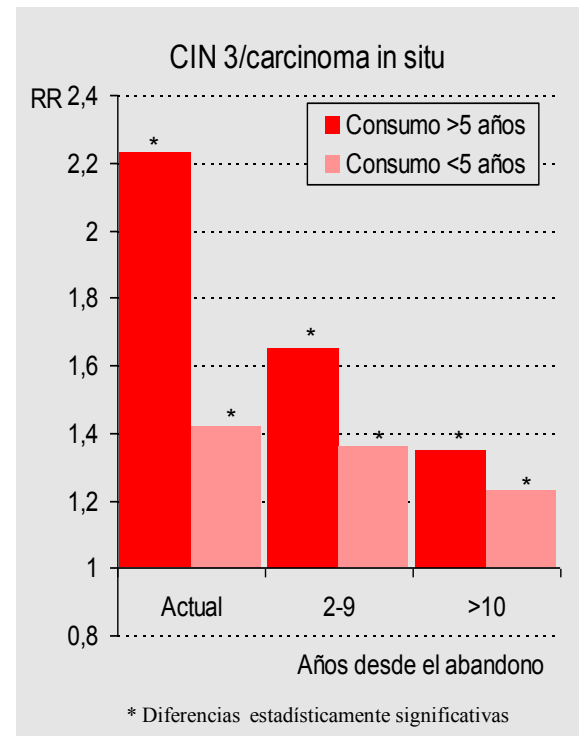
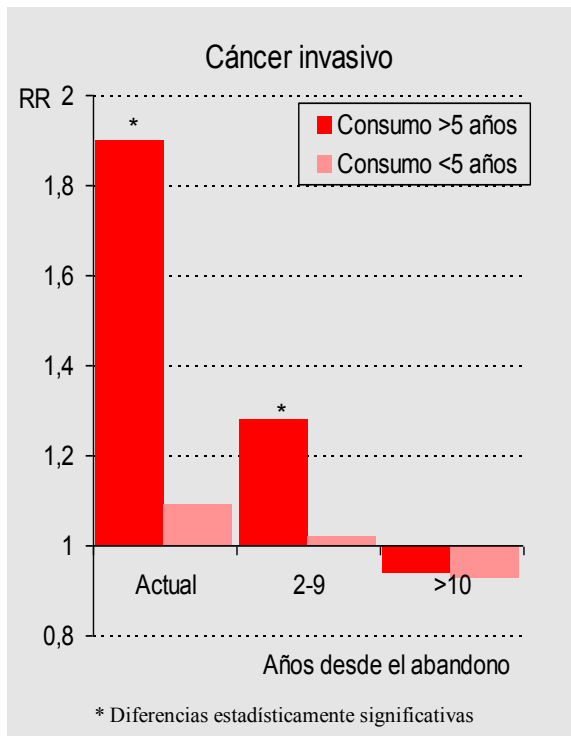
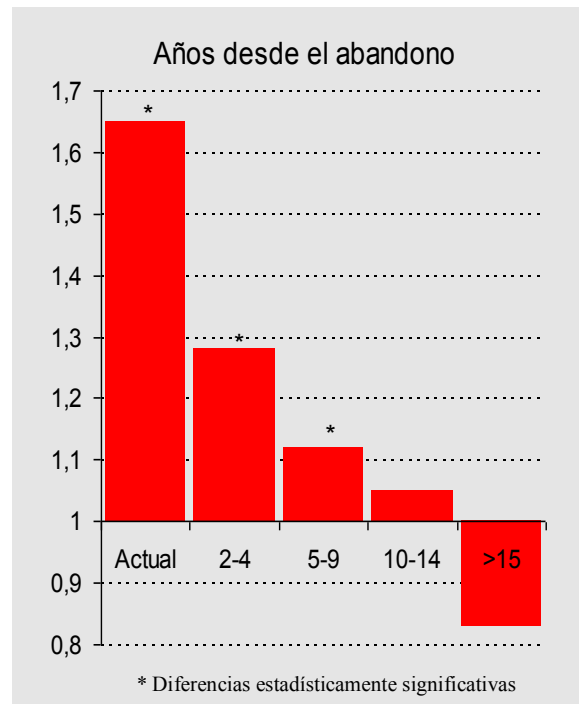


Fig 307. Relación entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de cérvix. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (Appleby y cols., 2007).

carcinoma "in situ" y carcinoma infiltrante.

4.2.7 Antecedentes obstétricos. Multiparidad

Es otro factor recogido en muchos estudios como factor de riesgo, aunque se han encontrado datos discrepantes.

En nuestra muestra sí se observó que el hecho de tener más hijos, hacía que existiera mayor riesgo para el cáncer cervical. De hecho, las mujeres que tenían más hijos son las portadoras de carcinomas infiltrantes (80,2%), con una media de 2,87. En las neoplasias intraepiteliales, el 12,2% tienen gestaciones, con una media de 1,25 hijos gestaciones y en el carcinoma "in situ" el 64,4% con media de 1,67, existiendo diferencias estadísticamente significativas. Si tenemos en cuenta el total de gestaciones incluidos los abortos, la media de gestaciones sube al 3,4 en los carcinomas infiltrantes, al 2,02 en las neoplasias intraepiteliales y al 1,83 en los carcinomas "in situ". Por lo tanto, nuestros datos están de acuerdo con los de la literatura, como los reportados por Vincula y cols., 2004. En Finlandia, Vincula y cols., 2004 estudiaron mujeres multíparas con más de 5 partos y las compararon con mujeres no multíparas, encontraron un aumento del cáncer de cérvix en estas mujeres, pero menor que lo que se ha publicado en otros países, probablemente por el bajo índice de infección por HPV. Otro estudio de Campi y cols., 2009 estudiaron el efecto combinado de muchas parejas y muchos hijos, con la salvedad de que hubieran sido fecundados por distintos padres, estudiando el antígeno fetal de origen paterno para identificar a los hijos de padres distintos. 67704 mujeres con hijos de más de dos padres entre 1976-1996 tenían un incremento del riesgo de cáncer de cérvix con respecto a las mujeres que tenían más de dos hijos de un solo padre. Tener padres distintos tenía que ver con presentar un incremento del 50% en el padecimiento de neoplasias en general y también de neoplasia de cérvix.

4.3 ANTECEDENTES PERSONALES.

4.3.1 Diabetes mellitus e HTA

Discusión

En nuestra serie, un proceso frecuentemente encontrado es la diabetes mellitus (3,1%) que se distribuye en mayor número en el carcinoma infiltrante (13 casos), seguido del grupo de neoplasias intraepiteliales (8 casos) y de los carcinomas “in situ” (6 casos).

En la literatura, la diabetes ha sido relacionada con un incremento de distintos tumores por varios autores. Así, Bershtein y cols., 2007 establecieron una incidencia de un 5,4% de neoplasias y un aumento de diversos tipos de cánceres, entre ellos, el cáncer de cuello uterino. Kurisi y cols., 2007, mediante un estudio de casos control observó un riesgo relativo aumentado de 1,39 (intervalo de confianza del 95% 1,19-1,62) para las mujeres que eran diabéticas o tenían antecedentes familiares. Entre los tumores que aumentaban en las series de estos autores, también estaba descrito el del cérvix, aunque había otros con mayor prevalencia como fueron los de páncreas, colon y cuerpo uterino. La misma asociación significativa fue observada por Jee y cols., 2005, tras analizar a mujeres con edades comprendidas entre 30-95 años, con 10 años de seguimiento para el cáncer de cuello, concluyendo que los niveles elevados de glucosa y el diagnóstico de diabetes es un factor de riesgo independiente para varios cánceres y el riesgo tiende a elevarse con el aumento del nivel de glucosa en suero (> 125 mg/dl) (Zendehdel y cols., 2003).

Además de estas observaciones sobre la diabetes mellitus y diferentes tipos de cánceres descritos por otros autores, hay que tener en cuenta que Canarias es una región con alta incidencia de diabetes si la comparamos con otras áreas del resto de España (Lorenzo y cols., 2010). Según León y cols., 2009, la prevalencia en mujeres con diabetes tipo 2 es del 10% ($p= 0,005$), mientras que el tipo 1 es de 15 por 100.000 habitantes/año en menores de 30 años (Carrillo y cols., 2010). En otras áreas de España, como Madrid, la prevalencia de diabetes es del 8,1% (Gil Montalbán y cols., 2010). La consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias estima que la prevalencia de diabetes puede llegar hasta el 20,9% en el grupo de 65-75 años. Otros factores, como la HTA es bastante frecuente en nuestra población. Así, nosotros encontramos un 4,6% de hipertensas, con mayor incidencia en los carcinomas infiltrantes, probablemente por ser el grupo de mayor edad media, 52,4 años. Además, en la población canaria al tener una alta prevalencia de obesidad y sedentarismo,

entre otros factores, se facilita a una alta tasa de HTA (Cabrera y cols., 2008).

4.3.2. Antecedentes oncológicos.

Los antecedentes tumorales en números absolutos, son más frecuentes en los CIN, con 24 casos (3,6%), seguidos de los carcinomas infiltrantes con 9 casos (11%) y por último de los carcinomas "in situ" con 5 casos (4,23%). De las neoplasias, la más frecuente fue el carcinoma de mama, seguido de la de vulva y cáncer colon/recto/ano. Este hecho no nos sorprende, pues el cáncer de mama es el primero en frecuencia en Europa y en España. Según la Agencia de Investigación del Cáncer, en 2006 se diagnosticaron en Europa unos 400.000 casos nuevos (IARC). Existe una tasa estandarizada de incidencia de 110 casos por 100.000 mujeres en Europa, que se aproxima a 93,6 casos por 100.000 mujeres-año en España en el año 2006 (Lopez-Abente y cols., 2005), que está aumentando un 2,3% anual. El cáncer de colon/recto, es el segundo en frecuencia en nuestra serie, al igual que entre las mujeres españolas (Ferlay y cols., 2002) También se describen otros tumores, como los cerebrales, piel, endometrio, tiroides, pulmón, páncreas, vejiga, paladar y hematológicos (linfoma y leucemias) en menor cantidad. Las diferencias estadísticamente significativas que existen entre los carcinomas infiltrantes y los otros grupos, nos hablan de la posibilidad de la etiopatogenia genética del cáncer.

4.4 CLÍNICA

La enfermedad en sus estadios iniciales es normalmente asintomática y suele detectarse en un screening citológico de rutina. Y así, se constató en nuestra muestra, en la que, sin embargo, hemos registrado 11 tipos de síntomas. De las neoplasias intraepiteliales, el 78% de ellas, se detectaron en un control preventivo, y eran asintomáticas, al igual que ocurrió con el 71,1% de los "carcinomas in situ". De estos dos grupos, cuando existió alguna manifestación clínica, la más frecuente fue el sangrado genital, manifestándose en un 18,7% de los CIN y en el 24,5% de los carcinomas "in situ". El resto de síntomas se detectaron en menor medida, siendo prácticamente anecdóticos la coitorragia y la sintomatología urinaria y no existiendo otros como la pérdida de peso, dolor, coitorragia, hidronefrosis o manifestaciones del sistema nervioso central. La presencia de condilomas en la exploración física fue

Discusión

más frecuente en el grupo de los CIN que en el de los "carcinomas in situ" o el de carcinomas infiltrantes.

La primera manifestación del cáncer cervical invasivo suele ser un sangrado vaginal anormal que ocurre tras un coito o bien aparece como manchados acíclicos intermenstruales. Cuando las lesiones son más avanzadas, particularmente si son necróticas, puede observarse un flujo serosanguinolento o amarillento mal oliente "en agua de lavar carne" (De Vita y cols., 1997, Pérez y cols., 1998). Ambos suelen ser signos que llevan a las pacientes a consultar al especialista.

El dolor es de aparición tardía y puede ser pélvico debido a la invasión locorregional del tumor o bien por enfermedad inflamatoria pélvica coexistente. Si el dolor se localiza en la zona lumbosacra se debe sospechar una afectación de los ganglios linfáticos paraaórticos, de las raíces lumbosacras (por invasión directa o por compresión externa) o bien una nefrosis complicada con pielonefritis causada por obstrucción ureteral, pero ya se trataría de estadios III. La triada de dolor ciático, edema en extremidad inferior e hidronefrosis suele corresponderse con una extensa afectación de la pared pélvica. En estadios muy avanzados de la enfermedad pueden aparecer síntomas vesicales y/o rectales debido a la extensión directa de la neoplasia. Nosotros pudimos observar alguna manifestación clínica en el 81,5% de los casos de carcinoma infiltrante, siendo la más frecuente el sangrado genital o coitorragia, seguido del dolor, pudiendo observarse diferencias estadísticamente significativas con respecto a los otros grupos (Chi cuadrado $p < 0,001$)

4.5 DIAGNÓSTICO

4.5.1. Citología

El screening citológico es considerado desde hace tiempo como un procedimiento útil para el diagnóstico de las lesiones precursoras y del cáncer de cérvix en grandes masas de población (Anderson y cols., 1988, Christopherson y cols., 1977), lo que sigue aceptándose en la actualidad. Sin embargo, su repercusión en la población mundial no es óptima puesto

que según recomienda la OMS, los beneficios de este método se dejarán notar cuando el screening abarque al menos al 85% de las mujeres, mientras que en la actualidad no llegan al 10% (Martellotto y cols., 2001). La citología tiene limitaciones, tales como: a) debidas a la preparación y adiestramiento del equipo de diagnóstico, b) a problemas inherentes a la propia citología, como el estado inflamatorio de vagina-cérvix, que causan alteraciones citoplasmáticas o nucleares que son factores de enmascaramiento o c) a la existencia de lesiones precancerosas y cánceres que no descaman, como ocurre alrededor del 2% y d) que no permite conocer la localización precisa de la lesión, lo que puede subsanarse agregando otros procedimientos complementarios en el estudio.

Han sido ampliamente descritos diferentes errores en el screening citológico (Koss y cols., 1982, Okagaki cols., 1991) y también la existencia de discrepancias diagnósticas. Diferentes autores utilizan el coeficiente Kappa que compara resultados entre dos operadores (Klinkhamer y cols., 1999). En un meta-análisis realizado por Nanda y cols., 2000, la citología convencional ofrece una sensibilidad mediana del 51% (rango 30-87%) para CIN II-III confirmados histológicamente. En el diagnóstico de neoplasia intraepitelial hemos observado una sensibilidad superior al 90%, mientras que para el carcinoma es del 100%.

4.5.1.1 Correlación citología con biopsia

En el material de nuestro estudio hemos encontrado una correlación entre citología y anatomía patológica del 100%, cuando se realiza abstracción del grado en las lesiones intraepiteliales. En el carcinoma, se mostró una concordancia del 100% con la histología. De las diagnosticadas como LSIL, el 76% se mantuvo como CIN I, mientras que en el 24% se elevó a CIN II- III. De las diagnosticadas como HSIL, un 87.5% de los casos se mantuvo como CIN de alto grado, mientras que un 12.5% pasaron a CIN I. Con respecto a los ASCUS se demostró lesión en un 55% de las biopsias correspondiendo a un 91,6% a CIN I y el resto a CIN de alto grado. El total de ASCUS diagnosticados fue del 3,4%, cifra inferior al 5%, que se considera criterio de calidad en las unidades citológicas.

La correlación encontrada en nuestro material es superior a lo que hemos recogido en la

Discusión

bibliografía. Así en 99 hospitales españoles en 1995 fue de 78,6% y en 76 hospitales en 2007 fue de 49,4% (Libro Blanco de Anatomía- Patológica 2009). Una correlación citológica óptima sería acercarse al 80% a la anatomía- patológica (Melamed 1998), aunque como hemos expuesto en nuestro material estamos por encima de la referida por el libro Blanco de Anatomía- Patológica 2009. Es confortable saber que las mayores discrepancias diagnósticas se producen entre las displasias de bajo grado, LSIL, que es donde se produce el mayor porcentaje de errores. Las biopsias en estos casos suele corresponder a cambios reactivos. Por lo tanto, las discrepancias son mucho menores en los grados más avanzados, en los cuales la correlación citología- biopsia es más alta. Es conocido como esta correlación mejora cuando se realizan programas de capacitación del personal encargado de las tomas de las muestras o en las lecturas de los especímenes (Herrera y cols., 2009). Cuando una citología es positiva entra en un proceso de estudio más específico, donde con frecuencia se realiza biopsia. Pero cuando es negativa hay que continuar el screening citológico.

Uno de los principales problemas para establecer la correlación citología- histología lo representa la terminología, tanto de la citología como de la anatomía patológica, ya que junto a los diferentes términos hay cambios conceptuales. Se han realizado trabajos esforzados en estudiar la equivalencia entre la nomenclatura más utilizada (Clement y cols., 2000, Hadzig y cols., 1999) lo cual refleja la inquietud que rodea este tema, y a pesar de ello, en todas las casuísticas se encuentra nomenclaturas distintas debida a que el personal especializado procede de escuelas diversas, por lo que aunar todos los resultados es una tarea que seguramente irá mejorando con los años y la unificación universal de los criterios.

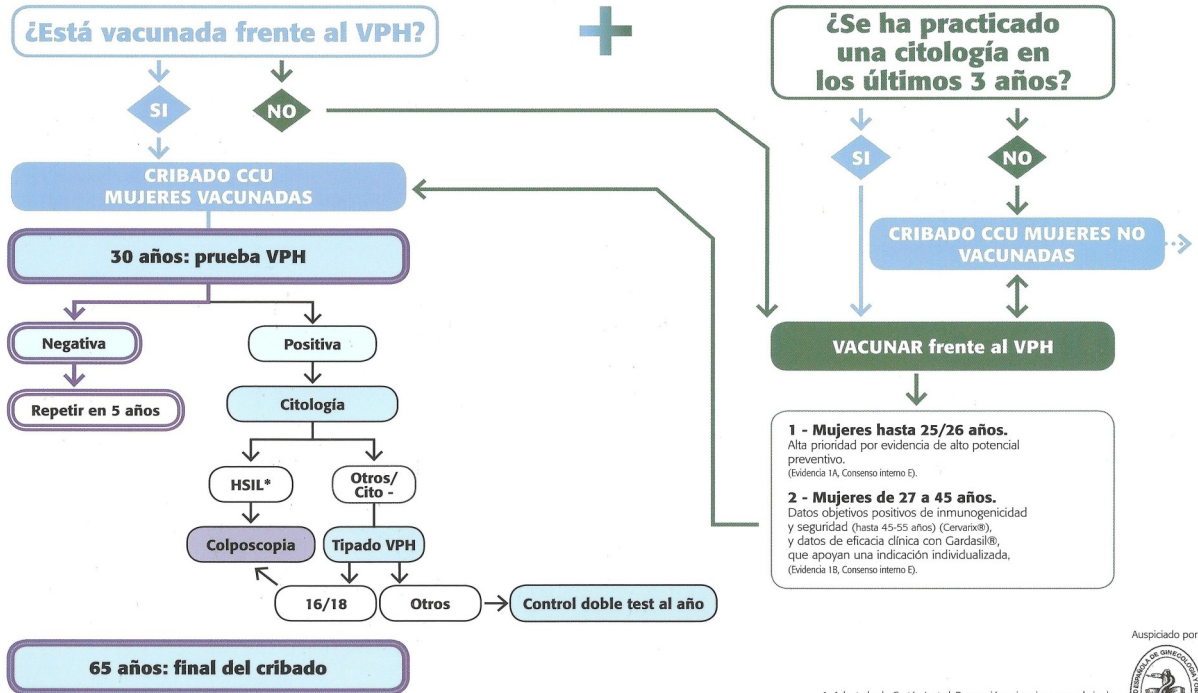
Por todo lo expuesto, la citología es un método de screening con gran sensibilidad para descubrir pacientes con lesiones cervicales displásicas, pero tiene poca especificidad, para determinar cuantificación y localización de las lesiones. La mayor especificidad y sensibilidad se encuentra cuando usamos citología y colposcopia simultánea. No obstante, no todos los autores están de acuerdo a este respecto (Garnett y cols., 2006, González -Merlo y cols., 1991). Clásicamente la conjunción de citología y colposcopia aumentaba la precisión del diagnóstico hasta el 97% y algunos autores publicaron conseguirlo hasta el 99%. La citología sola conseguía un 89% de diagnóstico y la colposcopia sola el 90%. La citología

sola tiene más falsos negativos, un 13% aproximadamente, que la colposcopia sola que los tiene en un 10%. En el cáncer clínico es cuando hay más coincidencia entre la citología, la colposcopia y la histología. En otras comunicaciones se detecta que el número de falsos negativos está entre 6-55% (Peters y cols., 1986) y se considera que es razonable encontrar falsos negativos entre el 15-30%. El 75% de estos casos se deben a mala técnica (que es mejorable profundizando más en la toma) y a la interpretación errónea, que se puede mejorar aumentando la cualificación del personal técnico. Se han realizado numerosos intentos para mejorar la sensibilidad de la citología. Por ejemplo, la citología en medio líquido que disminuye el porcentaje de ASCUS y de especímenes no valorables. Las técnicas automatizadas ahorran mucho tiempo, dejando para el citólogo los casos más dudosos. Muchos autores piensan que el carcinoma in situ y el CIN III son difíciles de diferenciar y probablemente corresponde a un proceso continuo donde los límites son imprecisos y, la mayoría de las veces subjetivo (Martellotto y cols., 2001), aunque a fines prácticos no es tan importante puesto que a fines prácticos las dos entidades implican un mismo tipo de tratamiento. Por otro lado las diferencias entre CIN I y CIN II son igualmente confusas, como también entre CIN II y CIN III. La variabilidad interobservadores para los distintos grados de CIN o SIL en sus diferentes subtipos es elevada y aún más entre los diferentes laboratorios (Sama y cols., 1996, Raab y cols., 1998, Davey y cols., 2000, Lonky y cols., 1999). Sin embargo es digno de reseñarse el reconocimiento generalizado de que la correlación citológica-histológica es mucho más alta cuando las lesiones son de mayor severidad.

Noller 2005, propuso un cribado citológico, que con variantes ha sido aceptado en la actualidad. El primer cribado citológico se recomienda a los 3 años del primer coito y no más tarde de los 21 años. Continuar sólo con citología anual hasta los 30 años. A partir de esta edad citología más HPV. Si sólo se ha realizado citología después de los 30, cuando se tienen 3 negativas se puede distanciar 2 ó 3 años. Si se asocia citología con HPV y todo es negativo, el cribado se puede hacer cada 3 años. A partir de los 70 años si todos los controles han sido negativos, se puede suspender el cribado (esquemas 13 y 14).

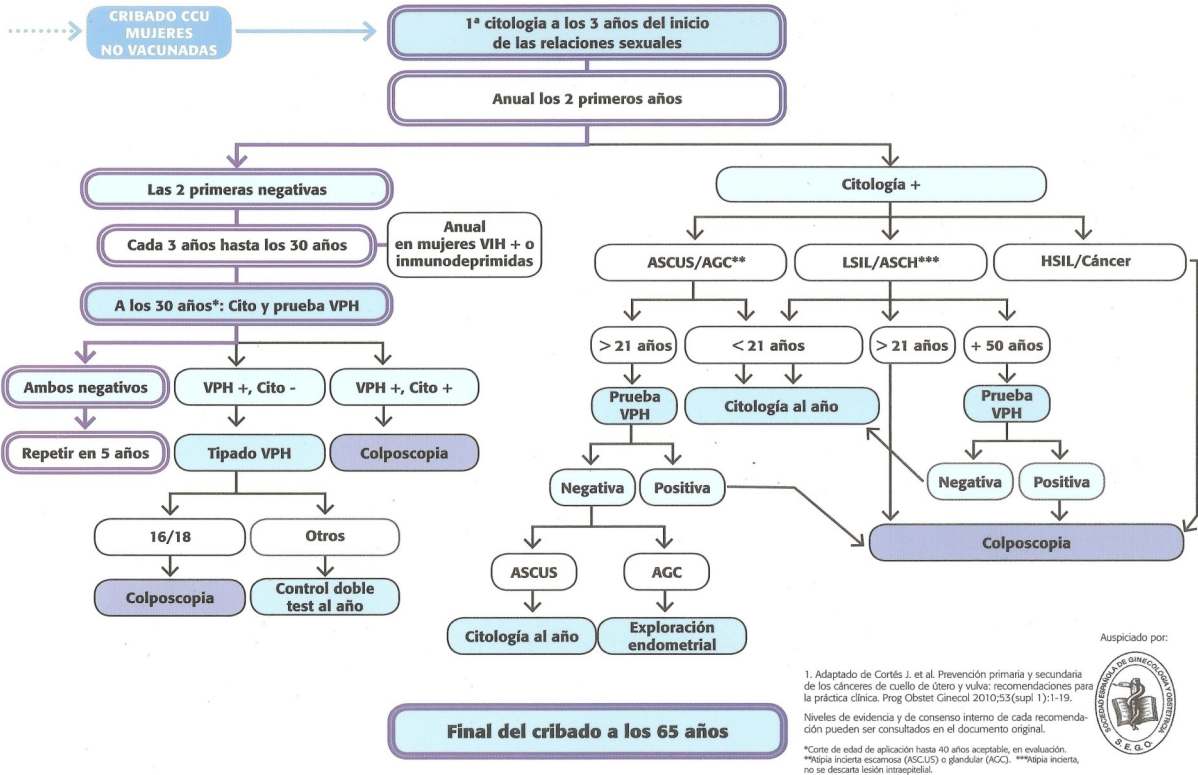
La determinación para el HPV tuvo más sensibilidad que la citología, 91,1% (rango 84,9-100) frente a 61,3% (rango 18,6- 94), pero menor especificidad 89,3% (rango 81,8- 96,5)

Discusión



* Lesión intraepitelial de alto grado.

1. Adaptado de Cortés J, et al. Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva: recomendaciones para la práctica clínica. Prog Obstet Ginecol 2010;53(supl 1):1-19.



1. Adaptado de Cortés J, et al. Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva: recomendaciones para la práctica clínica. Prog Obstet Ginecol 2010;53(supl 1):1-19.

Niveles de evidencia y de consenso interno de cada recomendación pueden ser consultados en el documento original.

*Corte de edad de aplicación hasta 40 años aceptable, en evaluación. **Atipia incierta escamosa (ASCUS) o glandular (AGC). ***Atipia incierta, no se descarta lesión intraepitelial.



Esquemas 13 y 14

(Puig-Tintoré y cols., 2006).

La colposcopia como cribado primario ha dejado de emplearse porque aunque su sensibilidad para detectar lesiones premalignas y cáncer es elevada (95%, rango 87-99). En cambio la especificidad es baja (45%, rango 23-87), y el valor predictivo positivo es 82% (53- 86); y el valor predictivo negativo es 79% (52-99) (Garnett y cols., 2006). La colposcopia es de gran valor cuando se utiliza como complemento de la citología.

4.6 HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Desde el punto de vista anatomopatológico, y concretamente desde la inmunohistoquímica, hay que tener en cuenta que todas las técnicas no han podido realizarse en la totalidad de la muestra estudiada. En el estudio patológico de las muestras se ha prestado especial atención a diferentes hechos que hemos clasificado como de primer y segundo orden, añadiendo un apartado de otros, considerados de escasa significación. Entre los de primer orden: la pérdida de polaridad celular, las alteraciones en la relación núcleo/citoplasma, el pleomorfismo nuclear, el incremento en las mitosis, cambios en la maduración celular, la afectación de glándulas, la extensión de la lesión y la presencia de invasión. Además y como segundo orden se ha considerado la presencia de glucógeno citoplasmático y los cambios moleculares y la exposición de algunos de las técnicas de inmunohistoquímica (citoqueratinas, p53, Ki 67, ciclina, kinasas etc).

4.6.1 CIN y carcinoma "in situ"

Hemos mantenido la clasificación y terminología clásicas de CIN I (displasia leve), CIN II (displasia moderada) y CIN III (displasia grave) con la salvedad que al relacionar los hechos histopatológicos con el tratamiento a que ha de someterse la paciente, (observación y tratamiento quirúrgico) el CIN I corresponde a la designación de "lesión intraepitelial escamosa de bajo grado" (LSIL) y CIN II y III a "lesión intraepitelial escamosa de alto grado" (HSIL). En todo caso es conveniente que los histopatólogos se acostumbren a combinar ambas denominaciones en sus diagnósticos. Efectivamente, el CIN I o "lesión intraepitelial de bajo grado" (LSIL) tiende a remitir de forma espontánea y no progresa directamente a

Discusión

carcinoma invasivo. Hay que tener en cuenta la inestabilidad de las lesiones (Richard y cols., 1968). Así, Nassiell y cols., 1986 demuestran regresión en un 62% de los casos, persistencia en el 22% y progresión a formas más severas en el 16%. Las formas que más regresan son las de menor grado y las más severas, obviamente regresan con menor frecuencia, describiéndose un 11% a los 3 años, un 22% a los 5 años y un 33% a los 9 años. Por el contrario, en estudios clásicos, como los de Barron BA y cols., 1978, el 50% de mujeres con CIN I progresaron a CIN III. Las lesiones suelen comenzar en la unión escamocolumnar, entre el epitelio endocervical y el escamoso. Los oncogenes, pueden actuar sobre las células basales del epitelio escamoso o de la zona de transformación (lo cual es la hipótesis más barajada) entre el epitelio metaplásico y escamoso o nativo o también sobre las células subcilíndricas de reserva que suelen comenzar en la unión escamocolumnar.

4.6.1.1 Afectación de márgenes

En lo que respecta a la afectación de márgenes en los CIN, excluyendo los carcinomas "in situ", se ha observado una frecuencia significativamente menor que en las otras formas de neoplasia cervical. Considerando la incidencia de márgenes afectados en CIN (sin tener en cuenta el carcinoma "in situ"), ésta es del 12,8%, cifra que se aproxima a la de 14,01% referenciada por Lu y cols., en 2009. Según el grado de CIN, la afectación de márgenes se incrementa en el CIN II y III, hecho en el que los resultados están de acuerdo con los efectuados por Lu y cols., 2009, quienes encuentran márgenes afectados en el 1,11% de CIN I, 3,83% en el CIN II y 10,70% en el CIN III (también sin considerar el carcinoma "in situ").

Por nuestra parte, también pusimos de manifiesto un incremento de márgenes afectados, del 23,1%, en los carcinomas "in situ", cifra superior a los restantes CIN. Lu y cols., 2009 obtiene cifras parecidas de afectación de bordes (26,24%). Para algunos autores (Kalogirou y cols., 1997, Orbo y cols., 2004) no hay relación significativa entre la afectación de bordes (17,4%) y la tasa de recurrencia para el CIN II (6%) y CIN III (9,5%), por lo que no es tenido en cuenta como un criterio pronóstico óptimo para la evaluación de recurrencias. Por el contrario, Livasy y cols., 1999, encontraron mayor frecuencia de recurrencias en mujeres

con márgenes afectos tras conización (39% en positivos vs 14% en negativos).

En este mismo sentido, Sun y cols., 2009, consideran que los márgenes ayudan a predecir la posibilidad de enfermedad residual y decidir si hacer o no histerectomía. Por el anterior, Moore y cols., 1995, consideran que la extensión de márgenes libres no es un predictor de enfermedad residual.

En nuestro estudio, sí hemos encontrado relación en la recurrencia en los casos de CIN III, y de los 10 casos que recidivaron, el 60% tenían los bordes afectos. Así mismo, su parte, Demopoulos y cols., 1991, llegan hasta cifras de un 70% de afectación de márgenes en el carcinoma "in situ".

4.6.1.2 Afectación de glándulas

Es aceptado que la afectación de glándulas es un factor de recurrencia en pacientes tratadas mediante conización y con CIN III (Kalogirou y cols., 1997). Así, los trabajos de Livasy y cols., 1999 muestran recurrencia del 33% con glándulas positivas vs 14% con glándulas negativas, ($p= 0,0044$). En el mismo sentido, Demopoulos y cols., 1991 encuentran un 71,8% de recurrencias con glándulas afectas. Nosotros encontramos 24,2% (211 casos) de afectación glandular. De los carcinomas "in situ", un 66% tenían afectación glandular y de carcinoma microinvasivo un 86,3%. De los CIN III que recidivaron un 40% tenían glándulas afectas, un porcentaje mayor que el encontrado en los CIN I y CIN II que recurrieron (8,3%). De lo expuesto se deduce la importancia de realización de numerosos cortes histológicos cuando haya extensión glandular en las lesiones de bajo grado, fundamentalmente, para descartar la posibilidad de microinvasión. Llegamos pues a las mismas conclusiones que los autores que nos precedieron. Sin embargo, para Moore y cols., 1995, la no afectación de glándulas no es un factor predictor de enfermedad residual, ya que ésta puede aparecer en un 31% de los casos de histerectomías efectuadas tras conización por CIN III sin afectación glandular.

4.6.1.3 Angiogénesis. Determinación mediante CD 31

Discusión

Un factor esencial para la proliferación de una neoplasia es su vascularización, y, si no existiese angiogénesis suficiente, se ocasionarían áreas de necrosis que finalmente impedirían la expansión tumoral. Parece claro que la cantidad de microvascularización se incrementa en lesiones precancerosas y en el cáncer invasivo (Dellas y cols., 1997), y que aumenta directamente con el grado de malignidad de la lesión (Triratanachat y cols., 2006). Así, se observan diferencias estadísticamente significativas entre grupo control, CIN I, II, CIN III, carcinomas microinvasores e infiltrantes, con $p < 0,05$, pero no entre los CIN I y los CIN II (Triratanachat y cols., 2006). Con estas consideraciones no parece raro que muchos autores hayan tenido en cuenta a la microvascularización como parámetro pronóstico para la recurrencia o la supervivencia libre de enfermedad. El punto de corte para el pronóstico varía mucho según los autores, oscilando desde 9 vasos por campo, según Phoophitphong y cols., 2007, a 40 vasos por campo, según Höckel y cols., 2001. Por encima de esta última cifra, los carcinomas tienen más corta supervivencia libre de enfermedad. Por otro lado, Graflund y cols., 2002, no pudieron demostrar que la densidad de los microvasos fuera un factor pronóstico significativo. Así mismo, Triratanachat y cols., 2006 en estadios precoces de carcinomas infiltrantes cervicales no encontraron correlación con otros factores pronósticos, como fueron la afectación de parametrios, la profundidad de la infiltración, la invasión del espacio linfovascular y la afectación ganglionar linfática.

En nuestro estudio hemos observado una red vascular tortuosa que se extiende hasta la superficie, dando imágenes peculiares, dado que suele alternar con zonas de compresión. En el caso del carcinoma microinvasor los capilares discurren de forma paralela bajo la superficie, originándose una red capilar horizontal. El estudio cuantitativo del número de vasos demuestra un incremento que llega a ser hasta 5 veces mayor.

4.6.1.4 Células de Langerhans

En cérvix uterino, las células de Langerhans son los elementos de "primera fila" en los procesos inmunitarios, responsables para el procesamiento de antígenos y la presentación de péptidos a las células T. Efectivamente, están localizadas en estratos basales y parabasales del epitelio de la vulva, vagina y cuello (Connor y cols. 1999, Braathens y cols. 1984). En

general, tienen su origen en la médula ósea y se tiñen mediante proteína S100, ATPasa, T6, CD1a, MHC, moléculas MHC clase II, así como moléculas coestimuladoras y de adhesión (Tay y cols. 1987). Los queratinocitos pueden proveer algunas señales coestimuladoras para las células T (Tay y cols., 1987, Mota y cols., 1999).

Nosotros hemos observado una disminución del número de células de Langerhans en la neoplasia intraepitelial cervical, un hecho también descrito por otros autores (McArdle y cols., 1986, Hawthorn y cols., 1988, Spinillo y cols., 1993). Este hecho fue evidente en casos con papilomavirus humanos y virus humano de la inmunodeficiencia. En este sentido, ha sido señalado que las células de Langerhans durante el desencadenamiento de la neoplasia pueden sobreexpresar HLA-DQ (Mota y cols., 1998). Se ha demostrado también que mujeres con positividad para HIV y sin CIN, muestran un aumento de HLA-DR de los macrófagos del epitelio y una disminución de las células dendríticas en el estroma del cérvix (Ahmed y cols., 2001). Goncalves y cols., 2004, han demostrado que en pacientes con HIV aumenta el número de células inmaduras y hay una reducción de las HLA clase II. Así mismo, la infección por HPV 16 y 18 puede interferir con la actividad presentadora de antígenos por parte de estas células.

4.6. 1.5 Macrófagos

Es conocido que los macrófagos pueden contribuir al crecimiento, invasión, metástasis, angiogénesis y local inmunorregulación tumoral. Por lo tanto, la acumulación de macrófagos, que en algunos tumores puede ser el principal componente inflamatorio, se asocia con peor pronóstico. En lo que respecta a los carcinomas de cuello uterino, diferentes quimiotácticos para monocitos han sido descritos en los mismos, tales como quimioatrayente protein 1 para monocitos (CCL2), factor 1 estimulante de colonias macrofágicas (CSF- 1), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Riethdorf y cols. 1996, Dai y cols. 2005, Branca y cols. 2006, Adam y cols. 1999, Suzuki y cols. 1995, Fichorova y cols. 1999, Punnonen y cols. 1998, Mitsuhashi y cols. 2005, Kodama y cols. 1999). Así, se elevan los niveles séricos de CSF-1 en neoplasias intraepiteliales cervicales (Adam y 1999) y la presencia de macrófagos estimula la progresión de neoplasia intraepitelial a carcinoma invasivo (Kodama

Discusión

y cols., 1999, Zijlmans y cols., 2006, Schoppmann y cols., 2002, Fujimoto y cols., 2000, Hachisuga y cols., 1989, Takehara 1996, Tay y cols., 1987, Al-Saleh y cols., 1995). Recientemente, Hammes y cols., 2007, han evidenciado que los macrófagos están estrechamente relacionados con la progresión del CIN y que puede ser un buen marcador de riesgo.

En nuestro estudio observamos que los macrófagos intraepiteliales, puestos de manifiesto mediante CD 68, se incrementa en las displasias, a la vez que se observa su distribución irregular en las capas afectadas, incrementándose en estas últimas con respecto al epitelio no afecto.

4.6.1.6 Linfocitos

Nuestros resultados muestran un aumento de su número en las displasias con una distribución restringida al conectivo del epitelio neoplásico de los linfocitos B, mientras que los linfocitos T infiltran el epitelio, en un número relativamente importante. Entre los linfocitos T, tanto el número de los CD4 como de los CD8 aumenta, distribuyéndose entre corion y epitelio, si bien los CD8 predominan en este último.

La idea de que la inmunidad podía afectar a la supervivencia en las neoplasias fue descrita por primera vez en 1967 por Burnet. Para él, el sistema inmune era la primera barrera defensiva contra el tumor y podía influir en su propagación. Hoy día se sabe que la inmunidad mediada por células regula la destrucción de los elementos neoplásicos y uno de estos tipos celulares que intervienen en la inflamación son los linfocitos. Por esta razón, en esta línea se han realizado numerosas investigaciones (Gemignani y cols., 1995, Das y cols., 2007) para intentar conocer si influyen en la evolución de la enfermedad, aunque los datos que aportan son contradictorios.

Gemignani y cols., mediante estudio cuantitativo de linfocitos T cervicales observó un aumento de su número en las neoplasias intraepiteliales y carcinoma "in situ" con respecto al epitelio normal, pero no encontró diferencias entre los diferentes grados de CIN y el recuento de CD4 o CD8, si bien, no pudo evaluar si estas variaciones en número influían en la

calidad de la función de los linfocitos T. Sin embargo, Das y cols., 2007, usando anticuerpos monoclonales, observó resultados totalmente opuestos, con una disminución de las poblaciones de linfocitos CD4 en los CIN si los comparamos con los controles, además de disminuir también la relación CD4/CD8. Una postura neutral entre ambos estudios la muestra Andersen y cols., 1990 quienes no encuentran diferencias significativas entre CIN y epitelio normal, aunque su trabajo abarca a una población pequeña de casos y sería necesario un estudio de mayor tamaño muestral para poder sacar conclusiones.

4.6.1.7 Mastocitos

Los mastocitos son células que están distribuidas en el miometrio, pero su función en el cuello no ha sido bien esclarecida (Crow y cols., 1991). Los estudios realizados abogan que podrían estar implicados en la producción de contracciones durante el parto mediante la liberación de sustancias como la histamina y la serotonina (Rudolph y cols., 1993), al igual que en los procesos de implantación embrionaria (Hore y cols., 1988). También parece que podrían estar relacionados con los procesos de reconstrucción del tejido uterino tras el ciclo menstrual, dado que se encuentran en vecindad con los fibroblastos y el colágeno (Mori y cols., 1997). Además disminuyen con la edad

Para Naik y cols., 2004 el número de mastocitos está aumentado en procesos inflamatorios, pero disminuidos en procesos tumorales. Ping y cols., 1993, mediante tinción con azul alcian, azul de toluidina y sulfato de berberina hallan que los mastocitos presentes en el carcinoma contenían diferentes glicosaminoglicanos que los mastocitos estromales de los tejidos no tumorales, y que su número era significativamente mayor en el carcinoma "in situ" respecto al carcinoma infiltrante. Además, observan que en el carcinoma "in situ" los mastocitos se localizan principalmente alrededor de los vasos y glándulas.

Nuestros datos están en de acuerdo con estos últimos, ya que pudimos encontrar mayor número de mastocitos en el carcinoma "in situ" que en las restantes neoplasias intraepiteliales y en el carcinoma infiltrante y localizados predominantemente de forma perivascular y

Discusión

glandular.

4.6.2 Carcinoma microinvasivo e infiltrante

4.6.2.1 Tamaño tumoral

En lo que respecta al tamaño del tumor, en nuestro estudio observamos peor comportamiento en casos avanzados, con gran tamaño (Tabla XXVIII). En este sentido la mayor parte de los autores están de acuerdo en que es un factor pronóstico significativo de la supervivencia a los 5 años y de la supervivencia total (Pérez CA y cols., 1992, Tavares y cols., 2009, Munagala y cols., 2010) en pacientes tratados con Werheim (Graflund y cols., 2007, Phoophiphong y cols., 2007). No obstante, hay excepcionales autores que no encuentran relación del tamaño del tumor con respecto al pronóstico de carcinomas infiltrantes en estadio IIA-IIIIB de la FIGO de pacientes tratadas con radioterapia (Grigiene y cols., 2007).

4.6.2.2 Tipo histológico.

Aunque nuestro estudio se ha centrado en el carcinoma epidermoide o escamoso, en la revisión general comprobamos que constituye alrededor del 85% de todos los tipos celulares.

Nuestros resultados en cuanto al comportamiento de los carcinomas queratinizantes y no queratinizantes son similares a los descritos por otros autores (Kumar y cols., 2009). Aunque el valor pronóstico de dividir los carcinomas de células grandes en queratinizantes y no queratinizantes ha sido controvertido, cuestionándose la importancia del estado queratinización (Gunderson y cols., 1974, Johansson y cols., 1976, Beecham y cols., 1978). Recientes resultados en series muy amplias demuestran que los carcinomas queratinizantes tienen un discreto pero significativo peor pronóstico que los no queratinizantes (Kumar y cols., 2009, Stock y cols., 1994). En general, los autores han propuesto que la queratinización significa una diferenciación anormal de las neoplasias escamosas, ya que el epitelio del cérvix uterino no produce queratina en circunstancias normales (Wentz y cols., 1959). Para otros consiste en una sobrediferenciación (prosoplasia) (Dalla Palma y cols., 1980). Para algunos autores la queratinización pierde valor pronóstico cuando la primera modalidad de tratamiento

es la cirugía sola o en combinación con la radiación (Crissman y cols., 1985, Ngan y cols., 1988). En otras palabras, la queratinización tiene un valor limitado cuando se trata de un estadio inicial de la enfermedad en contraste con los estadios avanzados, donde la supervivencia es significativamente peor en las lesiones queratinizadas. En cambio, la diferenciación en nuestros casos fue un dato importante, ya que los tumores poco diferenciados tenían una supervivencia de 38,46%, inferior a los 4 años con respecto a los moderadamente o bien diferenciados, con un 58,33% (tabla XXVIII). Estos datos están de acuerdo con los encontrados por Kumar y cols., 2009 y Stock y cols., 1994.

