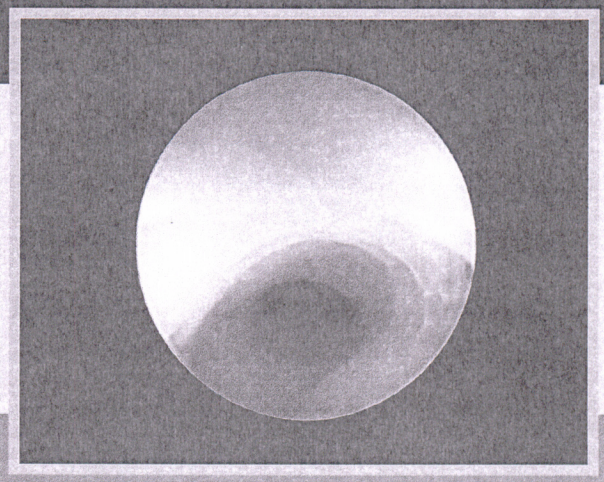
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

CUELLO UTERINO



Centro de Publicaciones
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

Centro de Publicaciones
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL
CUELLO UTERINO
© 2016 Pontificia Universidad Católica del Ecuadór
© 2016 Editado por: Guillermo Páez Coello MD, PhD

Centro de Publicaciones
Av. 12 de Octubre y Robles
Apartado n.º 17-01-2184
Telf: (593) (02) 2991-711
publicaciones@puce.edu.ec

Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Dr. Fernando Ponce, S. J.
Rector

Dr. Fernando Barredo S.J.
Vicerrector

Dra. Graciela Monesterolo Lencioni
Directora General Académica

Mtr. César Eduardo Carrión
Director del Centro de Publicaciones

Alfonso Sánchez
Corrección de estilo

Comité Ejecutivo de Publicaciones:
Mercedes Mafla Simon
León Espinosa Ordóñez
Álvaro Mejía Salazar
César Eduardo Carrión

ISBN: 978-9978-77-261-4
DRA: 048425
Depósito legal: 005463

Prohibida la reproducción de este libro, por cualquier medio,
sin la previa autorización por escrito de los propietarios del Copyright.

Artes e Impresión:
Imprefepp. Telf. 2550-705

Tiraje: 500 ejemplares

Abril de 2016

ÍNDICE

Los Autores 9
Introducción 13

CAPÍTULO 1
BASES ANATÓMICAS, FISIOLÓGICAS Y MOLECULARES DEL CUELLO UTERINO
Dr. Francisco López, Dr. Guillermo Páez, Dra. Mónica García 17
Bibliografía 25

CAPÍTULO 2
MALFORMACIONES CERVICALES
Dra. Mónica García, Dr. Edgar Rivera 27
Duplicación 27
Agenesia/hipoplasia 28
Cambios inducidos por dietilbestrol 29
Bibliografía 31

CAPÍTULO 3
LESIONES BENIGNAS DE CÉRVIX
Dr. Francisco López, Dr. Guillermo Páez 33
1. PÓLIPO ENDOCERVICAL 33
Evolución del pólipo 34
Tratamiento 37
2. ENDOMETRIOSIS DE CÉRVIX 39
3. HIPERPLASIA MICROGLANDULAR 41

4. CÉLULAS CERVICALES REPARATIVAS 42
5. CÉLULAS DE ARIAS STELLA 43
6. NÚCLEOS DESNUDOS ENDOCERVICALES 44
7. MIOMA CERVICAL 45
8. QUISTES DE NABOTH 46
9. PAPILOMAS 47
10. QUISTES MESONÉFRICOS 47
Bibliografía 48

CAPÍTULO 4
CÉLULAS ENDOCERVICALES ATÍPICAS (ATIPIA GLANDULAR)

Dr. Francisco López 51
Células glandulares atípicas A.G.C. 52
Células glandulares atípicas que sugieren neoplasia 53
Diagnóstico 53
Células glandulares atípicas no especificadas de otra manera AG NOS 53
Asociación con el Virus de Papiloma Humano 54
Edad 54
Guías de manejo 55
Dificultades diagnósticas de las lesiones glandulares benignas de endocérvix con presencia de células atípicas no relacionadas con procesos neoplásicos 56
Diferencias diagnósticas y terapéuticas entre endocérvix y exocérvix 58
Tratamiento 60
Bibliografía 62