Con respecto a los tumores cervicales de células pequeñas, es aceptado que constituyen menos del 5% de todos los carcinomas cervicales y tienen un comportamiento más agresivo (Huang y cols., 2009). Su tratamiento es variable, pero sabemos que, en estadios precoces, la histerectomía radical seguida de quimioterapia mejora la tasa de supervivencia respecto a la histerectomía seguida de radioterapia, del 62,5% vs 16,7% según datos de Huang y cols., 2009. Así, cuando la enfermedad está más avanzada, por encima de un estadio IIB, la quimioterapia mejora la supervivencia con respecto a las pacientes que no la recibieron (17,8% vs 6%) (Cohen y cols., 2010). Otro parámetro importante a este tema es la existencia de metástasis y la profundidad de invasión en carcinomas cervicales de células pequeñas que, al igual que en otros tipos de carcinomas cervicales, son factores pronósticos para la supervivencia libre de enfermedad y para su recurrencia (Huang y cols., 2009, Fregnani y cols., 2009). En nuestro trabajo encontramos 12 tumores de células pequeñas (20,4%) y de ellos, el 60% tenían metástasis.

Sin embargo, a pesar de todo lo que aquí se ha expuesto, nosotros no obtuvimos diferencias significativas en el comportamiento tumoral según el tipo histológico de la neoplasia.

4.6.2.3 Membrana basal

En lo que respecta a la membrana basal, hemos confirmado que en las formas de neoplasia in situ está respetada, mientras que cuando se inicia la invasión estromal se producen defectos de la misma, correlacionándose pues con la invasión. Por el contrario, el grado his-

Discusión

tológico de diferenciación del tumor no ha mostrado clara correlación con los componentes de la membrana basal. Hecho similar ha sido descrito por múltiples autores (1-8). A este respecto, hemos utilizado detección inmunohistoquímica de colágeno tipo IV y laminina, observando cambios en su expresión invasiva en las formas neoplásicas, con fragmentación, reduplicación, disminución de la intensidad de tinción y ausencia. Así mismo, la actividad en el crecimiento tumoral modifica su expresión, de tal forma que las yemas de crecimiento tienden a desaparecer, mientras que en los nidos tumorales "más viejos" tienden a volverse a formar, adquiriendo una forma más irregular en su tinción. Hechos similares se han obtenido por otros autores utilizando estos procedimientos en diferentes tumores de variadas localizaciones (Forsters y cols., 1984, 1986, Burtin y cols., 1983, Haglund y cols., 1984, Stenback y cols., 1985, Siegal y cols., 1982).

4.6.2.4 Afectación de márgenes

En el carcinoma invasor evidenciamos márgenes afectados en 14,6%, cifras inferiores a la de autores como Lu y cols., 2009. Nuestras diferencias están probablemente debidas a que sólo consideramos los carcinomas infiltrantes intervenidos quirúrgicamente.

Para Tavares y cols., 2009 la afectación de márgenes fue importante en el pronóstico y la supervivencia, junto con la extensión o no de metástasis y con el tamaño tumoral. Así mismo, Chernofsky y cols., 2006, demostraron que la afectación de márgenes es un factor significativo en el tiempo de recurrencia.

En este debate sobre si la afectación de bordes es factor de riesgo para recurrencia y factor pronóstico, hay autores como Raspagliesi y cols., 2005, que incluso llegan más lejos y afirman que en carcinomas microinvasivos, tratados mediante conización, la tasa de recurrencia es menor si los márgenes quirúrgicos superan los 10 mm en su borde apical y 8mm en su borde lateral. Este hecho es difícilmente comprobado por nosotros, pues la afectación de márgenes es complicada por varios factores. En primer lugar, en casi todos los casos se utilizó el asa de diatermia, que quema los bordes y dificulta su identificación. En segundo lugar, cuando se realizan múltiples fragmentos, en un mismo caso, no es posible una orien-

tación precisa y por lo tanto, no se sabe si es el borde apical o el lateral el que se está estudiando.

Lo que sí parece estar claro es que si la conización se realiza utilizando bisturí frío, aunque la tasa de sangrado postconización puede ser mayor y el seguimiento más complicado, la afectación de bordes es menor (8,63%) pues se realizan conos más amplios que además permiten una mejor orientación de la muestra, frente a las conizaciones con asa de diatermia (18,66%).

Existen otros factores como la profundidad de la conización, la paridad, la afectación de múltiples cuadrantes que pueden ayudar para predecir el riesgo de márgenes afectados en las conizaciones (Sun y cols., 2009) o la edad y así, las pacientes postmenopáusicas tienen mayor riesgo de tener márgenes afectados con respecto a las premenopáusicas (Lu y cols., 2009). Lo mismo ocurre en nuestro estudio, con una tasa de afectación del 74,1% de márgenes.

4.6.2.5 Invasión de espacios vasculares linfáticos en el cérvix uterino

En nuestras observaciones pusimos de manifiesto invasión vascular linfática del cérvix uterino en 3 casos de carcinoma microinvasor (13,6% de los casos) y 10 de carcinoma invasivo (16,9% de los casos). Chernofsky y cols., 2006, encuentran un 19% de mujeres con carcinoma de cérvix en estadio IA2, IB y IIA que muestran afectación del espacio vascular linfático. Una cifra parecida, 19,7% de pacientes con carcinoma, obtienen también Silva-Filho y cols., 2005.

El comportamiento de nuestros casos con invasión de vasos linfáticos revela en los casos de microinvasión supervivencia de los mismos a los 4 años igual que el resto de los carcinomas microinvasivos sin invasión vascular.

En el caso de los carcinomas invasivo, cuando hubo invasión vascular, la supervivencia a los 4 años fue de un 50%, mientras que en los que no tenían invasión vascular fue del 59,1%.

Discusión

Aunque hay diferencia en los de invasión esta no es significativa.

A este respecto existen controversias sobre la invasión vascular linfática en el cérvix uterino y su importancia pronóstica. Efectivamente, muchos autores consideran que la invasión del espacio vascular linfático en el cérvix es un factor concluyente para la supervivencia (Dellas y cols. 1997, Raspagliesi y cols. 2005, Silva-Filho y cols 2005, Chernofsky y cols. 2006). Algunos de dichos estudios se refieren a estadios concretos; por ejemplo, Dellas y cols., 1997, al estadio IB y Chernofsky y cols., 2006, a los estadios IA2, IB, IIA. Para Raspagliesi y cols., 2005, la presencia de la afectación del espacio vascular linfático en carcinomas microinvasivos tratados con conizaciones es un factor significativo de recurrencia y podría decidir la actitud terapéutica a seguir en estos casos. Así mismo, Silva-Filho y cols., 2005, señalan correlación con la presencia de metástasis ganglionares.

Por el contrario, otros autores consideran que la invasión del espacio linfático del cérvix no es importante en el pronóstico o supervivencia de las pacientes (Lee y cols. 2006, Tavares y cols. 2009). Así, Lee y cols., 2006, no encuentran correlación de dicha invasión en el carcinoma microinvasor con metástasis ganglionares, no considerándola, por lo tanto, un indicador de alto riesgo para metástasis.

Se han establecido correlaciones entre diferentes parámetros. En este sentido hemos podido observar que a mayor profundidad de invasión hay mayor posibilidad de afectación del espacio vascular linfático, en lo que estamos de acuerdo con las observaciones de Lee y cols., 2006. Más dudosos fueron nuestros resultados al correlacionar la densidad microvascular y la invasión del espacio linfático. Para Triratanachat y cols., 2006, no hay correlación entre las mismas. Ozan y cols., 2009, han puesto de manifiesto relación entre la invasión del espacio perineural y la del espacio linfático, aunque la escasez de la invasión del espacio perineural en nuestras observaciones no nos ha permitido ser conclusivos a este respecto.

El CD34 y CD 31 son antígenos presentes en células progenitoras hematopoyéticas y en células endoteliales, han sido utilizados como marcadores de estas últimas y para estudio de la vascularización en los tumores. En lo que respecta al cáncer de cuello uterino, la densidad microvascular se incrementa significativamente en las formas indiferenciadas. También se pone de manifiesto aumento de la densidad microvascular en el cáncer de células

escamosas. Estos resultados son similares a los obtenidos por Viera y cols., en 2005. A este respecto se ha demostrado que el aumento de la microvascularización en el carcinoma de cérvix uterino está asociado con peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencia (Tjalma y cols., 1998). Usando el marcador CD31, Tjalma y cols., 2001, pusieron de manifiesto asociación de la densidad de microvasos con la invasión vascular y una más baja supervivencia. Un hecho similar fue descrito por Di Leo y cols., 1998 empleando como método de estudio el factor VIII, CD 31, y vimentina y por Wiggins CO y cols., 1995, mediante la utilización de factor VIII. Por nuestra parte hemos utilizado el CD 31 para el estudio de la invasión linfática, ya que este marcador se expresa también en las células endoteliales de los vasos linfáticos.

La proporción relativa de células fusiformes o estrelladas CD 34 positivas y de miofibroblastos tiene interés en el estudio de las neoplasias de cérvix uterino. En este sentido, se demuestra que el estroma del cuello uterino, en condiciones normales o en vecindad a neoplasia intraepitelial cervical, presenta una red de células CD 34 positivas, mientras que en procesos invasivos hay pérdida de células CD 34, mientras que aumentan los miofibroblastos detectables por su expresión de α -actina de músculo liso. Este hecho ocurre incluso en su forma con invasión temprana. Por lo tanto, la pérdida de fibrocitos CD 34 positivos es interesante para el estudio de pequeños focos de invasión estromal. Además el balance entre miofibroblastos y fibrocitos CD 34 está asociado con la invasión tumoral, produciéndose presencia de los primeros y ausencia de los segundos.

4.6.2.6 Profundidad de la invasión

La profundidad de la invasión en nuestros casos está correlacionada con el comportamiento tumoral. En este mismo sentido, Dellas y cols., 1997, consideran que la profundidad de invasión es un factor independiente para pacientes en estadio IB, demostrándose que es factor de riesgo para la recurrencia (Fregnani y cols., 2009). En la recurrencia se ha observado que en mujeres con carcinoma infiltrante en estadio IB-IIA, sin metástasis y con márgenes libres, tratadas mediante histerectomía más linfadenectomía, influye de manera evidente la profundidad de la invasión, incluso es también factor de riesgo para carcinoma de células

Discusión

pequeñas intervenidas quirúrgicamente (Fregnani y cols., 2009). Por el contrario, Tavares y cols., 2009, no pudieron correlacionar la invasión del tumor con el pronóstico.

Cuando se consideran otros parámetros conjuntamente con la profundidad de invasión, se ha demostrado que ésta última se correlaciona con la invasión del espacio vascular linfático (Lee y cols., 1997), mientras que no se observó relación con la densidad microvascular (Tiratanachat y cols. 2006).

4.6.2.7 Necrosis tumoral

En nuestro estudio 23 casos presentaron necrosis tumoral, de los cuales fallecieron 72%. Por lo tanto, la necrosis tumoral puede ser considerada como factor pronóstico en la supervivencia. A este respecto, Tavares y cols. 2009, concluyen que la necrosis tumoral constituye un importante factor pronóstico, aunque en menor medida que la existencia o no de metástasis, la afectación de los bordes quirúrgicos y el tamaño del tumor (Tavares y cols., 2009)

4.6.2.8 Invasión perineural.

En nuestras observaciones hemos podido poner de manifiesto 5 casos con invasión perineural, coincidiendo con alta invasión estromal. Para Tavares y cols., 2009, la invasión perineural no es un factor pronóstico en la supervivencia de los pacientes. En lo que respecta a su correlación con otros parámetros, Ozan y cols., 2009, han puesto de manifiesto relación porcentual con la invasión estromal, afectación uterina y vaginal, así como invasión del espacio linfático.

4.6.2.9 Invasión de parametrios

En nuestra muestra había 20 pacientes con carcinomas infiltrantes que tenían afectados los parametrios, sin indicación quirúrgica (indicación de radio y quimioterapia). En aquellas pacientes con afectación de parametrios e indicación quirúrgica (2 casos), dicha afectación se

confirmó en anatomía-patológica. Está ampliamente aceptado que la invasión de parametrios y la afectación uni o bilateral de los mismos son un factor pronóstico para la supervivencia total de las pacientes en estadio I-III de la FIGO. Para Munagala y cols., 2009, la supervivencia a los 5 años fue significativamente más baja en mujeres con ambos parametrios afectados tratados con radioterapia (58%) que en las que sólo había uno (>85%). Lo mismo ocurrió en nuestro estudio. Por nuestra parte comprobamos que este hecho repercute en la supervivencia. Efectivamente, la supervivencia a los 4 años en casos con afectación de parametrios con respecto a las que no lo estaban fue del 38,46% vs 53,8%. De las 20 pacientes con parametrios afectados, 14 fueron tratadas con radioterapia y quimioterapia y 9 pacientes fallecieron (64,28%), con una supervivencia media de 22,9 meses. De las 9 fallecidas, la supervivencia con un parametrio afectado es del 75%, mientras que cuando los 2 parametrios están afectados es del 52%.

Para Chernofsky y cols., 2006, la afectación de los parametrios es un factor predictor significativo del tiempo de recurrencia en cánceres tratados quirúrgicamente en estadios IA2, IB, IIA ($P < 0,001$). De esta manera en nuestra serie se observó recurrencia en 1 de los casos con afectación de los parametrios, tratados quirúrgicamente.

Silva –Filho y cols., 2005 pusieron de manifiesto que la invasión del espacio vascular linfático estaba relacionada con la presencia de afectación de parametrios en pacientes con carcinoma cervical en estadio IB. Nosotros no pudimos correlacionar estos hechos.

4.6.2.10 Metástasis ganglionares

En nuestra serie, existe afectación ganglionar en 8 casos (21,4%) de los que se realizó linfadenectomía y metástasis en una adenopatía en 1 caso, en metástasis en 2 adenopatías en 2 casos y con 3, 4, 5, 6 ganglios afectados en 2, 1, 1, 1 caso respectivamente. Este hecho influye en la supervivencia. Efectivamente, cuando las adenopatías eran positivas, la supervivencia a los 4 años estaba alrededor del 25%, mientras que cuando no había afectación ascendía hasta el 55,17%. Incluso, se puede precisar más, ya que cuando había menos de 3 adenopatías afectadas la supervivencia era del 33,33%, pero cuando el número era

Discusión

superior o igual a 3 ganglios, bajaba hasta un 0% de supervivencia a los 4 años. Por ello, en nuestro estudio las metástasis ganglionares constituyen un importante factor pronóstico.

Los ganglios más afectados fueron los obturadores y los de la fosa obturatriz, como lo descrito por Feng y cols., 2005, con un 48% de afectación. En la literatura es conocido y aceptado de forma generalizada que la afectación ganglionar en estadios I-III de la FIGO es un factor pronóstico independiente de la supervivencia de los pacientes, tanto en pacientes tratados quirúrgicamente (Dellas y cols., 1997, Graflund y cols., 2002, con $p < 0,0000001$, Tavares y cols., 2009 con $p < 0,0004$, Huang y cols., 2009 con $p < 0,05$), como en radioterapia (Munagala y cols., 2010) o cirugía y radioterapia adyuvante (Zhang y cols., 2004). Y de hecho, en estadios IB2- IVA con tumores con crecimiento local avanzado, tratados con quimioterapia en primer lugar, el nivel y afectación de los ganglios es uno de los factores pronósticos más importantes, con un riesgo superior cuando se afectan los ganglios paraaórticos respecto a los pélvicos (Touboul y cols., 2010).

Por ello, en la práctica clínica habitual, muchos autores han investigado distintas estrategias que ayuden a diagnosticar la afectación ganglionar antes de la cirugía, para conocer las probabilidades de supervivencia y su pronóstico. Así, Chastan y cols., 2010, mediante el marcador de afectación de los ganglios linfáticos con el ^{18}F -FCG PET/CT cree que se puede pronosticar la progresión y la supervivencia libre de enfermedad. Takeda y cols., 2002, mostraron que los niveles del antígeno del carcinoma escamoso (SCC) preoperatorios y de CA 125 podían ayudar a la hora de estimar los ganglios linfáticos afectados y el pronóstico, al igual que Feng y cols., 2005, que calcularon que niveles preoperatorios mayores de 4 mg/l aumentaban 4,2 veces el riesgo de metástasis ganglionares ($p < 0,001$).

Sin embargo, hay disparidad de criterios cuando se habla de la afectación linfática y su posible asociación a afectación vascular linfática, microvascularización incrementada o afectación de parametrios. Para Triratanachat y cols., 2006, en estadios precoces de carcinomas infiltrantes cervicales no existe correlación entre la densidad microvascular y la afectación linfática. Por su parte, Silva-Filho y cols., 2005, mostraron relación entre la existencia de metástasis ganglionares y la invasión vascular linfática en pacientes con carcinoma infiltran-

te en estadio IB, con $p= 0,002$. Feng y cols., 2005, en mujeres con carcinoma cervical tratadas quirúrgicamente, indican que la afectación de ganglios linfáticos está estrechamente relacionada con la afectación de la muscular profunda del cérvix y de los parametrios. Así, un 72% de las metástasis ganglionares se acompañaron con afectación de la muscular profunda y un 90,9% de la afectación del ligamento uterino presentan metástasis ganglionares. En nuestro estudio, de los 8 casos con adenopatías afectadas, se observó invasión vascular en 6 casos (afectadas 1, 3, 4 y 6 adenopatías) y parametrios afectados en 2 casos (4 y 6 adenopatías). Por lo tanto, podemos correlacionar el número de metástasis linfáticas con los parametrios afectados y con la invasión vascular.

Con respecto al tamaño de los ganglios linfáticos, también se considera un factor pronóstico en el cáncer cervical. Así, en los carcinomas en estadio IIA-IIIB tratados con radioterapia para la supervivencia libre de enfermedad está en relación con el tamaño ganglionar (Grigiene y cols., 2007). Por su parte, Horn y cols., 2008 consideran de mayor interés la extensión extracapsular en tumores en estadio IB1-IIIB. En nuestra serie sólo pudimos confirmar este hecho en un 25% de los casos.

4.6.2.11 Afectación vaginal

Pudimos observar afectación vaginal confirmada por anatomía patológica en 6 casos de carcinoma infiltrante tratados mediante cirugía. Ozan y cols., 2009, lo relacionan con la invasión perineural y Silva-Filho y cols., 2005 en pacientes con carcinoma cervical en estadio IB, con la afectación del espacio vascular linfático. En nuestra serie, el 50% de las pacientes con afectación vaginal tenían metástasis y el 66,6% invasión vascular. Aunque estamos de acuerdo con la afirmación de Silva-Filho y cols., 2005, entendemos que son necesarios más estudios y series más amplias para poder obtener conclusiones más exactas. Lo que sí parece asumible es que la invasión vaginal es un factor de mal pronóstico, bien porque se trata de tumores que habían alcanzado mayor extensión, o bien porque van asociados a metástasis linfáticas. No obstante, en nuestros casos sólo hemos tenido una mortalidad del 33,3% con carcinomas infiltrantes con afectación de la vagina, lo que es una cifra baja con

Discusión

respecto a la bibliografía.

4.6.2.12 Afectación uterina

En nuestro estudio hay 14 pacientes con extensión hacia el endocérvix, o hacia el endometrio o miometrio, comprendiendo 8 pacientes con afectación del canal cervical, 3 con extensión a istmo, 1 a miometrio y endometrio y 2 a toda la pared uterina. Los que tuvieron peor pronóstico fueron los que invadían la totalidad de la pared uterina, el endometrio y miometrio. A este respecto, la invasión uterina puede tener significado pronóstico en pacientes con carcinoma cervical en estadio IB-IIA tratadas con cirugía y radioterapia adyuvante ($p=0,00036$) (Zhang y cols., 2004). Ozan y cols., 2009, la relaciona con la invasión perineural y Feng y cols., 2005 con la invasión linfática.

4.6.2.13 Marcadores tumorales

La consideración de los marcadores tumorales como factores pronósticos en el carcinoma de cérvix resulta problemática debido a la inclusión de diferentes subtipos histológicos en un mismo grupo de estudio (Hellberg y cols., 2009). Ello explica los resultados ambivalentes y contradictorios encontrados según los autores, y la ausencia de consenso. En este sentido, Gaffney y cols., 2003 señalaron que el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el factor de crecimiento endotelial (VEGF), afectan negativamente la supervivencia en cáncer de cérvix tratados con radioterapia. Estos autores también pusieron de manifiesto que el VEGF no se relacionaba con la supervivencia en el cáncer de cérvix cuando se utilizaban estudios univarianza pero sí en análisis de multivarianza. Así mismo, Shiohara y cols., 2005, analizando la expresión de ciclinas, p53, Ki 67 en carcinoma de células escamosas cervicales, demostraron, en un análisis de multivarianza, que la ciclina A es un factor pronóstico independiente.

En un estudio de Hellberg y cols., 2009, se demostró que la inclusión combinada en el mismo adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas, disminuía la significación. En este mismo sentido, Baltazar y cols., 2007 encontraron que la expresión de ciclooxigenasa 2 y el receptor para factor de crecimiento epidérmico, difería significativamente entre los dos tipos

de cáncer cervical.

Por todo lo expuesto, se comprende que la interpretación de los resultados mediante el uso de los marcadores pronósticos debe evitar errores derivados de la técnica de preparación de especímenes (variables, según laboratorios), y sobre todo, de la inclusión de varios tipos tumorales como una unidad de análisis. La inclusión de diferentes subtipos histológicos en un mismo grupo de estudio puede inducir grandes errores. En general, en estadios tardíos, la infiltración tumoral por células CD4 puede considerarse como un hecho favorable, mientras que un índice elevado de Ki67 representaría un peor pronóstico. En estadios tempranos, una alta expresión de LRG1 se asocia con pronóstico favorable.

El estudio de las ciclinas es importante en lo que respecta al control del crecimiento celular (Sherr 1993, 1994). Efectivamente, las ciclinas D1, E, A y B1 se expresan de forma específica en el ciclo celular y forman complejos con sus respectivas quinasas dependientes de ciclinas. Estos complejos fosforilizan diversos sustratos, tales como el pRB, conduciendo al crecimiento celular. Por el contrario, productos génicos supresores tumorales, tales como p53 e inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas, suprimen el crecimiento al alterar las funciones de las mismas (Sherr 1994). Por lo tanto, la sobreexpresión o pérdida de algunas de estas funciones pueden tener significado pronóstico (Dictor y cols., 1999).

En este sentido, nosotros hemos observado sobreexpresión de ciclinas en el carcinoma invasivo de células escamosas (53,9%, con oscilación entre 20-60%), así como de p 53, lo cual se correlaciona con la de Ki 67. Resultados similares han sido también previamente observados en los carcinomas escamosos de cérvix (Shiohara y cols., 2005). No obstante, aunque la expresión de ciclina D1 se incrementó, su interpretación es variable según el asiento de las neoplasias. Por ejemplo, en los carcinomas mamarios, la sobreexpresión de ciclina D1 se ha interpretado como un pronóstico favorable (Barners 1997), mientras que en los carcinomas escamosos de cabeza y del esófago tienen pronóstico desfavorable (Michalides y cols., 1995, Takeuchi y cols., 1997). Así mismo, se le ha señalado también significado pronóstico en el carcinoma escamoso temprano de cuello uterino (Bae y cols., 2001). La asociación de ciclina D1 con infección de papilomavirus humano ha sido descrita.

Discusión

El Ki 67 y PCNA se expresan sólo esporádicamente en las capas basales y parabasales del epitelio escamoso normal, predominantemente en las parabasales. El carcinoma escamoso muestra sobreexpresión y cuando se correlaciona dicha sobreexpresión con las metástasis se evidencia que son factores pronósticos..

En lo que respecta a los inhibidores de Kinasas dependientes de ciclinas, p27, p21 y p16 se ha demostrado que no son factores pronósticos independientes en los estadios tempranos del carcinoma escamoso cervical (Van de Putte y cols., 2002). Efectivamente, p27 tiene una alta expresión en el epitelio escamoso normal (Skomedal y cols., 1999, Tae y cols., 2000, Troncone y cols., 1999, Huang y cols., 2002), mientras que su expresión es reducida en el carcinoma cervical escamoso, aunque no tiene significado pronóstico, hecho señalado también por otros autores (Cheung y cols., 2001, Skomedal y cols., 1999, Huang y cols., 2002, Van de Putte y cols., 2002). P21 no muestra expresión en el epitelio cervical normal (Skomedal y cols., 1999, Giannoudis y cols, 2000) y se incrementa en el carcinoma, aunque sin significado pronóstico. P16 tampoco se ha observado en el epitelio normal (Klaes y cols., 2001, Sano y cols., 1998), elevándose en el carcinoma de células escamosas, aunque no tiene una relevancia clínica como factor pronóstico.

Factores pronósticos importantes que influyen en la cinética celular, fundamentalmente en su renovación son la proliferación celular y la apoptosis, es decir, la muerte celular. Entre las moléculas que juegan un importante papel en la apoptosis se encuentra el p53 y el bcl2. El gen para p53, localizado en el cromosoma 17 es un factor de transcripción que permite la reparación del DNA dañado, o bien, la apoptosis celular si la alteración no es reparable. Esto se efectúa deteniendo temporalmente las células en la fase G1-G2. Por su parte, el bcl2 rescata a las células de la apoptosis. Por lo tanto, p53 y bcl2 tienen acciones recíprocas, de tal manera que cuando p53 se inactiva, se incrementa bcl2. Las células normales del cuello son negativas para p53, de tal manera que cualquier positividad debe considerarse como sobreexpresión.

Al igual que otros autores, nosotros hemos tomado como demostrativo cuando un 10% de los núcleos tumorales muestran positividad para p53 (Crawford y cols., 1998), ya que a pe-

sar de no encontrarse en condiciones normales, pueden prestar a error cifras menores.

En este sentido, en un 53.9%, con oscilación entre 20-60%, de carcinomas invasivos de células escamosas observamos expresión (variable intensidad) de p53. Algunos autores, han puesto de manifiesto cifras similares (Jain y cols., 2002, Oka y cols., 1993, Hunt y col., 1996, Raju y cols., 1996, Dimitrakakis y cols., 2000, Bremer y cols. 1995, Park y cols., 1999), indicando estrecha relación con la supervivencia (Jain y cols., 2002) y su mayor expresión en estadios avanzados. La expresión de Bcl-2 fue observada por nosotros en un 38.1%, con cifras comparables a las reportadas en diversos estudios (Jain y cols. 2002, Dimitrakakis y cols., 2000, Saegusa y cols., 1995). En condiciones normales, el componente basal del epitelio ectocervical, es positivo para Bcl-2, mientras que cuando hay neoplasia intraepitelial se incrementa su expresión en las capas afectadas (Harmsel y cols., 1996).

Es evidente que hay una relación inversa entre la expresión de Bcl-2 y p53 tal y como se ha demostrado en numerosos tipos tumorales, incluyendo los de localización mamaria (Haldar y cols., 1994) y ovárica (Henriksen y cols., 1995). Así, la sobreexpresión de p53 puede incluir baja regulación de Bcl-2. Esto puede tener interés ya que inactivación de p53 con un aumento de la expresión de Bcl-2 puede tener repercusión favorable. No obstante, la interacción entre p53 y Bcl-2 es compleja y no puede ser comprendida en su totalidad mediante estudios inmunohistoquímicos simples.

En general, un inmunofenotipo de p53 (-) y Bcl-2 (+) se correlaciona con mejor supervivencia. Por el contrario, fenotipos de p53 (+) con Bcl-2 (+) o (-) parecen tener peor pronóstico (Dimitrakakis y cols., 2000, Jain y cols., 2002). En otras palabras, la positividad o negatividad de Bcl-2 no es por sí sola concluyente teniendo más valor la expresión positiva o negativa de p53. En todo caso, la combinación de ambos demuestra que p53 (-) y Bcl-2 (+) es la que tiene mejores posibilidades.

Nosotros pudimos corroborar estos hechos, aunque no de forma estadísticamente significativa. Así, para los carcinomas infiltrantes con alta expresión de p53 y Ki 67 la supervivencia fue del 40,54%, para los de alta expresión de bcl2 del 51,35% y para los de elevada expresión de ciclinas D1 del 51,35%. La sobreexpresión de p53, Ki67 son pues factores desfavo-

Discusión

rables para la supervivencia, mientras que los niveles elevados de bcl2 y de ciclina D1 tiene mejor pronóstico.

4.6.2.14 Infiltrado inflamatorio en el carcinoma invasor.

Células de Langerhans. El interés en los estudios cuantitativos sobre células de Langerhans y cáncer de cuello uterino radica en la posibilidad de encontrar una relación entre su número y el pronóstico. Como para otras células, los datos obtenidos son controvertidos según el autor. Así, Nakano y cols., 1989 describen un aumento de su número en el espacio intercelular tumoral en los estadios II y III si se compara con los estadios I y IV, mostrando también una mayor supervivencia (68% vs 56,1%). Para Hachisuga y cols., 2001, el número de células de Langerhans está aumentado y no se correlaciona ni con la profundidad de invasión ni con la aparición de metástasis, únicamente es un hallazgo que muestra la existencia de inmunidad celular local. Abdou y cols., 1999 encontraron un aumento en su densidad si las comparaban con el epitelio normal, pero su número era menor en los carcinomas que en el CIN, sin obtener una correlación con el estadio de carcinoma. Meng 1992 también halló un aumento de su número en los carcinomas respecto al grupo de los CIN o del epitelio cervical normal.

Nuestros hallazgos sobre células de Langerhans ponen de manifiesto un aumento moderado de su número en el carcinoma infiltrante, estando en consonancia con los estudios realizados por Meng 1991 y Hachisuga y cols., 2001.

Macrófagos. Como hemos expuesto, la inflamación tiene una importante función en los tumores. Para algunos el uso de fármacos antiinflamatorios está asociado con una disminución del riesgo de carcinoma y lesiones precancerosas. Entre las células inflamatorias, los macrófagos han sido identificados como un importante componente (Murdoch y cols., 2005, Lewis y cols., 2006), debido a la liberación de factores de crecimiento.

Para Hammes y cols., 2007 su número aumenta conforme lo hace el grado de malignidad tumoral, así como la respuesta inflamatoria. Su número es más alto en los carcinomas infil-

trantes que en la neoplasia intraepitelial y su localización en más frecuente en el epitelio neoplásico. Debido a este aumento de su número y su migración hacia el epitelio postulan que podría estar relacionado con su pronóstico y supervivencia. Sin embargo, aunque son muchos los autores que han mostrado aumento significativo de su número en el carcinoma infiltrante (Zjilmans y cols., 2006, Heller y cols., 2003, Nagy y cols., 2003, Schoppmann y cols., 2002, Hachisuga y cols., 1989), ninguno ha establecido una correlación clínica, aunque sí parece que podría estar relacionado con un peor pronóstico, ya que ello se ha estudiado en otro tipo de tumores como el de mama, pulmón (Bingle y cols., 2002). Otros autores, como Davidson y cols., 1997 han argumentado una disminución del número de macrófagos con la progresión de la enfermedad.

Nuestras observaciones mediante estudio semicuantitativo muestran un aumento relativo de su número conforme aumenta el grado de malignidad. Así, la cantidad de macrófagos es mayor en el carcinoma infiltrante respecto a los carcinomas "in situ" y a las neoplasias intraepiteliales, tanto en áreas peritumorales como intratumorales.

Por otro lado, en otros trabajos, como los realizados por Heller y cols., 2003 se establece que el aumento del número de macrófagos es directamente proporcional a la invasión y muestra una correlación negativo con el estadio tumoral, aunque no con la afectación ganglionar y por ello se sugiere que uno de los puntos fundamentales para un futuro en la terapia oncológica en el cáncer cervical podría estar relacionado con la inmunoterapia. Nosotros no pudimos comprobar si el aumento del número de macrófagos estaba relacionado con el peor estadio tumoral, aunque sí existía mayor mortalidad en este grupo.

Linfocitos. Si bien existen controversias referentes al comportamiento de la cantidad de los linfocitos T en las displasias, en el carcinoma infiltrante la situación es menos comprometida, aunque todos los estudios no incluyen a la población de linfocitos B. Así, Gemignani y cols., 1995 y Das y cols., 2007 encontraron una disminución de su número si se comparaba con el epitelio normal y con el grupo de CIN, tanto en lo que se refiere a los CD4 como a los CD8 sin encontrar diferencias entre el estadio tumoral I-III. En el estadio IV la cantidad

Discusión

de linfocitos T era más baja pero no fue significativa (Gemignani y cols., 1995). Otras poblaciones de linfocitos, entre ellos los B, no sufrían variaciones entre los diferentes grupos patológicos (Das y cols., 2007). Maiman y cols., 1993, estudiando a pacientes HIV positivas no hallaron correlación entre el estadiaje del tumor y el número de CD4, aunque si había un número menor de estas células en el carcinoma invasivo respecto a los CIN.

Nuestros datos muestran un infiltrado linfocitario relativamente abundante y constituido por linfocitos B y T. Los linfocitos B se disponen predominantemente en el corion, mientras que los linfocitos T afectan al corion y a los nidos epiteliales neoplásicos. Igual a esto último ocurre con las subpoblaciones linfocitarias CD 8 y CD 4, predominando las primeras en localización intraepitelial.

Probablemente, aunque ninguno de estos estudios nos permiten extraer datos concluyentes, lo que si parece obvio es que existe una anormalidad inmunológica en los casos de carcinoma infiltrante, que se centra fundamentalmente en la alteración de la inmunidad celular para controlar las células neoplásicas y que merece la pena ser estudiada de forma más pormenorizada y con mayor número de casos.

Mastocitos. En el cáncer de cérvix se han descrito en la proximidad a los vasos y glándulas y su número es variable dependiendo de la invasión tumoral. Así para Naik y cols., 2004 se encontraban alrededor de los nidos tumorales en mayor cantidad cuando existían invasión mínima que cuando ésta era mayor. Jansa y cols., 1990 no evidenciaron cambios en su número en el carcinoma infiltrante ni cambios con respecto a su pronóstico y supervivencia. Ping y cols., 1993, hallaron disminución en el número total de mastocitos en el carcinoma infiltrante respecto al carcinoma "in situ" y se localizaban, principalmente en el conjuntivo profundo.

Nuestros datos están en consonancia con los aquí expuestos de Naik y cols., 2004 y Ping y cols., 1993, ya que muestran una disminución en su número en las áreas intratumorales y un leve incremento en las peritumorales. En cuanto a la supervivencia, aunque las mujeres que tienen mayor número de mastocitos están asociadas a peor pronóstico, no podemos

sacar conclusiones, ya que las diferencias no son significativas.

4.6.2.15 Aportación a la histología tumoral durante la extensión y propagación de la neoplasia

Particular atención hemos prestado a la extensión y propagación a distancia del carcinoma de células escamosas del cuello uterino. El primer paso consiste en la penetración de las células neoplásicas en la luz vascular. Efectivamente, el crecimiento tumoral puede estar acompañado de una invasión local en la cual participa la familia de las cadherinas. La capacidad de invasión en las neoplasias malignas permite que las células tumorales lleguen a las rutas de las metástasis linfáticas, vasos sanguíneos, superficies y cavidades corporales. Sin embargo, la invasión y las metástasis son rasgos patológicos independientes (Nguyen y Massagué 2007). La ruta elegida depende de la localización del tumor y de las características tumorales y vasculares (Gerhardt y Semb 2008, Wong y Hynes 2006).

Se ha descrito un papel de los pericitos en la limitación de las metástasis de las células tumorales (Xian y cols., 2006). Así, la metástasis linfática se ve facilitada por la ausencia de los pericitos en los vasos linfáticos normales. Además, la presencia de amplios espacios entre las células endoteliales, la presión negativa intraluminal, los macrófagos asociados y la atracción activa de las células tumorales participan en la elección de la ruta (LeBedis y cols., 2002, Schoppman y cols., 2002, Muller y cols., 2001). Así mismo hay un desarrollo prominente de los capilares linfáticos en la periferia de muchos tumores (Skobe y cols., 2001, Streit y cols., 2003, Nisato y cols., 2003, Alitato y cols., 2005, Shayan y cols., 2006, LeBedis y cols., 2002, Schoppmann y cols., 2002, Muller y cols., 2001, Alitalo y Carmeliet 2002, Gerhardt y Semb 2008).

En los vasos sanguíneos, el revestimiento, adhesión y función deficiente de los pericitos participan en las metástasis. En realidad, la integración inadecuada de los pericitos en la pared microvascular, con función deficiente, tiene capacidad para desencadenar extensión de las células tumorales (Gerhardt y Semb 2008). Xian y cols., 2006, han señalado que la molécula de adhesión celular neural, NCAN, limita las metástasis de las células tumorales y este papel se ve mediado por un efecto en el reclutamiento de los pericitos en los vasos

Discusión

tumorales y en la disposición perivascular de las moléculas extracelulares de la matriz. Por lo tanto, la deficiencia de esta molécula NCAN durante la progresión del tumor produce una separación y una disfunción de los pericitos con interacciones deficientes pericito/ célula endotelial (Xian y cols., 2006). La deficiencia de dichas interacciones está probablemente relacionada con moléculas extracelulares de la matriz responsables de la retención de PDGF b y de la expresión de la angiotensina II (Gerhardt y Semb 2008).

Como expusimos en los resultados, hemos utilizado casos en los que no hay duda de la propagación a distancia, es decir, que se hace evidente en otros territorios lejanos a la zona de origen inicial. En general, esto ocurre mediante la invasión vascular en el territorio de inicio y la propagación mediante esta vía hasta el territorio secundario. Como decimos, incidimos en el mecanismo mediante el cual las células propagadas, que alcanzan los vasos del territorio secundario, pasan desde dichos vasos hacia el intersticio. Con esta finalidad hicimos cortes histológicos seriados, utilizando marcadores inmunohistoquímicos para detectar el revestimiento endotelial (CD 31 y CD 34) y los elementos perivascuales (α -actina de músculo liso). Mediante estos estudios hemos puesto de manifiesto en los vasos ocupados por células neoplásicas interrupción focal del endotelio, con paso de elementos tumorales a la matriz intersticial extravascular y extracelular. En estos puntos se interrumpen también las células pericitarias, observándose en vecindad a dicha interrupción proliferación de las mismas y diferenciación hacia miofibroblastos.

En este orden de cosas, la potencial capacidad de extravasación de las células tumorales circulantes puede depender de los cambios en la estabilidad de los vasos sanguíneos (Lindblom y cols., 2003) y después de su diseminación, los pericitos de las regiones secundariamente involucradas también aparecen modificados. Por ejemplo, ha sido demostrado que el número de células de Ito se incrementa en las metástasis hepáticas (Enzan y cols., 1994) y su activación es tumor dependiente. Estas células también participan en la progresión del cáncer metastático del hígado. El PDGF b actúa en la migración de los pericitos y en su reclutamiento y fijación, señal dependiente del grado de sulfatación de los proteoglicanos que controlan la retención del PDGF b en los vasos tumorales (Gerhardt y Semb 2008). Así, las metaloproteinasas de la matriz, que aumentan la liberación del PDGF b, pue-

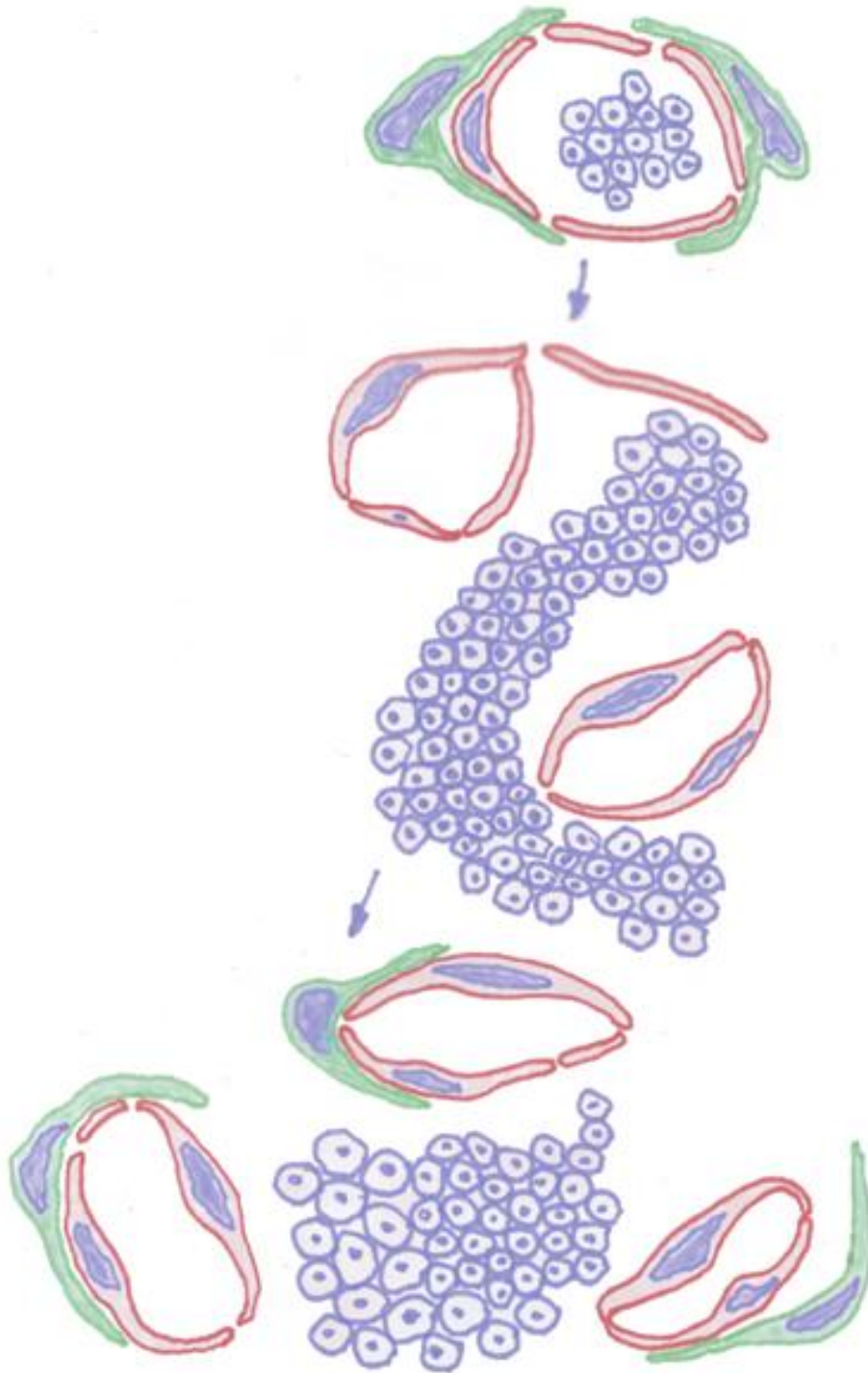
den participar en los mecanismos de reclutamiento de los pericitos a través de acción en el receptor PDGF α (Chantrain y cols., 2006).

Un hecho que creemos de gran importancia consiste en las modificaciones de las células endoteliales en estos vasos con "trombos neoplásicos". Efectivamente, a la vez que se interrumpen zonalmente, tienden a disponerse en dos capas, con establecimiento de puentes interendoteliales que, por mecanismos de división, dan origen a pequeños vasos que quedan dispuestos en la periferia de los nidos neoplásicos. Por lo tanto, existe un mecanismo angiogénico de división o intosusceptivo.

En general, es conocido que la angiogénesis por división se produce en capilares por invaginación de dos paredes endoteliales opuestas. En nuestro caso, el vaso que contiene en su luz células neoplásicas proliferadas, reduplica focalmente el endotelio y, en esta área reduplicada, algunas células endoteliales se invaginan, conectan y forman pliegues con reorganización de las uniones interendoteliales y posterior penetración de pericitos en la bicapa endotelial. Todo ello se asocia a la proliferación de los elementos neoplásicos dentro de la primitiva luz vascular, así como en el intersticio, con la formación de nidos neoplásicos de variable tamaño.

Teniendo en cuenta lo previamente expuesto, podemos concluir que las células tumorales propagadas por vía vascular y que alcanzan un vaso en un territorio secundario originan nuevo componente tumoral infiltrante mediante los siguientes mecanismos: a) interrupción focal del endotelio del vaso afecto (con células tumorales en su luz); b) proliferación de los elementos neoplásicos con formación de nidos tumorales (estos últimos parcialmente presentes en la luz del vaso y en el intersticio, al que alcanzan atravesando los espacios en que se interrumpe el endotelio); c) parcial reagrupamiento y desdoblamiento de las células endoteliales primitivas del vaso afecto, con fenómenos angiogénicos por división o angiogénesis intosusceptiva; d) migración y proliferación de células pericitarias con modulación hacia miofibroblastos y e) presencia definitiva de nidos neoplásicos en cuyo entorno hay una rica red microvascular neoformada y elementos miofibroblásticos que segregan matriz extracelular, dando origen en conjunto a un especial estroma tumoral, diferente al primario del

Discusión



Esquema 15: Propagación de la neoplasia

nuevo territorio afecto (Esquema 15).

4.6.2.16 Vasos especiales en la microvascularización de los carcinomas infiltrantes.

Un hecho peculiar observado en la neovascularización de los carcinomas infiltrante es la presencia de vasos de diferentes características que oscilan desde unos con finas paredes, con presencia de células endoteliales y pericitarias, hasta otros con paredes considerablemente gruesas. En estos últimos, las células murales adquieren características miopericíticas, es decir, formas transicionales entre pericitos y células musculares lisas, expresando actina de músculo liso mientras que su respuesta es negativa para desmina, como ocurre con los pericitos, pero con un elevado componente contráctil con bandas filamentosas y uniones de refuerzo, como sucede a las células musculares lisas. En este sentido, son numerosos los estudios que se han preocupado de los pericitos en la angiogénesis producida en los procesos neoplásicos. Así, en estos últimos ocurre formación, regresión y remodelación constante de una red microvascular desorganizada, con un comportamiento anormal de las células endoteliales y pericitos (Bergers y cols., 2003, Folkman 2000, Morikawa y cols., 2002). Los vasos tumorales son inmaduros, tortuosos, dilatados e hiperpermeables (Hall 2006, Morikawa y cols., 2002, Song y cols., 2005, Baluk y cols., 2005, Jain 2005) y la red caótica de vasos proliferantes pierde su control y no puede terminar con adecuado crecimiento (Berger y cols., 2005). Las modificaciones en la señal reguladora y en la matriz extracelular de los tumores están involucradas en estas anormalidades vasculares. Entre estos cambios (Gerhardt y Semb 2008), las deficiencias en los pericitos pueden ser en parte responsables de las anormalidades de los vasos (Gerhardt y Semb 2008). Las modificaciones de los pericitos en los tumores (Abramsson y cols., 2002, Morikawa y cols., 2002, Baluk y cols., 2005) incluyen: a) pobre revestimiento alrededor de los vasos (Schlingemann y cols., 1991, Benjamin y cols., 1999, Zagzag y cols., 1999, Baluk y cols., 2005, Morikawa y cols., 2002) aunque se ha descrito un reclutamiento diferente (Chantrain y cols., 2006) (se han realizado estudios de la cobertura de los pericitos en cánceres humanos y tumores en animales, tales como tumores renales, de próstata, mama, carcinoma de colon, glioblastoma multiforme y tumores pancreáticos de las células de los islotes, fibrosarcoma T241 y

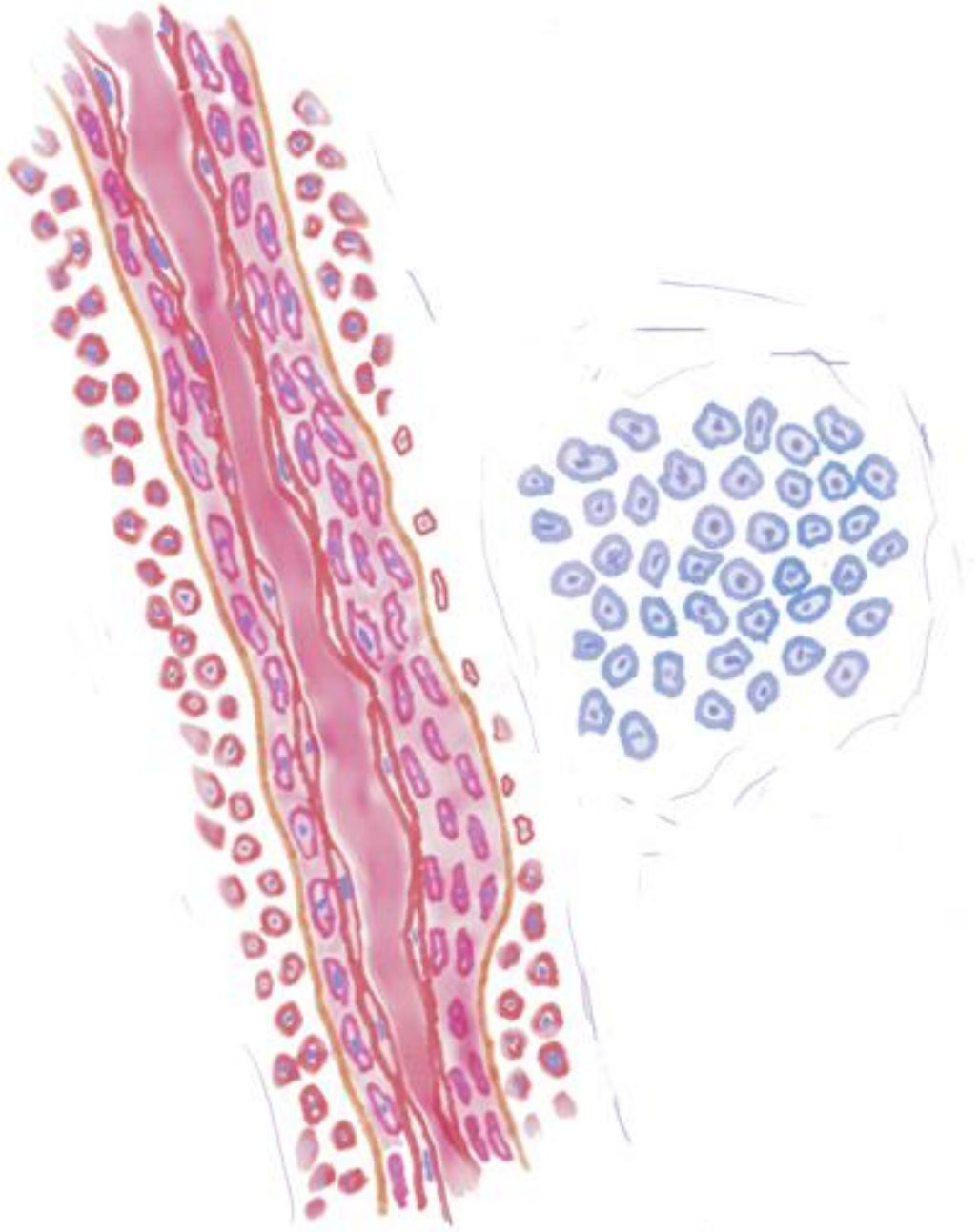
Discusión

osteosarcoma KRTB) (Wesseling y cols. 1995, Eberhard y cols., 2000, Abramsson y cols., 2002, Morikawa y cols., 2002, Baluk y cols., 2005, Jodele y cols., 2005). b) Pérdida de la asociación pericito- célula endotelial e interacciones desequilibradas con las células endoteliales; c) forma celular aberrante, con extensión de los procesos de los pericitos hasta el parénquima tumoral; d) Expresión alterada de marcadores proteicos (por ejemplo, la expresión de actina SMAa en los vasos de tamaño capilar) y E) modificaciones de la lámina basal, la cual aparece con capas múltiples, laxas y poco asociadas (Morikawa y cols., 2002) Estas anomalías de los pericitos contribuyen a un aumento de la permeabilidad vascular (accesibilidad a fármacos- Hashizume y cols., 2000) debido a la disociación parcial de los pericitos (Hobbs y cols., 1998, Hashizume y cols., 2000). Este hallazgo alterna con una perfusión regionalmente pobre y una hipoxia celular tisular extensa. Además los vasos tienden a ser más hemorrágicos, debido a la fragilidad vascular y expresan nuevas moléculas (St Croix y cols., 2000).

A todo lo expuesto nosotros agregamos la presencia de un peculiar tipo de vasos revestidos por varias capas dispuestas concéntricamente y con hábito miopericítico. En lo que se refiere a esta aportación, postulamos que estos vasos se originan sobre otros preexistentes en los que se origina engrosamiento intimal. Esta hipótesis la fundamentamos en que en la periferia de algunos vasos quedan restos de células desmina positivas, es decir, con fenotipo propio de pared vascular primitiva. En el esquema 16 sintetizamos los hechos citogenéticos que, en nuestro criterio ocurren durante la formación de los vasos de gruesas paredes con células miopericíticas y que resumimos a continuación: a) fenómenos reactivos en vasos de paredes musculares preexistentes en los nidos tumorales y con formación de engrosamiento intimal y presencia de células miointimales (que comparten fenotipo con las miopericíticas); b) alteración de la pared primitiva con persistencia del engrosamiento intimal y formación de yemas vasculares revestidas por las células miopericíticas (miointimales).

4.7 ASPECTOS Y CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO

Aunque no sea el cometido de esta Tesis, repasamos someramente las opciones actuales



Esquema 16: Vasos especiales en las carcinomas infiltrantes

Discusión

para el tratamiento del cáncer de cuello, que nos ayudará a entender y discutir el desarrollo del trabajo de nuestra propia casuística.

La tendencia básica en el cáncer de cuello es la cirugía radical en los estadios más precoces, y la radioterapia en estadios más avanzados, que resulta más efectiva si se acompaña de quimioterapia. En los estadios intermedios, las opciones no están universalmente unificadas y depende mucho de la escuela a que pertenece el equipo, de su experiencia quirúrgica, de la dotación de un servicio de radioterapia, de las peculiaridades encontradas en la forma de extenderse el tumor, de circunstancias personales de las pacientes (edad, paridad, cirugía previa, movilidad del útero, índices de masa corporal moderados- altos de obesidad, entre otras variantes). Por eso, podemos encontrar diversas opciones y algún enfoque diverso. La Tabla XXXII de estadiaje según la última clasificación de la FIGO nos servirá de guía.

Hoy se tiene evidencia de que el tratamiento quirúrgico del cáncer de cérvix, tanto como el tratamiento radioterápico, tienen un valor equivalente con respecto a la supervivencia de la paciente y esto si es ya algo establecido.

4.7.1 Neoplasia cervical intraepitelial y carcinoma "in situ".

En los casos de neoplasia cervical intraepitelial, que constituyen el estadio 0 (donde no se traspasa la membrana basal del epitelio) el objetivo es la eliminación de la lesión inicial con un cierto margen de seguridad. El diagnóstico se habrá alcanzado a través de la citología y por la biopsia dirigida bajo colposcopio. Los métodos de tratamiento se basan en la destrucción o la escisión del CIN.

En el material de nuestro estudio destacamos que no se realizó cirugía de ningún tipo en 118 casos de CIN (13,5%), la mayoría de ellos CIN I (111 casos), ya que actualmente en estos estadios, sólo se aconseja seguimiento.

Entre los métodos destructivos podemos citar los más utilizados, que han sido la termocoa-

gulación y la electrocoagulación. Otros como el criocauterío o la vaporización láser no son recomendados por muchos autores porque no tienen precisión respecto a la profundidad de la lesión que destruye, que oscila alrededor de 5mm (Creasman y cols., 1984). Así en un meta-análisis de 28 estudios controlados y aleatorizados, en el que se comparan todas las técnicas actuales no encontró que ninguna de las técnicas actuales fuera claramente más efectiva que las otras (Martin-Hirsch y cols., 2000).

Entre los tratamientos escisionales se encuentra la conización, realizadas con bisturí frío, con láser o con asa diatérmica, que es el método actualmente más utilizado por su menor coste, fácil accesibilidad y menos complicaciones. Fue introducido por Cartier en 1977 para la toma de biopsias (Cartier 1984) y difundido por Prendville y cols., 1989 y no es hasta la década de los 90 cuando alcanza su mayor popularidad. Se suele marcar la zona acetoblancas con lugol, quedando las zonas sanas, lugol negativas excluidas en la escisión de la lesión neoplásica. La amplitud de la conización, depende de la extensión de la lesión. En nuestra muestra en los CIN, excluyendo el carcinoma "in situ", se realizaron 549 conizaciones (81,8%) que se efectuaron con asa de diatermia, excepto 4 casos con bisturí frío. Así en CIN I se efectuaron 196 conizaciones (63,8% de los CIN I) y en CIN II/III 353 (96,9%). En 56 casos de neoplasias intraepiteliales se realizaron 2 conizaciones, en CIN I, 3 y en CIN II/III, 53. Finalmente en 1 mismo caso de CIN III se efectuaron 4 conizaciones. En el caso de los carcinomas "in situ", 94 pacientes (79,6%) fueron sometidas a 104 conizaciones. En 15 casos de los mismos se realizaron 2 conizaciones y en 5 casos 3 conizaciones.

Las técnicas de conización permiten el estudio anatomopatológico de la lesión y del estado de los bordes. Entre sus inconvenientes está un alto porcentaje de conos negativos, del 14 al 30% (Ferenczy 1995), lo que significa que estos casos reabieron un exceso de tratamiento. En nuestro material, 21 conizaciones, que tenían una biopsia previa positiva para algún grado de displasia resultaron negativas. El mayor número de conizaciones negativas se encontraron en los diagnósticos de CIN I, lo cual es un motivo más, además de su alto porcentaje de resolución espontánea para subrayar el manejo expectante que debe existir en las displasias leves.

Discusión

Por otro lado, también existe un alto porcentaje de escisiones incompletas, que llegan al 44% (Murdoch y cols., 1992). En nuestro material, los márgenes de resección parecen afectados en 86 casos (12,8%) de CIN y en 39 casos de carcinoma "in situ" (23,1%), encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre carcinoma "in situ" con respecto a los CIN (Chi cuadrado $p < 0,01$). Estas cifras, son algo inferiores a las encontradas por Murdoch y cols., 1992 en las conizaciones. Sólo una pequeña parte de los casos con márgenes afectados deben ser reconizados o sometidos a cirugía mayor, que corresponde a las mujeres de mayor riesgo, más de 50 años. El resto debe someterse a un seguimiento clínico rutinario, ya que, aunque los bordes han estado afectados, posteriormente en las histerec-tomías que se han realizado no existe lesión residual, probablemente, porque el calor del asa de diatermia utilizada en la conización ha destruido la lesión residual (Murdoch y cols., 1992).

La histerectomía total con doble anexectomía o conservando los anejos no es una indicación prioritaria en este estadio, pero puede estar indicada en algunos casos de mujeres mayores, con difícil control u otras circunstancias poco frecuentes. En nuestro material en 24 neoplasias intraepiteliales se realizó histerectomía simple, 4 casos en CIN I por coexistir con hiperplasia y/o adenocarcinoma de endometrio, 20 casos de CIN II y CIN III por deseo expreso de la paciente, con deseos genésicos cumplidos, existir problemas de miomatosis o persistir la lesión cervical a pesar del tratamiento de conización previamente efectuada. En los carcinomas "in situ" se llevaron a cabo 36 histerectomías simples (30,5%).

No está indicada en este estadio la linfadenectomía. En casos inoperables, o carcinomas "in situ" multifocales y otros factores puede ser de elección la braquiterapia endocavitaria. Gribbsby y cols., 1991 en su casuística de mujeres tratadas por este método, no comunicaron ninguna recidiva.

4.7.2 Carcinoma infiltrante

En los casos de carcinoma infiltrante se considera estadio I aquel que rebasa la basal, pero

Estadio	CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR		
0	"Carcinoma in situ"		
I	Carcinoma limitado al cuello		
	IA	IA1 Carcinoma diagnosticado sólo por histología. Invasión del estroma < 3mm, extensión superficial < 7mm	
		IA2 Invasión del estroma hasta 5mm, extensión superficial <7mm	
	IB	Lesiones clínicas o preclínicas limitadas al cuello con extensión superior al estadio IA2	
		IB1	Lesión clínica < 4 cm
IB2		Lesión clínica > 4 cm	
II	Carcinoma con extensión extracervical, sin afectar a la pared pélvica ni al tercio inferior de vagina		
	IIA	Afectación de 2/3 superiores de vagina sin llegar a parametrios	
		IIA1	Afectación 2/3 superiores de vagina, tumor < 4cm
		IIA2	Afectación 2/3 superiores de vagina, tumor > 4cm
	IIB	Con afectación de parametrios, sin llegar a pared pélvica	
III	Extensión hasta la pared pélvica y/o 1/3 inferior de vagina o causante de hidronefrosis o anulación función renal		
	IIIA	Extensión a 1/3 inferior de vagina sin afectar a pared pélvica	
	IIIB	Extensión a pared pélvica y /o hidronefrosis o anulación función renal	
IV	Afectación de órganos pélvicos o metástasis a distancia		
	IVA	Extensión a órganos adyacentes, vejiga o recto	
	IVB	Metástasis a distancias	

Tabla XXXII: Estadificación del cancer de cuello según la FIGO (2009)

Discusión

se limita al cuello. En nuestra muestra, se encontraban en este estadio 30 pacientes.

En él las corrientes terapéuticas son las siguientes:

Estadio IA1 (Tabla XXXII): la profundidad de la invasión alcanza 3 mm y superficialmente se extiende a 7 mm. Muchos autores consideran básicamente como suficiente la conización, principalmente en aquellas mujeres que desean tener hijos. En mujeres mayores, con deseo reproductivo cumplido, la opción de histerectomía total con o sin ovarios es factible. Los autores no consideran preciso la práctica de linfadenectomía regional porque la afectación ganglionar es muy baja. 10 pacientes se hallaron en nuestra muestra con estadio IA1, realizándose como tratamiento sólo histerectomía.

Estadio IA2 (Tabla XXXII): la profundidad de la invasión alcanza 5 mm y superficialmente se extiende a 7 mm. Puede bastar la conización en mujeres con deseos reproductivos, si los márgenes están libres. Otros autores emplean la histerectomía radical, con o sin anejos. Puede estar indicada la linfadenectomía regional (técnica de Te Linde) ya que el riesgo de afectación ganglionar alcanza el 10% (Acién Álvarez y cols., 2007) o braquiterapia postoperatoria, si hay afectación de los márgenes en la pieza de histerectomía. Grigsby y cols., 1991 en sus casos tratados con braquiterapia exclusiva, ninguno de ellos fracasó local o regionalmente y la supervivencia a los 5 años fue del 100%. 6 señoras fueron diagnosticadas de este estadio.

En el estadio IB (Tabla XXXII), cuando el carcinoma está limitado al cuello, las opciones de tratamiento son fundamentalmente quirúrgicas.

En el estadio IB1, que llega hasta una profundidad de 5 mm y superficial 4 cm. La indicación más generalizada es la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica (Fig. 308) o Werheim-Meigs. En los casos en que los ganglios están afectados se suele complementar con radioterapia externa y quimioterapia. En nuestra muestra se halló un grupo numeroso de 16 pacientes con estadio IB1 que fueron tratadas mediante Werheim

Estadio IB2 (Tabla XXXII) que llega hasta una profundidad de 5 mm, y lesión superficialmente mayor de 4 cm. La opción más acertada es la histerectomía radical ampliada (tipo

Werheim-Meigs) con linfadenectomía pélvica. Si los márgenes quirúrgicos están afectados o los ganglios regionales invadidos se acepta la complementación con braquiterapia y radioterapia externa y quimioterapia con cisplatino (Acién Álvarez y cols., 2007). En los estadios IB2 tipo bulky o barrel, que tiene un peor pronóstico está indicado la radioterapia preoperatoria más la cirugía. Los trabajos que comparan cirugía radical versus radioterapia en este estadio IB2, incluso en el IIB no encontraron diferencias significativas respecto a la supervivencia (Fletcher 1971, Masterson 1967) y, las diferencias encontradas por otros autores como Newton 1975, Roddick 1971 guardan más relación con criterios de selección y factores estadísticos que con diferencias reales.

Algunos centros han empleado la combinación de radioterapia preoperatoria e histerectomía radical en estadio IB bulky e incluso IIA (Rampone y cols., 1973).

Se realizó Werheim en 4 pacientes de nuestro estudio por estar en estadio IB2 (4 casos). Se encontraron 2 casos de carcinoma tipo bulky, uno en estadio IIB y el otro IIIB, que fueron tratados con quimio y radioterapia (Fig. 308, 309).

En los últimos tiempos se va introduciendo una técnica más racional de linfadenectomía, que es la detección del ganglio centinela, como ya se ha conseguido generalizar en la mama. La pretensión de la técnica es detectar los ganglios que primeramente van a ser afectados por los carcinomas de cuello iniciales (Martínez Palomares 2004) y se considera altamente prometedora.

El concepto de ganglio centinela fue introducido por primera vez por Cabanas en 1977, con la intención de detectar el o los ganglios que primero reciben el drenaje linfático del cuello, que serían los primeros en afectarse por las células tumorales. Si este ganglio estuviera libre, no sería necesario completar la linfadenectomía pélvica. La mayoría de los autores son partidarios de aplicar esta técnica en los estadios iniciales, IA2, IB1, IIA inferiores a 4 cm. La técnica empieza por realizar un mapa linfático preoperatorio, una linfogammagrafía realizada con gammacámara a los 10 minutos y a las 2-3 horas de la inyección de tecnecio-99 el día anterior a la intervención quirúrgica. Esta imagen servirá para la localización intraope-

Discusión

ratoria del ganglio centinela. El día de la intervención se inyecta con la paciente en quirófano, de 2-4 ml de azul de isosulfán en los cuatro puntos cardinales peritumorales, a una profundidad de 0,5 a 1 cm. El colorante tiene un linfotrofismo especial debido a la solución acuosa y es absorbido rápidamente por el tejido linfático. Para la identificación del ganglio se utiliza una sonda polar para detectar rayos gamma. El abordaje se hace por laparoscopia o laparotomía. El ganglio centinela es el que muestra un recuento 10 mayor que el nivel inicial de radiación y el que se tiñe intensamente de azul. En los trabajos iniciales para validación de la técnica, Díaz-Feijo y cols., 2007 el valor predictivo negativo fue del 100%.

Esta técnica del ganglio centinela no ha sido desarrollada aún por nosotros, así que en ningún caso de las linfadenectomías realizadas fueron llevadas a cabo por esta técnica.

En los casos que están en el estadio II (Tabla XXXII), o sea, extensión extracervical sin llegar a la pared pélvica, la mayoría de las escuelas tienden a no tratar quirúrgicamente estos casos (Fig. 310). Sin embargo, la opción quirúrgica también es revalidada por otros autores como Díaz-Feijoo y cols., 2007 que pertenecen a escuelas con tradición eminentemente quirúrgica. Ellos proponen en este estadio IIA y también en el IB cirugía radical más radioterapia postoperatoria y la diferencia en la supervivencia a 5 años entre las que tenían afectación ganglionar y las que no, no fue significativa. Estos hechos se explican por el efecto beneficioso de la radioterapia (Álvarez y cols., 1989).

Por tanto, en el estadio IIA, muchos autores siguen recomendando la histerectomía radical tipo Werheim-Meigs con linfadenectomía pélvica y cuando los márgenes quirúrgicos o ganglios locoregionales están afectados complementar con radioterapia externa, braquiterapia o quimioterapia con cisplatino. Algunos autores han empleado radioterapia preoperatorio o braquiterapia endocavitaria seguido de histerectomía. 7 casos se hallaron en estadio IIA, tratados mediante cirugía, con histerectomía ampliada o Werheim-Meigs.

Estadio IIB: extensión fuera del cérvix afectando parametrios, sin llegar a la pared pélvica. Es de elección la radioterapia externa y la braquiterapia endocavitaria, más la quimioterapia concomitante con cisplatino. Sin embargo, algunas pacientes seleccionadas podrían ser sus-

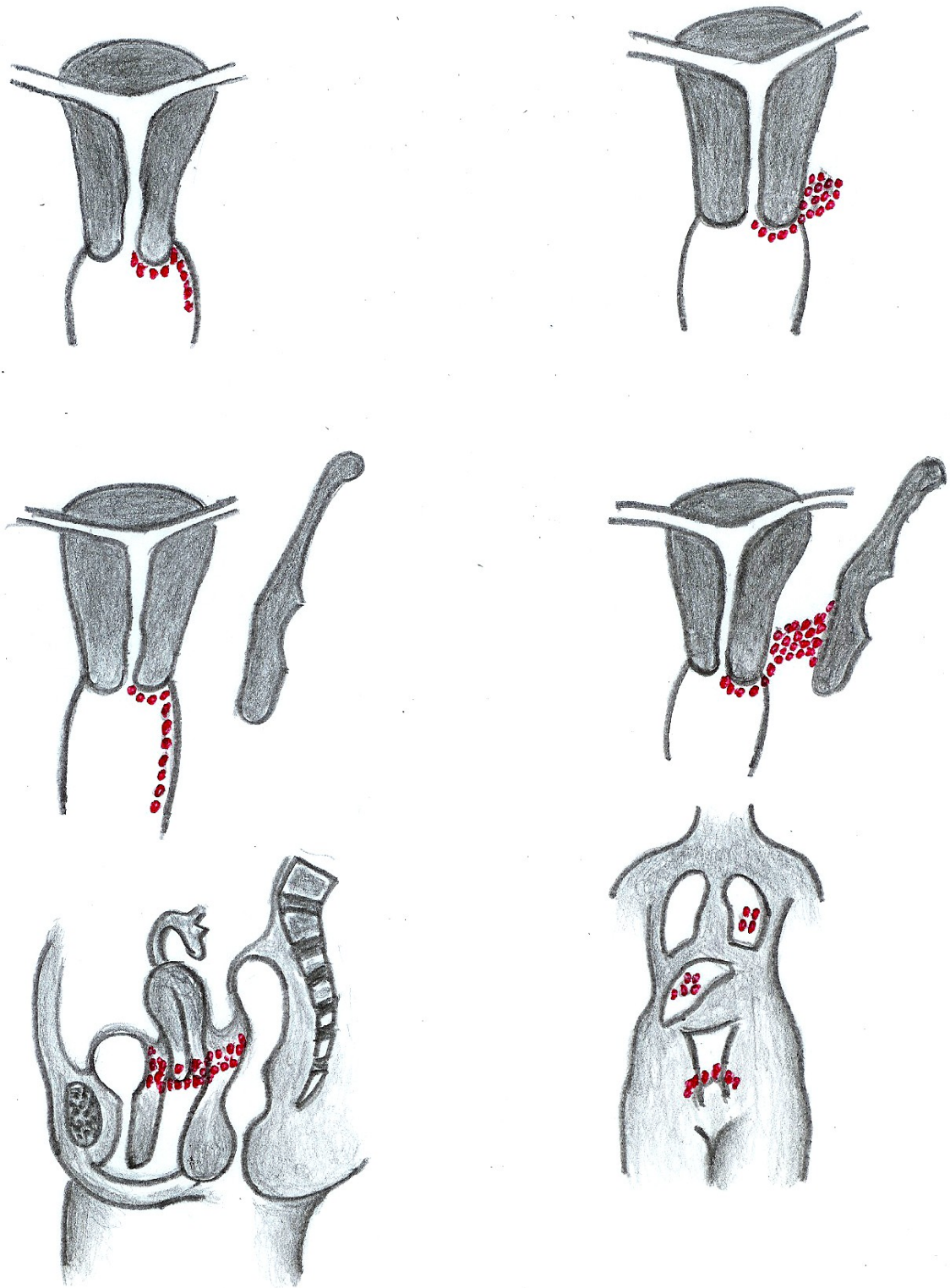


Fig. 310. Carcinoma epidermoide de cérvix uterino. Extensión extracervical.

Discusión

ceptibles de cirugía radical con la linfadenectomía, seguida de la radioterapia postoperatoria (Acién-Álvarez 2007). Si se dispone de ganglios paraaórticos y están afectados se beneficiaría de radiación de estas cadenas. Pero no está indicado realizar radioterapia paraaórtica por sistemática si no se dispone de la evidencia de ganglios afectados porque los efectos secundarios, principalmente intestinales superarían a los beneficios. 22 casos de estadio IIB se encontraron en nuestra serie, que fueron tratados mediante radio-quimioterapia

Estadio III: extensión hasta la pared pélvica o tercio inferior de vagina se distingue el estadio III A, que es el que afecta al tercio inferior de vagina sin alcanzar la pared pélvica. El tratamiento utilizado para este estadio es la radioterapia, combinando radiación externa con braquiterapia y quimioterapia concomitante con cisplatino o cisplatino más 5 fluorouracilo. No se encontró ninguna paciente en este estadio en nuestra muestra.

En el estadio IIIB, que se extiende hasta la pared pélvica el tratamiento más empleado, es como en el caso anterior, radioterapia combinada con radiación externa y braquiterapia y quimioterapia concomitante. 11 pacientes de nuestra serie fueron diagnosticadas de estadio IIIB.

Estadio IV: afectación a órganos pélvicos o metástasis. En el estadio IVA que afecta a órganos adyacentes (vejiga y recto), el tratamiento establecido es radioterapia combinando radiación externa con braquiterapia y quimioterapia. Una alternativa quirúrgica es la exenteración pélvica en pacientes muy seleccionadas. En el estadio IVB, con fines paliativos se administra radiación sobre la enfermedad central y sobre las metástasis en órganos distantes y quimioterapia con citostáticos combinados. De nuestra muestra 4 pacientes se encontraban en esta situación y fueron tratadas con quimio-radioterapia.

4.7.3 Condilomas

La progresión de los condilomas a carcinoma invasor es muy poco probable, pero suelen causar gran stress psicológico, ya que ocasionan vergüenza y son percibidas como algo antiestético, por lo que es necesario tratarlos. A pesar de su benignidad, los condilomas a me-

nudo son resistentes al tratamiento, lo que lleva a recurrencias de hasta un 30% (Landa 2005). Existen diferentes opciones de tratamientos, como son los agentes antiproliferantes (podofilina, podofilotoxina, 5-fluorouracilo, cidofovir) que evitan la replicación viral con una alta tasa de curación, alrededor del 80% en 4 semanas, aunque con problemas de recurrencias (Lacey y cols., 2003); las terapias destructivas/excisión (crioterapia, láser, exéresis con bisturí, láser) que provocan necrosis dérmica por trombosis vascular, útil en lesiones persistentes y que se solucionan en una única sesión; e inmunomoduladores (imiquimod, interferon) y vacunas terapéuticas que estimula la inmunidad (Lacey 2005), con una tasa de curación alrededor del 77% en mujeres en 4-12 semanas (Lacey 2005, Edward y cols., 1998).

En nuestra serie, se trataron los condilomas asociados a alguna lesión cervical, pues el resto no fue origen de estudio. De ellos, el tratamiento realizado fue de excisión con láser o bien con bisturí, dependiendo de si se trataba de uno único o de múltiples.

4.7.4 Radio y quimioterapia adyuvante.

De forma generalizada, el uso de radioterapia adyuvante se asocia a un aumento de la supervivencia en pacientes con tumores cervicales en estadios IIA-IIIIB de la FIGO (Grigiene y cols., 2007) y tumores de células pequeñas (Cohen y cols., 2010), comparado con pacientes que no la recibieron. Así, la supervivencia de carcinomas cervicales de células pequeñas puede oscilar desde un 17,8% si reciben radioterapia adyuvante hasta un 6,0% si no la reciben (Cohen y cols., 2010). Como muestra Feng y cols., 2005, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años mejora de un 45,5% al 89,1% cuando reciben radioterapia postoperatoria. Además influye en la supervivencia total ($p= 0,045$) (Grigiene y cols., 2007) y tiene un efecto protector frente a las recurrencias (Fregnani y cols., 2009).

En nuestro material, el 61,7% (50 casos) de las pacientes con carcinomas infiltrantes recibieron radioterapia. De ellas, 17 casos fueron complementarios a la cirugía, 15 postquirúrgicas (en 4 casos sólo recibieron radioterapia y en 11 radio/braquiterapia unida a quimioterapia adyuvante), 2 prequirúrgicos. De los casos radiados en 33 casos de ellos, no se realizó

Discusión

cirugía. De estos últimos, 24 como tratamiento asociado a quimioterapia y en 9 como tratamiento único.

La afectación ganglionar paraaórtica ocurre en el 23% de las pacientes con cáncer de cuello localmente avanzado. Cuando no hay metástasis a distancia estas pacientes son candidatas a irradiación de campo extendido para alcanzar las cadenas aórticas. Pero este tratamiento no está exento de complicaciones, principalmente intestinales (Morice cols., 1999), por lo que adquiere primordial interés conocer estado de afectación de estos ganglios para que en los casos concretos no apliquemos un sobretratamiento o por el contrario sean infratratados. En casos que no son candidatos a la cirugía tipo Werheim se ha pretendido conocer esta afectación ganglionar por diversas técnicas como el TAC, RM, la linfografía, PET, etc, pero la mejor forma de conocer esta extensión es la estadificación quirúrgica. Hoy este estadiaje puede abordarse por vía laparoscópica con evidentes ventajas en cuanto a complicaciones y estancia hospitalaria. Se extirpan los ganglios paraaórticos izquierdos desde la iliaca común hasta la arteria renal izquierda dejando el peritoneo abierto para prevenir el linfocele, frecuentemente resultante. En nuestra serie se realizaron en tumores de cuello, localmente avanzados, linfadenectomías aisladas por laparoscopia en 4 casos para conocer la afectación ganglionar paraaórtica.

En nuestros casos la quimioterapia fue dada en 35 mujeres, en 11 casos conjuntamente con radioterapia y tras la cirugía, y el resto en casos avanzados. La quimioterapia adyuvante ha adquirido gran importancia en los últimos años, porque en el 35-90% de los casos la radioterapia pélvica aislada no consigue frenar la progresión de los cánceres cervicales tipo Bulky y otras formas avanzadas (Díaz-Feijjó y cols., 2007). Aunque se viene utilizando empíricamente tratamiento combinado quimioterápico y radioterápico desde hace más de 20 años, no fue hasta 1999 cuando se tuvo evidencia documentada de que esta asociación terapéutica tenía sobre la radioterapia sola (Morris y cols., 1999, Peters y cols., 1999). Por tanto, la asociación de la quimioterapia (cisplatino) con radioterapia ha demostrado en varios ensayos clínicos aleatorios la mejoría de la supervivencia en un 30-50% de pacientes con cáncer cervical en estadíos IB2 a IVA de la FIGO (Whitney y cols., 1999, Morris y cols., 1999, Rose y cols., 1999, Keys y cols., 1999, Green y cols., 2001). Un meta-análisis de Gre-

en cols., 2001, corroboró que la quimioterapia adyuvante mejoraba en un 12% la supervivencia a los 5 años. En nuestra serie, 2 tumores tipo Bulky fueron descritos, uno en estadio IIB y otro IIIB y fueron tratados ambos con radioterapia asociada a braquiterapia y quimioterapia.

Sin embargo, la curación tras la quimioterapia como único tratamiento es rara. La introducción del cisplatino, como quimioterapia más efectiva revela una mejor respuesta en las pacientes (en un 25% de las mismas, frente al 17% de otras sustancias como el paclitaxel). No obstante, las cifras siguen siendo bajas. Además, hay mayor toxicidad si se usan regímenes de poliquimioterapia (Moore y cols., 2004, Verschraegen y cols., 2001, Long y cols., 2005).

La única combinación que hasta ahora ha mostrado un aumento significativo de la supervivencia es el topotecan unido al cisplatino en pacientes con estadio IVB de cáncer de cérvix o recurrencia, siempre que no hayan sido tratadas antes con algunos de estos citostáticos. Se logra pasar de 6,5 meses en tratamiento con monoterapia de cisplatino a 9,4 meses de supervivencia cuando se realiza el tratamiento combinado (Paton y cols., 2010).

Cuando se plantean segundos ciclos de citostáticos en carcinomas que progresan o recidivan, se suelen utilizar nuevas moléculas asociadas.

En los últimos años, adquiere importancia otra forma de dar la quimioterapia, llamada quimioterapia neoadyuvante, que se prescribe con anterioridad a la cirugía (Sardi y cols., 1997, Park y cols., 2004) en estadio IB, obteniéndose un mayor porcentaje de márgenes negativos, aunque no hubo diferencias notables en la supervivencia global. Sin embargo, en estadios IB2, con tumores grandes, se obtuvo una mejor supervivencia a los 5 años, 70 frente al 61% (Sardi y cols., 1997). Sin embargo, dos meta-análisis de ensayos clínicos no encontraron un mejoría en la supervivencia (Tierney cols., 1999, Cochrane 2006). Todo esto cuestiona los tratamientos con quimioterapia neoadyuvante.

Discusión

En nuestra serie esta forma de quimioterapia neoadyuvante no se realizó en ningún caso en el período estudiado.

4.8 COMPORTAMIENTO TUMORAL.

4.8.1 Recurrencia o enfermedad residual. Seguimiento

La enfermedad residual se define como la lesión que se pone de manifiesto en el curso de los primeros 12 meses tras el tratamiento, y la enfermedad recidivante cuando se presenta tras el primer año de seguimiento (Carreras y cols., 2007). Pese a todos los métodos diagnósticos y tratamientos que existen, es importante tener en cuenta que no hay ningún procedimiento que sea totalmente satisfactorio a la hora de prevenir recurrencias y que es necesario el seguimiento de los casos para poner de manifiesto o descartar de forma precoz la recurrencia o la existencia de enfermedad residual. Las recidivas globales en los CIN se han descrito que ocurren entre un 5- 15% (Mitchell y cols., 1998, Lindeque 2005) y la mediana de tiempo de las recurrencias es aproximadamente de 9-10 meses, con un rango de 3-23 meses (Carter y cols., 2006, Alonso y cols., 2006). En la serie de Coronado y cols., 2010 de 376 casos la recidiva fue del 17% después de un seguimiento de poco tiempo (mediana de seguimiento 21,7 meses) y la tasa acumulada a los 5 años fue del 47%. La recurrencia del CIN apareció principalmente en los primeros 3 años después del tratamiento, 91,18% y su tasa acumulada fue del 9% en el primer año, del 15% en el segundo año, del 30% al tercer año y del 47% al cuarto y quinto año. Para Van Hamont y cols., 2006 revisaron 1696 pacientes con CIN II-III tratadas con asa, con una mediana de seguimiento de 6 años y medio. De los casos que presentaron persistencia o recidiva, la mitad se produjo dentro de los primeros 4 meses y el 80% dentro de los 24 meses. El 9,5% recidivaron entre los 3 y 5 años después del tratamiento. El restante 10,2% de las recidivas apareció después de los 5 años de seguimiento con una variación de 62 a 159 meses.

Con respecto al CIN y carcinoma "in situ" hay que tener en cuenta la existencia de un riesgo de desarrollar un cáncer invasivo cinco veces mayor que el de la población general, al cabo de 10 a 20 años (Soutter y cols., 2005, Kalliala y cols., 2005), por lo que para evitar la

progresión es necesario el seguimiento. Han sido muchos los parámetros que se han intentado relacionar con la recurrencia de la enfermedad. Así, muchos relacionan la recidiva con la edad (Flannelly y cols., 2001, Verguts y cols., 2006) y así mismo lo relacionan Tan y cols., 2009. Para los CIN, en especial para los CIN III Livasy y cols., 1999, Sung y cols., 2009 o Wang y cols., 2008, relacionaron la afectación de los márgenes y de las glándulas en la conización con la recurrencia. En el mismo sentido va el trabajo de Brockmeyer y cols., 2005, encontrando 58,9% de recidivas en bordes afectados frente a 25% con bordes libres. Torné y cols., 2000, relacionan la recidiva con la extensión de la lesión y Narducci y cols., 2000, con afectación endocervical. Sin embargo, Murdoch y cols., 1992, no encontraron mayor recurrencia y enfermedad residual en histerectomías de pacientes con márgenes de resección afectados en la conización, considerando que la reacción inflamatoria del tejido o el efecto térmico del tratamiento pudieran ser las causas. Otros autores evidenciaron que la persistencia de HPV de alto riesgo en mujeres que han sido tratadas de CIN debe considerarse factor de recurrencia y su detección, junto con la citología y colposcopia, pueden facilitar su diagnóstico (Brismar y cols., 2009, Bais y cols., 2009). Para Coronado y cols., las recurrencias ocurrieron en un 27,8% con ADN de HPV de alto riesgo frente a 2,1% en HPV de bajo riesgo o negativas. También se encontró mayor riesgo en grados altos de CIN frente a los grados bajos y la multicentricidad frente a la localización única (Massad y cols., 2007, Gardeil y cols., 1997). La relación entre recidiva e inmunidad ha sido aludida por diferentes autores (Massad y cols., 2007, Skinner y cols., 2004), encontrándose una mayor frecuencia de recidivas entre las mujeres inmunodeprimidas por padecer HIV o estar trasplantadas con tratamiento inmunosupresor. Se ha constatado un 75,8% de recidivas en inmunodeprimidas frente a un 10,7% en inmunocompetentes (Coronado y cols., 2010). Éste ha sido el más destacado factor relacionado con la recidiva del CIN aumentando el riesgo 14,6 veces.

El tipo de tratamiento ablativo o excisional no influyó en la recidiva, aunque se encontró alguna diferencia entre la conización con láser de CO₂, que fue la que reportó mayor índice de recurrencias, 20% frente a la conización con asa diatérmica, 16% y la vaporización láser con CO₂ (Coronado y cols., 2010). Nosotros no pudimos confirmar este último aspecto, ya que sólo utilizamos la conización con asa y en pocos casos no significativos la conización

Discusión

con bisturí frío.

La histología de la recidiva fue igual que la inicial en el 53,5%, de grado inferior en el 36,2% y de grado superior en el 10,3% (Coronado y cols., 2010).

Nosotros encontramos recurrencia en 8 casos de CIN I en los que existía bordes afectos (1 caso) y glándulas afectas (1 caso), en 4 casos de CIN II, en 10 casos de CIN III, con afectación de bordes en 6 casos y de glándulas en 4 casos y en 1 caso de carcinoma "in situ".

En carcinomas infiltrantes, Moore y cols., 1995 relacionaron la recurrencia con la edad y gravedad de la lesión, Fregnani y cols., 2009 con la edad postmenopáusica, la profundidad de la invasión o la ausencia de reacción inflamatoria. Sin embargo, Munagala y cols., 2010,

FACTOR	AUTORES
Edad	- Tan y cols., 2009 - Verguys y cols., 2006
Postmenopausia	- Fregnani y cols, 2009
Inmunosupresión	- Massad y cols., 2007 - Coronado y cols., 2010
ADN-HPV alto riesgo	- Brismar y cols, 2009 - Bais y cols., 2009 - Alonso y cols., 2006 - Torné y cols., 2000
Alto grado de CIN	- Skinner y cols., 2004 - Ostor 1993
Extensión de las lesiones	- Torné y cols., 2000 - Gardeil y cols,, 1997 - Alonso y cols., 2006
Multicentricidad	- Spitzzen 1984??
Afectación de bordes	- Tan y cols., 2009 - Coronado y cols., 2010 - Livasy y cols., 1999 - Sung y cols, 2009 - Brockmeyer y cols., 2005
Invasión de glándulas	- Wang y cols., 2008 - Narducci y cols., 2000

Tabla XXXIII: Algunos factores considerados en la recidiva del CIN

mediante un estudio multivarianza, encontraron que la afectación de los parametros era el único factor de recurrencia de la enfermedad (Tabla XXXIII).

4.8.2 Regresión

El cáncer de cérvix está relacionado causa- efecto con la infección por el virus del HPV y hoy, existe una sólida evidencia de ello. Por esta vinculación con el virus existe una inevitable interacción entre el virus y el sistema inmunitario de la paciente, y por tanto, es posible que el virus sea detenido en su capacidad invasiva hacia el epitelio cervical en la unión escamo-columnar, que es donde se iniciaría la enfermedad y se extendería del modo conocido.

Algunas investigaciones han mostrado que en la población joven, lesiones que habitualmente son subsidiarias de tratamiento quirúrgico, como es el CINII, pueden ser controladas y tratadas de forma menos agresiva pues suelen regresar (84%) con el tiempo en una media de 26 meses, 11% son persistentes y sólo 5% progresarán.

4.8.3 Importancia de la prevención en el carcinoma cervical

Tratándose el cáncer de cérvix de una neoplasia de alta incidencia y que reporta una mortalidad importante, se comprende el interés en las acciones preventivas.

Todos los estudios, incluyendo el nuestro, demuestran la importancia de las siguientes acciones preventivas en el desarrollo y progresión del carcinoma de cérvix uterino: 1) detección selectiva citológica, de gran interés dado la larga evolución de la lesión no invasiva y fácil exfoliación de células anormales. Es importante la buena toma de las muestras con raspado de la zona de transformación y la extensión en el porta. Los falsos negativos oscilan entre 10-20%. Además, la muestra debe seguir la técnica de la triple toma cervicovaginal, siendo posible la remisión de portas extras que multipliquen las posibilidades de diagnóstico en una zona sospechosa. Se puede agregar la detección del ADN del HPV. 2) Colposcopia en resultados citológicos anormales (aplicación del ácido acético) y biopsia

Discusión

(seguimiento en los de bajo grado y eliminación en los de alto grado). 3) Vacuna profiláctica para HPV 6, 11, 16 y 18 aunque continuando con los programas de detección selectiva.

4.8.4 Supervivencia

En los últimos años, numerosos estudios presentan una disminución de la incidencia de cáncer de cérvix en los países desarrollados, mientras que en los que están en vías de desarrollo sigue aumentando (Jemal y cols., 2010). Otros autores muestran no sólo una reducción del número de neoplasias de cérvix sino también de su mortalidad (Alves y cols., 2010, Klint y cols., 2010)

Las tasas de mortalidad son inferiores a la incidencia y varían de una región a otra, con un pronóstico bastante bueno en las regiones de bajo riesgo, 73% a los 5 años en los registros estadounidenses (Ries y cols., 2005) y 63% en Europa (Sant y cols., 2003) y del 30,5% en países en vías de desarrollo, como Zimbabwe, con estadios avanzados (Gondos y cols., 2004).

La supervivencia, como ya hemos visto, depende de muchos factores, algunos de ellos controvertidos, entre los que se encuentran la afectación ganglionar, el estadio clínico, el tamaño tumoral, la afectación parametrial y la invasión del espacio linfovascular. Cuando existe afectación ganglionar, la supervivencia es más baja. Así Horn y cols, 2008, mostraron supervivencia más baja en aquellas mujeres con metástasis linfáticas de extensión extranodal comparadas con las que no tenían afectación fuera de la cápsula (59,7% vs 67,2%). Burghardt, 1993, relaciona la supervivencia a los 5 años con el número de ganglios afectados. Cuando no hay adenopatías positivas la supervivencia es del 89%, si hay una adenopatía baja a un 70%, cuando hay de dos a tres al 62% y cuando hay más de 4 al 37%. También relaciona la supervivencia con el tamaño de las metástasis tumorales, de tal manera que cuando el tamaño de las adenopatías es mayor de 2cms la supervivencia se reduce al 39%. Además, para Burghardt, 1993, el número de grupos ganglionares afectados y su localización influye en la supervivencia, de tal modo que cuando los afectados son aórticos, la tasa de supervivencia está entre el 20-40%.

Pocos autores han analizado la supervivencia en relación al tumoral (Burghardt y cols., 1992; Toubol y cols., 2010). Se suele correlacionar de forma directa con la tasa de afectación ganglionar y a medida que crece el tamaño tumoral, disminuye la supervivencia. En tumores menores de 3 cms de diámetro, la supervivencia libre de tumor a los 5 años fue del 85% vs 68% cuando excede de este tamaño (Delgado y cols, 1990).

La tasa de supervivencia a los 5 años, dependiendo del estadio tumoral, puede oscilar desde el 80-96% en el estadio I hasta el 15-20% en el estadio IV (Burghardt, 1993). En estadios I-III de la FIGO tratadas con radioterapia la supervivencia media a los 5 años libre de enfermedad fue de 65,2% y la supervivencia total a los 5 años 81,4% (Munagala y cols., 2010), mientras que en pacientes tratadas con cirugía acompañada de radioterapia fue del 89,1% en estadio IB1, 90,7% para IB2, 78,4% para IIA (Zhang y cols., 2010)

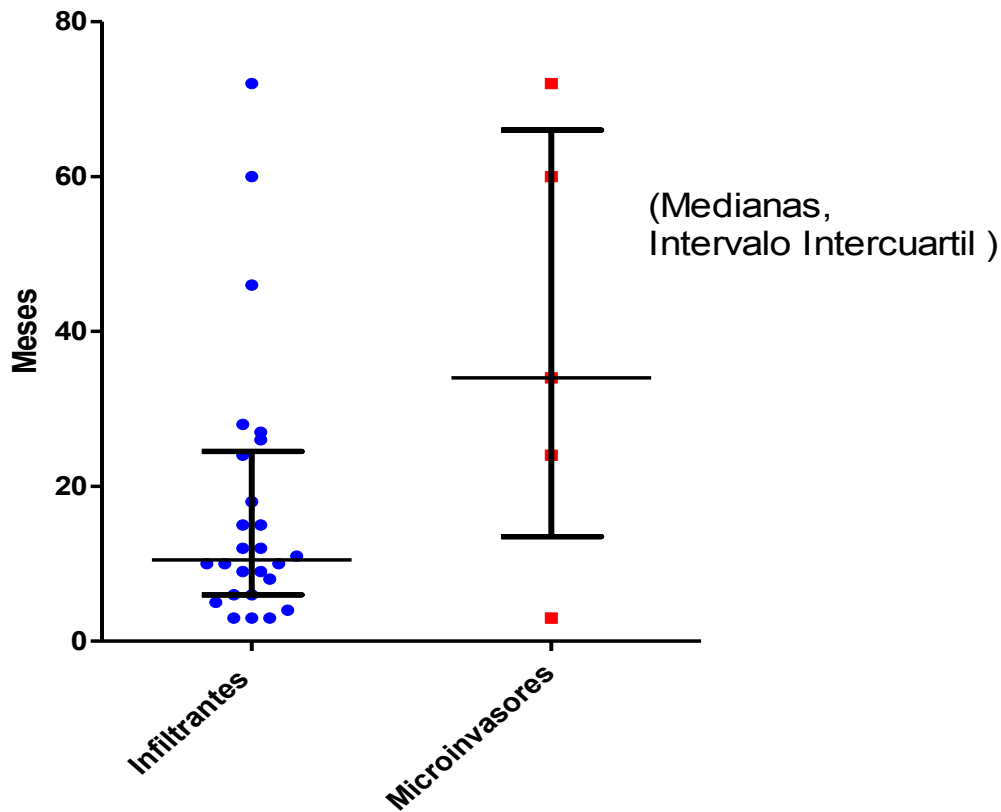
Cuando la profundidad de la invasión era < 5mm, pacientes con estadio IB1, era muy improbable que existiera afectación de parametrios y la supervivencia llegaba hasta el 97,5% contrarrestada con un 87,5% cuando la invasión era de más de 5 mm (Kim y cols., 2010).

Estadio IIB. La supervivencia a 5 años de pacientes tratadas con radioterapia exclusiva en este estadio oscila entre 60-65% (Coia y cols., 1990). Para Ación y cols., 2003 la supervivencia a 5 años fue similar, 60-70% en los casos tratados con cirugía y radioterapia adyuvante que en los casos tratados con radioterapia sola. Sin embargo, cuando no se encontró afectación ganglionar, la supervivencia a los 5 años fue superior al 80%. La supervivencia a los 5 años de mujeres tratadas exclusivamente con radioterapia oscila entre el 25-48% (Montana 1986), en cambio se eleva al 60-65% en el estadio IIB (Coia y cols., 1990), que es similar a los casos de Ación-Álvarez tratados por cirugía y radioterapia (Ación-Álvarez y cols., 2007).

En nuestra serie, de los 81 casos de carcinomas infiltrantes hay 51 mujeres vivas. Si se considera los casos en los que al menos se les ha podido seguir durante un período de 4 años (44 casos), se observa que un 40,9% de ellos han fallecido (18 casos), por lo que existe una supervivencia superior a los 4 años en el 59,1% de los casos. De todos los fallecidos a

Discusión

lo largo del período estudiado, 4 corresponden a carcinomas microinvasores (18% de los carcinomas microinvasores) y 26 a carcinomas invasivos (44,1% de los carcinomas inva-



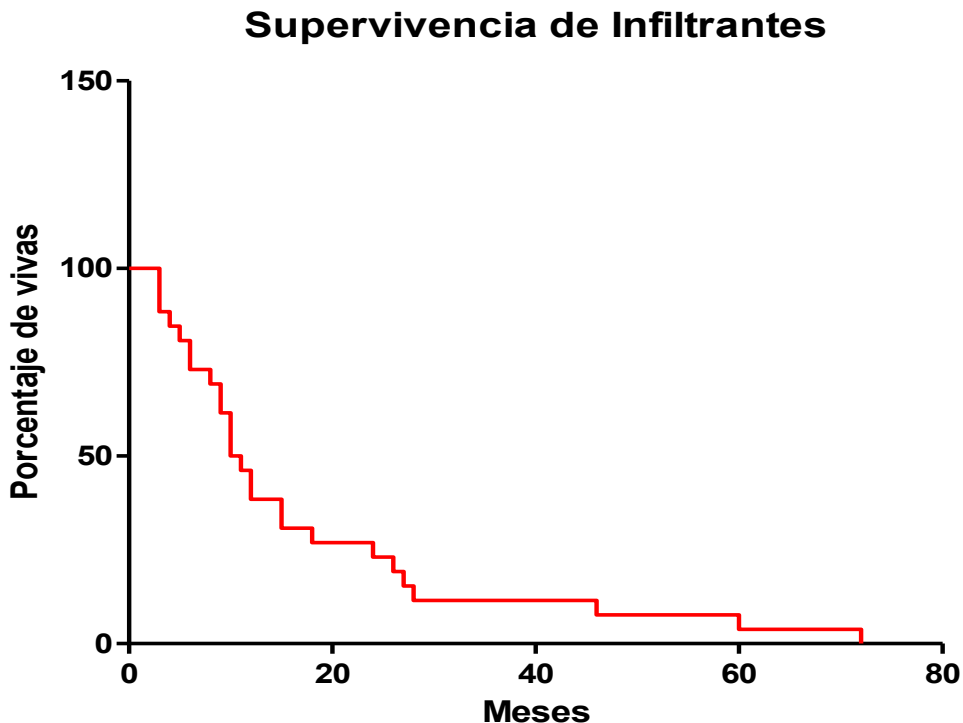
Gráfica 20. Representación del tiempo de supervivencia de fallecidas en carcinomas infiltrantes y microinvasores según las medianas y el intervalo intercuartil

sivos) con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Chi cuadrado, $p < 0,001$) (Gráficas 20 y 21).

Las lesiones del CIN aparecen con mayor frecuencia en la tercera década de la vida de las pacientes, y una de cada seis recidivará después de realizar el tratamiento acreditado. Las recidivas aumentan con el tiempo transcurrido aunque es más frecuente en los primeros 3 años. El grado de lesión histológica y el tipo de tratamiento aplicado no se encontraron como determinantes de la recurrencia. La presencia del virus HPV de alto riesgo y la afecta-

ción de los bordes de la biopsia son factores que incrementan la tendencia a la recidiva. La inmunosupresión por HIV u otras enfermedades, o bien, en mujeres trasplantadas se destacan como factores importantes para favorecer la recurrencia.

En resumen, las lesiones del CIN aparecen con mayor frecuencia en la tercera década de la vida de las pacientes, y una de cada seis recidivará después de realizar el tratamiento acreditado. Las recidivas aumentan con el tiempo transcurrido aunque es más frecuente en los primeros 3 años. El grado de lesión histológica y el tipo de tratamiento aplicado no se encontraron como determinantes de la recurrencia. La presencia del virus HPV de alto riesgo y la afectación de los bordes de la biopsia son factores que incrementan la tendencia a la re-



Gráfica 21. Representación según esquema de Kaplan-Meier del tiempo de supervivencia de los éxitos en los carcinomas infiltrantes

CONCLUSIONES

1a En 870 casos examinados de neoplasia de células escamosas, obtenidos a partir del servicio de Anatomía- Patológica del Hospital Universitario de Canarias, la distribución según gravedad de la lesión (considerando el diagnóstico más grave en las formas combinadas) ha sido de 35,3% para CIN I, 10% para CIN II, 45% para CIN III (incluido un 13,6% de carcinoma "in situ") y 9,3% para carcinoma infiltrante. Aunque las cifras se correlacionan con los hallazgos en la literatura, hay cierta distorsión, probablemente relacionada con el hecho de haberse agrupado el CIN II y III dentro de las lesiones de alto grado y al ser obtenida la muestra desde el servicio de Anatomía- Patológica.

2a La distribución según los años de recogida de la muestra pone de manifiesto una disminución sucesiva del número de casos de CIN I y de carcinoma invasivo de células escamosas. Lo primero puede estar en relación con la pauta conservadora en los casos del CIN I, con simple seguimiento y sin necesidad de remitir las pacientes a centro hospitalario. Lo segundo está de acuerdo con una disminución moderada del carcinoma de células escamosas en países desarrollados, incluyendo el nuestro.

3a Hay una correlación estadísticamente significativa entre la edad y la gravedad de la lesión, siendo la media para el conjunto de los CIN de 35 años, que asciende a 42,63 en el carcinoma "in situ" y a 52,40 en el carcinoma infiltrante. Las pacientes postmenopáusicas muestran menor incidencia de CIN y mayor de carcinoma "in situ", microinvasor e infiltrante que las premenopáusicas, incrementándose esta diferencia en el carcinoma infiltrante. Todos estos hechos están de acuerdo con lo reflejado en la literatura.

4a Entre los factores de riesgo, el HPV, en los casos en que se contó con detección del mismo, mostró diferencias significativas de su incidencia entre los CIN (HPV en un 75,7%), carcinoma "in situ" (HPV en un 83%) y carcinoma infiltrante (en la totalidad de los casos en que fue estudiado). Los subtipos más frecuentes son el 16 y 18 (45,7% de los casos para el 16, mientras que el 18 no fue tan frecuente debido a que nuestro

Marta I. Corresa Rancel

estudio no comprendió los adenocarcinomas), seguido por los subtipos 31 (10,6%) y 53 (9,9%).

Se demostró la presencia de CIN en el 9,09% de pacientes fumadoras, de carcinoma "in situ" en el 22,03% y de carcinoma infiltrante en el 34,5%, hechos que están de acuerdo con un riesgo incrementado a padecer carcinoma epidermoide de cérvix en mujeres fumadoras.

Hay inmunosupresión en un 7,5% de los casos, incluyendo enfermedades del colágeno (LES) y reumatológicas en general con tratamiento inmunosupresor (2,8%), HIV (2%), y trasplante renal (0,4%).

En un 24,2% de nuestros casos, las pacientes eran usuarias de anticoncepción hormonal. No obstante, nuestro estudio no permite concluir su significado a este respecto.

La multiparidad está presente en un 80,2% de los carcinomas infiltrantes, 64,4% de los carcinomas "in situ" y 12,2% de las restantes neoplasias intraepiteliales (este último dato presenta el sesgo de una edad más precoz de aparición de los CIN).

Hemos observado también mayor incidencia de diabetes e HTA en el carcinoma infiltrante, hecho de interés, dada la alta incidencia de diabetes en nuestras islas.

5a Cuando se hizo abstracción del grado de las lesiones intraepiteliales se demostró correlación en el 100% de los casos con resultados positivos entre el diagnóstico citológico e histológico. De las diagnosticadas como LSIL en citología, el 76% se mantuvo como CIN I en anatomía- patológica, mientras que en el 24% se elevó a CIN II- III. De las diagnosticadas como HSIL, un 87,5% de los casos se mantuvo como CIN de alto grado, mientras que un 12,5% pasaron a CIN I. Mayores diferencias se obtuvieron con los ASCUS, ya que se demostró lesión en un 55% de las biopsias, correspondiendo un 91,6% a CIN I y el resto a CIN de alto grado. Finalmente, de las pacientes sospechosas en citología de carcinoma, se demostró éste en un 100% de los estudios histológicos. La comparación con las cifras referidas en el libro blanco de

Conclusiones

anatomía- patológica para el 2009, en el conjunto de hospitales españoles, demuestra cifras de correlación positiva superiores en sentido favorable en nuestro estudio.

6a En la determinación del grado de la neoplasia intraepitelial de células escamosas (CIN), además de los hechos morfológicos observados mediante técnicas convencionales, ha sido de interés la expresión de Ki67 (mib 1) y PCNA para aquellos casos límites o dudosos, demostrándose inmunopositividad restringida a estratos basales y parabasales en el CIN I, extensión de la misma a estratos medios en el CIN II y a estratos superficiales en el CIN III.

7a Se ha puesto de manifiesto extensión a glándulas endocervicales en un 66% de los carcinomas "in situ", y en un 86,3% de los microinvasivos (en estos últimos hay sólo un 13,7% sin extensión glandular). Ello está de acuerdo con la necesidad de la realización de numerosos cortes histológicos cuando hay extensión glandular en CIN de alto grado/ carcinoma "in situ", con la finalidad de tener en cuenta este dato en el diagnóstico histopatológico y de descartar microinvasión.

8a La supervivencia a los 4 años de los carcinomas de células escamosas microinvasores es del 100% (descartando muertes por otras causas), mientras que la de los carcinomas infiltrantes es del 59,1%. Entre los parámetros en los que hemos puesto de manifiesto su influencia en una menor supervivencia de los carcinomas invasores (aunque sin poder establecer significación) están: el tamaño del tumor (considerándolo como menor o mayor de 2,5 cm), la desdiferenciación (teniendo en cuenta los bien y moderadamente diferenciados con respecto a los pobremente diferenciados), extensión hacia parametrios, índice proliferativo (expresión de Ki67 y PCNA) y metástasis ganglionares (en cuyo recuento también influye el número de ganglios afectados).

9a En los carcinomas microinvasores hemos puesto de manifiesto invasión vascular linfática en un 13,6% y en los invasores en un 16,9% de los casos, no habiéndose

obtenido correlación pronóstica significativa. No obstante, lo limitado de los casos no permite obtener datos concluyentes.

10^a Otros parámetros considerados en nuestro estudio ponen de manifiesto mejor comportamiento de las neoplasias cuanto mayor sea el número de células de Langerhans, mientras que la proporción de vasos, linfocitos, macrófagos y mastocitos no han demostrado resultados concluyentes a este respecto. En lo referente a la infiltración linfocitaria ésta está constituida por linfocitos B y T, demostrándose que los linfocitos B se disponen predominantemente en el corion, mientras que los T aparecen en mayor número infiltrando el componente epitelial neoplásico, hecho que también ocurre con las subpoblaciones de células T, CD4 y CD8.

11^a Los tipos más frecuentes en nuestra serie de carcinomas infiltrantes de células escamosas no han demostrado diferencias significativas de comportamiento y en los menos frecuentes, dado su escaso número, no se ha podido obtener resultados significativos. Después de detallado y comparativo estudio morfológico óptico y ultraestructural, se han puesto de manifiesto características de interés morfológico en muchos de los casos examinados, incluyendo desorganización de tonofilamentos, como substrato de la queratinización individual, contribución de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos a la desintegración de los desmosomas, ruptura parcial de las membranas celulares, formación de masas filamentosas y agrupación de las mismas con restos celulares y neutrófilos. Todo lo expuesto, aunque tiene valor descriptivo y en la histogénesis de la lesión neoplásica, no ha mostrado significado pronóstico.

12^a Tanto en las neoplasias intraepiteliales como en las infiltrantes, hay incremento de la microvascularización. En los carcinomas infiltrantes y mediante técnicas inmunohistoquímicas se ha puesto de manifiesto un peculiar mecanismo de participación de las células endoteliales y pericitarias en la extensión intersticial y revascularización de las neoplasias infiltrantes. Dicho mecanismo se fundamenta en la interrupción

Marta I. Corresa Rancel

focal del endotelio de vasos con "microtrombos tumorales" asociada a la entrada en contacto de las células neoplásicas con la matriz extracelular y extravascular, y al reagrupamiento de las células endoteliales persistentes con angiogénesis por invaginación o división (sin gemación o intususceptiva). Esto último origina nuevas estructuras vasculares que quedan intercaladas entre los nidos neoplásicos extendidos al intersticio. Así mismo, en el estroma tumoral, se ha demostrado la formación de un tipo especial de vasos, en los que las células endoteliales aparecen revestidas por células mioides o miopericitos (intermedias entre pericitos y células musculares lisas vasculares).

BIBLIOGRAFÍA

- Abdou LA, el-Gazayerly IM, el-Shazley LY, Zoheir MA, Kholeif AE, el-Sedfy AS. Immunohistochemical and ultrastructural study of Langerhans's **cells** in squamous cell carcinoma of the cervix. *J Obstet Gynaecol Res.* 1999 Feb;25(1):15-21.
- Abell MR. Invasive carcinoma of the uterine cervix. In: Norris HJ, Hertig AT, Abell MR, eds. *The uterus.* Baltimore: Williams & Wilkins 1973: 413- 456 (Abell MR, ed. Monographs in pathology, n 14).
- Abramsson A, Berlin O, Papayan H, Paulin D, Shani M, Betsholtz C. Analysis of mural cells recruitment to tumour vessels. *Circulation* 2002; 105 (1): 112- 117.
- Abrey LE, Rosenblum MK, Papadopoulos E, Childs BH, Finlay JL. High dose chemotherapy with malignant primary brain tumours. *J Neurooncol* 1999; 44 (2): 147- 153.
- Ación Álvarez P. Modificaciones gravídicas locales y generales. En: *Tratado de Obstetricia y Ginecología.* Alicante. Ed. Molloy 2007, pag 131.
- Ación P, Barbal A, Quereda FJ et al. Cirugía radical en el carcinoma cervical en estadio IIB o inferior. Estadificación clínica frente a quirúrgicopatológica. *Prog Obst Ginecol*, 2003; 46: 64- 74.
- Adam RA, Horowitz IR, Tekmal RR. Serum Levels of macrophage colony stimulating factor-1 in cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (1 Pt 1): 28- 32.
- Ahmed SM, AL-Doujaily H, Johnson MA, Kitchen V, Reid WM, Poulter LW. Immunity in the female genital tract and the impact of HIV infection. *Scan J Immunol* 2001; 54: 225- 238.
- Aiba S, Nakagawa S, Ozawa H et al. Upregulation of alpha 4 integrin on activated Langerhans cells: analysis of adhesion molecules on Langerhans cells relating to their migration from skin to draining lymph nodes. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 143-147.
- Alitalo K, Tammela T, Petrova TV. Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature* 2005; 438 (7070): 946- 953.
- Alitalo K, Carmeliet P. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. *Cancer Cell* 2002; 1 (3): 219- 227.
- Al Nafussi AI, Al Yusif R. Papillary squamotransitional cell carcinoma of the uterine cervix: and advanced stage disease despite superficial location: report of two cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 455-457.
- Al-Saleh W, Delvenne P, Arrese JE, Nikkels AF, Pierard GE, Boniver J. Inverse modulation of intraepithelial Langerhans' cells and stromal macrophage/ dendrocyte populations in human papillomavirus- associated squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Virchows Arch*, 1995; 427: 441-448.

Marta I. Correa Rancel

- Albert ML, Pearce SF, Francisco LM et al. Immature dendritic cells phagocytose apoptotic cells via alphavbeta5 and CD 36, and cross-present antigens to cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med* 1998; 188: 1359-1368.
- Albores- Saavedra J, Rodríguez- Martínez HA, Larraza- Hernández O. Carcinoid tumors of the cervix. *Pathol Annu* 1979; 14: 273-291.
- Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB, Henson DE, Lindberg G, Santiago H, Scully RE, Silva E, Sobin LH, Tavassoli FJ, Travis WD, Woodruff JM. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologist and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 34- 39.
- Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, García S, Campo E et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/ recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 631- 636.
- Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, García S, Campo E, Pahisa J, Ordi J. High-risk cervical epithelial neoplasia grade 1 treated by loop electrosurgical escisión procedure: follow-up and value of human papillomavirus testing. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 359-356.
- Álvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*, 1989; 35: 130- 135.
- Alves CM, Bastos RR, Guerra MR. Mortality due to cancer of the uterine cervix in the state of Minas Gerais, Brazil, 1980- 2005: period and cohort análisis. *Cad Saude Publica* 2010; 26 (7): 1446-1456.
- Anagnostopoulos A, Dimopoulos MA, Aleman A, Weber D, Alexanian R, Champlin R, Giralt S. High-dose chemotherapy followed by stem cell transplantation in patients with resistant. Waldenstrom´s macroglobulinemia. *Bone Marrow Transplantn* 2001; 27 (10): 1027- 1029.
- Andersen ES, Christiansen OB, Jersild C, Larsen G. Lymphocyte subpopulations in patients with cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 125– 127.
- Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, et al. Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955- 1985. *BMJ*, 1988; 296: 975- 978.
- Anttilla A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakana M, Arbyn M, Weiderpass E. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 2004; 91: 935-941.
- Aral SO, Holmes KK. Social and behavioral determinants of epidemiology of STDs: industrialized and developing countries. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al., editors. Sexually

Bibliografía

- transmitted diseases. New York, 1999: McGraw-Hill, 39- 79.
- Arechaga J, Díaz-Flores L, Gayoso MJ, Sánchez G. Células de Langerhans. Revisión conceptual y especial relación con un material microgranular intercelular. *Morfol Norm Patol* 1978; 2 (A): 443-454.
- Aricó M, Maarten E. Clinical aspects of Langerhans cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12 (2): 247-258.
- Artigues Barceló A, Guiscafré Fontirroig P, Miguel Sebastián P, Salgado RM, Albiol Varella MT. Fiebre e hiperprolactinemia como primera manifestación de histiocitosis de células de Langerhans. *Ann Med Interna* 2005; 22 (11): 535-537.
- Arzoo K, Sadeghi S, Pullarkat V. Pamidronate for bone pain from osteolytic lesions in Langerhans cell histiocytosis with Etanercept. *New England J Med* 2001; 345: 225.
- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, Van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275 (5302): 964- 967.
- Aspden RM. Collagen organisation in the cervix and its relation to mechanical function. *Coll Relat Res* 1988; 8: 103.112.
- Avellaneda P, Sica A, Vecchi A et al. The chemokine receptor switch paradigm and dendritic cell migration: its significance in tumor tissues. *Immunol Rev* 2000; 177: 141-149.
- Axiotis C, Merino M, Duray P. Langerhans cell Histiocytosis of the female genital tract. *Cancer* 1991; 67: 1650-1660.
- Aznar J. Alternativas a la utilización de células madre embrionarias. *Catholic. Net*. 2002 (<http://www.es.catholic.net/imprimir/index.phtml?ts=22&ca=328&te=754&id=14651>).
- Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P, Helmerhorst TJ. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004; 92 (1): 262- 267.
- Bae Ds, Cho SB, Kim YJ, Whang JD, Song SY, Park CS, Kim DS, Lee JH. Aberrant expression of cyclin D1 is associated with poor prognosis in early stage cervical cancer of the uterus. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 341- 347.
- Bais AG, Eijkemans MJ, Rebolj M, Snijders PJ, Verheijen RH, Van Ballegooijen M, Meijer CJ, Helmerhorst TJ. Posttreatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/ recurrent disease. *Int J Cancer* 2009; 124 (4): 889- 895.
- Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15 (1): 102-111.
- Baltazar F, Filho AL, Pinheiro C, Moreira MA, Queiroz GS, Oton GJ, et al. Cyclooxygenase 2 and epidermal growth factor receptor expressions in different histological subtypes of cervical car-

Marta I. Correa Rancel

- cinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 235- 241.
- Baltzer J, Regenbrecht ME, Kopcke W, Zander J. Carcinoma of the cervix and pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1990; 31: 317- 323.
- Banchereau J, Briere F, Caux C et al. Immunobiology of dendritic cells. *Ann Rev Immunol* 2000; 18: 767-811.
- Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-252.
- Barners DM. Cyclin D1 in mammary carcinoma. *J Pathol* 1997; 181: 267- 269.
- Baruah J, Roy K, Kumar S, Kumar L. A rare case of primary malignant melanoma of cervix. *Arch Gynecol Obstet* 2009, 280: 453–456.
- Beauchamp JR, Morgan JE, Pagel CN, Partridge TA. Dynamics of myoblast transplantation reveal a discrete minority of precursors with stem cell-like properties as the myogenic source. *J Cell Biol* 1999; 144 (6): 1113- 1122.
- Beecham JB, Halvorsen T, Kolbenstvedt A. Histologic classification, lymph node metastases, and patient survival in stage IB cervical carcinoma: an analysis of 245 uniformly treated cases. *Gynecol oncol* 1978; 6: 95- 105.
- Bell D, Chomarat P, Broyles D et al. In breast carcinoma tissue, immature dendritic cells reside within the tumor, where as mature dendritic cells are located in peritumoral areas. *J Exp Med* 1999; 190: 1417-1426.
- Bell D, Young JW, Banchereau J. Dendritic cells. *Adv Immunol* 1999; 72: 255-325.
- Belsito DV, Flotte TJ, Lim HW, Baer RL, Thorbecke GJ, Gigli I. Effect of glucocorticoides on epidermal Langerhans' cells. *J Exp Med*, 1982; 155: 291-302.
- Benítez del Castillo JM, Benítez del Castillo J, Aguilar S, Benítez del Castillo-Sánchez JM. Enfermedades metabólicas. In: Sánchez M, Díaz-Llopis M, Benítez del Castillo JM, Rodríguez MT. *Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades generales*. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2001; 314-336.
- Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, Pode D, Keshet E. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest*. 1999; 103 (2): 159- 165.
- Benson WL, Norris HJ. A critical review of the frequency of lymph node metastasis and death from microinvasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 632- 638.
- Berger M, Bergers G, Arnold B, Hämmelring GJ, Ganss R. Regulator of G protein signaling-5 induction in pericytes coincides with active vessel remodeling during neovascularization. *Blood* 2005; 105 (2): 1094- 1101.

Bibliografía

- Bergers G, Benjamin LE. Tumourgenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (6): 401- 410.
- Bergers G. The role of pericytes in blood vessel formation and maintenance. *Neurol Oncol* 2005; 7 (4): 452- 464.
- Bergman RA, Afifi AK, Heidger PM. Tejido conectivo. En: *Histología*. McGraw-Hill Interamericana, 1997, México.
- Berman B, Duncan MR, Smith B, Ziboh VA, Palladino M. Interferon enhancement of HLA-DR antigen expression on epidermal Langerhans' cells. *J Invest Dermatol*, 1985; 84: 54-58.
- Bershtein LM, Merabishvili VM, Semenova NV, Karpova IA, Kovalevskii Alu. Registry-based analysis of cancer and diabetes combination: prevalence and features. *Vopr Onkol* 2007; 53 (3): 285- 290.
- Bertrand M, Lickrish GM, Colgan TJ. The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ: implications for treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 21-25.
- Bethwaite PB, Holloway LJ, Yeong ML, Thornton A. Effect of tumour associated tissue eosinophilia on survival of women with stage IB carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Pathol* 1993, 46: 1016- 1020.
- Betts DR. Leinbundgut KE, Feldges A, Pluss HJ, Niggli FK. Cytogenetic abnormalities in Langerhans cell Histiocytosis. *Br J Cancer* 1998; 77 (4): 552-555.
- Beverly PCL. Production and use of monoclonal antibodies in transplant immunology. *Proceedings of the Xith International Course on Transplantation and Clinical Immunology*. Excerpta Medica, 1981, Amsterdam 87-91.
- Bhastia S, Abonocer R, Porcu P, Seshachi R, Nichols CR, Cornetta K, Einhorn LH. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (19): 3346- 3351.
- Bianchi MA, Manfredi AA. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptative immunity. *Immunological Reviews* 2007; 220: 35-46.
- Binder MA, Cates GW, Emson HE, et al. The changing concepts of condyloma: a retrospective study of colposcopically direct cervical biopsies. *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 151: 213-219.
- Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour associated macrophages in tumour progression: implications of new anticancer therapies. *J Pathol* 2002; 196 (3): 254- 265.
- Birbeck MS, Breathnach AS, Everall JD. An electron microscopic study of basal melanocytes and high- level clear cells (Langerhans' cells) in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1961; 37: 51-64
- Bjercke S, Scott H, Braathen LR and Thorsby E. HLA- DR expressing Langerhans' - like cells in vaginal and cervical epithelium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 585- 589.

Marta I. Correa Rancel

- Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neuronal stem cells in vivo. *Science* 1999; 283 (5401): 534-537.
- Blay JY, Bouhour D, Ray-Coquard I, Dumontet C, Philip T, Biron P. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced soft tissue sarcoma in adults. *J Clin Oncol* 2000; 18 (21): 3643- 3650.
- Block SL, Nolan T, Satteler C, Barr E, Giacchetti KE, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135- 2145.
- Bloom Fawcett. Sistema reproductor femenino. En: *Tratado de Histología*. 12ª ed. Interamericana Mc Graw- Hill. Madrid, 1995; 885-932.
- Bonilla-Musoles F, Monmeneu RM, Simon C, Serra V. Can the uterine cervix grow a moustache? *Eur J Gynaecol Oncol* 1989; 10: 145- 146.
- Bosch FX, Diaz M, De Sanjosé S, et al. Epidemiología de las infecciones por el virus del papiloma humano (HPV): riesgo de carcinoma cérvico-uterino y otros tumores ano-genitales. Nuevas opciones preventivas. En: De Sanjosé S, García AM. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. *Virus del Papiloma Humano y Cáncer: epidemiología y prevención*. Madrid: EMISA, 2006: 31-50.
- Bosch FX, Lorinez A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244- 265.
- Bosch FX, Manos MM, Muñoz N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (11): 796- 802.
- Bosch FX, Muñoz N, De Sanjosé S, Guerrero I, Charrari AM, Kaldor J et al. Importance of human papillomavirus endemecity in the incidence of cervical cancer: an extension of the hypothesis on sexual behaviour. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994; 3: 375- 379.
- Bosch FX, Wright TC, Ferrer E, Muñoz N, Franco NL, Herrero R, Bruni et al. Prevention of Cervical Cancer: Progress and Challenges on HPV Vaccination and Screening. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 3; 51- 62.
- Bosch Gil JA. Lupus and immunodepression. *Med Clin (Barc)* 1990; 94 (16): 619- 621.
- Boulanger JC, Gondry J, Verhoest P, Capsie C, Najas S. Treatment of CIN after menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95 (2): 175-80.
- Braathén LR, Berle E, Mobeck-Hanssen U, Thorsby E. Op cit II. Activation of human T lympho-

Bibliografía

- cytes to herpes simplex virus. *Acta Dermatovenereologica* (Stockholm) 1980; 60: 381.
- Braathens LR, Bjercke S, Thorsby E. The antigen- presenting function of human Langerhans' cells. *Immunobiology* 1984; 168: 301- 312.
- Braathens LR, Bjercke S, Thorsby E. The antigne presenting function of human Langerhans cell. *CRC Crit Rev Immunol* 1981; 3: 95-180.
- Braathens LR, Thorsby E. Human epidermal Langerhans' cells are more potent than blood monocytes in inducing some antigen specific T cell responses. *Br J Dermatol* 1983; 108: 139-146.
- Braathens LR, Thorsby E. Studies on human epidermal Langerhans' cells. Allo-activating and antigen-presenting capacity. *Scand J Immunol* 1980; 11: 40.
- Braillard Pocard PM, Braverman A, Cabrera MN, Chapier VV. Cáncer de cérvix: Incidencia según edad y estadio tumoral. *Rev Postgrado de la vía Cátedra de Medicina* 2005; 141: 7-10.
- Branca M, Giorgi C, Santini D, Di Bonito L, Ciotti M, Benedetto A y cols. Aberrant expression of VEGF-C is related to grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and high risk HPV, but does not predict virus clearance after treatment of CIN or prognosis of cervical cancer. *J Clin Pathol* 2006; 52 (2): 128- 133.
- Brand U, Bellinghausen I, Enk AH, et al. Influence of extracellular matrix proteins on the development of cultured human dendritic cells. *Eur J Immunol* 1998; 28: 1673- 1680.
- Brandzaeg P. Conjugates of immunoglobulin G with different fluorochromes II. Specific and non-specific binding properties. *Scand J Immunol* 1973; 2: 333.
- Bransilver BR, Ferenczy A, Richart RM. Female genital tract remnants. An ultrastructural comparison of hydatid of Morgagni and mesonephric ducts and tubules. *Arch Pathol* 1973; 96: 225-261.
- Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 677-86
- Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, Blaw HM. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 2000; 290 (5497): 1775- 1779.
- Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, Blaw HM. From marrow to brain; expresion of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 2000; 290 (5497): 1672- 1674.
- Breathnach SM, Bhogal B, Dyck FR, de Beer FC, Black MM, Pepys MB. Inmunohistochemical demonstration of amyloid P component is skin of normal subjects and patients with cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol* 1981a, 105: 115-124.
- Breathnach SM, Bhogal B, Dyck FR, de Beer FC, Black MM, Pepys MB. Inmunohistochemical dem-

Marta I. Correa Rancel

- onstration of amyloid P component in skin of normal subjects and patients with cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol* 1981a, 105: 115-124.
- Breathnach SM, Melrose SM, Bhogal B, De Beer FC, Dyck FR, Tennente G, Black MM, Pepys MB. Amyloid P component is located on elastic fibre microfibrils in normal human tissue. *Nature* 1981b, 293; 652- 654.
- Breathnach SM, Melrose SM, Bhogal B, De Beer FC, Dyck FR, Tennente G, Black MM, Pepys MB. Amyloid P component is located on elastic fibre microfibrils in normal human tissue. *Nature* 1981b, 293; 652- 654.
- Bremer GL, Tieboschb A TMG, Van der Putten HWHM, Haan JD, Arends JW. P53 tumor suppressor gene protein expression in cervical cancer: relationship to prognosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 55- 59.
- Brinck U, Jacob C, Bau O, Fuzesi L. Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of three cases and a review of its classification. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 231-235.
- Brismar S, Johansson B, Borjesson M, Arbyn M, Andersson S. Follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by human papillomavirus genotyping. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201 (1): 17- 18.
- Brismar-Wendel S, Froberg M, Hjerpe A, Andersson S, Johansson B. Age-specific prevalence of HPV genotypes in cervical cytology samples with equivocal or low-grade lesions. *Br J Cancer* 2009; 101 (3): 511- 517.
- Broadbent V, Egeler RM, Nesbit ME. Langerhans cell histiocytosis-clinical and epidemiological aspects. *Br J Cancer* 1994; 23; 11-16.
- Brockmeyer AD, Wright JD, Gao F, Powell MA. Persistent and recurrent cervical dysplasia after loop electrosurgical excision procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1379- 1381.
- Brown MR, Noffsinger A, First MR, Penn I, Husseinzadeh N. HPV subtype analysis in lower genital tract neoplasms of female renal transplant recipients. *Gynecol Oncol* 2000; 79 (2): 220- 224.
- Bruserud O, Tjonnfjord G, Gjertsen BT, Foss B, Ernst P. New strategies in the treatment of acute myelogenous leukemia: mobilization and transplantation of autologous peripheral blood stem cells in adult patients. *Stem Cells* 2000; 18 (5): 343- 351.
- Buckley CH. The pathology of intra-uterine contraceptive devices. *Curr Top Pathol* 1994; 86: 307 - 330.
- Burnet FM. Immunological aspects of malignant disease. *Lancet* 1967; 1: 1171– 1174.
- Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 1992; 70: 648- 655.

Bibliografía

- Burghardt E. Cervical cancer results. In Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kondermann G eds. Surgical gynaecologic oncology Stuttgart: Thieme 1993; 302- 315.
- Burt RK, Traynor AE. Hematopoietic stem cell transplantation: a new therapy for autoimmune disease. *Stem Cells* 1999; 17 (6): 366- 372.
- Burtin P, Chavanel G, Foidart JM. Immunofluorescence study of the antigens of the basement membrane and peritumoral stroma in human colonic adenocarcinomas. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 420: 229- 236.
- Cabrera de León A, Rodríguez Pérez MC, Almeida González D, Domínguez Coello S, Aguirre Jaime A, Brito Díaz B, González Hernández A, Pérez Méndez LI, grupo CDC. Presentation of the "CDC" de Canarias" cohort: objectives, design and preliminary results. *Rev Esp Salud Publica* 2008; 82 (5): 519- 534.
- Caldming U, Bemstrand C, Mosskin M, Elander SS, Ingvar M, Henter JI. Brain 18-FDG PET scan in central nervous system Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*, 2002; 141: 435-440.
- Callagy G, O'Grady A, Butker D, Leader M. Expression of CD44 in uterine cervical squamous neoplasia: a predictor of microinvasion. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 73-79.
- Campi R, Frydenberg M, Basso O, Ebbesen P, Olsen J. Having children with different men and subsequent cancer risk. A nationwide study in Denmark. *Br J Cancer* 2004; 90 (7): 1374-1377.
- Campion MJ, McCance DJ, Cuzick J, Singer A. Progressive potential of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic, and virological study. *Lancet* 1986; 2: 237- 240.
- Campo MS. Las proteínas de transformación esenciales del VPH: E5, E6 y E7. En: HPV today. Newsletter on human papillomavirus 1, 2005; 7:8-10.
- Caorsi I, Figueroa CD. Langerhans' cells in squamous exocervical carcinoma: a quantitative and ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol*, 1984; 7: 25-40.
- Caorsi M, Figueroa CD. Langerhans' cell density in the normal exocervical epithelium and in the cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 993-998.
- Carreras R, Xercavins J, Checa MA. Virus del Papiloma Humano y Cáncer de Cuello de Útero. Editorial Panamericana, 2007, Madrid.
- Carrillo Domínguez A. Incidence of type 1 diabetes mellitus in the Canary Islands (1995-1996). Epidemiologic Group of the Canary Society of Endocrinology and Nutrition. *Rev Clin Esp* 2000 (5): 257- 260.
- Carter J, Sim J, Land R, Dalrymple C, Abdel-Hadi M, Pather S. Recurrent alter treatment surveillance protocols? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46: 360- 362.
- Cartier R. Practical colposcopy. Paris: Laboratoire Cartier, 1984.

Marta I. Correa Rancel

- Castellsagué X, Bosch José X. Vacunas frente al virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 Supl 1: 65- 77.
- Castellsagué X, De Sanjosé S, Bosch F. Epidemiología de la infección por VPH y del cáncer de cuello de útero. Nuevas opciones preventivas. En: *Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino*. Carreras R, Xercavins J, Checa M. Ed. Panamericana, 2007, Madrid, pág. 1-25
- Castellsagué X, Díaz M, Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW et al. Worldwide Human Papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: Implications for screening and prevention. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98 (5): 303- 316.
- Castellsagué X, Drudis T, Casañas MP, Goncé A, Ros R, Pérez JM, Quintana MJ, Muñoz J, Albero G, de Sanjosé S, Bosch FX. Human papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to- child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 74.
- Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients- assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 29- 34.
- Castle PE, Hillier SL, Rabe LK, Hildesheim A, Herrero R, Bratti MC, et al. An association of cervical inflammation with high- grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic human papillomavirus (HPV). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10 (10): 1021- 1027.
- Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A et al. A population based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *J Infect Dis* 2004; 190 (3): 458- 467.
- Catele PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. HPV type 16 infections and 2 year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (14): 1066- 1071.
- Catoretto G, Berti E, Mancuso A. An MHC class I related family of antigens with widespread distribution on resting and activated cells. In: McMichael J, Beverly CL, Cobbold S et al (eds). *Leukocyte Typing III*, Oxford University, 1986, p 89.
- Cella M et al. Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin 12 and enhances T cell stimulatory capacity: T T-help via APC activation. *J Exp med* 1996; 184: 747-752.
- Cella M, Engering A, Pinet V, Pieters J, Lanzavecchia A. Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC II complexes on dendritic cells. *Nature* 1997; 388; 782-787.
- Cella M, Facchetti F, Lanzavecchia A, et al. Kinetics of dendritic cell activated by influenza virus and CD 40L drive a potent Th 1 polarization. *Nature Immunol* 2000; 4: 311-316.
- Cella M, Salio M, Sakakibara Y et al. Maturation, activation, and protection of dendritic cells in-

Bibliografía

- duced by double-stranded RNA. *J Exp Med* 1999; 189: 821- 829.
- Cella M, Scheidegger D, Palmer-Lehmann K, et al. Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production or high levels of interleukin 12 and enhances T cell stimulatory capacity: T-T help via APC activation. *J Exp Med* 1996; 184: 747- 752.
- Cervelló I, Pellicer A, Simón C. Células madre adultas en el útero. En: Cuadernos de Medicina Reproductiva 2006; 12 (2): 73- 78. ISSN: 1135-0970
- Chambers TJ, Stansfeld AG. Histiocytosis and histiocytic neoplasm. *Lymph Node Biopsy Interpretation*, Stansfeld AG, New York: Churchill Livingstone, 1985: 361-366.
- Chan R, Schawab K, Gargett C. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biology of Reproduction* 2004; 70: 1738- 1750.
- Chardonnet Y, Viac J, Thivolet J. Langerhans' cells in human warts. *Br J Dermatol* 1986; 115: 669-675.
- Chantrain CF, Henriot P, Jodele S, Emonard H, Feron O, Courtoy PJ, DeClerk YA, Marbaix E. Mechanisms of pericyte recruitment in tumour angiogenesis: a new role for metalloproteinases. *Eur J Cancer* 2006; 42 (3): 310- 318.
- Charrière G, Cousin B, Arnaud E, André M, Bacou F, Penicaud L, Casteilla L. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003, 278: 9850-9855.
- Charrière GM, Cousin B, Arnaud E, Saillan-Barreau C, André M, Massoudi A, Dani C, Pénicaud L, Casteilla L. Macrophage characteristics of stem cells revealed by transcriptome profiling. *Exp Cell Res* 2006; 312: 3205-3214.
- Chastan M, Manrique A, Baron M, Sanson AE, Diologent B, Vera P, Hitzel A. Prognostic value of pretherapeutic 18F-FSG PET/CT in cancer of the uterine cervix: a retrospective study of 53 patients. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38 (4): 244- 249.
- Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RH, Engels EA. Risk of human papillomavirus associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (16): 1120- 1130.
- Chen J, Li Y, Wang L, Zhang Z, Lu D, Lu M, Chopp M. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2001; 32 (4): 1005- 1011.
- Chen R, Ende N. The potential for the use of mononuclear cells from human umbilical cord blood in the treatment of myotrophic lateral sclerosis in SOD1 mice. *J Med* 2000; 31 (1-2): 21- 30.
- Chen YY, You SL, Chen CA, Shih LY, Koong SL, Chao KY, Hsiao ML, Hsieh CY, Chen CJ; Taiwan Cervical Cancer Screening Task Force. Effectiveness of national cervical cancer screening programme in Taiwan: 12-year experiences. *Br J Cancer*, 2009 Jul 7; 174-7. Epub 2009 Jun 16.

Marta I. Correa Rancel

- Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, Morrow CP, Ye W, Groshen SG, Roman LD. Influence of quantify of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 100 (2): 288- 293.
- Cheryl W, McClain K. An update on Clonality, cytokines and viral etiology in Langerhans cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North. Am* 1998; 12 (2): 407-416.
- Cheung TH, Lo KW, Yu MM, Yim SF, Poon CS, Chung TK, Wong YF. Aberrant expression of p21 (WAF1/C1P1) and p27 (K1P1) in cervical carcinoma. *Cancer Lett* 2001; 172 (1): 93- 98.
- Cho NH, Park YK, Kim YT, Yang H, Kim SK. Lifetime expression of stem cell markers in the uterine endometrium. *Fertility and Sterility* 2004; 81: 403- 407.
- Chomarat P, Banchereau J, Davoust J, et al. IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat Immunol* 2000; 1: 510- 514.
- Chuang P, Tsai CM. Exploring the issue of cervical cancer prevention and control in women living with HIV/AIDS. *Hu Li Za Zhi* 2010; 57 (1): 71- 76.
- Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hum Reprod Update. 2010; 16(6):631-50. *Human Reprod Update* 2010; 16 (6): 631- 650.
- Cirpan T, Guliyeva A, Onder G, Terk MC, Ozsaran A, Kabasakal Y, Zekioglu O, Yucebilgin S. Comparison of human papillomavirus testing and cervical cytology with colposcopic examination and biopsy in cervical cancer screening in a cohort of patients with Sjogren's syndrome. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28(4): 302-6.
- Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlstöm H, Lendahl U, Frisen J. Generalized potential of adult neuronal stem cells. *Science* 2000; 288 (5471): 1660-1663.
- Clayton SJ, Walter F. The distribution of Amyloid P component in normal human cervix. *Virchows Arch (Cell Pathol)* 1983, 43: 63-66.
- Clayton SJ, Walter F. The distribution of Amyloid P component in normal human cervix. *Virchows Arch (Cell Pathol)* 1983, 43: 63-66.
- Clement P, Young R. *Atlas of Gynecologic Surgical Pathology*. Saunders Company-Philadelphia, 2000; 90-94.
- Clement PB. Multinucleated stromal giant cells of the uterine cervix. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 200-202.
- Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz M, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366 (9490): 991- 998.
- Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus

Bibliografía

- genotype distribution in low-grade cervical neoplasia: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (5): 1157- 1164.
- Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88 (1): 63- 73.
- Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestogen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6 (8): 552- 553.
- Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, Urban R, Shermen AE, Chen LM, Osann K, Chan JK. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2010, Epub ahead of print.
- Cohen P, Concan D. The awful truth. Why would anyone in their right mind want to clone a baby when animal cloning can go disastrously wrong? *New Sci* 2001; 170 (2291): 14-15.
- Coia L, Won M, Lanciano R et al. The patterns of care outcome study for the cancer of the uterine cervix: results of the second national practice survey. *Cancer*, 1990; 66: 2451- 2456.
- Colin D, Franceschi S, Goodill A, Green J, Peto J, Plummer M, Seetland S. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13.541 women with carcinoma of the cervix and 23.017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118 (6): 1481- 1495.
- Collins SI, Mazloomzadeh S, Winter H, Rollason TP, Blomfield P, Young LS et al. Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: a longitudinal study. *Int J Cancer* 2005; 114 (3): 498- 500.
- Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion and metastasis. *Cell* 2006; 124 (2): 263- 266.
- Connor JP, Ferrer K, Kane JP, Goldberg JM. Evaluation of the Langerhans' cells in the cervical epithelium of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 1999; 75 (1): 130 -135.
- Corbi AL, Relloso M, Puig-Kröger. Células dendríticas: biología, funciones efectoras y utilidad terapéutica antitumoral. *Hematol. Citocinas Inmunoter. Ter Cel* 2001; 4 (1): 45-71.
- Coronado Martín PJ, Faseri Laíz M, Ramírez Mena M, Arab Eblen C, Bellón del Amo M, García Santos J, Vidart Aragón JA. La inmunosupresión es un factor mayor de riesgo en la recidiva de las lesiones del tracto genital inferior asociadas al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2010; 53 (5): 179- 188.
- Correa M, De Luis JF, Rancel MN, Trujillo L, Gimeno A, Martín FR, Correa B. THS en déficit estrogénico por panhipopituitarismo postquirúrgico. En: *Menopausia: siglo XXI*. Cuadros JL,

Marta I. Correa Rancel

- Palacios S, Sabatel RM. VIII Congreso de la AEEM, Granada 2004, 510.
- Cortés J, Morillo C, Martínón Torres F, Ramón y Cajal JM, Gil A et al. Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva: Recomendaciones para la práctica clínica. *Prog Obst Gynecol* 2010; 53 Supl 1: 1- 19.
- Cottran R, Kumar V, Robbins S. *Patología estructural y funcional*. 5ª Ed. Interamericana 1995; 666.
- Coulombe PA and Omary MB. 'Hard' and 'soft' principles defining the structure, function and regulation of keratin intermediate filaments. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14: 110- 122.
- Cousin B, Munoz O, Andre M, Fontanilles AM, Dani C, Cousin JL, Laharrague P, Casteilla L, Penicaud L. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J* 1999, 13: 305-312.
- Cox JT, Schiffman M, Solomon D. ASCUS- LSIL Triage Study (ALTS) Group. Prospective follow-up suggest similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1406- 1412.
- Craddock KJ, Bandarchi B, Khalifa MA. Blue nevi of the Müllerian tract: case series and review of the literature. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11(4): 284-9.
- Crawford RAF, Caldwell C, Iies RK, Lowe D, Shepherd JH, Chard T. Prognostic significance of the Bcl-2 apoptotic family of proteins in primary and recurrent cervical cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 210- 214.
- Creasman WT, Hinshaw WM, Clark-Pearson DL. Cryosurgery in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 145- 149.
- Crissman JD, Makuch R, Budharaja M. Histopathologic grading of squamous cell carcinoma of the uterine cervix. An evaluation of 70 stage Ib patients. *Cancer* 1985; 55: 1590- 1596.
- Cristopherson WM, Scott MA. Trends in mortality from uterine cancer in relation to mass screening. *Acata Cytol*, 1977; 21: 5-9.
- Crocetti E, Manneschi G, Visioli CB, Zappa M. Risk of invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia grade III in central Italy by area of birth. *J Med Screen* 2010; 17 (2): 87-90.
- Crow J, Wilkins M, Howe S et al. Mast cells in the female genital tract. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 10: 230– 237.
- Crum CP, Ikenberg H, Richard RM, Gissman L. Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. *N Engl J Med* 1984; 310: 880- 883.
- Czernobilsky B, Moll R, Franke WW, Dallebacn-Hellweg G, Hohlweg-Majert P. Intermediate filaments of normal and neoplastic tissues of the female genital tract with emphasis on problems of differential tumor diagnosis. *Pathol Res Pract* 1984; 179: 31- 37.

Bibliografía

- Da Silva IF, Koifman RJ, Mattos IE. Epidemiological characteristics related to treatment failure of preinvasive cervical intraepithelial neoplasia among Brazilian women. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 (8): 1427- 1431.
- Dai Y, Zhang X, Peng Y, Wang Z. The expression of cyclooxygenase-2, VEGF and PGs in CIN and cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005, 97 (1): 96- 103.
- Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA et al. Human papillomavirus, smoking and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101 (2): 270- 280.
- Dalla Palma P, Arslan Pagnini C, de Laurentiis G. Prognostic significance of the cyto-histological classification of infiltrating cervical epidermoid carcinoma. *Tumori* 1980; 66: 183- 190.
- Das S, Karim S, Datta Ray C, Maiti AK, Ghosh SK, Chaudhury K. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in patients with cervical cancer. *Int J Gynaecol Obste* 2007; 98 (2): 143- 146.
- Daunter B. Biochemical and functional- structural aspects of human cervical mucus. *Scan Electron Microsc* 1984; 343-358.
- Davey DD, Woodhouse S, Styer P; Stastny J, Mody D. Atypical epithelial cells and specimen adequacy: current laboratory practices of participants in the college of American Pathologist interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. *Arch Pathol Lab Med*, 2000; 124 (2): 203- 211.
- Day GE, Lanier AP, Bulkow L, Nelly JJ, Murphy N. Cancers of the breast, uterus, ovary and cervix among Alaska native women, 1974-2003. *Int J Circumpolar Health*, 2010; 69 (1): 73- 86.
- Dayer JM, Beutler B, Cerami A. Cachectin tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med* 1985; 162: 2163-2168.
- De León AC, Rodríguez JC, Coello SD, Pérez MC, Díaz BB, Álamo CB, Fernández LC, González DA, Sánchez JJ, Hernández AG, Aguirre-Jaime A. Lifestyle and treatment adherence of type 2 diabetes mellitus people in the Canary Islands. *Rev Esp Salud Pública* 2009; 83 (4): 567- 575.
- De Sanjosé S, Díaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453- 459.
- De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, Lima MA, Guimera N, Clavero O, Alejo M, Llombart-Bosch A, Cheng-Yang C, Tatti SA, Kasamatsu E, Iljazovic E, Odida M, Prado R, Seoud M, Grce M, Usubutun A, Jain A, Suarez GA, Lombardi LE, Banjo A, Menéndez C, Do-

Marta I. Correa Rancel

- mingo EJ, Velasco J, Nessa A, Chichareon SC, Qiao YL, Lerma E, Garland SM, Sasagawa T, Ferrera A, Hammouda D, Mariani L, Pelayo A, Steiner I, Oliva E, Meijer CJ, Al-Jassar WF, Cruz E, Wright TC, Puras A, Llave CL, Tzardi M, Agorastos T, Garcia-Barriola V, Clavel C, Ordi J, Andújar M, Castellsagué X, Sánchez GI, Nowakowski AM, Bornstein J, Muñoz N, Bosch FX; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (11): 1048-56.
- De Sanjosé S. La investigación sobre la infección por virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino en España. In: de Sanjosé S, García A, editors. *El virus del papiloma humano y el cáncer.* Epidemiología y prevención. EMISA, Madrid 2006, 141- 146.
- De Sanjosé S. La investigación sobre la infección por virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello de útero en España. En: De Sanjosé S, García AM editores. *Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención (4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología).* Madrid: EMISA, 2006, pág 141- 147.
- De Smedt T, Van Mechelen M, De Becker G, et al. Effect of interleukin-10 on dendritic cell maturation and function. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1229- 1235.
- De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer principles and practice of oncology.* 5th Ed. Lippincott- Raven 1997; 1: 1433.
- De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 1626– 1636.
- Dehner LP. Morphologic findings in the histiocytic syndromes. *Semin Oncol* 1991; 18 (1): 8-17.
- Delgado G, Bundy B, Zaino R, Kevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical- pathological study of disease free interval in patients with stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix: a gynaecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 352- 357.
- Dellas A, Moch H, Schultheiss E, Feichter G, Almendral AC, Gudat F, Torhorst J. Angiogenesis in cervical neoplasia: microvessel quantitation in precancerous lesions and invasive carcinomas with clinicopathological correlations. *Gynecol Oncol* 1997; 67 (1): 27- 33.
- Demopoulos RI, Horowitz LF, Vamvakas EC. Endocervical gland involvement by cervical intraepithelial neoplasia grade III. Predictive value for residual and/or recurrent disease. *Cancer* 1991; 68 (9): 1932- 1936.
- Desruisseau AJ, Schmidt-Grimminger D, Welty E. Epidemiology of HPV in HIV-positive and HIV-negative fertile women in Cameroun, West Africa. *Infect Dis Obst Gynecol* 2009; 2009:810596. Epub 2010 Feb 9.

Bibliografía

- Dezutter-Dambuyant C, Cordier G, Schmitt E, Faure M, Laquoi C, Thivolet J. Quantitative evaluation of two distinct cell populations expressing HLA-DR antigens in normal human epidermis. *Br J Dermatol*, 1984; 111: 1-11.
- Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Banchereau J, GM-CSF and TNF α cooperate in maturation of dendritic Langerhans cells. *Nature* 1992; 360: 258- 261.
- Di Iorio S, Caschetto S, Garozzo G, Nuciforo G, Cassaro N, Meli MT, Di Mauro R, Caragliano L. Angiogenesis as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998, 19: 158- 162.
- Diallo AS, Sam Gao M, Fenton CE, Afoutou JM. Condyloms, dysplasia and carcinomas of cervix: a twenty years experience (1980-1999). *Dakar Med* 2003; 48 (3): 181- 184.
- Díaz Flores L, Gayoso MJ, Sánchez G. Sistema de cuerpos membranosos en los macrófagos metabólicos y células de Langerhans. *Morfol Norm Patol* 1977, 1 (A): 243-256.
- Díaz Flores L, Spreafico JM, Gayoso MJ, Sánchez G, Aneiros J, Aguilar D, Ortiz G, Linares T, Caballero T, y cols. *Neurohistología Vol I: Lecciones básicas* 1977. ISBN 84-400-3214-5
- Díaz-Feijoo B, Gil-Moreno A, Xercavins Montosa J. Opciones quirúrgicas en el cáncer de cuello de útero. En: *Virus del Papiloma Humano y Cáncer de Cuello de útero*. Carreras R, Xercavins J, Checa MA. Editorial Panamericana 2007. Madrid.
- Díaz-Flores L, Aguilar D. Células similares a las células de Langerhans en un tumor mixto maligno de parótida. *Morfol Norm Patol* 1977; 1 (B): 269.
- Dictor M, Ehinger M, Mertens F, Akerwall J, Wennerberg J. Abnormal cell cycle regulation in malignancy. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: S40-52.
- Diestro Tejada MD, Serrano Velasco M, Gómez-Pastrana Nieto F. Cáncer de cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). *Oncología (Barc.)* 2007, V 30, nº 2, Madrid.
- Dimitrakakis C, Kymionis G, Diakomanolis E. The possible role of p53 and Bcl-2 expression in cervical carcinomas and their premalignant lesions. *Gynecol Oncol* 2007; 77: 129- 136.
- Dodd JK, Henry RJ, Tyler JP, Houghton CR. Cervical carcinoma: a comparison of four potential biochemical tumor markers. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 248- 252.
- Donaldson ES, Wood EG, Goldenberg DM. The clinical significance of carcinoembryonic antigen in the plasma and tumours of patients with gynaecologic malignancies. *Cancer* 1978; 42 (Suppl 3): 1527- 1532.
- Downey GO, Okagaki T, Ostrow RS, Clark BA, Twiggs LB, Faras AJ. Condylomatous carcinoma of the vulva with special reference to human papillomavirus DNA. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 68-73.

Bibliografía

- Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, Kushner B, Bayer L, Gollamudi SV, Finlay JL, Abramson DH. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer* 2000; 89 (10): 2717- 2721.
- Dunkel IJ. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for malignant primary brain tumours. *J Neurooncol* 1999; 44 (2): 147- 153.
- Eberhard A, Kahlert S, Goede V, Hemmerlein B, Plate KH, Augustin HG. Heterogeneity of angiogenesis and blood vessel maturation in human tumours: implications for antiangiogenic tumour therapies. *Cancer Res* 2000; 60 (5): 1388- 1393.
- Eccles S, Paon L, Sleeman J. Lymphatic metastasis in breast cancer: importance and new insights into cellular and molecular mechanisms. *Clin Exp Metastasis* 2007; 24: 619- 636.
- Edwards JNT, Morris HB. Langerhans' cells and lymphocyte subsets in the female genital tract. *Br J Obstet Gynaecol*, 1985; 92: 974-982.
- Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5% Imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human Papillomavirus. Arch Dermatol*, 1998; 134 (1): 25- 30.
- Eglitis MA, Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94 (8): 4080- 4085.
- Ehrmann RL. Sebaceous metaplasia of the human cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 1284- 1286.
- El Oakley RM, Ooi OC, Bongse A, Yacoub MP. Myocyte transplantation for myocardial repair: a few good cells can mend a broken heart. *Ann Thorac Surg* 2001; 71 (5): 1724- 1733.
- Elson DA et al. Sensitivity of the cervical transformation zone to estrogen-induced squamous carcinogenesis. *Cancer Res* 2000; 60: 1267- 1275.
- Elstein M. Cervical mucus: its physiological role and clinical significance. *Adv Exp Med Biol* 1982; 144: 301-318.
- Enberg GM, Kahn Ch M, Goity FC, Villalón S MV, Zamorano RJ, Figueroa EF. Infections in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Rev Med Chil* 2009; 137 (10): 1367- 1374.
- Epstein MA, Achong BG, Barr YM, Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1: 702.
- Erhardt, P, Tomaselli, K.J, and Cooper, G.M. Identification of the MDM2 oncoproteins as a substrate for CPP32-like apoptotic proteases. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 15049-15052.
- Enzan H, Himeno H, Iwamura S, Saibara T, Onishi S, Yamamoto Y, Hara H. Immunohistochemical identification of Ito cells and their myofibroblastic transformation in adult human liver. *Virchows Arch* 1994; 424 (3): 249- 256.
- Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, Guido RS, Lofgren DJ,

Bibliografía

- Gold MA, Moore KN. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi.instituional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (2): 113- 116.
- Favara BE. The Pathology of "Histiocytosis". *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981; 3: 45-56.
- Favara E, Feller AC. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Ped Onc* 1997; 29: 157-166.
- Fawcett B. *Tratado de Histología*. Interamericana. Mc-Graw-Hill. 1995. Madrid.
- Feasel AM, Donato ML, Duvic M. Complete remission of scleromyxedema following autologous stem cell transplantation. *Arch Dermatol* 2001; 137 (8): 1071- 1072.
- Feldman MJ, Linzey EM, Srebnik E, Kent DR, Goldstein AI, Nelson M. Abnormal cervical cytology in the teenager: a continuing problem. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 418- 421.
- Feltkamp CA, Van Heerde P, Feltkamp- Vroom TM. A malignant tumor arising from interdigitating cells; light microscopical, ultrastructural, immuno-and enzyme-histochemical characteristics. *Virchow´s Archiv A (Pathol Anat)* 1981; 393: 183-192.
- Feng SY, Zhang YN, Liu JG. Risk factors and prognosis of node-positive cervical carcinoma. *Ai Zheng* 2005; 24 (10): 1261- 1266.
- Ferenczy A, Richart RM. *Female reproductive system: dynamics of scan and transmission electron microscopy*. New York: John Wiley & Sons, 1974.
- Ferenczy A, Winkler B. Anatomy and histology of the cervix. In: Kurman R, ed *Blaustein´s pathology of the female genital tract*. New York, Berlin: Springer- Verlag 1987; 141-157.
- Ferenczy A. Large loop excision of the transformation zone. *Challengers of modern medicine*, vol 9. Papillomavirus in human pathology. En: Monsonego J, editor. Paris: Ares Serono Symposia Publications, 1995.
- Ferlay F, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Cancerbase Nº 5, version 2.0. Lyon: IARC Press 2004: Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr2005>.
- Ferrando J. Histiocitosis. En: Moraga F, ed. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología pediátrica*, 2002, 159-165.
- Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaivolo A, Cossu G, Mavilio F. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998; 279 (5356): 1528- 1530.
- Fetissof F, Albeille B, Boivin F, Sam-Giao M, Henrion C, Lansac J. Endocrine cells in ectocervical epithelium. An immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Virchows Arch (A)*, 1987; 411: 293-298.
- Fetissof F, Berger G, Dubois MP, Arbeille- Brassart B, Lansac J, Sam- Giao M, Jobard P. Endo-

Marta I. Correa Rancel

- crine cells in the female genital tract. *Histopathology* 1985; 9: 133-145.
- Fetissof F, Dubois MP, Heitz PU, Lansac J, Arbeille- Brassart B, Jobard P. Endocrine cells in the female tract. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5: 75-87.
- Fichorova RN, Anderson DJ. Differential expression of immunobiological mediators by immortalized human cervical and vaginal epithelial cells. *Biol Reprod* 1999; 60 (2): 508- 514.
- Figuroa CD, and Caorsi I. Ultrastructural and morphometric study of the Langerhans' cells in the normal human exocervix. *J Anat*, 1980: 131: 517.
- Figuroa CD, Caorsi I. Ultrastructural and morphometric study of the Langerhans cell in the normal human exocervix, *J Anat* 1980; 131: 669-682.
- Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Lopes AB, Monaghan JM. Follow-up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG* 2001; 108: 1025- 1030.
- Fletcher GH. Cancer of the uterine cervix: Janeway lectura. *AJR Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971; 111: 225- 242.
- Fletcher S, Smart GE, Livingstone JRB. Grading of cervical dysplasias by frozen section. *Lancet* 1985;ii: 559-560.
- Fletcher S. Histopathology of papillomavirus infection of the cervix uteri: the history, taxonomy, nomenclature and reporting of koilocyte dysplasias. *J Clin Pathol* 1983; 36: 616- 624.
- Fluhmann CF. The histogenesis of squamous cell metaplasia of the cervix and endometrium. *Surg Gynecol Obstet* 1953; 97: 45- 58.
- Folkman J, Beckner K. Angiogenesis imaging. *Acad Radiol* 2000; 7 (10): 783- 785.
- Folkman J. *J. Natl Cancer Inst* 2000 Jan 19;92(2):94-5. Incipient angiogenesis.
- Forsberg JG. Cervicovaginal epithelium: its origin and development. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 1025-1043.
- Forster SJ, Talbot IC, Clayton DG, Critchley DR. Laminin and fibronectin in rectal adenocarcinoma: Relationship to tumor grade, stage, and metastasis. *Br J Cancer* 1984; 50: 51- 61.
- Forster SJ, Talbot IC, Clayton DG, Critchley DR. Tumor basement membrane laminin in adenocarcinoma of the rectum: An immunohistochemical study of biological and clinical significance. *Int J Cancer* 1986; 37: 813- 817.
- Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJF, Arslan A, Anh PTH, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006; 119: 2677- 2684.
- Frega A, Scardamaglia P, Piazze J, Cerkja A, Pacchiarotti A, Verrico M, Moscarini M. Oral contraceptives and clinical recurrence of human papillomavirus lesions and cervical intraepithelial neoplasia following treatment. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008; 100 (2): 175- 178.

Bibliografia

- Fregnani JH, de Oliveira Latorre Mdo R, Novik PR, Lopes A, de Oliveira JC, Tsunoda AT, Soares FA. Extent of pelvic lymphadenectomy in women with squamous cell carcinoma of the uterine cervix: is there any prognostic value? *J Surg Oncol* 2009; 100 (3): 252- 257.
- Fregnani JH, Latorre MR, Novik PR, Lopes A, Soares FA. Menopausal status: a possible predictive factor for recurrence in women with cancer of the uterine cervix without pelvic lymph node metastasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146 (2): 204- 209.
- Friedman PS. Disappearance of epidermal Langerhans' cells during PUVA therapy. *BR J Dermatol*, 1981; 105: 219-221.
- Frisch M, Fenger C, Van den Brule AJ, Sorensen P, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999; 59 (3): 753- 757.
- Fujimoto J, Sakaguchi H, Aoki I, Tamaya T. Clinical implications of expression of interleukin 8 related to angiogenesis in uterine cervical cancers. *Cancer Res* 2000; 60 (10): 2632- 2635.
- Fukushima K, Ogawa S, Tsukimori K, Kobayashi H, Wake N. Can we diagnose invasive cervical cancer during pregnancy as precise as in nonpregnant women?: maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with cervical cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 (8): 1439- 1445.
- Gaffney DK, Haslam D, Tosdikov A, Hammond E, Seaman J, Holden J et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial grown factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 922- 928.
- Gall SA. Female Genital wards. Global trends and treatments. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9 (3): 149- 154.
- Galy A, Travis M, Cen D et al. Human TB, Natural K, and dendritic cells arise from a common bone marrow progenitor cell subset. *Immunity* 1995; 3: 459- 473.
- García-Closas R, Castellsague X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005; 17: 629- 637.
- Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W, Clinch J, Turner MJ. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 419- 422.
- Garland SM, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-1943.
- Garnett GP, Kim JJ, FrenchK K, Goldie SJ. Modeling the impact of HPV vaccines on cervical can-

Marta I. Correa Rancel

- cer and screening programmes. *Vaccine* 2006; 24(5): 178- 186.
- Garrett WS, Chen LM, Kroschewski et al. Developmental control of endocytosis in dendritic cells by cdc42. *Cell* 2000; 102: 325-334.
- Gaston JSH, Waer M. Virus-specific MHC-restricted T lymphocytes may initiate allograft rejection. *Immunology Today* 1985; 6: 237- 239.
- Gatter KC, Morris HB, Roach B, Mortimer P, Fleming K, Mason DY, Langerhans 's cells and T cells in human, skin tumours: an immunohistological study. *Histopathology* 1984; 8: 229-244.
- Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R et al DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1 binding protein that enhances transinfection of T cells. *Cell* 2000; 100: 587-597.
- Geissmann F, Prost C, Monnet JP et al. Transforming growth factor beta 1, in the presence of granulocyte/ macrophage colony- stimulating factor and interleukin 4, induces differentiation of human peripheral blood monocytes into dendritic Langerhans cells. *J Exp Med* 1998; 187: 961-966.
- Gemignani M, Maiman M, Fruchter R, Arrastia C, Gibbon D, Ellison T. CD4 lymphocytes in women with invasive and preinvasive cervical neoplasia. *Gynecologic Oncology* 1995; 59: 364- 369.
- Gerhardt H, Semb H. Pericytes: gate keepers in tumour cell metastasis?. *J Mol Med* 2008; 86 (2): 135- 144.
- Germann N, Haie-Meder C, Morice P, Lhomme C, Duvillard R, Hacene K, et al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann Oncol*, 2005; 16: 397- 402.
- Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8 (11): 985-993.
- Giannini SI, Hubert P, Doyen J, boniver J, Delvenne P. Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells: implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Int J Cancer*, 2002; 97 (5): 654-659.
- Giannoudis A, Herrington CS. Differential expression of p53 and p21 in low grade cervical squamous intraepithelial lesions infected with low, intermediate, and high risk human papillomaviruses. *Cancer* 2000; 89 (6): 1300- 1307.
- Gil Montalbán E, Zorrilla Torras B, Ortiz Marrón H, Martínez Cortés M, Donoso Navarro E, Nogales Aguado P, de la Calle Blasco H, Medrano Albero MJ, Cuadrado Gamarra I. Prevalence of diabetes mellitus and cardiovascular risk factors in the adult population of the autonomous región of Madrid (Spain): the PREDIMERC study. *Gac Sanit* 2010; 24 (3): 233- 240.
- Gilks CB, Reid PE, Clement PB, Owen DA. Histochemical changes in cervical mucus- secreting

Bibliografía

- epithelium during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1989; 51: 286-291.
- Gillot DJ, Nouri AME, Compton SJ, Oliver RTD. Accurate and rapid assessment of MHC antigen upregulation following cytokine stimulation. *J Immunol Methods* 1993; 165: 231- 239.
- Gissman L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnurch HG, zur Hausen H. Human papillomas-virus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 560- 563.
- Giuliano A. Cervical carcinogenesis: the role of co-factors and generation of reactive oxygen species. *Salud Pública Mex* 2003; 45: 354S-360S.
- Gmyr V, Kerr-Conte J, Belaich S, Vandewalle B, Leteurtre E, Vantyghem MC, Leconte-Hoycke M, Prove C, Lefebvre J, Pattou F. Adult human cytokeratin 19- positive cells reexpress insulin promoter factor 1 in vitro: further evidence for pluripotent pancreatic stem cells in humans. *Diabetes* 2000; 49 (10): 1671- 1680.
- Goellner JR. Carcinoma of the cervix. Clinicopathologic correlation of 196 cases. *Am J Clin Pathol* 1976; 66: 775- 785.
- Gombos Z, Xu X, Chu CS, Zhang PJ, Acs G. Peritumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor C expression in early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (23): 8364- 8371.
- Gompell C, Silverberg S. *Pathology in Gynecology and Obstetrics*. 4ª Ed. Philadelphia: J.B.Lippincott 1994
- Goncalves MA, Soares EG, Fernandes AP, Fonseca BA, Bettini JS, Simods RT, Donadi EA. Langerhans' cells count and HLA class II profiles in cervical intraepithelial neoplasia in the presence or absence of HIV infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2004; 114: 221-227.
- Goncalves MA, Soares EG, Fernandes AP, Fonseca BA, Bettini JS, Simods RT, Donadi EA. Recuento de células de Langerhans y perfil de moléculas HLA de clase II en la neoplasia intraepitelial cervical en presencia o ausencia de infección por VIH. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. (Ed. española)*, 2005; 5: 259-266.
- Gondos A, Chokunonga E, Brenner H, Parkin DM, Sankila R, Borok MZ et al. Cancer survival in a southern African urban population. *Int J Cancer* 2004; 112 (5): 860- 864.
- González- Merlo J, Puig-Tintoré LM, Casanova LL, Jou Collell P. Lesiones premalignas del cérvix. Neoplasia cervical intraepitelial. En: González-Merlo J, y cols., dirs. *Oncología Ginecológica*. Barcelona, Salvat, 1991; 87- 145.
- Gordon S. Development and distribution of mononuclear phagocytes: relevance to inflammation. J.I.Gallin and R.Synderman eds. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 35-48 Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA (1999)

Marta I. Correa Rancel

- Gould RP, Barter RA, Papadimitriou JM. An ultrastructural cytochemical and autoradiographic study of mucous membrane of the human cervical canal with reference to subcolumnar basal cells. *Am J Pathol* 1979; 95: 1- 16.
- Graflund M, Sorbe B, Hussein A, Bryne M, Karlsson M. The prognostic value of histopatologic grading parameters and microvessel density in patients with early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12 (1): 32- 41.
- Graham MB, et al. Influenza virus-specific CD4+ helper type 2 T lymphocytes do not promote recovery from experimental virus infection. *J Exp Med* 1994; 180: 1273- 1282.
- Green J, Berrington de Gonzalez A, Swwtland S, Beral V, Chilvers C, Crossley B, Deacon J, Hermon C, Jha P, Mant D, Peto J, Pike M, Vessey MP. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer* 2003; 89 (11): 2078- 2086.
- Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Sumondos P, Fresco L, Collingwood M et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy and meta-analysis. *Lancet*, 2001; 358: 781- 786.
- Greenwell N, Powell DF, Donaldson ES, Hanson MB, Gay EC. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 981- 991.
- Gribsby PW, Pérez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 375- 378.
- Grigiene R, Valuckas KP, Aleknavicius E, Kurtinaitis J, Letautiene SR. The value of prognostic factors for uterine cervical cancer patients treated with irradiation alone. *BMC Cancer* 2007; 7: 234.
- Grois N, Favara B, Mostbeck G, Prayer D. Central nervous system disease in Langerhans cell Histiocytosis. *Hematol-oncol Clin North Am* 1998; 12 (2): 287-305.
- Groopman JE, Golde DW. The histiocytic disorders: a pathophysiologic analysis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 95-107.
- Grouard G, Rissoan MC, Filgueira L, et al. Enigmatic plasmacytoid T cells development into dendritic cells with interleukin (IL) 3 and CD 40 ligand. *J Exp Med* 1997; 185: 1101-1111.
- Gu LH and Coulombe PA. Keratin function in skin epithelia: a broadening palette with surprising shades. *Curr Opin Cell Biol* 2007, 19: 13- 23.
- Gueldenhuys L, Murray LM. Sensitivity and specificity of the Pap smear for glandular lesions of the cervix and endometrium. *Acta Cytol* 2007; 51 (1): 47-50.
- Guiducci AA, Hyman AB. Ectopic sebaceous glands. A review of the literature regarding their occurrence, histology and embryonic relationships. *Dermatologica* 1962; 125: 44- 63.

Bibliografia

- Gunderson LL, Weems WS, Herbertson RM, Plenk HP. Correlation of histopathology with clinical results following radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974; 120: 74- 87.
- Guy K, Van Heyningen V, Cohen BB, Deane DL, Steel CM. Differential expression and serologically distinct subpopulations of human Ia antigens detected with monoclonal antibodies to alpha and beta chains. *Eur J Immunol* 1982; 12: 942-948.
- Habel LA, Van Den Eeden SK, Sherman KJ, McKnight B, Stergachis A, Daling JF. Risk factors for incident and recurrent condylomata acuminata among women. A population based study. *Sex Transm Dis* 1998; 25 (6): 285- 292.
- Hachisuga T, Fukuda K, Kawarabayashi T. Local immune response in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;52(1):3-8.
- Hachisuga T, Fukuda K, Hayashi Y, Iwasaka T, Sugimori H. Immunohistochemical demonstration of histiocytes in normal ectocervical epithelium and epithelial lesions of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 33 (3): 273- 278.
- Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Charles EH, Savage EV, Moore JG. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 735- 746.
- Hadzic B, Hadzic M, Curcin N. Histologic classification and terminology of precancerous lesions of the cervix. *Med Pregl* 1999; 52: 3- 5.
- Haglund C, Nordling S, Roberts PJ, Ekblom P. Expression of laminin in pancreatic neoplasms and in chronic pancreatitis. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 669- 676.
- Haidopoulos D, Voulgaris Z, Protopapas A, Rodolakis A, Vlachos G, Tsetsa P, Antsaklis A. Cervical intraepithelial neoplasia in young women. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27 (7): 709- 712.
- Haldar S, Negrini M, Sabbioni S, Croce CM. Down regulation of Bcl-2 by p53 in breast cancer cells. *Cancer Res* 1994; 54: 2095- 2097.
- Hall AP. Review of the pericyte during angiogenesis and its role in cancer and diabetic retinopathy. *Toxicol Pathol* 2006; 34 (6): 763- 775.
- Halliday GM, Muller HK. The role of the Langerhans' cell in local defense. *IRCS J Med Sci*, 1984; 12: 567-569.
- Hammes LS, Tekmal RR, Naud P, Edelweiss MI, Kirma N, Valente PT et. al. Macrophages, inflammation and risk of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) progression. Clinicopathological correlation. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 157- 165.
- Hamon MD, Walker F. The distribution of amyloid P component in normal human skin. *Vrichows Arch (Cell Pathol)* 1982, 40: 411-415.
- Hamon MD, Walker F. The distribution of amyloid P component in normal human skin. *Vrichows*

Marta I. Correa Rancel

- Arch (Cell Pathol) 1982, 40: 411-415.
- Hamonc MJ, Wentz WB. Analytical study of cells in cervical squamous cell cancer. Lab Invest 1957; 6: 241- 250.
- Hanazawa K, Tanaka M, Watanabe R, Fujime M. Collection of peripheral blood stem cells with granulocyte-colony-stimulating factor alonte in testicular cancer patients. Int J Urol 2000; 7 (3):77- 82.
- Hang YG, Spassky N, Romaguera-Ros M, García-Verdugo JM, Aguilar A, Schneider-Maunoury S, Alvarez-Buylla A. Hedgehog signaling and primary cilia are required for the formation of adult neural stem cells. Nat Neurosci 2008 Mar; 11 (3): 277-84.
- Harmsel BY, Smedts F, Kuijpers J, Jeunink M, Trimbos B, Ramaerkers F. Bcl-2 immunoreactivity increases with severity of CIN: a study of normal cervical epithelia, CIN, and cervical carcinoma. J Pathol 1996; 179: 26-30.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomise controlled trial. Lancet 2004; 364: 1757- 1765.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained effecay up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow- up from a randomised control trial. Lancet 2006; 367: 1247- 1255.
- Harrist TJ, Muhlbauer JE, Murphy GF, Mihm MC, Bhan AK. T6 is superior to Ia (HLA-DR) as a marker for Langerhans´ cells and indeterminate cells in normal epidermis: a monoclonal antibody study. J Invest Dermatol 1985; 80: 100-103.
- Hart DNJ. Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune response. Blood 1997; 90: 3245-3287.
- Hart DNJ. Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune response. Blood 1997; 90: 3245- 3287.
- Hartmann G, Weiner GJ, Krieg AM. CpG DNA: a potent signal for growth, activation, and maturation of human dendritic cells. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 9305- 9310.
- Hashizume H, Baluk P, Morikawa S, McLean JW, Thurston G, Roberge S, Jain RK, McDonald DM. Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness. Am J Pathol. 2000; 156 (4):1363-80.
- Hatamochi A, Fujiwara K, Ueki H. Effectos of histamine on collagen síntesis by cultured fibroblasts derived from Guinea pig skin. Arch Dermatol Res 1985; 277: 60-64.
- Hawthorn RJ, MacLean AB. Langerhans´ cells density in the normal exocervical epithelium and in

Bibliografía

- the cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1987; 94: 815-816.
- Hawthorn RJ, Murdoch JB, MacLean AB, Mackie RM. Langerhans' cells and subtypes of human papillomavirus in cervical intraepithelial neoplasia. *Br Med J*, 1988; 297: 643-646.
- Heckmann JG, Holbach L, Huk W, Druschky A, Wigand ME, Neundorfer B. Unifocal eosinophilic granuloma (Langerhans cell histiocytosis) of the supratemporal orbital bone in an adult. *Neuro-ophthalmology* 1998; 19: 49-52. (Letter).
- Hellberg D, Tot T, Stendahl Ulf. Pitfalls in immunohistochemical validation of tumor marker expression. Exemplified in invasive cancer of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology* 2009; 112: 235- 240.
- Heller DS, Hameed, Cracchiolo B, Wiederkehr M, Scott D, Skurnick J, Ammar N, Lambert WC. Presence and quantification of macrophages in squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (1): 67– 70.
- Henriksen R, Wilander E, Oberg. Expression and prognostic significance of Bcl-2 in ovarian tumors. *Br J Cancer* 1995; 72: 1324- 1329.
- Henter J, Karlen J, Calming U, Bernstrand C, Andersson U, Fadeel B. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with etanercept. *New England J Med* 2001; 345: 1577-1578.
- Herfs M et al. Transforming growth factor- β 1- mediated slug and snail transcription factor up-regulation reduces the density of Langerhans cells in epithelial metaplasia by affecting E-cadherin expression. *Am J Pathol* 2008; 172: 1391- 1402.
- Herfs M, et al. Epithelial metaplasia: adult stem cell reprogramming and (pre)neoplastic transformation mediated by inflammation? *Trends Mol Med*, 2009; 15: 245- 253.
- Herfs M, Hubert P, Moutschen M, Delvenne P. Mucosal junctions: open doors to HPV and HIV infections?. *Trends in Microbiology* 2011: 1-7
- Herrera Pérez MA, Cirión Martínez G. Impacto de la capacitación en la mejora continua de la calidad del diagnóstico citológico. Comunicación nº 1609. X Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica, 2009.
- Hertzberg H, Kremens B, Velten I, Beck JD, Greil J. Recurrent disseminated retinoblastoma in a 7 - year-old girl treated successfully by high-dose chemotherapy and CD 43-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27 (6): 653-655.
- Herzog KM, Tubbs RR. Langerhans' s cell histiocytosis. *Adv Anat Pathol*, 1998; 5: 347-358.
- Heufler C, Koch F, Schuler G. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1 mediate the maturation of murine epidermal Langerhans cells into potent immunostimulatory dendritic cells. *J Exp Med* 1988; 167: 700- 705.

Marta I. Correa Rancel

- Hiersche HD, Nagl W. Regeneration of secretory epithelium in the human endocervix. *Arch Gynecol* 1980; 229: 83-90
- Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Laukkanen P, Koskela P, Pavoneen J, Lehtinen M, Kauppila A. A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. *Br J Cancer* 2000; 90 (5): 1025- 1029.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl Med* 1998; 338: 423- 428.
- Hobbs SK, Monsky WL, Yuan F, Roberts WG, Griffith L, Torchilin VP, Jain RK. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95 (8): 4607-4612.
- Höckel S, Schlenger K, Vaupel P, Höckel M. Association between host tissue vascularity and the prognostically relevant tumor vascularity in human cervical cancer. *Int J Oncol* 2001; 19 (4): 827- 232.
- Hodge CJ JR, Boakye M. Biological plasticity: the future of science in neurosurgery. *Neurosurgery* 2001; 48 (1): 2-16.
- Holzhauser, Abdelsayed, Sutley. Eosinophilic granuloma, a case report with pathologic fracture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1999; 87: 6.
- Hore A, Mehrotra PN. Presence of a blastocyst and mast cell depletion of the mouse uterus. *Acta Anat* 1988; 132: 6-8.
- Horn LC, Hentschel B, Galle D, Bilek K. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases is of prognostic value in carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 2008; 108 (1): 63- 67.
- Huang CY, Chen YL, Chu TC, Cheng WF, Hsieh CY, Lin MC. Prognostic factors in women early stage small cell carcinoma of the uterine cervix. *Oncol Res* 2009; 18 (5-6): 279- 286.
- Huang LW, Caho SL, Hwang JL, Chou YY. Down- regulation of p27 is associated with malignant transformation and aggressive phenotype of cervical neoplasms. *Gynecol Oncol* 2002; 85 (3): 524- 528.
- Hughes RG, Norval M, Howie SEM. Expression of major histocompatibility class II antigens by Langerhans' cells in cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol*, 1988; 41: 253-259.
- Hume DA, Ross IL, Himes SR, Sasmono RT, Wells CA, Ravasi T. The mononuclear phagocyte system revisited. *J Leukoc Biol* 2002, 72: 621-627.
- Hume DA. The mononuclear phagocyte system. *Cur Op Immunol* 2006, 18: 49-53.
- Hunt CR, Hale RJ, Buckley CH, Hunt J. p53 expression in carcinoma of cervix. *J Clin Pathol* 1996; 49: 971- 74.
- Hurwitz CA, Faquin WC, Weekly. *Clinicopathological exercises case 5-2002: A 15-year-old boy*

Bibliografia

- with retro-orbital mass and impaired vision. *N Engl J Med*, 2002; 346: 513-520.
- Hutchens LH, Sagebiel RW and Clarke MN. Oral epithelial dendritic cells of the Rhesus monkey. Histologic demonstration, fine structure and quantitative distribution. *J Invest Derm* 1971; 56: 325.
- Hwang W, Roh S, Lee B, Kang S, Kwon D, Kim S et al. Patient-specific embryonic stem cells derived from human SCNT blastocyst. *Science* 2005; 308: 1777- 1783.
- Iacovitti L, Stull ND, Jin H. Differentiation of human dopamine neurons from an embryonic carcinoma stem cell line. *Brain Res* 2001; 312 (1): 99- 104.
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2005, vol 90. Lyon: IARC.
- IARC Technical reports N 3. Tobacco smoke and involuntary smoking 2004.
- IARC WG. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Human Papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007; 90: 1- 636.
- Iftner T, Villa LL. Human papillomavirus Technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 80-88.
- Inaba K, Inaba M, Naito M, Steinman RM. Dendritic cell progenitors phagocytose particulates, including Bacillus Calmette-Guerin organisms and sensitize mice to mycobacterial antigens in vivo. *J Exp Med* 1993; 178: 479-488.
- International Agency for Research on Cancer. Handbooks of Cancer Prevention, vol 9. Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC Press, 2004.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370: 1609-1621.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118 (6): 1481- 1495.
- Ionescu DN, Mohan D, Carter G, Dabbs DJ. Epidermoid metaplasia of the cervix. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1052- 1053.
- Islinger RB, Kuklo TR, Owens BD, Horan PJ, Choma TJ, Murphey MD, et al. Langerhans cell histiocytosis in patients older than 21 years. *Clin Orth Related Res*, 2000; 379: 231-325.
- Issa P, Salem P, Brihi E, Azoury R. Eosinophilic granuloma with involvement of the female genitalia.

Marta I. Correa Rancel

- lia. *Am J Obstet Gynecol* 137: 608-612.
- Issacson P, Jones DB, Sworn MJ. Malignant histiocytosis of the intestine: report of three cases with immunological and cytochemical analysis. *J Clin Path* 1982; 32: 510-516.
- Jackson CJ, Majesky MW, Entman ML, Michael LH, Hirschi KK, Goodell MA. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001; 107 (11): 1355- 1356.
- Jacobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (3): 504- 510.
- Jaffe ES. Histiocytosis of lymph nodes. Biology and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 376-390.
- Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*. 2005 7;307(5706):58-62.
- Jain D, Srinivasan R, Patel F, Kumari S. Evaluation of p53 and Bcl-2 expression as prognostic markers in invasive cervical carcinoma a stage IIb/III patients treated by radiotherapy. *Gynecologic Oncology* 2003; 88: 22- 28.
- Jaiswal RK, Jaiswal N, Bruder SP, Mbalaviele G, Marskak DR, Pittenger MF. Adult human mesenchymal stem cell differentiation to the osteogenic or adipogenic lineage is regulated by mitogen-activated protein kinase.
- Jansa P, Pastrnák A, Skatulová L. Eosinophilic granulocytes and mastocytes in carcinoma of the uterine cervix. *Cesk Patol* 1990; 26 (3): 162– 165.
- Jarret A, Riley PA. Esterase activity in dendritic cells. *Br J Dermatol* 1963; 75: 79-81.
- Jarret WFH. Papilloma viruses and cancer. In recent advances in Histopathology. Anthony PP, MacSween RNM, eds Churchill Livingstone, London 1981; 11, 35.
- Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293 (2): 194- 202.
- Jeffrey JJ; Ehlich LS, Roswit WT. Serotonin: an inducer of collagenase in myometrial smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 1991; 146: 399- 406.
- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19 (8): 1893- 1907.
- Jing Y, Xue RM, Zhang ZY, Yao HW, Dong ZL. Distribution and histochemical characteristics of mast cells in stroma of the cervix squamous cell carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 1993; 106 (9): 698– 702.
- Jodele S, Chantrain CF, Blavier L, Lutzko C, Crooks GM, Shimada H, Coussens LM, Declerck YA. The contribution of bone marrow derived cells to the tumour vasculature in neuroblastoma is

Bibliografía

- matrix metalloproteinase-9 dependent. *Cancer Res* 2005; 15 (65): 3200- 3208.
- Johansson O, Johnsson JE, Lindberg JG, Sydsjo A. Prognosis, recurrences and metastases correlated to histologic cell type in carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976; 55: 255- 259.
- Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004; 428: 145- 150.
- Johnson TS, Adelson MD, Sneige N, Williamson KD, Lee AM, Katz R. Cervical carcinoma DNA content, S-fraction and malignancy grading. I Interrelationships. *Gynecol Oncol* 1987; 26: 41 - 56.
- Jordana M, Befus AD, Newhouse MT y cols. Effect of histamine on proliferation of normal human adult lung fibroblast. *Thorax* 1988; 43: 552- 558.
- Joura EA, Leodolter S, Hernández- Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like- particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007, 369: 1693- 1702.
- Juhlin L, Shelley WB. New staining techniques for the Langerhans' cells. *Acta Dermatovener* 1977; 57: 289- 296.
- Juhlin L, Shelley WB. New staining techniques for the Langerhans' cells. *Acta Dermatovener* 1977; 57: 289- 296.
- Kalir T, Sinsir A, Demopoulos HB, Demopoulos RI. Obstacles to the early detection of endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24(4): 399- 403.
- Kalliala I, Antila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *Br Med J*, 2005; 331: 1183- 1185.
- Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Kalogirou O, Giannikos L. Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: increasing age and severity of disease. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18 (2): 113- 116.
- Kaltasas GA, Powles TB, Evanson J, Plowman PN, Drinkwater JE, Jenkins PJ, et al. Hypothalamo-Pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: Clinical, endocrinological and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2000; 85: 1370-1376.
- Kamihata H, Ozono R, Masaki H, Mori Y, Iba O, Tateishi E, Kosaki A, Shintani S, Murohara T, Imaizumi T, Iwasaka T. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts,

Marta I. Correa Rancel

- angiogenic ligands and cytokines. *Circulation* 2001; 104 (9): 1046- 1052.
- Kammerer U, Schoppet M, McLean AD, Kapp M, Huppertz HI, Kampgen E, Dietl J. Human decidua contains potent immunostimulatory CD83⁺ dendritic cells. *Am J Pathol* 2000; 157: 159-169.
- Kammerer U, Schoppet M, McLellan AD, Kapp M, Huppertz H, Kampgen E, Dietl J. Human decidua contains potent immunostimulatory CD 83⁺ dendritic cells. *Am J Pathol* 2000; 157: 159- 169.
- Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer*, 2004; 102: 228- 232.
- Kaplan PA, Grifo MD, Díaz-Arias AA. Melanosis of the uterine cervix: a case report. *J Reprod Med* 2005; 50(11): 867-70.
- Karpanen T, Alitalo K. Molecular biology and pathology of lymphangiogenesis. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 367- 397.
- Kasa-Vubu J, Kelch RP. Precocious and delayed Puberty: Diagnosis and treatment. En De Groot LT, Besser M, Burger H, Jameson JL, Rubensbin AH (Eds). *Endocrinology*. 3^a Ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1995; 2: 1153.
- Kato H, Tamai K, Morioka H, Nagai M, Nagaya T, Torigoe T. Tumor antigen TA-4 in the detection of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 1544- 1546.
- Katou F, Ohtani H, Saaristo A, Nagura H, Motegi K. Immunological activation of dermal Langerhans cells in contact with lymphocytes in a model human inflamed skin. *Am J Pathol*, 2000; 156: 519- 527.
- Kaufman R. *Enfermedades benignas de Vulva y Vagina*. 4^a Ed. Mosby Doyma Libros S.A. 1996.
- Kawa K, Ohnuma N, Kaneko M, Yamamoto K, Etoh T, Mugishima H, Ohhira M, Yokoyama J, Bessho F, Honna T et al. Long- term survivors of advanced neuroblastoma with MYCN amplification: a report of 19 patients surviving disease- free for more than 66 months. *J Clin Oncol* 1999; 17 (10): 3216- 3220.
- Kazakov DV et al. Adenosis tumor of anogenital mammary-like glands: a case report and demonstration of clonality by HUMARA assay. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 43- 46.
- Kedzia W, Gózdzicha-Józefiak A, Kwasniewska A, Schmidt M, Miturski R, Spaczynski M. Relationship between HPV infection of the cervix and blood serum levels of steroid hormones among pre- and postmenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21(2): 177- 179.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J*

Bibliografia

- Med 1999; 340: 1154- 1161.
- Khan MJ, Castle PE, Lorinez AT, Wacholder S, Sherman M, Scout DR. The elevated 10-years risk if cervical precancer and cancer in women with HPV type 16 or 18 and the possibly utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (14): 1072- 1079.
- Khuakoonratt N, Tangjitgamol S, Manusirivthaya S, Khunnarong J, Pataradule K, Thavaramara T, Suekwattana P. Prevalence of high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and invasive cervical cancer in patients with low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) at cervical pap smer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9 (2): 253- 257.
- Kiatiyosnusorn R, Suprasert P, Srisomboon J, Siriaree S, Khunamornpong S, Kietoeerakool C. High-grade histologic lesions in women with low-grade squamous intraepithelial lesion cytology from a region of Thailand with a high incidence of cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 110 (2): 133- 136.
- Kim MK, Kim JW, Kim HS, Chung HH, Park NH, Park IA, Song YS, Kang SB. Feasibility of less radical surgery for superficially invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2010, (epub ahead of print)
- Kim YM, Park JY, Lee KM, Kong TW, Yoo SC, Kim WY, Yoon JH, Chang SJ, Chang KH, Ryu HS. Does pre-treatment HPV viral load correlate with prognosis in patients with early stage cervical carcinoma? *J Gynecol Oncol* 2008; 19 (2): 113-116.
- Kimura M, Matsumoto T, Morizane T, Sonoue H, Ogishima D, Kinoshita K. Histopatological study of the spreading neoplastic cells in cervical glands and surface epithelia in cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive squamous cell carcinoma: Ki-67 immunostaining is a useful marker for pathological diagnosis from the gland involvement site. *Pathol Int* 2006; 56 (8): 428- 433.
- Kirnbauer R, Booy F, Cheng N et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992; 89: 12180- 12184.
- Kisepfenning A, Ait- Yahia S, Clair- Moninot V, Stossel H, Badell E, Bordat Y, Pooley JL, Lang T, Prina E, Coste I, Greaser O, Renno T, Winter N, Milon G, Shortman K, Romani N, Lebecque S, Malissen B, Saeland S, Douillard P. Disruption of the langerin/CD207 gene abolishes Birbeck granules without a marked loss of Langerhans cell function. *Mol Cell Biol* 2005; 25 (1): 88-99.
- Kiwi R, Neuman MR, Merkatz IR, Selim MA, Lysikiewicz A. Determination of the elastic properties of the cervix. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 568-574.
- Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernández-Ávila M et al. A pooled analysis of continued pro-

Marta I. Correa Rancel

- phylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high- grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009; 2: 868- 878.
- Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Von Knebel DM. Overexpression of p16 (INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001; 92 (2): 276- 284.
- Klinkhamer PK, Vooijs GP, Dean AF. Intraobserver and interobserver variability in the diagraph abnormalities in cervical smears. *Acta Cytol* 1999; 32: 794- 800.
- Klint A, Tryggvadóttir L, Bray F, Gislum M, Hakulinen T, Storm HH, Engholm G. Trends in the survival of patients diagnosed with cancer in female genital organs in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol*, 2010;49 (5): 632-43.
- Klint A, Tryggvadóttir L, Bray F, Gislum M, Hakulinen T, Storm HH, Engholm G. Trends in the survival of patients diagnosed with cancer in female genital organs in the Nordic countries 1964 - 2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol* 2010; 49 (5): 632- 343.
- Klumb EM, Pinto A, Jesus G, Araujo JrM, Jascone L, Gayer C, Ribeiro FM, Albuquerque E, Macedo J. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus* 2010 Jul 6. [Epub ahead of print]
- Koch S, Kohl K, Klein E, von Bubnoff D, Bieber T. Skin homing of Langerhans cell precursors: adhesion, chemotaxis, and migration. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (1): 163-168.
- Kodama J, Seki N, Tokumo K, Hongo A, Miyagi Y, Yoshinouchi M, et al. Vascular endothelial growth factor is implicated in early invasion in cervical cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35 (3): 485 - 489.
- Koenig C, Turnickly RP, Kankam CF, Tavassoli FA. Papillary squamotransitional cell carcinoma of the cervix: a report of 32 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 915- 921.
- Komp DM, Perry MC (ed). *The histiocytic syndromes*. *Semin Oncol* 1991; 18: 1-62.
- Komp MD. Historical perspective of Langerhans cell histiocytosis. *Hematology/Oncology Clin Norteam* March 1987; 1: 9-19.
- Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. *Science* 2000; 289 (5485): 1666.
- Koss LG. Carcinogenesis in the uterine cervix and human papillomavirus infection. In: Syrjänen K, Gissmann L, Koss LG, eds. *Papillomaviruses and human disease*. Berlin: Springer-Verlag, 1987: 235- 267.
- Koss LG. Cytologic evaluation of the uterine cervix. Factors influencing accuracy. *Pathological*, 1982; 36: 401- 407.
- Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ.

Bibliografia

- Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single boen marrow- derived stem cells. *Cell* 2001; 105 (3): 369- 377.
- Krejci NC, Knapp DM, Rudd RJ y cols. Dermal mast cell granules bind intestinal procollagenase and collagenase. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 748- 752.
- Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Imudia AN, Ali- Fehmi R, Malone JM, Morris RT. Prognostic significance of keratinisation in squamous cell cancer of uterine cervix: a population based study. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 25- 32.
- Kuntz- Crow M, Kunkel HG, Human dendritic cells: major stimulators of the autologous and allogeneic mixed leukocitue reactions. *Clin Exp Immunol* 1982; 49: 338- 346.
- Kurisi K, Hirose K, Tajima K. Diabetes and cancer risk for all and specific sites among Japanese men and women. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16 (1): 83- 89.
- Kurita T, Cunha GR, Robboy SJ et al. Differential expresion of p63 isoforms in female reproductive organs. *Mech Dev* 2005; 122: 1043- 1055.
- Kurman RJ, Toki T, Schiffman MH. Basaloid and warty carcinomas of the vulva. Distinctive types of squamous cell carcinoma frequently associated with human papillomaviruses. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 133-145.
- Kurman RJ. Blaustein ´s Pathology of the Female genital tract. 3ª Ed. Ed Springer Verlag 1987.
- Kwaśniewska A, Korobowicz E, Zdunek M, Skoczyński M, Kwaśniewski W, Daniłóś J, Goździcka- Józefiak A. Prevalence of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus 2 in cervical carcinoma associated with human papillomavirus detected in paraffin-sectioned samples. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009; 30 (1): 65-70.
- Kyo S, Inoue M, Hayasaka N, Inoue T, Yutsudo M, Tanizawa O et al. Regulation of early gene expresión of human papillomavirus type 16 by inflammatory cytokines. *Virology* 1994; 200: 130-139.
- La Ruche G, You B, Mensah- Ado I, Bergeron C, Montcho C, Ramon R, et al. human papillomavirus and human immunodeficiency virus infections: relation with cervical dysplasia-neoplasia in African women. *Int J Cancer* 1998; 76 (4): 480-486.
- Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR, Maw R, Kinghorn GR, Fisk PG, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllotoxin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect*, 2003; 79 (4): 270- 275.
- Lacey CJ. Therapy for genital human papillomavirus- related disease. *J Clin Virol* 2005; 32 (Suppl 1): S82- 90.
- Lafay-Cousin L, Hartmann, Plouvier P, Méchinaud F, Bourlard P, Oberlin O. High-dose thiotepa and hematopietic stem cell transplantation in pediatric malignant mesenchymal tumors: a

Marta I. Correa Rancel

- phase II study. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26 (6): 627- 632.
- Laguens RP, Lagrutta J, Koch OR, Quijano F. Fine structure of human endocervical epithelium. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98: 773-780.
- Lamper IA, Catovsky D, Bergier N. Malignant histiocytosis a clinicopathological study of 12 cases. *Brit J Hemat* 1978; 40: 65-77.
- Lampson LA, Levy R. Two populations of Ia-like molecules on a human B cell line. *J Immunol*, 1980; 125: 293-299.
- Landa Aznárez MC. Tratamiento de condilomas genitales. En: *Patología del Tracto genital inferior y colposcopia en España, 2005*. Puig Tintoré L, Andía Ortiz D. Edita: Asociación Española de Patología cervical y colposcopia, 2005; 84-91
- Langenkamp A, Messi M, Lanzavecchia A, Et al. Kinetics of dendritic cell activation: impact on priming of TH1, Th2 and nonpolarized T cells. *Nature Immunol* 2000; 1: 311-316.
- Langerhans P. Ueber die Nerven der Menschlichen Haut. *Virchows Arch Path Anat* 1868; 44: 325-337.
- Lanzavecchia A, Sallusto F. Dynamics of T lymphocyte responses: intermediates, effectors and memory cells. *Science* 2000; 290: 92-97.
- Lanzavecchia A. Mechanisms of antigen uptake for presentation. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 348-354.
- Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, Kurtzberg J. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001; 344 (24): 1815 - 1822.
- Lawrence WD, Shingleton HM. Early physiologic squamous metaplasia of the cervix: light and electron microscopic observations. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 661- 671.
- LeBedis C, Chen K, Fakkavollita L, Boutros T, Brodt P. Peripheral lymph node stromal cells can promote growth and tumorigenicity of breast carcinoma cells through the release of IGF-I and EGF. *Int J Cancer* 2002; 100 (1): 2- 8.
- Ledbetter JA, Evan RL, Lipinski M, Cunningham- Rundles C, Good RA, Herzenberg LA. Evolutionary conservation of surface molecules that distinguish T-lymphocytes helper/ inducer and T-cytotoxic/ suppressor subpopulations in mouse and man. *J Exp Med* 1981; 153: 310-315.
- Ledger WL, Anderson AB. The influence of steroid hormones on the uterine cervix during pregnancy. *J Steroid Biochem* 1987; 27: 1029-1034.
- Lee AKY, Eisinger M, Cell mediated immunity (CMI) to human wart virus and wart associated tissue antigens. *Clin Exp Immunol* 1976; 26: 419-424.
- Lee JY, Ou-Petersen Z, Cao B, Kimura S, Jankowski R, Cummins J, Usas A, Gates C, Robbins S,

Bibliografía

- Wernig A, Huard J. Clonal isolation of muscle-derived cells of enhancing muscle regeneration and bone healing. *J Cell Biol* 2000; 150 (5): 1085- 1100.
- Lee KB, Lee JM, Park CY, Lee KB, Choy HY, Ha SY. Lymph node metastasis and lymph vascular space invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(3): 1184- 1187.
- Leppert PC, Cerreta JM, Mandl I. Orientation of elastic fibers in the human cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 219-224.
- Levi G, Feldman J, Holman S, Salarieh A, Strickler HD, Alter S, Minkoff H. Relationship between HIV viral load and Langerhans cells of the cervical epithelium. *J Obstet Gynaecol Res*, 2005; 31 (2): 178-184.
- Lew AM, Lillehoj EP, Cowan EP, Maloy WL, Van Schravendijk MR, Colligan JE. Class I genes and molecules: an update. *Immunology* 1986; 57: 3-18.
- Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironment. *Cancer Res* 2006; 66 (2): 605- 612.
- Li N, Dai M. Relationship between multiple infection of human papillomavirus and cervical neoplasia among Chinese woman in urban areas. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2010; 44(5): 423-6.
- Li Y, Chen J, Chopp M. Adult bone marrow transplantation after stroke in adult rats. *Cell Transplant* 2001; 10 (1): 31- 40.
- Liang J, Mittal KL, Wei JJ, Yee H, Chiriboga L, Shukla P. Utility of p16INK4a, CEA, Ki 67, p53 and ER/PR in the differential diagnosis of benign, premalignant, and malignant glandular lesions of the uterine cervix and their relationship with Silverberg scoring system for endocervical glandular lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26 (1): 71-75.
- Libro blanco de la Anatomía-Patológica 2009
- Lichtenstein L. Histiocytosis X: Integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease" Hand Schuller Christian - disease as related and manifestations of a singular nosological entity. *Arch Pathol* 1953; 56: 84-102.
- Lindblom P, Gerhardt H, Abramsson A, Enge M, Hellstrom M, Backstrom G, Fredriksson S, Landegren U, Nystrom HC, Bergstrom G, Dejana E, Ostman A, Lindahl P, Belsholtz C. Endothelial PDGF-B retention is required for proper investment of pericytes in the microvessel wall. *Genes Dev* 2003; 17 (15): 1835- 1840.
- Lin EY, Nguyen AV, Russell RG, Pollard JW. Colony stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy. *J Exp Med* 2001; 193: 727- 740.
- Lin KD, Lin JD, Hsu HH et al. Endocrinological aspects of Langerhans's cell histiocytosis compli-

Marta I. Correa Rancel

- cated with diabetes insipidus. *J Endocrinol Inves*, 1998; 21: 428-433.
- Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19: 545- 561.
- Lining RA, Wistuba I, Gazdar A, Koenig C, Tavassoli FA, Albores-Saavedra J. Human papillomavirus type 16 is detected in transitional cell carcinomas and squamotransitional cell carcinomas of the cervix and endometrium. *Cancer* 1998; 83: 521- 527.
- Livasy CA, Maygarden SJ, Rajaratnam CT, Novotny DB. Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN-3: a study of margin, endocervical gland, and quadrant involvement. *Mod Pathol* 1999; 12 (3): 233- 238.
- Lombardi L, Carbone A, Pilotti S, Silke F. Malignant histiocytosis: a histological and ultrastructural study of lymph node in six cases. *Histopathology* 1978; 2: 315-328.
- Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626- 4533.
- Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GW, Petitti D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 181 (3): 560- 566.
- López Caballero JJ, Díaz-Flores L, Aneiros J, Revelles-Marín F. Presencia de células de Langerhans en el ameloblastoma. *Morfol Norm Patol* 1979; 3 (B): 481- 488.
- Lorente J, Monserat JA, Santaella M, Borrego JA. Valoración de la eficacia del sistema de prevención del cáncer cervico-uterino en Córdoba (España). *Prog Obstet Ginecol* 2000; 43: 32- 39.
- Lorenzo V, Boronat M, Saavedra P, Rufino M, Maceira B, Novoa JF, Torres A. Disproportionately high incidence of diabetes-related end-stage renal disease in the Canary Islands. An analysis based on estimated population at risk. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (7): 2283- 2288.
- Louie KS, Castellsague X, DE Sanjosé S, Herrero R, Meijer CJ, Shah KV, Munoz N, Bosch FX. Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multi-centric case control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 May 24. [Epub ahead of print]
- Lowndes CM. Vaccines for cervical cancer. *Epidemiol Infect* 2006; 134 (1): 1-12.
- Lu HX, Chen YX, Ni J, Wan XY, Lü WG, Xie X. Study on high risk factors associated with positive margin of cervix conization in patient with cervical intraepithelial neoplasia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2009; 44(3): 200- 203.
- Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious,

Bibliografía

- neoplastic and inflammatory disease. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 532- 562.
- Lucito R, Healy J, Alexander, J., Reiner, A., Esposito, D., Chi, M., Rodgers, L., Brady, A., Sebat, J., Troge, J., West, J., Rostan, S., Nguyen, K.C.Q., Powers, S., Ye, K.Q., Olshen, A., Venkatraman, E., Norton, L., and Wigler, M.. Microarray analysis of genome copy number variation. *Genome Res.* 2003; 13: 2291–2305.
- Lukas M et al. Human cutaneous dendritic cells migrate through dermal lymphatic vessels in a skin organ culture model. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1293- 1299.
- Lundin FE Jr, Mendez WM, Parker JE. Cervical cancer control: a study of morbidity and mortality trends over a twenty-one-year period. *Cancer* 1976; 38: 1357- 1366.
- Mackie RM, Turbitt ML. Quantification of dendritic cells in normal and abnormal human epidermis using monoclonal antibodies directed against Ia and HTA antigens. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 216-220.
- Maddox P, et al. Differential expression of keratins 10, 17 and 19 in normal cervical epithelium, cervical intraepithelial neoplasia, and cervical carcinoma. *J Clin Pathol* 1999; 52: 41-56.
- Mainman MA, Fruchter RG, Guy L, Cuthill S, Levine P, Serur E. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical cancer. *Cancer* 1993; 71: 402– 406.
- Mainman MA, Fruchter RG, DiMaio TM, Boyce JG. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 399- 403.
- Maitra A, Wistuba II, Gibbons D, Gazdar AF, Albores-Saavedra J. Allelic losses at chromosome 3p are seen in human papilloma virus 16 associated transitional cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 361- 368.
- Malone M. The histiocytosis of childhood. *Histopathology* 1991; 19 (2): 105-119.
- Mancardi GL, Saccardi R, Filippi M, Gualandi F, Murialdo A, Inglese M, Marrosu MG, Meucci G, Massacesi L, Lugaresi A, Pagliai F, Sormani MP, Sardanelli F, Marmont A, Italian GITMO-NEURO Intergroup on Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. Autologous hematopoietic stem cell transplantation suppresses Gd-enhanced MRI activity in MS. *Neurology* 2001; 57 (1): 62- 68.
- Mani, N. Paul Langerhans. En: Ch. C. Gillispie (dir.), *Dictionary of Scientific Biography*, 1971. New York, Charles Scribner's son, 8: 8-9.
- Márquez C, Trigueros C, Franco JM, et al. Identification of a common developmental pathway for thymic natural killer cells and dendritic cells. *Blood* 1998; 91: 2760-2771.
- Martelotto G, Matsuzaki E, Matsuzaki M, Senatore P, Bongiorno C, Ortiz A. Correlación citohistológica en el carcinoma de cuello uterino y lesiones precursoras. Comunicación oral: IV Congreso virtual Hispano-Americano de Anatomía-Patológica 2001.

Marta I. Correa Rancel

- Martens JE, Arends J, Van der Linden PJ et al. Cytokeratin 17 and p63 are markers of the HPV target cell, the cervical stem cell. *Anticancer Res* 2004; 24 (2B): 771- 775.
- Martens JE, Smedts F, Ruud D, Van Muyden CPA, Schoots C, Helmerhorst TJM, Hopman A, Ramaekers FCS, Arends JW. Reserve cells in human uterine cervical epithelium are derived from Mullerian epithelium at midgestational age. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26 (4): 463-468.
- Martin P. Wound healing - aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997, 276: 75-81.
- Martínez Palomares JM, Gil-Moreno A, Pérez- Benavente MA, Roca I, Xercavins J. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radio-labeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. *Gynecol Oncol*, 2004; 92: 845-850.
- Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical Intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews (computer file)*, 2002 (2): p CD001318.
- Mason DY, Naiem M, Abdulaziz Z, Nash JRG, Gatter KC, Stein H. Immunohistological applications of monoclonal antibodies. In *Monoclonal antibodies in clinical medicine* (Mc Michael AJ, Faise J eds.). Academic Press, London, 1983, 585-635.
- Massad LS, Evans CT, Wilson TE, Goderre JL, Hessol NA, Henry D, Colie C, Strickler HD, Levine AM, Watts DH, Weber KM. Changes in knowledge of cervical cancer prevention and human papillomavirus among women with human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol* 2010; 117 (1): 70- 76.
- Massad LS, Fazzari MJ, Anastos K, Klein RS, Minkoff H, Jamieson DJ et al. Outcomes after treatment of cervical intraepithelial neoplasia among women with HIV. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11: 90- 97.
- Masterson JG. The role of surgery in the treatment of early carcinoma of the cervix. *Clin Obstet Gynecol* 1967; 10: 922- 939.
- Matsumoto K, Oki A, Futura R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Hirai Y, Mitsunashi A, Fujii T, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H, for the Japan HPV And Cervical Cancer (JHACC) Study Group. Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. *Cancer Sci.* 2010 Jun 9 (Epub ahead of print).
- Matthes- Martin S, Peters C, Konigsraimer A, Fritsch G, Lion T, Heitger A, Kapelari K, Kronberger M, Offner F, Urba F, Margreiter R, Gadner H. Successful stem cell transplantation following orthotopic liver transplantation from the same haploidentical family donor in a girl with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2000; 96 (12): 3997- 3999.
- Mazibrada J, Ritta M, Mondini M, De Andrea M, Azzimonti B, Borgogna C, Ciotti M, Orlando A,

Bibliografia

- Surico M, Chiusa L, Landolfo S, Gariglio M. Interaction between inflammation and angiogenesis during different stages of cervical carcinogenesis. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 112- 120.
- McCarthy M. Bioengineers bring new slant to stem-cell research. *Lancet* 2000; 356 (9240): 1500.
- McDermott R, Bausinger H, Fricker D, Spehner D, Proamer F, Lipsker D, Cazanave JP, Goud B, De La Salle H, Salamero H, Hanau D. Reproduction of Langerin/CD207 traffic and Birbeck granule formation in a human cell line model. *J Invest Dermatol* 2004; 123 (1): 72-77.
- McDermott R, Ziylan U, Spehner D, Bausinger H, Lipsker D, Mommaas M, Cazanave JP, Goud B, De La Salle H, Salamero H, Hanau D. Birbeck granules are subdomains of endosomal recycling compartment in human epidermal Langerhans cells, which form where Langerin accumulates. *Mol Biol Cell* 2002; 13 (1): 317-335.
- McArdle JP, Muller HK. Quantitative assessment of Langerhans' cells in human cervical intraepithelial neoplasia and wart virus infection. *Am J Obstet Gynecol*, 1986; 154: 509-515.
- McCann MF, Irwin DE, Walton LA, Hulka BS, Morton JL, Axelrad CM. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992; 1 (2):125-9.
- McClain KL. Langerhans cell histiocytosis. Up To Date, 2003.
- McDonnell JM, Emens JM, Jordan JA. The congenital cervicovaginal transformation zone in sexually active young women. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 280-284.
- McKenzie ND, Kobetz EN, Hnatyszyn J, Twiggs LB, Lucci JA 3rd. Women with HIV are more commonly infected with non- 16 and 18 high-risk HPV types. *Gynecol Oncol* 2010; 116 (3): 572-577.
- McLean AB. Cervical healing and Langerhans' cells. *Br J Obstet Gynaecol*, 1984; 91: 1145-1148.
- McMichael AJ, Pilch JR, Gafre G, Mason DY, Fabre JW, Mistein C. A human thymocyte antigen defined by a hybrid myeloma monoclonal antibody. *Eur J Immunol* 1979; 9: 205-210.
- Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell* 2010; 140: 771- 776.
- Melamed MR, Quality control in cytology laboratories. *Gynecol Oncol* 1998; 12: 206- 211.
- Melief CJM. Dendritic cells as specialized antigen- presenting cells. *Res Immunol* 1989; 140: 877-926.
- Mellman I, Turley SJ, Steinman R. Antigen processing for amateurs and professionals. *Trends Cell Biol* 1998; 8: 231-237.
- Melmed S. Tumor mass effects of lesions in the hypothalamus and the pituitary. En De Groot LT, Besser M., Burger H., Jameson JL, Rubensbin AH (Eds). *Endocrinology*. 3^a Ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1995; 1: 458.

Marta I. Correa Rancel

- Meltzer CC, Kondzolka D, Villemagne VL, Wechsler L, Goldstein S, Thulborn KR, Gebel J, Elder EM, De Cesare S, Jacobs A. Serial (18 F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography after human neuronal implantation for stroke. *Neurosurgery* 2001; 49 (3): 586- 591.
- Meng X. Role of Langerhans' cells against cervical human papilloma virus infection and development of cervical carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1992; 72 (3): 155-7, 190-1
- Menasché P, Hagège AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, Schwartz K, Vilguin JT, Marolleau JP. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001; 357 (9252): 279- 280.
- Meyer R. Die epithelentwicklung der cervix und portio vaginalis uteri und die pseudoerosio congenita (congenitales histologisches ektropium). *Arch Gynecol Obstet* 1910; 91: 579- 598.
- Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 2000; 290 (5497): 1779- 1782.
- Michalides R, Van Veelen N, Hart A, Loftus B, Wientjens E, Balm A. Overexpression of cyclin D1 correlates with recurrence in a group of forty seven operable squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1995; 55: 975- 978.
- Millard P. Terminology used in article on cloning was incorrect. *BMJ* 2001; 323 (7316): 804- 805.
- Miñarro R, Black RJ, Martínez C, Navarro C, Garau I, Izarzugaza I, et al. Cancer Incidence and Mortality in Spain- Patterns and Trends. IARC Technical Report nº 36. Lyon: IARC, 2000; 27.
- Minelli L, Stracci F, Cassetti T, Canosa A, Scheibel M, Sapia IE, Romagnoli C, La Rosa F. Urban-rural differences in gynaecological cancer occurrence in a central region of Italy :1978-1982 and 1998-2002. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2007; 28(6): 468-72.
- Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AI, Castellsague X et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009; 62: 870- 878.
- Missauouni N, Hmissa S, Trabelsi A, Frappart L, Mokni M, Korbi S. Cervix cancer in Tunisia: clinical and pathological study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010; 11(1):235-8.
- Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser, vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 737- 744.
- Mitsubishi A, Suzuka K, Yamazawa K, Matsui H, Seki K, Sekiya S. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-C levels as tumor markers in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2005; 103 (4): 724- 730.
- Miyagi J, Kinjo T, Tsuchi K, Higa M, Iwamasa T, Kamada Y, Hirayasu T. Extremely high Langerhans cell infiltration contributes to the favourable prognosis of HPV-infected squamous cell

Bibliografía

- carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Histopathology* 2001; 38: 355- 367.
- Moktar A, Ravoori S, Vadahanam MV, Gairola GC, Gupta RC. Cigarette smoke-induced DNA damage and repair detected by the comet assay in HPV-transformed cervical cells. *Int. J Oncol*, 2009; 35 (6): 1297-307.
- Molano M, Van den Brule P, Weiderpass E, Poso H. HPV Study Group. Determinants of clearance of HPV infections in Colombian women with normal cytology: a population- based, 5 years follow up study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 486- 494.
- Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol* 2005; 32 (Suppl 1): 43. 51.
- Moll H, Fuchs H, Blank C, Rollinghoff M. Langerhans cells transport *Leishmania major* from infected skin to the draining lymph node for presentation to antigen-specific T cells. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1595-1601.
- Montana GS, Fowler WC, Varia MA, et al. Carcinoma of the cervix stage III: results of radiation therapy. *Cancer*, 1986; 57: 148- 154.
- Monteiro EF, Lacey CJ, Merrick D. The interrelation of demographic and geospatial risk factors between four common sexually transmitted diseases. *Sex Transm Infect* 2005; 81 (1): 41-46.
- Montero, Reyes Basili, Castellón. Granuloma eosinófilo de la mandíbula: reporte de dos casos clínicos. *Rev Dent Chile*, 2002; 93 (3): 10-12.
- Moore BC, Higgins RV, Laurent SL, Marroum MC, Bellit P. Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. *Am J Obst Gynecol* 1995; 173 (2): 361- 366.
- Moore DH, Blessing JA, McQuerllon RP et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3113- 3119.
- Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (2): 141- 146.
- Morelli AE, Sananes C, Di Paola G, Paredes A, Fainboim L. Relationship between types of human papillomavirus and Langerhans' cells in cervical condyloma and intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 200-206.
- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with papillomavirus infection: the IARC multi-centric case-Control study. *Lancet* 2002; 359 (9312): 1085- 1092.
- Mori A, Li Y, Toki T, Nikaido T, Fuji S. Distribution and heterogeneity of mast cells in the human

Marta I. Correa Rancel

- uterus. *Human Reproduction* 1997; 12: 368- 372.
- Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1999; 73 (1): 106- 110.
- Morikawa S, Baluk P, Kaidoh T, Haskell A, Jain RK, McDonald DM. Abnormalities in pericytes on blood vessels and endothelial sprouts in tumours. *Am J Pathol* 2002; 160 (3): 985- 1000.
- Morrelli A, Larregina A, DiPaola G, Fainboim L. Intraepithelial CD1 positive Langerhans cell precursor in transformation zone squamous metaplasia. *Cervix*, 1991; 9: 69-75.
- Morrelli AE, Sannanes C, Di Paola G, Paredes A, Fainboim L. Relationship between types of human papillomavirus and Langerhans' cells in cervical condyloma and intraepithelial neoplasia. *Anat Pathol*, 1992; 99: 200-206.
- Morris HH, Gatter KC, Stein H, Mason DY. Langerhans' cells in human cervical epithelium: an immunohistological study. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 400-411.
- Morris HH, Gatter KC, Sykes G et al. Langerhans cell in human cervical epithelium: Effects of wart virus infection and intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 412-420.
- Morris HHB, Gatter KC, Sykes G, Casemore V, Mason DY. Langerhans cells in human cervical epithelium: effects of wart virus infection and intraepithelial neoplasia. *Br J ObstetGynaecol* 1983b; 90: 412-420.
- Morris NI, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and paraaortic lymph nodes for high risk cervical cancer: A randomized Radiation Therapy Oncology Group clinical trial. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-1143.
- Morrison EA, Dole P, Sun XW, Stern L, Wright TC Jr. Low prevalence of human papillomavirus infection of the cervix in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(8): 1603-1606.
- Morrison, H. Contributions to the microscopic anatomy of the pancreas by Paul Langerhans (Berlin, 1869). *Bulletin of the Institute of the History of Medicine*, 1937; 5: 259-297.
- Moschela SL, Cropley TG. Mononuclear phagocytic and dendritic cell systems. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1091-1097.
- Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678- 1683.
- Mota F, Rayment N, Chong S, Singer A, Chain B. The antigen-presenting environment in normal and human papillomavirus (HPV) related premalignant cervical epithelium. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 33-40.

Bibliografía

- Mota FF, Rayment NB, Kanan JH, Singer A, Chain B. Differential regulation of HLA-DQ expression by keratinocytes and Langerhans' cells in normal and premalignant cervical epithelium. *Tissue Antigens*, 1998; 52: 286-293.
- Motoi M, Helbron D, Kaiserling E, Lennert K. Eosinophilic granuloma of lymph nodes. A variant of histiocytosis X. *Histopathology* 1980; 4: 585-606.
- Mukonoweshuro P, et al. Audit of the histological definition of cervical transformation zone. *J Clin Pathol* 2005; 58: 671.
- Muller HK, Halliday GM, Knight BA. Carcinogen- induced depletion of cutaneous Langerhans' cells. *Br J Cancer*, 1985; 52: 81-85.
- Muller WA. New mechanisms and pathways for monocyte recruitment. *J Exp Med* 2001; 194 (9): F47- 51.
- Munagala R, Rai SN, Ganesharajah S, Bala N, Gupta RC. Clinicopathological, but not socio-demographic factors affect the prognosis in cervical carcinoma. *Oncol Rep* 2010; 24 (2): 511 - 520.
- Munk C, Svare EI, Poll P, Bock JE, Kjaer SK. History of genital warts in 10.388 women 20 to 29 years of age from the general population. Risk factors and association with Papanicolaou smear history. *Sex Transm Dis* 1997; 24 (10): 567- 572.
- Munn S, Chu A. Langerhans cell Histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North. Am* 1998; 12 (2): 269-286.
- Muñoz M, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissman L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 Supl 3: 1-10.
- Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, De Sanjosé S, Hammoude D, et al. Against which human papillomavirus shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111 (2): 278- 285.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992; 52 (5): 743- 749.
- Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518- 527.
- Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359 (9312): 1093- 1101.

Marta I. Correa Rancel

- Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000; 19: 1-5.
- Murdoch C, Lewis CE. Macrophage migration and gene expression in response to tumor hypoxia. *Int J Cancer* 2005; 117 (5): 701- 708.
- Murdoch JB, Grimshaw AN, Morgan PR, Monaghan JM. The impact of loop diathermy on management of early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 1992; 2: 129.
- Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99 (12): 990- 993.
- Murphy GF, Bhan AK, Sato S, Harrist TJ, Mihm MC. Characterisation of Langerhans' cells by the use of monoclonal antibodies. *Lab Invest*, 1981; 45: 465-468.
- Naiem M, Gerdes J, Abdulaziz Z, Nash JRG, Stein H, Mason DY. Production of monoclonal antibodies for the immunohistological analysis of human lymphoma. In *Leukemia markers 1981* (Knapp W, Ed) London, Academic Press, 117-125.
- Nagy T, Glavinás H, Szincsak N, Hunyadi J, Janossy T, Duda E, et al. Tumor cells expressing membrane-bound tumor necrosis factor activate macrophages and have a compromised growth in immunosuppressed and immunodeficient mice. *Cancer Lett* 2003; 196 (1): 49– 56.
- Naik R, Pai MR, Poornima Baliga B, Nayak KS, Shankarnarayana Dighe P. Mast cell profile in uterine cervix. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47 (2): 78– 80.
- Nakanishi T, Wakai K, Ishikawa H, Nawa A, Suzuki Y, Nakamura S, Kuzuya K. A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 504- 509.
- Nakano T, Oka K, Arai T, Morita S, Tsunemoto H. Prognostic significance of Langerhans' Cell infiltration in radiation therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Arch Pathol Lab Med*, 1989; 113: 507-511.
- Nanda K, Mc Crotty DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132 (10): 810- 819.
- Narducci F, Ocelli B, Boman F, Vinatier D, Leroy JL. Positive margins alter conization and risk of persistent lesion. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 311.
- National Cancer Institute. [Http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/cuellouterino/Patient/page4](http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/cuellouterino/Patient/page4)
- Nedergaard BS, Nielsen K, Nyengaard JR, Ladekarl M. Stereologic estimation of the total numbers, the composition and the anatomic distribution of lymphocytes in cone biopsies from

Bibliografia

- patients with stage I squamous cell carcinoma of the cervix uteri. *APMIS* 2007; 115 (12): 1321- 1330.
- Negrini BP, Schiffman MH, Kurman RJ et al. Oral contraceptive use, human papillomavirus infection, and risk of early cytological abnormalities of the cervix. *Cancer Res* 1990; 50: 4670-4675.
- Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration (NACCCMA) collaboration. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4.
- New clinical cross protection data submitted to the EMEA for licence update for Human Papillomavirus vaccine Gardasil 2007: Disponible en: <http://www.spmsd.com>
- Newton M. Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. *Clin Obst Gynecol*, 1975; 123: 535- 542.
- Newton WA, Jr, Hamoudi AB. Histiocytosis a histologic classification with clinical correlation. *Perspect Pediatr Pathol* 1973; 1: 251-283.
- Nezelof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X. Histiostogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine* 1973; 18: 365-371.
- Ng AB, Atkin NB. Histological cell type and DNA value in the prognosis of squamous cell cancer of uterine cervix. *Br J Cancer* 1973; 28: 322- 331.
- Ngan HY, Obradovic D, Krauer F. Cancer of the cervix stage Ib and IIa: survival related to treatment and histopathological risk factors. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14: 203- 208.
- Nguyen DX, Massagué J. Genetic determinants of cancer metastasis. *Nat Rev Genet* 2007; 8 (5): 341- 352.
- Nijman HW y cols. Antigen capture and MHC class II compartments of freshly isolated and cultured human blood dendritic cells. *H Exp Med* 1995; 182: 163- 174.
- Nisato RE, Tille JC, Pepper MS. Lymphangiogenesis and tumor metastasis. *Tromb Haemost* 2003; 90 (4): 591- 597.
- Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (6): 1232- 1238.
- Noller KL. Cervical cytology screening and evaluation. *Obstet Gynecol*, 2005; 106: 391- 397.
- Norbury C, Chambers BJ, Prescott HG, et al. Constitutive macropinocytosis allows TAP-dependent major histocompatibility complex class I presentation of exogenous soluble antigens by bone marrow-derived dendritic cells. *Eur J Immunol* 1997; 27: 280-288.
- Nordin P, Hansson BG, Hansson C, Blohmè I, Larkö O, Andersson K. Human papilloma virus in skin, mouth and uterine cervix in female renal transplant recipients with or without a history

Marta I. Correa Rancel

- of cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2007; 87 (3): 219-22.
- Novak E. The pathologic diagnosis of early cervical and corporeal cancer with special reference to the differentiation from pseudomalignant inflammatory lesions. *Am J Obstet Gynecol* 1929; 18: 440- 471.
- Novo Domínguez A. Infección por virus del papiloma humano y cáncer de cuello de útero durante la gestación. En: *Virus del Papiloma Humano y Cáncer de Cuello de útero*. Carreras R, Xercavins J, Checa MA. Editorial Panamericana 2007. Madrid.
- O'Brien ED, Bailie RS, Jelfs PL. Cervical cancer mortality in Australia: contrasting risk by Aboriginality, age and rurality. *Int J Epidemiol*, 2000; 29 (5): 813-6.
- Ocaña-Riola R, Sánchez-Cantalejo C, Rosell J, Sánchez-Cantalejo E, Daponte A. Socio-economic level, farming activities and risk of cancer in small areas of Southern Spain. *Eur J Epidemiol*, 2004; 19 (7): 643-50.
- Oka K, Nakano T, Arai T. P53 CM-1 expression is not associated with prognosis in uterine cervical carcinoma. *Cancer* 1993; 86: 79-86.
- Okagaki T, Fujimura M, Zellerman D. Information discrimination divergence in cytology: III Optimization of classification of Papanicolaou smears. *Acta Cytol* 1991; 35: 30-35.
- Okamura T, Hatsukawa Y, Arai H, Inove M, Kawa K. Blood- stem-cell transplantation for chronic active Epstein-Barr virus with lymphoproliferation. *Lancet* 2000; 356 (9225): 223- 224.
- Olson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931- 4939.
- Oncis R, Fuente C, Nájjar M. Descriptive study of cervical intraepithelial neoplasia grade III (CIN III) cases in the area of the hospital of Barbastro. *Aten Primaria* 2001; 28 (7): 457- 462.
- Orbo A, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol* 2004; 93 (2): 479- 783.
- Ordi J, Puig-Tintore LM, Torne A et al. Contribution of high risk human papillomavirus testing to the management of premalignant and malignant lesions of the uterine cervix. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 441- 445.
- Orth G, Jablonska S, Jarzabek-Charzelska M, et al. Characteristics of the lesions and risk of malignant conversion associated with the type of human papillomavirus involved in epidermodysplasia verruciformis. *Cancer Res*, 1979; 39: 1074-1082.
- Ortoft G, Henriksen T, Hansen E, Petersen L. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG* 2010; 117 (3):

Bibliografia

- 258- 267.
- Osamura RY, Watanabe K, Oh M. Melanin-containing cells in the uterine cervix: histochemical and electron-microscopic studies of two cases. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 239-242.
- Osband WE. Histiocytosis X: Langerhans' cells histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1: 737-751.
- Oshima H, Rockat A, Kedzia C, Kobayashi K, Barrandon Y. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells. *Cell* 2001; 104 (2): 233- 245.
- Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Patol* 1993; 12: 186- 192.
- Otis C, Fischer R, Johnson N, Keller J, Powell J. Histiocytosis X of the Vulva: A case report and review of the literature. *Obstet Gynecol*; 1990, 75 (3): 555-558.
- Oyama T, Ran S, Ishida T, et al. Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor- kappa B activation in hemopoietic progenitor cells. *J Immunol* 1998; 160: 1224- 1232.
- Ozan H, Ozuysal S, Ediz B. Perineural invasion in early-stage cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30 (4): 379- 383.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvant bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III doubled-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-2170.
- Paavonen J. End of study results of PATRICIA: A phase III efficacy study of HPV 16- 18. AS04-adjuvanted vaccine in young women. Poster 689 a la 26 IPV Conference. Montreal 3-8 Julio 2010
- Pacarada M. Lulaj S, Kongjeli G, Kongjeli N, Qavdarbasha H, Obërtinca B. Colposcopic changes based on number of sexual partners, birth and contraceptives use. *Med Arh* 2009; 63 (3): 137- 140.
- Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4 (1): 52- 56.
- Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 41- 46.
- Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36: 187- 200.
- Palucka AK, Ueno H, Fay JW, Banchereau J. Taming cancer by inducing immunity via dendritic cells. *Immunological Reviews* 2007; 220: 129-150.

Marta I. Correa Rancel

- Panza N, Merola B, Colao A, Iodice G, et al. Langerhans cell Histiocytosis, diabetes insipidus, hiperprolactinemia and empty sella: a four fold association. Report of two cases. *Endocrinol Invest* 1996, 19 (1): 43-47.
- Papadaki HA, Gibson FM, Rizzo S, Gordon-Smith EC, Marsh JC. Assessment of bone marrow stem cell reserve and function and stromal cell function in patients with autoimmune cytopenias. *Blood* 2000; 96 (9): 3272- 3275.
- Park CS, Soo IS, Song SY, Kim DS, Bae DS, Lee JH. An immunohistochemical analysis of heat shock protein 70, p53 and estrogen receptor status in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 53-60.
- Park DC, Kim LH, Lew YO, et al. Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2004; 92: 59- 63.
- Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV- related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: 11 - 25.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer incidence in five continents*, No 155, ed. Lyon: IARC Press, 2004.
- Pascual CJ, Sanberg PR, Chamizo W, Haraguchi S, Lerner D, Baldwin M, El-Badri NS. Ovarian monocyte progenitor cells: phenotypic and functional characterization. *Stem Cells Dev* 2005, 14: 173-180.
- Paton F, Paulden M, Saramago P, Manca A, Misso K, Palmer S, Eastwood A. Topotecan for the treatment of recurrent and stage IVB carcinoma of the cervix. Paton E, Paulden M, Saramago P, Manca A, Misso K, Palmer S, Eastwood A. *Health Technol Assess* 2010; 14 (1): 55-62.
- Pawelec GP, Shaw S, Ziegler A, Muller C, Wernet P. Differential inhibition of HLA-D or SB directed secondary lympho-proliferative responses with monoclonal antibodies detecting human Ia-like determinants. *J Immunol*, 1982; 129: 1070-1075.
- Pedemonte CA, Rojas RA, Romo L. Histiocitosis de células de Langerhans crónica focal (granuloma eosinófilo). Reporte de un caso. *Acta Odont Venez* 2005; 43 (2): 10-15.
- Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40:564- 571.
- Pehamberger H, Stingl LA, Pogantsch S, Steiner S, Wolff K, Stingl G. Epidermal cell induced generation of cytotoxic T lymphocyte responses against alloantigens or TNP modified syngeneic cells: requirement for Ia-positive Langerhans' cells. *J Invest Dermatol*, 1983; 81: 208-211.
- Penn I. Cancers of the anogenital region in renal allograft recipients. *Cancer* 1986; 58: 611- 616.

Bibliografía

- Penna G, Adorini L. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164: 2405- 2411.
- Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. 3rd Ed. Lippincott- Raven. 1998; 1733.
- Pérez CA, Grigsby PW, Nene SM, Carnel HM, Galakatos A, Kao MS, Lockett MA. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992; 69 (11): 2796– 2806.
- Perez Moreiras JV, Martinez Grau G, Perez Becerra E. Histiocitosis. In: Perez Moreiras JV, Prada Sánchez MC. *Patología orbitaria*. Barcelona: Edika Med, S.L; 2002; II: 833-839.
- Pérez-Gómez B, Martínez C, Navarro C, Franch P, Galcerán J, Marcos-Grajera R, Cervical Cancer Working Group, et al. The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): limited success of opportunistic screenig-. *Ann Oncol*, 2010; 21 Suppl 3: iii61-68.
- Peter Sasieni. Comment of; *Lancet*, 2007; 370 (9599): 1609- 1621. *Lancet* 2007; 370 (9599): 1591- 1592.
- Peters III WA et al. Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy in high-risk, early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a phase III Inter-Group Study. 30th Annual Meeting SGO, (resumen) Marzo de 1999.
- Peters RK, Chao A, Mack TM, Thomas D, Bernstein L, Henderson BE. Increased frequency of adenocarcinoma of the uterine cervix in young women in Los Angeles County. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 423- 501.
- Peters WM. Nature of "basal" and "reserve" cells in oviductal and cervical epithelium in man. *J Clin Pathol* 1986; 39: 306-312.
- Petterson BF, Andersson S, Hellman K, Hellström AC. Invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: 90 years of experience. *Cancer* 2010; 116 (10): 2343- 2349.
- Phillips ME, Ackerman AB. "Benign" and "malignant" neoplasms associated with verrucae vulgares. *Am J Dermatopathol*, 1982; 4: 61- 84.
- Phoophitphong T, Hanprasertpong J, Dechsukhum C, Geater A. Correlation of angiogenesis and recurrence-free survival of early stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33 (6): 840- 848.
- Piemonti L, Monti P, Allavena P, et al. Glucocorticoids affect human dendritic cell differentiation and maturation. *J Immunol* 1999; 162: 6473- 6481.
- Pierre P et al. Developmental regulation of MHC II transport in mouse dendritic cells. *Nature*

Marta I. Correa Rancel

- 1997; 388: 787-792.
- Pillay AL. Rural and urban South African women's awareness of cancers of the breast and cervix. *Ethn Health* 2002; 7 (2): 103-14.
- Pixley E. Basic morphology of the prepuberal and youthful cervix: topographic and histologic features. *J Reprod Med* 1976; 16: 221-230.
- Pizzolo G, Sloane J, Beverley P, Thomas JA, Bradstock KF, Mattingly S, Janossy G. Differential diagnosis of malignant lymphoma and non-lymphoid tumours using monoclonal anti-leukocyte antibody. *Cancer* 1980; 40: 2640-2647.
- Plummer M, Herrero R, Fransceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX et al. IARC Multicentre Cervical Cancer Study Group. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003; 14 (9): 805-814.
- Poulsom R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K, Ryan E, Wyles S, Navaratnasah S, Jeffery R, Hunt T, Alison M, Cook T, Pusay C, Wright NA. Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration. *J Pathol* 2001; 195 (2): 229- 235.
- Prendville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynecol*, 1989; 96: 1054- 1960.
- Puig- Tintoré L. La infección por papilomavirus. En: Documentos de Consenso. SEGO 2002. ISSN: 1138-6185, Edic. Marzo 2003, pag. 41-104.
- Puig-Króger A, Sanz-Rodríguez F, Longo N, et al. Maturation-dependent expresión and function of the CD49d integrin on monocyte-derived human dendritic cells. *J Immunol* 2000; 165: 4338-4345.
- Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsague X, Torner A, Ordi J, de San José Silvia y cols. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2006; 49 (2): 5- 62.
- Puig-Tintoré LM; Cortés X, Castellsague X, Torné A, Ordi J, Sajosé S et al. Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2006; 49 (2): 5- 62.
- Pulendran B, Maraskovsky E, Banchereau J, Maliszewski C. Modulating the immune response with dendritic cells and their grown factors. *Trend Immunol* 2001; 22: 41-47
- Punnonen R, Teisala K, Kuoppala T, Bennett B, Punnonen J. Cytokine production profiles in the peritoneal fluids of patients with malignant or benign gynaecologic tumors. *Cancer* 1998; 83 (4): 788- 796.
- Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*

Bibliografia

- 2010; 141: 39- 51.
- Qian YS, Lv W, Sui LH, Wang J. Study on the relationship between genesis and development of cervical cancer and the infection of human papillomavirus type 16/18, human herpesvirus II and cytomegalovirus. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2005; 26 (8): 622- 625.
- Raab SS, Geinseinger KR, Silverman JK, Thomas PA, Stanley MW, Interobserver variability of a Papanicolaou smear diagnosis of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Clin Pathol* 1998; 110 (5): 653- 659.
- Raica M, Cimpean AM, Nico B, Guidolin D, Ribatti D. A comparative study of the spatial distribution of mast cells and microvessels in the foetal, adult human thymus and thymoma. *Int J Exp Pathol* 2010; 91: 17- 23.
- Raju GC, Teh M, Wee A. An immunohistochemical study of p53 protein in cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Pathology* 1996; 28: 17-19.
- Rami B, Schneider U, Wandl Vergesslich K, et al. Primary hipothyroidism, central diabetes insipidus and growth hormone deficiency in multisistem Langerhans cell histiocytosis: a case report. *Acta Paediatr* 1998; 87 (1): 112-114.
- Rampone JF, Klem V, Kolstad P. Combined treatment of stage IB carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol*, 1973; 41: 163- 167.
- Randall ME, Kim JA, Mills SE, Hahn SS, Constable WC. Uncommon variants of cervical carcinoma treated with radical irradiation. A clinicopathologic study of 66 cases. *Cancer* 1986; 57: 816- 822.
- Randolph GJ, Inaba K, Robbiani DF, et al. Differentiation of phagocytic monocytes into lymph nodes dendritic cells in vivo. *Immunity* 1999; 11: 753- 761.
- Raspagliesi F, Ditto A, Quattrone P, Solima E, Fontanelli R, Dousias V, Kusumura S, Carcangiu ML. Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (1): 88- 93.
- Reagan JW, Fu YS. Histologic types and prognosis of cancers of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1015- 1020.
- Reagan JW, Richart RM, Townsend DE. Nuclear DNA and histologic studies of genital lesions in diethylstilbestrol exposed progeny. I Intreepithelial squamous abnormalities. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 503- 514.
- Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer* 1953; 6 (2): 224-234.
- Regauer S, Reich O. Expression pattern of CK 17 and p16 to distinct atypical immature squamous metaplasia of the uterine cervix to cervical intraepithelial neoplasia. *Histopathol-*

Marta I. Correa Rancel

- ogy 2007; 50: 629-635.
- Regueiro González JR, López Larrea C, González Rodríguez S, Martínez Naves E. Inmunología, biología y patología del sistema inmune. Ed. Panamericana, 3ª ed. 2002, Madrid.
- Reid BL, Singer A, Coppleson M. The process of cervical regeneration after electrocauterization. Part 1. Histological and colposcopic study. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1967 a; 7: 125- 135.
- Reid BL, Singer A, Coppleson M. The process of cervical regeneration after electrocauterization. Part 2. Histological and colposcopic study. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1967 b; 7: 125- 135.
- Reid BL, Singer A, Coppleson M. The process of cervical regeneration after electrocauterization. II. Histochemical, autoradiographic and pH study. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1967; 7: 136-143.
- Reid H, Fox H, Whittaker JS. Eosinophilic granuloma of lymph nodes. Histopatology 1977; 1: 31-37.
- Reis e Sousa C et al. In vivo microbial stimulation induces rapid CD40L- independet production of IL12 by dendritic cells and their re-distribution to T cells areas. J Exp Med 1997; 186: 1819-1829.
- Reis e Sousa C, Stahl PD, Austyn JM. Phagocytosis of antigens by Langerhans cells in vitro. J Exp Med 1993; 178: 509-519.
- Remoue F el al. High intraepitelial expresión of estrogen and progesterone receptors in the transformation zone of the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 1660- 1655.
- Reyes M, Lund T, Lenvik T, Aguiar D, Koodie L, Verfaillie CM. Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells. Blood 2001; 98 (9): 2615- 2625.
- Ribas Mundó M. Enfermedades del sistema mononuclear fagocítico. En Farrerras Rozman, Medicina interna, volumen II, decimotercera Ed. Harcourt Brace: 1761-1769.
- Ribatti D, Crivellato E. The controversial role of mast cells in tumor grown. Int Rev Cell Mol Biol 2009; 275: 89- 131.
- Richard RMA. A theory of cervical carcinogénesis. Obstet Gynecol Surv 1969; 24 (7 Pt): 874-879.
- Richards LJ, Kilpatrick TJ, Barlett PF. De novo generation of neuronal cells from the adult mouse brain. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89 (18): 8591- 8595.
- Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12: 485- 490.
- Richart RM, Cervical Intraepithelial neoplasia. Pathol Ann. 1973; 8: 301-328.
- Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1968; 5: 748.
- Rideout III WH, Hochedlingeer K, Kyba M, Daley GQ, Jaenisch R. Correction of a genetic defect

Bibliografía

- by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy. *Cell* 2002; 109: 17-27.
- Ridge JP, Di Rosa F, Matzinger P. A conditioned dendritic cell can be a temporal bridge between a CD4+ T-helper and a T-killer cell. *Nature* 1998; 393: 474- 478.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Feuer EJ, Edwards BK, editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975- 2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005. http://seer.cancer.gov/crs/1975_2002/.
- Riethdorf L, Riethdorf S, Gutzlaff K, Prall F, Loning T. Differential expression of the monocyte chemoattractant protein-1 gene in human papillomavirus 16 infected squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinomas of the cervix uteri. *Am J Pathol* 1996, 149 (5): 1469- 1476.
- Río Ortega P. Histogénesis y evolución normal: éxodo y distribución regional de la microglía. *Archivos de Neurobiología* 2; 212-255.
- Rissoan MC, Soumelis V, Kadowaki N et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science* 1999; 283: 1183-1186).
- Robbins S, Kurmar V. *Patología humana*. 4ª Ed. Interamericana 1990; 135.
- Roberts JN, et al. Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carrageenan. *Nat Med* 2007; 13: 857- 861.
- Robin PG, Brandon DR. A modification of the adenosine triphosphase method to demonstrate epidermal Langerhans' cells. *Stain Technol* 1981; 56: 87-89.
- Robledo MC, Vazquez JJ, Contreras-Mejuto F, López-García G. Sebaceous glands and hair follicles in the cervix uterine. *Histopathology* 1992; 21: 278- 280.
- Roddick JW, Greelaw RH. Treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 1971; 19: 754-764.
- Rojo Contreras W, Montoya Fuentes H, Gámez Nava JI, Suárez Rincón AE, Vázquez Salcedo J, Padilla Rosas M, Baltazar Rodríguez LM, Trujillo X, Ramírez Flores M, Trujillo Hernández B, González López L. Prevalence and cervical human papilloma virus associated factors in patients with rheumatoid arthritis. *Ginecol Obste Mex* 2008; 76(1): 9-17.
- Romani N, Schuler G. The immunologic properties of epidermal Langerhans cells as a part of the dendritic cell system. *Springer Semin Immunopathol* 1992; 13: 265-279.
- Romanowski B. Efficacy of the HPV 16/18 AS04 adjuvanted vaccine against non- vaccine oncogenic HPV types: end of study results. *Comunicación 460 a la 26 IPV*. Montreal 3-8 Julio 2010.
- Rosai J. *Surgical Pathology*. 8ª Ed. Ed Mosby co 1996; 1695.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin based chemoradiation in locally ad-

Marta I. Correa Rancel

- vanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144- 1153.
- Roteli-Martins C. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV 16-18 ASO4-adjuvanted vaccine: follow-up to 8.4 years, Poster 632 a ESPID, 2010. Nice, France 4-8th May.
- Rothschuh, K.E. La fisiología. En: P. Laín (dir.), *Historia Universal de la Medicina*, 1979; 6: 60-63.
- Rotkin ID. A comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. *Cancer Res* 1973; 33: 1353- 1367.
- Rowden G, Lewis MG, Sullivan AK. Ia antigen expression on human epidermal Langerhans' cells. *Nature* 1977; 268: 248.
- Rowden G. The Langerhans' cell. *CRC Crit Rev Immunol* 1981; 3: 95-180.
- Rudolph MI, Reinicke K, Cruz MA et al. Distribution of mast cells and the effect of their mediators on contractility in human myometrium. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 1125- 1130.
- Ruíz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. Diabetes mellitus in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities. *Gac Sanit* 2006; 20 Suppl 1: 15- 24.
- Ruoss SJ, Hartmann T, Caughey GH. Mast cell tryptase is a mitogen for cultured fibroblasts. *J Clin Invest* 1991; 88: 493- 499.
- Sadegui SB, Hsieh EW, Gunn SW. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active teenagers and young adults. Results of data analysis of mass Papanicolaou screening of 796, 337 women in the United States in 1981. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 726- 729.
- Sadjali A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nourai M, Sotoudeh M, et al. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *Int J Cancer* 2003; 107 (1): 113- 118.
- Saegusa M, Takano Y, Hashmura M, Shoji Y, Okayasu I. The possible role of Bcl-2 expression in the progression of tumors of the uterine cervix. *Cancer* 1995; 76: 2297- 2303.
- Safaeian M, Quint K, Schiffman M, Rodriguez AC, Wacholder S, Herrero R, Hildesheim A, Viscidi RP, Quint W, Burk RD. Chlamydia trachomatis and risk of prevalent and incident cervical premalignancy in a population-based cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Dec 1; 102(23): 1794- 804.
- Sagae S, Kuzumaki N, Hisada T, Mugikura Y, Kudo R, Hashimoto M. Ras oncogene expression and prognosis of invasive squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 1989; 63: 1577-1582.
- Sagebiel RW, Hutchens LH, Clarke MA. Nonkeratinocytes of the oral mucosa: melanocytes and Langerhans' cells. In *The Histology Oral Mucosa* (ed. Squier and Meyer). Thomas, Springfield, 1971.

Bibliografía

- Saillan-Barreau C, Cousin B, Andre M, Villena P, Casteilla L, Penicaud L. Human adipose cells as candidates in defense and tissue remodeling phenomena. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 309: 502-505.
- Sakula M. Paul Langerhans (1847-1888): a centenary tribute. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1988; 81: 414-415.
- Salcedo MdeM, Silveira GP, Zettler CG. Immunohistochemical expression of p16 and herpes simplex virus type 2 in squamous intraepithelial lesions and cervical cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30 (2): 61- 66.
- Salio M, Cella M, Suter M, Lanzavecchia A. Inhibition of dendritic cell maturation by herpes simplex virus. *Eur J Immunol* 1999; 29: 3245-3253.
- Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/ macrophage colony stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor- α . *J Exp Med* 1994; 179: 1109- 1118.
- Sallusto F, Lanzavecchia A. Understanding dendritic cell and T-lymphocyte traffic through the analysis of chemokine receptor expression. *Immunol Rev* 2000; 177: 134-140.
- Sama D, Cotignoli T, Guerrini L, Maioli P, Sintoni C, Bucchi L. Intralaboratory reproducibility of cervical cytology diagnoses in the external quality assurance scheme of the Emilia-Romagna region of Italy. *Gynecol Oncol*, 1996; 60 (3): 404- 408.
- Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Analysis and cloning of eukaryotic genomic DNA: Analysis of genomic DNA by southern hybridization. In: *Molecular Cloning*. Cold Spring Harbor. NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989, PP 9.31-9.59.
- Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nayajima T. Expression status of p16 protein in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998; 153 (6): 1741- 1748.
- Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nayajima T. Immunohistochemical overexpression of p16 protein associated with intact retinoblastoma protein expression in cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Int* 1998; 48 (8): 580- 585.
- Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska LM, Carli PM, Faivre J et al. EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990- 1994- results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 5): 61- 118.
- Sanz LE, Jenson AB, Perry S, Lancaster WD. Papillomavirus infection of the cervix. Correlation of histology with viral structural antigens and DNA sequences. *Int J Gynecol Pathol* 1982; 1: 17- 28.
- Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. *Patología oral y maxillofacial contemporánea*. Harcourt Brace, Madrid, 1998: 338-340.

Marta I. Correa Rancel

- Sardi JE, Giaroli A, Sananes C et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage IB squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol*, 1997; 67: 61- 69.
- Sassoon S, Said JW, Nash G, Shintaku IP, Banks-Schlegel S. Involucrin in intraepithelial and invasive squamous cell carcinomas of the cervix: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1985; 16: 467- 470.
- Savina A, Amigorena S. Phagocytosis and antigen presentation in dendritic cells. *Immunological Reviews* 2007; 219: 143- 156.
- Schenneider V, Kay S, Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta cytol (Baltimore)* 1983; 27: 220- 224.
- Schlingemann RO, Rietveld FJ, Kwaspan F, Van de Kerkhof PC, De Waal RM, Ruiter DJ. Differential expression of markers for endothelial cells, pericytes and basal lamina in the microvasculature of tumours and granulation tissue. *Am J Pathol* 1991; 138 (6): 1335- 1347.
- Schmitz L, Favara B.G. Nosology and pathology of Langerhans cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North* 1998; 12 (2): 221-246. Schoppmann SF, Birner P, Stockl J, Kalt R, Ullrich R, Caucig C et al. Tumor associated macrophages express lymphatic endothelial grown factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. *Am J Pathol* 2002; 161 (3): 947- 956.
- Schoppmann SF, Horvat R, Birner P. Lymphatic vessels and lymphangiogenesis in female cancer: mechanisms, clinical impact and possible implications for anti-lymphangiogenic therapies (Review). *Oncol Rep* 2002; 9 (3): 455- 460.
- Schouten LJ, Meijer H, Huveneers JA, Kiemey LA. Urban-rural differences in cancer incidence in The Netherlands 1989-1991. *Int J Epidemiol*, 1996; 25 (4): 729-36.
- Schroeder H, Theilade J. Electron microscopy of normal human gingival epithelium. *J Periodont Res*, 1966; 1:95.
- Schwarz EJ, Alexander GM, Prockop DJ, Azizi SA. Multipotential marrow stromal cells transduced to produce L-DOPA: engraftment in a rat model of Parkinson disease. *Human Gene Ther* 1999; 10 (15): 2539- 2549.
- Sedlis A, Sall S, Tsukada Y et al. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: a clinical pathologic study. *Am J Obst Gynecol* 1979; 133: 64- 74.
- Sexta Encuesta Daphne-Bayer-Schering Pharma. Hábitos anticonceptivos de la mujer en España, 2009.
- Shanta V, Krishnamurthi S, Gajalaksmi CK, Swaminathan R, Ravichandran K. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. *J Indian Med Assoc*, 2000; 98 (2): 49-

Bibliografia

- 52.
- Shayan R, Achen MG, Stacker SA. Lymphatic vessels in cancer metastasis: bridging the gaps. *Carcinogenesis* 2006; 27 (9): 1729- 1738.
- Sherr CJ. G1 phase progression: cyclin on cue. *Cell* 1994; 79: 551- 555.
- Sherr CJ. Mammalian G1 cyclins. *Cell* 1993; 73: 1059- 1065.
- Shi Q, Rafii S, Wu MH, Wijelath ES, Yu C, Ishida A, Fujita Ym Kothari S, Mohle R, Sawrage LR, Moore MA, Storb RF, Hammond WP. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 1998; 92 (2): 362- 367.
- Shingleton HM, Orr JW. Cancer of the cervix: diagnosis and treatment. In: Monaghan J, Lind T, eds. *Clinical obstetrics and gynecology*. New York: Churchill Livingstone, 1987.
- Shiohara S, Shiozawa T, Miyamoto T, Feng YZ, Kashima H, Kurai M, et al. Expression of cyclins, p53, and Ki 67 in cervical squamous cell carcinomas: overexpression of cyclin A is poor prognostic factor in stage Ib and II disease. *Virchows Arch* 2005; 446: 626- 633.
- Shiohara S, Shiozawa T, Miyamoto T, Feng YZ, Kashima H, Kurai M, Suzuki A, Konishi I. Expression of cyclins, p53, and Ki-67 in cervical squamous cell carcinomas: overexpression of cyclin A is poor prognostic factor in stage Ib and II disease. *Virchows Arch* 2005; 446: 626- 633.
- Shortman K, Caux C. Dendritic cell development: multiple pathways to nature's adjuvants. *Stem Cell* 1997; 15: 405-419.
- Siegel GP, Barsky SH. Applications of immunoperoxidase staining to studies of human breast disease. In: Liotta LA, Harta IR, eds. *Tumor invasion and metastasis*. Boston: Martinus Nyhoff, 1982; 511- 529.
- Sillman F, Stanek A, Sedlis A, et al. The relationship between human papillomavirus and low genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 300- 308.
- Silva-Filho AL, Reis FM, Traiman P, Pedrosa MS, Miranda D, Triginelli SA. Clinicopathological features influencing pelvis lymph node metastasis and vaginal and parametrial involvement in patients with carcinoma of the cervix. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59 (2): 92- 96.
- Simon NL, Gore H, Shingleton HM, Soong SJ, Orr JW, Hatch KD. Study of superficially invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 19- 24.
- Simons AM, Phillips DH, Coleman DV. Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco. *BMJ*, 1993; 306 (6890): 1444-8.
- Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999, 341: 738-746.
- Singer A, Walker P, McCace DJ. Genital wart virus infections: nuisance or potentially lethal? *Br Med J* 1984; 288: 735- 737.

Marta I. Correa Rancel

- Singer A. Anatomy of the cervix and physiologic changes of the epithelium. In: Fox H, ed. Haines and Taylor obstetrical and gynaecological pathology, 3rd ed. Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1987.
- Singer A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. *Br. J Obstet Gynecol* 1975; 82: 81-99.
- Skinner EN, Gehrig PA, Van Le L. High- grade squamous intraepithelial lesions: abbreviating posttreatment surveillance. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 488- 492.
- Skinner GRH Buchan A, Hartley CE, Turner SP, Williams DR. The preparation, efficacy and safety of "antigenoid" vaccine NFU, (S-L+) MRC toward prevention of herpes simplex virus infection in human subjects. *Medic Microbiol Immunol* 1980; 169: 39-51.
- Skobe M, Hamberg LM, Hawighorst T, Schirner M, Wolf GL, Alilalo K, Detmar M. Concurrent induction of lymphangiogenesis, angiogenesis, and macrophage recruitment by vascular endothelial growth factor-C in melanoma. *Am J Pathol* 2001; 159 (3): 893- 903.
- Skomedal H, Kristensen GB, Lie AK, Holm R. Aberrant expression of the cell cycle associated proteins TP53, MDM2, p21, p27, CDK4, cyclin D1, RB, and EGFR in cervical carcinomas. *Gynecol Oncol* 1999; 73 (2): 223- 228.
- Slack JM. Metaplasia and transdifferentiation: from pure biology to the clinic. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007; 8: 369- 378.
- Smeds F, Ramekers F, Troyanovsky S et L. Basal cell keratins in cervical reserve cells and a comparison to their expression in cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol* 1992; 140: 601- 612.
- Smith JF, Brownlow MK, Brown MJ, Esser MT, Ruíz W, Brown DR. Gardasil antibodies cross-neutralize psedovirion infection of vaccine-related HPV types. Comunicación personal presentada en la 23rd International Papillomavirus Conference & Clinical Workshop 2006. Praga.
- Smith JS, Bosetti C, Muñoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf- Neto et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case- control study. *Int J Cancer* 2004; 111 (3): 431- 439.
- Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf- Neto J et al. Herpes simplex virus –2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (21): 1604- 1613.
- Smith JS, Lindsay L, Keys J, Hoots B, Winer RL, Franceschi S et al. HPV type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical neoplasia: an update of meta-analyses and identification of global data gaps. *Int J Cancer* (epub ahead)
- Smith JS. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;

Bibliografía

- 361: 1159- 1167.
- Solheim BG, Fucks A, Smith L; Strominger JL and Thorsby E. Possible detection of HLA-DR allo-antigenic specificities in man with unabsorbed rabbit antisera. *Scand J Immunol* 1978; 8:15.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. Forum Group Members and the Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114- 2119.
- Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. ALTS Study Group. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 293- 299.
- Song J. *The human Uterus: Morphogenesis and Embryological Basis for Cancer*. Springfield, MA: Charles C Thomas, 1964: 91- 105.
- Sota M. Técnicas para la determinación del VPH. En: *Patología del Tracto genital inferior y colposcopia en España, 2005*. Puig Tintoré L, Andía Ortiz D. Edita: Asociación Española de Patología cervical y colposcopia, 2005; 38-39
- Soutter WP, Sasiene P, Panoskaltis T. Long term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2005; 118: 2048- 2055.
- Spinillo A, Tenti P, Zappatore R, de Seta F, Silini E, Guaschino S. Langerhans' cell counts and cervical intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus infection. *Gynecol Oncol*, 1993; 48: 210-213.
- Stafl A. Use of the azocoupling method for identification of alkaline phosphatase in study of the capillary network of the cervix uteri. *Cesk Morf* 1962; 10: 336- 338.
- Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; 24 (53): 106- 113.
- Stanley M. Genital Human Papillomavirus. *Infections currents and prospective therapies*. *J Natl Cancer Instit Monogr* 2003, 31: 117- 124.
- Stary G, Bangert C, Stingl G, Kopp T. Dendritic cells in atopic dermatitis: expression of FcεRI on two distinct inflammation-associated subsets. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 278-290.
- Steinman RM, Cohn ZA. Identification of novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. *J Exp Med* 1973; 137: 1142-1162.
- Steinman RM, Witmer MD. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75 (5): 5132- 5138.
- Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 1991M 9: 271- 296.
- Stenback F, Ristelli J, Ristelli L, Wasenius VM. Basement membrane laminin and type IV collagen

Marta I. Correa Rancel

- in endometrial adenocarcinomas: Relation to differentiation and treatment. *Oncology* 1985; 42: 370- 376.
- Stentella P, Cipriano L, Covello R, et al. Langerhans cell Histiocytosis of the vulva and the cervix in a 19 years old woman. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 44 (1): 67-69.
- Stern E. Epidemiology of dysplasia. *Obst Gynecol Surv* 1969; 24: 711- 723.
- Stiff PJ, Veum-Stone J, Lazanus JP, Oblon DJ, Shea TC, Thomé S, Horowitz MM. *Ann Intern Med* 2000; 133 (7): 504- 515.
- Stingl G, Katz S I, Abelson LD, Mann DL. Immunofluorescence detection of human B cell alloantigens of S-Ig positive lymphocytes and epidermal Langerhans' cells. *J Immunol*, 1978; 120: 661.
- Stingl G, Wolff-Schreiner EC, Pichler WL, Gschnait F, Knapp W, Wolff K. Epidermal Langerhans' cells bear Fc and C3 receptors. *Nature* 1977; 268: 245.
- Stock RJ, Zaino R, Bundy BN, Askin FB, Woodward J, Fetter B, Paulson JA, Disaia PJ, Stehman FB. Evaluation and comparison of histopathologic grading systems of epithelial carcinoma of the uterine cervix: Gynecologic Oncology Group studies. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13 (2): 99– 108.
- Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg RV, Kogler G, Wernet P. Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126 (34- 35): 932- 938.
- Streit M, Detmar M. Angiogenesis, lymphangiogenesis, and melanoma metastasis. *Oncogene* 2003; 22 (20); 3172- 3179.
- Sugarman BJ, Aggarwal BB, Hass PE y cols. Recombinant human tumor necrosis factor alpha: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. *Science* 1985; 230: 943- 945.
- Sung XG, Ma SQ, Zhang JX, Wu M. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122 (4): 367- 372.
- Suzuki M, Ohwada M, Sato I, Nagamoto M. Serum level of macrophage colony stimulating factor as a marker for gynaecologic malignancies. *Oncology* 1995; 52 (2): 128- 133.
- Svensson M, Stockinger B, Wick MJ. Bone marrow-derived dendritic cells can process bacteria for MHC II presentation to T cells. *J Immunol* 1997; 158: 4229-4236.
- Swaminathan R, Selvakumaran R, Esmay PO, Sampath P, Ferlay J, Jissa V, Shanta V, Cherian M, Sankaranarayanan R. Cancer pattern and survival in a rural district in South India. *Cancer Epidemiol*, 2009; 33(5): 325-31. Epub 2009 Oct 22.

Bibliografia

- Szabolics P, Avigan Gezelter S, et al. Dendritic cells and macrophages can mature independently from a human bone marrow-derived, post. Colony-forming unit intermediate. *Blood* 1996; 87: 4520-4530.
- Tabata M, Kodama K, Matsuo T. Peripheral blood stem cell transplantation in patients over 65 years old with malignant lymphoma possibility of early completion of chemotherapy and improvement of performance status. *Inter Med* 2001; 40 (6): 471- 474.
- Tabin, C.J., Bradley, S.M., Bargmann, C.I., Weinberg, R.A., Papageorge, A.G., Scolnick, E.M., Dhar, R., Lowy, D.R., and Chang, E.H. (1982). Mechanism of activation of a human oncogene. *Nature*, 300: 143-149.
- Tae KY, Kyoung CE, Hoon CN, Hung KJ, Ick YW, Wook KJm, Ho LS. Expression of cyclin E and p27 (K1P1) in cervical carcinoma. *Cancer Lett* 2000; 153 (1-2): 41- 50.
- Takahashi, Harada, Kimoto, Kondo. Diagnostic confirmation of Langerhans cell histiocytosis of the jaws with CD1a immunostating. A case report. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003; 61: 1.
- Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, Todo Y, Minobe S, Nomura E, Negishi H, Oikawa M, Yanamoto R, Fujimoto S. Preoperative serum SCC, CA 125 and CA 19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81 (5): 451- 457.
- Takeuchi H, Ozawa S, Ando N, Shih CH, Koyanagi K, Ueda M, Kitajima M. Altered p16/MTS1/CDKN2 and cyclin D1/PRAD 1 gene expression is associated with the prognosis of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2229- 2236.
- Tan XJ, Wu M, Lang JM, Ma SQ, Shen K, Yang J. Predictors of residual lesion in cervix after conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive cervical cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009; 89 (1): 17- 20.
- Tateishi U, Kusumoto M, Nishihara H, Nagashima k, Morikawa T, Moriyama N. Contrast-enhanced dynamic computed tomography for the evaluation of tumor angiogenesis in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2002; 95 (4): 835- 842.
- Tavares MB, Sousa RB, Oliveira e Silva T, Moreira LA, Silva LT, Taveres CB, Vieifa SC. Prevalence of prognostic factors for cancer of the uterine cervix after radical hysterectomy. *Sao Paulo Med J* 2009; 127 (3): 145- 149.
- Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the uterine cervix. In: *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press. Lyon* 2003, 260- 289.
- Tay SK, Jenkins D, Maddoz P, Champion M, Singer A. Subpopulations of Langerhans' cells in cervical neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1987; 94: 10-15.

Marta I. Correa Rancel

- Tay SK, Tay KJ. Passive cigarette smoking is a risk factor in cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*, 2004; 93 (1):116-20.
- Taylor G, Lehrer MS, Jensen PJ, Sen TT, Larker RM. Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell* 2000; 102 (4): 451- 461.
- The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, USA, December 12-13, 1988. *Acta Cytol* 1989; 33 (5): 567- 574.
- The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda Workshop. *Am J Surg Pathol* 1992; 16 (9): 914- 916.
- The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecologic Oncology* 2009; 115: 325- 328.
- Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L, Henegariu O, Krause DS. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 2000; 32 (1): 11-16.
- Thomas JA, Janossy G, Chilosi M, Pritchard J, Pincott JR. Combined immunologic and histochemical analysis of skin and lymph node lesions in histiocytosis X. *J Clin Pathol* 1982; 35: 327-337.
- Tierney JF, Stewart LA, Parmar MKB. MRC Clinical Trials Unit, Cambridge, England. Can the published data tell us about the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix? *Eur J Cancer*, 1999; 35: 406- 409.
- Tiltman AJ. The pathology of cervical tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19 (4): 485- 500.
- Tjalma W, Van Marck E, Weyler J, Dirix L, Van Daele A, Goovaerts G, Albertyn G, Van Dam PA. Quantification and prognostic relevance of angiogenic parameters in invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 1998, 78: 170- 174.
- Tjalma WA, Weyler JJ, Bogers JJ, Pollefliet C, Baay M, Goovaerts GC, Vermorken JB, Van Dam PA, Van Marck EA, Buytaert PM. The importance of biological factors (bcl-2, bax, PCNA, MI, HPV and angiogenesis) in invasive cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001, 97: 223- 230
- Tjalma WAA, Van Waes Pharm TR. Clinical role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 2005; 19: 469-483.
- Triratanachat S, Niruthisard S, Trivijitsilp P, Tresukosol D, Jarukak N. Angiogenesis in cervical intraepithelial neoplasia and early-staged uterine cervical squamous cell carcinoma: clinical significance. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (2): 575- 580.

Bibliografía

- Triratanachat S, Niruthisard S, Trivijitsilp P, Tresukosol D, Jarurak N. Angiogenesis in cervical intraepithelial neoplasia and early-staged uterine cervical squamous cell carcinoma: clinical significance. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (2): 575- 580.
- Troncone G, Vetrani A, De Rosa G, Gerbasio D, Palombini L. Cyclin dependent kinase inhibitor p27Kipl expresión in normal and neoplastic cervical epithelium. *J Clin Pathol* 1999; 52 (12): 880- 887.
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006; 24 Supl 1: S4- 15.
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 1): S1- 15.
- Tseng CJ, Chang CC, Tseng CC, Hou HC, Wang CB, Chen CH et al. Loop conization for the treatment of microinvasive carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (4): 1574- 1578.
- Tseng CJ, Pao CC. Tseng LH, Chang CT, Lai CH, Soong YK, Hsueh S, Jyu-Jen H. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: association with Epstein-Barr virus and human papillomavirus. *Cancer* 1997; 80: 91- 97.
- Tsubota K, Satake Y, Kaido M, Shinozaki N, Shimmura S, Bissen-Miyajima H, Shimazaki J. Treatment of severe ocular surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340 (22): 1697- 1703.
- Twiggs LB, Clark BA, Okagaki T. Basal cell pseudopodia in cervical intraepithelial neoplasia; progressive reduction of number with severity: a morphometric quantification. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 640- 644.
- Ubben K, Krzyzek R, Ostrow R et al. Human papillomavirus DNA detected in two verrucous carcinomas. *J Invest Dermatol*, 1979; 72: 195-210.
- Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M, Miyake T, Fujiwara K, Muraji M, Kanagawa T, Kimura T. Postpartum outcome of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery. Reprod Sci* 2009; 16 (11): 1034- 1039.
- Uemura Y et al. 17 Beta-estradiol (E2) plus tumor necrosis factor- alpha induces a distorted maturation of human monocyte-derived dendritic cells and promotes their capacity to initiate T-helper 2 responses. Hum Immunol* 2008; 69: 149- 157.
- Ueno H, Klechevsky E, Morita R, Asford C, Cao Tinghua, Matsui T y cols. Dendritic cell subsets in health and disease. *Immunological Reviews* 2007; 219: 118- 142.
- Urata H, Kinoshita A, Misono KS y cols. Identification of a highly specific chumase as the major angiotensin II forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990; 265: 22348- 22357.

Marta I. Correa Rancel

- Utrera- Barillas D, Castro-Manreza M, Castellanos E, Gutiérrez-Rodríguez M, Arciniega-Ruíz de Esparza O, García-Cebada J, Velázquez J, Flóres-Reséndiz D, Hernández-Hernández D, Benítez- Bribiesca L. The role of macrophages and mast cells in lymphangiogenesis and angiogenesis in cervical carcinogenesis. *Experimental and Molecular Pathology* 2010; 89: 190-196.
- Valladeau J, Caux C, Lebecque S, Saeland S. Langerin: a new lectin specific for Langerhans cells induces the formation of Birbeck granules. *Pathol Biol (Paris)* 2001; 49 (6): 454-455.
- Valladeau J, Duvert-Frances V, Pin JJ et al. The monoclonal antibody DCGM4 recognizes Langerin, a protein specific of Langerhans cells, and is rapidly internalised from the cell surface. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2695-2704.
- Valladeau J, Ravel O, Dezutter- Dambuyant C et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity* 2000; 12: 71-81.
- Valladeau Jm Dezutter- Dambuyant C, Saeland S. Langerin/CD207 sheds light on formation of Birbeck granules and their possible function in Langerhans cells. *Immunol Res* 2003; 28 (2): 93-107.
- Van Driel WJ, Kievit-Tyson P, Van der Brock L, Zwinderman AH, Trimboos BJ, Fleuren GJ. Presence of an eosinophilic infiltrate in cervical squamous carcinoma. Results from a type 2 immune response. *Gynec Oncol* 1999; 74: 188- 195.
- Van Hamont D, Van Ham MA, Struik- van der Zander PH, Keijser KG, Bulten J, Melchers WJ, et al. Long- term follow-up after large- loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high- grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 615- 619.
- Vandepapeliere P, Barrasso R, Meijer CJ, Walboomers JM, Wet-Tendorff M, Stanberry LR et al. Randomised controlled trial of an adjuvant human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: infection of external anogenital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination. *J Infect Dis* 2005; 192 (12): 2099- 2107.
- Varela Ansedes H, Otero Gómez A, García Miranda JL, Rancel Torres MN, Díaz- Flores L, Sánchez Salgado G. Unidades funcionales epidérmicas: interacciones entre célula epidérmica-melanocito-célula de Langerhans. *Morfol Norm Patol* 1981; 5 (A): 271-286.
- Vatazin AV, Prokopenko EI, Shcherbakova EO, Pasov SA, Ivanov IA, Kazantseva IA. Malignant tumors in patients with kidney transplants . *Urologiia* 2000; 5: 11- 15.
- Vayrynen M, Syrjanen K, Mantyjarvi R, et al. Langerhans cells in human papillomavirus (HPV) lesions of the uterine cervix identified by the monoclonal antibody OKT6. *Int J Gynaecol Ob-*

Bibliografía

- stet, 1984; 22: 375-383.
- Verdijk P, Dijkman R, Plasmeijer EI, Mulder AA, Zoutman WH, Mieke Mommaas A, Tensen CP. A lack of Birbeck granules in Langerhans cells is associated with a naturally occurring point mutation in the human Langerin gene. *J Invest Dermatol* 2005; 124 (4): 714-717.
- Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijckoningen M, et al. Prediction of recurrence after treatment for high- grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG* 2006; 113: 1303- 1307.
- Verhasselt V, Buelens C, Willems F, et al. Bacterial lipopolysaccharide stimulates the production of cytokines and the expression of costimulatory molecules by human peripheral blood dendritic cells: evidence for a soluble CD14-dependent pathway. *J Immunol* 1997; 158: 2919-2925.
- Vernom ML, Fountain L, Krebs HM. Birbeck granules (Langerhan's cell granules) in human lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 1973; 60: 771-779.
- Verschraegen CF, Kavanagh JJ, Loyer E, et al. Phase II study of carboplatin and liposomal doxorubicin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 2001; 92: 2327- 2333.
- Vetrano F, Aleandri V, Ciolli P, Scardamaglia P, Pacchiarotti A, Verrico M, Carboni S, Corosu R. Conservative approach to preneoplastic cervical lesions in postmenopause. *Anticancer Res* 2008; 28 (6B): 3941- 3944.
- Veyssier-Belot C, Callot V. Histiocytosis. *Rev Med Interne* 1996; 17: 911-923.
- Vidart JA, Cristóbal I, Coronado P, Ramírez M. Infección por el virus del papiloma humano. Estado actual de la cuestión. *Folia Clin Obstet Ginecol* 2007; 62: 6-22.
- Viera SC, Silva BB, Pinto GA, Vassallo H, Moraes NG, Santana JI, Santos LG, Carvasan GA, Zeferrino LC. CD 32 as a marker for evaluating angiogenesis in cervical cancer. *Pathology Research and Practice* 2005, 201; 313- 318.
- Vila LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Phophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus- like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo- controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-278.
- Villa LL, por el FUTURE II Study Group. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine against external genital disease: combined analysis. Comunicación personal presentada en el congreso EUROGIN, 26 abril 2006. París 2007.
- Vioque J, Fenollar J. Distribución de la mortalidad por cáncer de cérvix en España (1981- 1986). Un estudio ecológico. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 287- 292.

Marta I. Correa Rancel

- Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios AM, Borrás J, Parkin DM. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous- cell carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 86 (3): 429- 435.
- Voelklein K, Horny H. Primary Langerhans Cell Histiocytosis of the vulva. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36 (3): 189-90.
- Vooijs GP. Benign proliferative reactions, intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix. In: Bibbo M, ed. *Comparative Cytopathology*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1991: 311- 316.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12- 19.
- Walker F, Adle- Biassette H, Madelenat P, Henin D, Lehy T. Increase apoptosis in cervical intraepithelial neoplasia associated with HIV infection: implication of oncogenic human papillomavirus, caspases, and Langerhans cells. *Clin Cancer Res*, 2005; 11 (7): 2451-2458.
- Wang B, Rieger A, Kilgus O, Ochiai K, Maurer D, Földinger D, Kinet JP, Stingl G: Epidermal Langerhans cells from normal human skin bind monomeric IgE via Fc epsilon RI. *J Exp Med* 1992; 175: 1353- 1365.
- Wang T, Kong WM, Li BZ, Wu YM. Clinical management of patients with positive excision margin after cervical conization: analysis of 148 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88 (19): 1331- 1334.
- Waterhouse JP and Squier CA. The Langerhans cells in human gingival epithelium. *Arch Oral Biol* 1967; 12: 341.
- Watson AA, Cochran AJ. Sebaceous glands of the cervix uterine and buccal mucosa. *J Pathol* 1969; 98: 87- 89.
- Watson AJ, Demars R, Trowbridge IS, Bach HF. Detection of a novel human class II HLA antigen. *Nature*, 1983; 301: 358-361.
- Watts C. Dendritic cells spill the beans. *Nature Cell Biol* 1999; 1: 152-154.
- Weikel W, Wagner R, Moll R. Characterization of subcolumnar reserve cells and other epithelia of human uterine cervix. Demonstration of diverse cytokeratin polypeptides in reserve cells. *Virchows Arch B Pathol Incl Mol Pathol* 1987; 54: 98- 110.
- Weinberg E, Hoisington S, Eastman AY, Rice DK, Malfetano J, Ross JS. Uterine cervical lymphoepithelial-like carcinoma. Absence of Epstein-Barr virus genome. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 195- 199.
- Wellings K, Nachahal K, Macdowall W, McManus S, Erens B, Mercer Ch et al. Sexual behaviour in Britain: early heterosexual experience. *Lancet* 2001; 358 (9296): 1843- 1850.

Bibliografía

- Wentz WB, Reagan JW. Survival in cervical cancer with respect to cell type. *Cancer* 1959; 12: 384- 388.
- Wentzensen N, Schiffman M, Dunn ST, Zuna RE, Walker J, Allen RA, Zhang R, Sherman ME, Wacholder S, Jeronimo J, Gold MA, Wang SS. Grading the severity of cervical neoplasia based on combined histopathology, cytopathology, and HPV genotype distribution among 1700 women referred to colposcopy in Oklahoma. *Int J Cancer* 2009; 124 (4): 964- 969.
- Wess MA, Prescott AR, Eskelinen EL et al. Rac is required for constitutive macropinocytosis by dendritic cells but does not control its downregulation. *Curr Biol* 2000; 10; 839-848.
- Wesseling P, Schlingemann RO, Rietveld FJ, Link M, Burger PC, Ruiter DJ. Early and extensive contribution of pericytes/ vascular smooth muscle cells to microvascular proliferation in glioblastoma multiforme: an immuno-light and immuno-electron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54 (3): 304- 310.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjuvant to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339- 1348.
- Wiggins DL, Granai CO, Steinhoff MM, Calabresi P. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995, 56: 353- 356.
- Williams JW, Dorfman RF. Lymphadenopathy as the initial manifestation of histiocytosis X. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 405-421.
- Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MM, et al. Langerhans- cell histiocytosis (Histiocytosis X). A clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 154-160.
- Wilson J, Braunwald E, Isselbacher K, et al. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 12 Ed. Mexico: Interamericana 1991; 421-422.
- Wira CR, et al. Antigen-presenting cells in the female reproductive tract: influence of estradiol on antigen presentation by vaginal cells. *Endocrinology* 2000; 141: 2877- 2885.
- Witkiewicz AK, Hecht JL, Cvko A, et al. Microglandular hyperplasia: a model for the novel emergence and evolution of endocervical reserve cells. *Hum Pathol* 2005; 36: 154- 161.
- Witmer-Pack M, Olivier W, Valinsky J, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor is essential for the viability and function of cultured murine epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 1987; 166; 1484- 1498.
- Witte RJ, Mark LP, Daniels DL, Haughton VM. Radiographic evaluation of the pituitary and anterior hypothalamus. En De Groot LT, Besser M, Burger H, Jameson JL, Rubenstein AH (Eds). *Endocrinology*. 3ª Ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1995; 1: 467.

Marta I. Correa Rancel

- Woesner S. Histiocytosis de células de Langerhans. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 457-159.
- Wolf DP, Blasco L, Khan MA, Litt M. Human cervical mucus IV. Viscoelasticity and sperm penetrability during the ovulatory menstrual cycle. *Fertil Steril* 1978;30: 163-169
- Wolf K. The Langerhans cell. *Curr Probl Dermatol* 1972; 4: 79-145.
- Wong Sym Hynes RO. Lymphatic or hematogenous dissemination: how does a metastatic tumor cell decide? *Cell Cycle* 2006; 5 (8): 812- 817.
- Woodman CB, et al. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 11-22.
- Writing group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet*, 1987; 1: 208-209.
- Writing Group of the histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. Point of view. *Lancet* 1987; 24: 208-9. Disruption of the langerin/CD207 gene abolishes Birbeck granules without a marked loss of Langerhans cell function. *Mol Cell Biol* 2005; 25 (1): 88-99
- Wu WS, McClain KL. DNA polymorphisms and mutations of the tumor necrosis factor- alpha (TNF-alpha) promoter in Langerhans cell Histiocytosis (LCH). *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17 (10): 631-635.
- Wypij D, Nichols JS, Novak PJ y cols. Role of mast cell chymase in the extracellular processing of big endothelin I to endothelin II in the perfused rat lung. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 845-853.
- Xian X, Hakansson K, Stahlberg A, Lindblom P, Betsholtz C, Gerhardt H, Semb H. Pericytes limit tumor cell metastasis. *J Clin Invest* 2006; 116 (3): 642- 651.
- Xi LF, Kiviat NB, Galloway DA, Zhou XH, Ho J, Koutsky LA. Efectct of cervical cytologic status on the association between human papillomavirus type 16 DNA load and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 3. *J Infect Dis* 2008; 198 (3): 324- 331.
- Yesilipek, Hazar V, Kupesiz A, Yegin O. Peripheral stem cell trnasplantation in a child with amegakaryocytic trombocytopenia. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26 (5): 571- 572.
- Yilmaz AG, Chandler P, Hahm GK, O´Toole RV, Niemann TH. Melanosis of the uterine cervix: a report of two cases and discussion of pigmented cervical lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18 (1): 73- 76.
- Yonemoto Y, Wada Y, Suzuki H, Higashiiwai H, Yajima A. A histopathological study on the biological behaviour of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1994; 46 (5): 442- 448.
- Younnes MS, Roberstson EM and Bencosme A. Electron microscope observation on Langerhans´ cells in the cervix. *Am J Obstet Gynecol*, 1968; 102: 397.

Bibliografia

- Zarbl H, Sukumar S, Arthur AV, Martin-Zanca D, Barbacid M. Direct mutagenesis of Ha-ras-1 oncogenes by N-nitroso-N-methylurea during initiation of mammary carcinogenesis in rats. *Nature* 1985; 315(6018):382-5.
- Zebdehdel K, Nyrén O, Ostenson CG, Adami HO, Ekbohm A, Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (23): 1797- 1800.
- Zhang WH, Wu LY, Bai P, Li SM, Zhang R, Li B, Sun JH, Wu AR. Prognostic factors of stage IB and IIA carcinoma of the cervix treated by surgery. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2004; 26 (8): 490- 492.
- Zhou J, Sun XY Stenzel DJ et al. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion life particles. *Virology* 1991; 185: 251- 257.
- Zhou LJ, Tedder TF. CD 14+ blood monocytes differentiate into functionally mature CD 83+ dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93: 2588-2592
- Zhou LJ, Tedder TF. Human blood dendritic cells selectively express CD 83, a member of the immunoglobulin superfamily. *L Immunol*, 1995; 154: 3821-3835.
- Zhu XQ, Lv JQ, Lin Y, Xiang M, Gao BH, Shi YF. Expression of chemokines CCL5 and CCL11 by smooth muscle tumor cells of the uterus and its possible role in the recruitment of mast cells. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 650- 656.
- Ziegner UH, Ochs HD, Schanen C, Feig SA, Seyama K, Futatani T, Gross T, Wakim M, Roberts RL, Rawlings DJ, Dovat S, Fraser JK, Stiehm ER. Unrelated umbilical cord stem cell transplantation for X-linked immunodeficiencies. *J Pediatr* 2001; 138 (4): 570- 573.
- Zietkowiak W, Zimm K, Sroka L, Uchman P, Sajdak S. Frequency of HPV infection of the uterine cervix among perimenopausal women in Wielkopolska Region. *Ginekol Pol* 2002; 73(11): 939-44.
- Zijlmans HJ, Fleuren GJ, Baelde HJ, Eilers PH, Kenter GG, Gorter A. The absence of CCL2 expression in cervical carcinoma is associated with increased survival and loss of heterozygosity at 17q11.2. *J Pathol* 2006; 208 (4): 507-517.
- Zoundi-Ouango O, Corcel K, Classe JM, Burtin F, Audrain O, Leveque J. Uterine cervical lesions during pregnancy: diagnosis and management. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2006; 35: 227-36.
- Zuk PA, Zhu M, Mizuro H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7(2): 211- 228.

Marta I. Correa Rancel

Zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet* 1982ii: 1370- 1372.

APÉNDICE

Exitus	No	No	No	No	No	No
Alta	No	No	No	No		No
Control	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí
Q.T.	No	No	No	No	No	No
B.T.	No	No	No	No	No	No
R.T.	No	No	No	No	No	No
Estadio						pT1a1
INFILTRACIÓN (mm)	No	No	No	No	No	2.7
AFECTA GL	No	Sí	No	No	Sí	Sí
AFECTA BORDES	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
CA INFILTRANTE	No	No	No	No	No	Sí
CA IN SITU	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
CIN III	Sí	Sí	Sí	No	No	No
CIN II	No	No	No	No	No	No
CIN I	No	No	No	No	No	No
Histerectomía ampliada	No	No	No	No	No	No
Histerectomía	No	No	No	No	No	Sí
Conización	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Biopsia	CIN III/Ca in situ	CIN III	CIN III	CIN III/Ca in situ	CIN III	CIN III
Citología	HSIL	HSIL	HSIL	Atípicas	HSIL (III)	HSIL
H.P.V.				Negativo	16 51	16
Sintomas urinarios	No	No	No	No	No	No
Asintomática	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí
Coitorragia	No	No	No	No		No
Manchado	No	No	No	No		No
Afectación parametrios	No	No	No	No	No	No
Hallazgos exploratorios	No	No	No	No	No	No
Otros	Proteinosis alveolar	Gestante				
Inmunodepresión						
Drogas	No	No	No	No	No	No
Fumador	Sí	No	No	No	No	No
Abortos	0	1	0	0		0
Partos	3	1	3	4		2
Edad	48	38	42	63	36	34
Municipio	La Laguna	La Laguna	La Guancha	La Laguna	Buenavista	La Orotava

No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	Sí	No
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
				IB1		
No	No	No	No	No	No	No
Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí
Sí	No	Sí	Sí	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	Sí	No	Sí
julio 09 enero 10	Sí	noviembre 08 junio 09	mayo 09 diciembre 09	Sí	Sí	07 09
Ca in situ	CIN III	CIN III/Ca in situ	CIN III	Ca in situ	CIN III	CIN III
HSIL Atípias	HSIL	ASCUS HSIL	LSIL HSIL	Cáncer	HSIL	HSIL
33	33	16		Negativo	33	
No	No	No	No	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	Sí	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
	VIH					Diabética
No	Sí	No	No	No	No	No
No	Sí	No	No	No	No	No
1 (IVE)	1	0	0	0	0	0
2	1	1	1	3	2	2
48	25	36	34	59	41	54
La Guancha	La Orotava	Santa Cruz	La Laguna	La Laguna	Santa Úrsula	La Victoria

Ca In Situ

No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	Sí, 08
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
No	No	Sí	No	Sí	No
No	No	No	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
No	Sí	No	Sí	No	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	Sí
Sí	Sí	Sí	Sí	julio 08 octubre 08	Sí
CIN III/Ca in situ	CIN III/Ca in situ	CIN III/Ca in situ	CIN III/Ca in situ	CIN III/Ca in situ	CIN III/Ca in situ
HSIL	Atípicas	LSIL ASCUS	HSIL	HSIL	HSIL
18	Positivo	16	Negativo	Negativo	16
No	No	No	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	Cx duro
					Ansiedad
Artritis reumatoide					
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	Sí
0	0	0	0	0	1
0	0	0	2	1	2
42	36	23	40	34	42
Tacoronte	La Laguna	La Laguna	La Laguna	La Orotava	La Laguna

Ca In Situ

No	No	No	No	No	No	No
Sí, 09	Sí, 09	Sí, 09	Sí, 09	Sí, 09	No	Sí, 09
No	No	No	No	No	Sí	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
				pT1a1		
No	No	No	No	3	No	No
Sí	No	No	Sí	Sí	No	No
No	No	No	No	Sí	Sí	Sí
No	No	No	No	No	No	No
Sí	N	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
Sí	No	No	No	Sí	No	No
No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	CIN III	CIN II	CIN III	CIN III/Ca in situ	CIN III	CIN III/Ca in situ
Cáncer	LSIL	HSIL	HSIL	Cáncer	HSIL	HSIL
16 33	16	Negativo	16 51	16	01 72 73	0 53 61
No	No	No	No	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
VHC	Depresión				LES	
					Tx renal/LES	
Sí	No	No	No	No	No	No
Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí
0	0	0	1	1 (IVE)	0	1 (IVE)
1	0	1	2	1	1	2
44	27	31	44	45	49	37
La Laguna	La Laguna	Lanzarote	Santa Cruz	La Laguna	Buenavista	La Laguna

Ca In Situ

No	No	No	No	No	No	No
No	Sí, 08	Sí, 09	No		Sí, 09	Sí, 09
Sí	No	No	Sí		No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
IB1						
No	No	No	No	No	No	3
Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	Sí
Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
No	No	Sí	No	No	No	No
No	Sí	No	No	No	No	No
Sí	No	No	No	No	No	No
No	Sí	No	No	Sí	No	Sí
No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
CIN III/Ca in situ	CIN III	CIN III	CIN III/Ca in situ	CIN III/Ca in situ	CIN III/Ca in situ	CIN III/Ca in situ
HSIL Cáncer	HSIL	HSIL	HSIL	HSIL		HSIL
16		16 84	51	16	51 53	16 53
No	No	No	No	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	Sí	No	Sí
0	0	0	0	0	0	2
4	0	2	2	2	0	5
63	38	32	40	43	32	37
La Orotava	La Laguna	Santa Úrsula	La Orotava	Tacoronte	La Laguna	Los Realejos

Ca In Situ

No	No	No	No	No	No	No
	No	Sí, 08		Sí, 09		
	Sí	No		No		
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
					IB1	
?	No	No	No	No		No
Sí	No	No	No	Sí	No	Sí
Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí
Sí	No	No	No	No	Sí	No
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
No	No	No	No	No	Sí	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No
Sí	07 08	07 07	Sí	Sí	No	Sí
		CIN III	CIN III	CIN III	Ca in situ	CIN III/Ca in situ
	HSIL Atípicas	HSIL (III)			Cáncer	HSIL
	16	Negativa				Negativa
No	No	No	No	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	Sí	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
Ca anal/Melano ma					HTA/cardióp ata	
Crohn						
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
	0	2	0	0	0	
	2	1	3	1	0	
48	40	35	43	45	75	45
Puerto de la Cruz	La Laguna	La Orotava	Santa Cruz	Icod de los Vinos	La Laguna	La Laguna

Ca In Situ

No	No	No	No	Sí	No
Sí, 06	Sí, 06	Sí, 08	Sí, 06	No	No
No	No	No	No	Sí	Sí
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	Sí	No
				p T2, IB1, N0	
No	No	Sí	No	Sí	No
No	No	Sí	Sí	Sí	No
No	No	Sí	Sí	Sí	No
No	No	No	No	Sí	No
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	Sí	No
Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
No	Sí	06 07 08 07	Sí	No	Colpetomía
			CIN III/Ca in situ		CIN III/Ca in situ
Cáncer	LSIL HSIL	HSIL Cáncer	HSIL		
		16	16		
No	No	No	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	Sí	Sí
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	Tumoración	No
nerpes genital/HTA/ Ansiedad	HTA	Hipertiroidismo		HTA	
Diabética					
No	No	No	No	No	No
No	No	Sí	No	No	No
0	0	0	2 (IVE y espontáneo)	1	1
2	3	0	2	2	2
72	48	36	44	35	75
La Laguna	Los Realejos	La Laguna	Puerto de la Cruz	La Laguna	Santa Cruz

Ca In Situ

No	No	No	No	No	No	No
Sí, 09			No	Sí, 05	Sí, 09	
No			Sí	No	No	
No		No	No	No	Sí	No
No		No	Sí	No	Sí	No
No		No	Ib2	No	Sí	No
		T1a2 (IA2 FIGO)			P T1B1, N0	
No		5	Sí	No	Sí	
Sí	Sí	No	No	No	No	
Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
No		Sí	Sí	No	Sí	
Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	
Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	
No		No	No	No	No	No
No		No	No	Sí	No	No
No	No	Sí	Sí	No	Sí	No
Sí	No	No	No	No	No	No
Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí
CIN III/Ca in situ	CIN IIII/Ca in situ			CIN III/Ca in situ		CIN III/Ca in situ
Cáncer		Cáncer	Cáncer		Cáncer	
	16			33		16
No	No		No	No	No	No
No	Sí		No	Sí	No	Sí
No	No		No	No	No	No
Sí	No		Sí	No	Sí	No
No	No		No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
				Presa	VAIN II-III/HTA	
					Diabética	
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
0		5	0		0	
3		4	9		4	
55	24	46	72	40	60	27
La Laguna		Tacoronte	La Orotava	El Rosario	Santa Úrsula	La Laguna

Ca In Situ

No	No	No	No	No	No	No
Sí, 06	Sí, 06	Sí, 05	Sí, 05	Sí, 05	Sí, 05	Sí, 06
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
No	No	Sí	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No	No
Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
No	No	Sí	No	No	No	No
No	Sí	No	No	No	Sí	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	Sí	No
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	CIN III		CIN III		CIN III	CIN III
HSIL	Atípías CIN III	HSIL	HSIL Atípías	HSIL	HSIL	
16	No detecta	16	No detecta		16	No detecta
No	No	No	No	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
No	No	No	No	Sí	No	No
No	No	No	No	No	Sí	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	miomas	No
					HTA	Ansiedad
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	Sí	No	Sí	No
2 (IVE)	0	0	1	2	1	0
1	1	1	2	3	1	1
39	42	30	40	52	40	39
Güimar	La Laguna	La Laguna	Los Realejos	Santa Cruz	Candelaria	La Laguna

Ca In Situ

Sí	No	No	No	Sí	No	No
No		Sí, 07	Sí, 03	No	Sí, 05	Sí
		No	No		No	No
No	No	No	No	Sí	No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	Sí	No	No
pT2 N1 M0 mama				IIIB, T4N M1		
No	No	No	No		No	No
No	Sí	Sí	No		Sí	Sí
Sí	No	Sí	No		No	No
No	No	No	No		No	No
Sí	Sí	Sí	Sí		Sí	Sí
Sí	Sí	Sí	No		Sí	Sí
No	No	No	No		No	No
No	Sí	No	No		No	No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	Sí	Sí	No	No	No
Sí	Sí Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
CIN III	CIN III		Colágena IV/PAS (+)	CIN III	CIN III	CIN III/Ca in situ
	HSIL	CIN III Atípias	HSIL Cáncer		Atípias	HSIL
	16				No detecta	
No	No	No	No	Sí	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	Sí	No	No
No	No	No	No	Sí	No	No
No	No	No	No	Cx tonel	No	No
Diabetes insipida/trastor no binocular	Ca mama	VHC				
					Diabética	
No	No	No	No	No	No	No
No	Sí	No	Sí	No	No	No
1		0	1 (IVE)	0	3	0
2		1	3	10	2	0
57	26	36	35	70	45	32
La Laguna	El Rosario	Santa Cruz	La Laguna	Tacoronte	Santa Cruz	La Matanza

Ca In Situ

No	No	Sí	No	No	No
Sí, 04			Sí, 04	Sí, 03	
No			No	No	
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No
No	No	Sí	No	No	No
Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
No	No	Sí	Sí	No	Sí
No	No	Sí	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	Sí	Sí
No	No	Sí	No	No	No
Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
Sí	febrero 03 Sí	No	Sí	Sí	Sí
CIN III/Ca in situ	CIN III/Ca in situ		CIN III/Ca in situ	CIN III/Ca in situ	CIN III
HSIL	HSIL Atípicas		LSIL	HSIL	HSIL
	Débil	No detecta	16	16	16
No	No	No	No	No	No
Sí	No	Sí	Sí	Sí	No
No	No	No	No	No	No
No	Sí	No	No	No	No
No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	Condilomas
			VHC	HTA	Depresión
No	No	No	No	No	No
Sí	Sí	No	No	No	Sí
0	0		0	0	0
2	1		0	2	1
32	35	54	39	39	32
Los Realejos	La Laguna		Puerto de la Cruz	La Laguna	Santa Úrsula

Ca In Situ

No	No	Sí	No	No	Sí	No
			Sí, 02	Sí, 09		Sí, 04
			No	No		No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	Sí	No	No	No	No
No	No	Sí	No	No	Sí	No
		IB			IB	
No	No	Sí	No	No	Sí	No
Sí	Sí		Sí	Sí		No
Sí	No		Sí	No		No
No	No		No	No		No
Sí	Sí		Sí	Sí		Sí
Sí	Sí		Sí	No		Sí
No	No		No	No		No
No	No		Sí	No		No
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	Sí	No	No
No	Sí	No	02 Sí	Sí	No	Sí
		Ca in situ	CIN III/Ca in situ	CIN III/Ca in situ	Ca in situ	CIN III/Ca in situ
CIN II-III LSIL Atípicas	Cáncer				Cáncer	HSIL
16 58	16		16			16
No	No	No	No	No	No	No
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	No	Sí	No
No	No	No	No	No	No	No
Condilomas	No	No	No	No	No	No
Ca in situ vulva		Asilo		Ca mama infiltrante	HTA	
		LES				
No	No	No	No	No	No	No
No	No	No	No	Sí	No	Sí
0	1	0		1	5 (2 IVE)	0
0	0	3		2	9	0
35	32	72	30	44	90	30
El Rosario	La Laguna	Santa Cruz	Puerto de la Cruz	Los Realejos	Santa Cruz	Santa Cruz

Ca In Situ

No	No	No	
Sí, 02	Sí, 06	Sí, 01	
No	No	No	
No	No	No	
No	No	No	
No	No	No	
No	No	No	
Sí	Sí	Sí	
No	No	Sí	
No	Sí	No	
Sí	Sí	Sí	
Sí	No	Sí	
No	Sí	No	
No	No	No	
No	No	No	
Sí	No	Sí	
Sí	01 02	No	
		CIN III/Ca in situ	
HSIL	CIN I	CIN III Cáncer	
	16		
No	No	No	
Sí	Sí	No	
No	No	Sí	
No	No	No	
No	No	No	
No	No	No	
VHC			
No	No	No	
Sí	Sí	No	
0	0	1 (IVE)	
0	2	2	
49	38	37	
Tacoronte	La Laguna	Santa Cruz	

Ca In Situ

Exitus	-	-	-	-	-
Evolución					
Q.T.	-	-	-	+	+
B.T.	-	-	-	+	+
R.T.	-	-	-	+	+
Estadio				II B	II B
Otros	-	-	-		Linfadenectomía
Histerectomía ampliada	-	-	+	-	-
Histerectomía	+	+	-	-	-
Conización	+	+	+	-	-
Otros	-	-	-	Ki 67, 40 %	-
Cambios postradioterapia	-	-	-	-	-
Invasión vascular			-		-
Afecta parametrios	-	-	-		-
Afectación vagina			-		-
Linfadenectomía			Libres		Libres
Infiltración (mm)	1	1	4,2		4
Afect gl	+	+	+		-
Afect bordes histerectomía	-	-	-		
Ca infiltrante	-	-	-	+	-
Ca microinvasor	+	+	+	-	+
Ca in situ	+	+	+	-	+
Tipo carcinoma	N.e.	N.e.	N.e.	P. dif.	No que., papilar
CIN III	+	+	+	-	+
CIN II	-	-	-	-	-
CIN I	+	-	-	-	-
Biopsia	H	D	D	A	D
Citología	HSIL	HSIL	HSIL		HSIL
H.P.V.	16	16	16		
Otros síntomas	-	-	-	-	-
Leucorrea	-	-	-	-	-
Dolor	-	-	-	-	-
Sd constitucional	-	-	-	-	-
Sintomatología urinaria	-	-	-	-	-
Asintomática	+	+	-	-	-
Coitorragia	-	-	+	-	+
Manchado	-	-	-	+	-
Afectación parametrios	-	-	-	+	+
Hallazgos exploratorios	-	-	-	T. exofítico	T. exofítico
Otros				hipotiroidea,	
Inmunosupresión				Diabética	Diabética
Fumador	-	-	-	+	-
Abortos	0	0	0	1	0
Partos	2	2	2	2	2
Edad	41	35	41	78	49
Municipio	La Orotava	Tacoronte	Tacoronte	Puerto Cruz	Los Realejos

Ca. Infiltrantes

-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	+	-	-	+
-	-	-	+	-	-	+
-	-	+	+	+	-	+
11 a 1- 11 a2	pT1 B1	II b N1	II b	Reseccion uretra	IB1	IIB
-	-	-	-	-	-	-
+	+	-	-	-	+	-
-	-	-	-	-	-	-
+	-	-	-	+	+	-
-	-	-	-	a -	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
Libres	Libres			Libres	Libres	
2,5	13				5	
+	-			-	-	
-	-			-	+	
-	+	?	+	+	+	
+	-			-	-	
+	-			+	-	
N.e.	Mod dif			Cis. pequeñas	P. dif.	
+	-			+	+	
-	-			-	-	
-	-	-		-	-	
D	I	I	I	A	A	A
HSIL	Ca		Ca	HSIL	HSIL	Ca
16	16				16	
-	Condilomas	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	+	-	-
+	-	-	-	-	+	-
-	+	-	-	-	-	-
-	-	+	+	-	-	+
-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-	Cx en Tonel
		Demencia/HTA Diabética/Asilo		HTA Diabética	HTA	HTA
-	+	-	-	-	-	-
0	1(IVE)	0	0	0	0	0
1	5	2	3	3	2	5
59	43	80	54	76	55	54
La Laguna	La Laguna	Puerto Cruz	Icod de los Vinos	Tacoronte	Los Realejos	La Laguna

Ca. Infiltrantes

-	-	-	-	+	-	-
		Recidiva gandlinonar	Proctitis actínica	M cerebrales		
-	+	+	+	-	-	+
+	+	+	+	-	-	+
+	+	+	+	-	-	+
Ib II b	IIB	IIIb 1pT2b.N	T2 b N1		Ib1	Pt1c n1 M0
Linfadenect omía	Linfadenect omía	-	-	-	-	-
-	-	+	+	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	+		-	-
-	-	+			-	+
-	-	+			-	-
		+			-	-
Libres	Libres	Metástasis 4	Libres		Libres	Metástasis 1
		-	-		3	14
		+	-		+	-
		+	-		-	
		+	-		-	+
		-	-	+	+	-
		-	-		+	-
		P. dif.	N.e.		N.e.	queratinizan
		+	-		-	-
		-	-		-	-
		-	-		-	-
A	A	C	A	E	F	A
				Ca	Atipias	Ca
		16 , 53				
-	Fiebre	-	-	Deterioro cognitivo	-	-
-	+	-	-	-	-	-
-	+	-	Hipog.	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	+	-	-
-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	+	-
-		+	+	-	+	-
-	+	-	-	-	-	-
-	T. exofítico	-	-	-	T. exofítico	-
EPI				Tumor cerebral	HTA	
HIV					Diabética	
+	-	+	+	-	-	-
0	0		1		0	0
0	3		0		3	1
42	48	41	42	64	52	45
Las Caletillas	Los Realejos	La Laguna	Puerto Cruz	Santa Úrsula	Los Realejos	Santa Cruz

Ca. Infiltrantes

-	-	+	+	+	-	-
		TEP		M hepáticas		Ca colon
+	+	+	+	+	-	+
+	+	+	+	+	-	-
+	+	+	+	+	-	+
IIb	IIb	IIb	IIIb	IIIb (T3N1M)	T1b Pn0	IIb
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	+	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	+	-
					-	
					-	
					-	
					-	
					Libres	
			2		11	
					-	
					-	
?	?	?	?		+	
					-	
					-	
Papilar	queratinizan	queratinizan			Mod dif	
					-	
					-	
					-	
A	A	A	I	I	I	G
Ca	HSIL	Ca			HSIL	
	18				33	
-	-	-	Dismenorrea	-	Dismenorrea	-
	-	-		-	-	-
Hipog.	-	-	lumbar	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	+	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
	+	-	-	-	-	+
+		+	+	-	-	-
+	+	+	+	-	-	+
T. Necrótico	T. exofítico	-	T. exofítico	-	-	T. exofítico
Esquizofrenia	VAIN I		Ansiedad		Endometriosis	HTA
			Diabética			Diabética
-	-	-	-	+	+	-
0	1	1	0	0	0	0
8	4	2	4	4	4	3
67	34	63	59	51	43	73
La Orotava	La Laguna	La Laguna	La Laguna	La Laguna	Los Realejos	La Laguna

Ca. Infiltrantes

+	+	-	+	+	-
Sepsis			Sepsis	M piel	Alta 07
-	+	-	+	+	-
-	+	-	-	+	-
-	+	-	+	+	-
IIb	T2b N1 Mo	T1b	IIIb	IIb	
Perforacion intestinal			-	-	
-	+	+	-	-	
+	-	-	-	-	+
-	+	+	-	-	+
	CD 31 +	a y			-
	-	-			-
	+	+			-
+	-	-			-
+	+	-			-
	Metástasis 1	Libres			
	12	5			?
	-	+			-
+	+	+			-
	+	-			-
	-	+			+
	-	-			+
	Mod dif	P. dif.	Cls grandes		N.e.
	+	-			+
	+	-			-
	-	-			-
G	C	C	I	A	B
	HSIL	+	LSIL		
		-	6		
-	-	+	Condilomas	-	Miomas
+	-	-	-	-	-
-	-	Cáncer	-	-	-
Caquecsia	-	16	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
	-	-	-	+	-
+	+	+	+	+	-
-	-	-	-	+	-
T. exofítico	-	-	-	T. exofítico	Miomas
			n/VHC/herp	Polio	
Diabética			HIV		
-	-	-	+	+	-
		0	1 (IVE)	0	0
		2	4	3	0
76	60	43	44	52	40
La Orotava	Tacoronte	Santa Cruz	La Laguna	La Orotava	Santa Cruz

Ca. Infiltrantes

-	-	-	-	-	-
+	-	-	+	+	-
-	+	-	+	+	+
+	+	-	+	+	+
T1 b1 N1	T1b N0 M0	Ib	T2a N0 M0 (IIA)	T2b Nx Mx	T1 B2 N0
-	-	-	-	-	-
+	+	+	-	-	+
-	-	-	-	-	-
-	-	+	-	-	-
-	-	-			-
-	-	-			-
-	-	-			-
-	-	-			-
Metástasis 4	Libres	Libres			Libres
4	10	9			10
-	-	-			-
-	-	-			-
+	+	+		?	+
+	-	-			-
+	+	-			-
Mod dif	N.e.	queratinizan te. cls	Mod dif		Papilar
-	-	-			-
-	-	-			-
-	-	-			-
F	G	I	G	A	A
Ca	Ca	HSIL		Ca	Ca
Menstruales Útero	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
+	-	+	-	-	-
+	+	-	-	+	-
-	-	-	-	-	-
				T. exofítico	
	VAIN I/HTA	Distocia social	A. reumatoide		Diabética
+	-	-	-	-	+
0	2	0	1	2	1
3	3	1	3	6	3
38	55	43	58	63	68
La Palma	La Laguna	Tacoronte	El Hierro	Santa Cruz	Los Realejos

Ca. Infiltrantes

+	+	+	-	-	-	+
+	+	-	-	-	+	-
-	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+
IIA	IIb M1 N0	// T1b N0	T2b N0 M0	T3b N0 M0	T3b N0 M0	IIb
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
					+	
			+			
+			+	+	+	+
-						
-				+		
queratinizan	queratinizan te. cls	P. dif.		queratinizan		
-						
-						
-						
A	A	A	A	A	A	A
		Ca	Ca		LSIL	
			33		31	
Cuadro gripal	Convulsione s	Deterioro cognitivo	-	-	hidronefros s Derechocias	-
+	-	-	-	-	-	-
	Abdominal	Abdominal	-	D. Hipog.	D. FII	-
	-	-	-	-	-	-
+	-	-	-	+	+	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	+	-	-	-
-	-	-	-	-	+	-
-	-	-	+	-	+	-
	Afectación uretra		T. exofítico		T. exofítico	-
		colon/Deme	hipotiroidism o			hepática/Asil
				Alcohólica		Diabética
+	-	-	+	+	+	+
0	0	0	0	1	0	
4	2	5	2	2	2	
50	47	79	48	49	41	76
Los Realejos	Santa Ursula	Puerto Cruz	El Rosario	La Laguna	La Laguna	Santa Cruz

Ca. Infiltrantes

-	-	+	-	-	-	-
-	-	+	+	+	-	-
-	-	+	-	+	-	-
-	-	+	+	+	-	-
	IB1	IIIb	IIb	PT1 bp N1 M1	T1b1	T1b1
-	-	-	-	-	-	colpectomía
-	+	-	-	+	+	+
-	-	-	-	-	-	-
+	+	-	-	-	+	+
CD 31 +	-			-	-	-
-	-			-	-	-
+				-	-	-
	-			-	-	-
	-			-	-	VAIN II
	Libres			Metástasis 3	Libres	Libres
8	2					5
-	+			-	-	+
-	-			-	-	-
-	+	+		+	-	-
+	-			-	+	+
+	+			-	+	+
N.e.	N.e.	N.e.	P. dif.	P. dif.	Mod dif	N.e.
+	-			+	+	+
-	-			-	-	-
-	-			-	-	-
D	G	A	A	A	D	D
	HSIL			Ca		Ca
						16
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	+	-	-	-
+	-	+	+	+	-	-
-	-	-	+	-	-	-
-	-	-	Cx en Tonel	T. exofítico	-	-
			Trastorno adaptativo			VAIN II/III/HTA
			Nefrectomía			
-	+	+	+	-	-	-
	0	2 (EE)	4	1	0	0
	2	2	2	2	2	2
38	43	46	51	43	35	55
Arona	La Laguna	La Laguna	Santa Cruz	La Laguna	Los Realejos	Puerto Cruz

Ca. Infiltrantes

-	+	+	+	+	-
-	-	-	-	+	-
-	-	-	+	-	-
-	+	+	+	+	+
	IIIb	IVb	IIIb	IIb	IIA
-	-	-	-	hemivulvecto	-
+	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-				CD 31 +	-
-				+	-
-				+	-
-				-	-
-				+	-
Libres				Libres	Libres
6				2.5	7
-				-	-
-				-	-
-		+	?	-	-
+				+	+
+				+	-
N.e.		P. dif.	Transicional	Papilar	Mod dif
+				-	-
-				-	-
-				-	-
A	A	A	G	E	A
				16	
-	-	-		-	-
-	-	-	+	-	-
	Hipog. Renal	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	+	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-		+		
-	-		+	-	-
-	-	-	Cx en tonel	-	-
	Hemiplejia			Ca vulva/ACV	
				Diabética	
-	+	+	-	-	-
0	0		0		0
3	2		6		3
29	45	80	73	62	50
Los Realejos	La Laguna (P. Hidalgo)	Santa Cruz	La Laguna	Santa Ursula	La Laguna

Ca. Infiltrantes

-	-	-	-	+	+	+
				M óseas	Insuficiencia renal	M cerebrales
-	+	-	+	+	+	+
-	+	-	+	-	+	-
-	+	-	+	+	+	+
			T1b N1	IIb	IIb	Ib 2001/T4 2003
Colectomía parcial	-	Shauta	-	-	-	n
+	+	-	+	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
+	-	+	-	-	-	-
-	-	-	-			
-	-	-	-			
-	-	-	+			
-	-	-	-			
VAIN II	+	-	-			
Libres	Metástasis 3		Metástasis 2			
5		2.9	9			
+	-	+	-			
-	+	-	-			
-	+	-	-	?		
+	-	+	+			
+	-	+	-			
N.e.	Mod dif	N.e.	N.e.	N.e.		
+	+	-	-	-		
+	-	-	-	-		
-	-	-	-	-		
D	D	A	I	A	A	A
HSIL		Atipias	Ca			HSIL
				-		-
-	-	-	-	-	-	Esterilidad
-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	+	-	-
16	-	-	-	D. Hipog.	-	-
-	-	+	-	-	-	-
+	-	+	-	-	-	-
-	+		+	-	-	-
-				+	+	+
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
HTA	HTA	HTA		HTA		
	Fibromialgias					
-	+	-	-	+	+	+
0	0	0	0	1	1	2 (EE)
2	1	2	2	3	3	0
54	52	61	37	62	46	37
Puerto Cruz	Santa Cruz	Santa Cruz	Tacoronte	La Laguna	La Laguna	Puerto Cruz

Ca. Infiltrantes

-	-	-	+	+	-
			insuficiencia	M óseas	
+	-	-	-	+	-
+	-	-	-	-	-
+	-	-	-	-	-
IIA	Ib	Ib	T4	IVb	
-	-	omía+	-	retroperitone	-
+	+	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-
+	+	-	-	-	+
-	-	-			-
-	-	-			-
-	-	-			-
+	-	-			-
Libres	Libres	Libres			Libres
9	6				2
-	+	-			-
-	-	+			-
+	-	+		+	-
+	+	-		-	+
-	+	-		-	+
Mod dif	N.e.	Mod dif		queratinizan te. células	N.e.
-	+	-		-	+
-	-	-		-	-
-	-	-		-	-
A	D	A	A	A	G
Ca	HSIL	Ca		Ca	Ca
	16				
-	-	-	-	masa paravertebral Lizado	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	Óseo	-
-	-	-	Bajo Peso	Caquexsia	-
-	-	-	+	+	-
-	+	-	-	-	-
-	-	+	+	-	-
+	-	-	-	-	+
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
Ca colon/HTA Diabética		HTA	TBC		
-	-	-	-	-	+
1	2 (IVE)	0		0	5
8	1	6		3	4
61	37	62	72	49	46
La Laguna	La Laguna	Puerto Cruz	La Laguna	El Rosario	Tacoronte

Ca. Infiltrantes

A: Arona; LO: La Orotava; Ta: Tacoronte; PtC: Puerto de la Cruz; LR: Los Realejos; LL: La Laguna; IV: Icod de los Vinos; LC: Las Caletillas; StU: Santa ürsula; SC: Santa Cruz de Tenerife; ER: El Rosario; LL PH: Punta del Hidalgo; LP: La Palma; EH: El Hierro

A: Carcinoma epidermoide; B: CIN II/ CIN III; C: CIN III; D: CIN III/ca in situ; E: Ca. In situ; F: Ca. In situ/Ca. Microinvasor; G: Ca. in situ/Ca. infiltrante; H: Ca microinvasor; I: Ca. infiltrante