CAPÍTULO 5
LESIONES PREMALIGNAS DE EXOCÉRVIX

Dr. Guillermo Páez, Dr. Antonio Domínguez 65
Bibliografía 69

CAPÍTULO 6
PATOLOGÍA MALIGNA DE ENDOCÉRVIX

Dr. Francisco López, Dr. Fernando Endara 71
1. ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL *IN SITU* 71
Histopatología 72
Tratamiento 73
2. ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL INVASOR 74
3. TUMORES POCO FRECUENTES 77
a) Glassy Cell Carcinoma 77
b) Carcinoma Adenoescamoso 78
c) Carcinoma neuroendocrino 80
d) Adenocarcinoma Villoglandular de Cérvix 81
4. TUMORES METASTÁSICOS DE CÉRVIX 81
Bibliografía 83

CAPÍTULO 7
LESIONES MALIGNAS DE EXOCÉRVIX

Dr. Guillermo Páez 85
Bibliografía 98

CAPÍTULO 8
PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN CÉRVIX

Dr. Francisco López, Dr. Guillermo Páez, Dr. Arturo Achard, Dr. Edgar Rivera, Dr. Guillermo López 101
Aspectos Microscópicos de la Patología Cervical 101
Estadios Clínicos oncológicos del Cáncer de Cérvix 111
Lesiones Glandulares de Cérvix 115
Inmunocitoquímica-Inmunohistoquímica 115
Colposcopia 116

Procedimientos para el tratamiento de lesiones intraepiteliales 119
Tipos de Tratamiento 121
Bibliografía 136

CAPÍTULO 9
HISTEROSCOPIA

Dr. Arturo Achard, Dr. Francisco López 141
- ENDOCERVICOSCOPIA - MICROCOLPOHISTEROSCOPIA 142
  Indicaciones y contraindicaciones de la Histeroscopia Diagnóstica en Consultorio y sin Anestesia 149
- DIAGNÓSTICO DE PATOLOGIA DE ENDOCÉRVIX 150
  CONTRAINDICACIONES 150
  Preparación de la Paciente 151
  Equipamiento e instrumental en Videohisteroscopia Diagnóstica 152
  Posibles Accesorios de Instrumental 153
  Documentación 154
  Medios de Distensión 155
- ENDOMAT 156
  Instrumental accesorio para Histeroscopia Diagnóstica o Bettocchi 157
  Técnica Histeroscópica 159
  Elección de la fecha de Histeroscopia 159
  Procedimiento 160
  Bibliografía 163

CAPÍTULO 5

LESIONES PREMALIGNAS DE EXOCÉRVIX

La neoplasia cervical intraepitelial (NIC) es una entidad relativamente frecuente en mujeres jóvenes en edad reproductiva. La neoplasia escamosa de cérvix generalmente se divide en dos categorías, procesos no neoplásicos reactivos entre los que se encuentran las lesiones condilomatosas y de bajo grado (NIC 1); y procesos precursores del carcinoma de células escamosas entre los que están las lesiones de alto grado o NIC 2-3 y el carcinoma *in situ* (CIS).

De los más de 150 tipos del virus del papiloma humano (VPH) que existen, solamente 30 tipos de virus incrementan el riesgo de cáncer cervical. Los tipos virales de alto riesgo (carcinogénicos) incluyen principalmente al VPH 16, 18, 30, 33, 45, que junto a otras 14 variantes virales, están relacionados con aproximadamente el 99% de todos los casos de cáncer cervical y cerca del 70% de todos los casos de cáncer cervical son causados por los tipos 16 y 18. Los tipos de bajo grado como 6 y 11, usualmente están relacionados con el condiloma y la displasia de bajo grado (NIC 1) y los tipos de alto riesgo, principalmente 16 y 18, producen un variado grado de lesiones displásicas de alto grado NIC 2-3 y CIS[1].

Las lesiones premalignas se caracterizan por proliferación celular anormal de las células parabasales, inducida por la infección

persistente de los diferentes tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo. Presentan además, pérdida de polaridad celular, superposición nuclear, radio núcleo-citoplasmático aumentado, mitosis incrementada, disqueratosis, apoptosis y atipia nuclear significativa.

La neoplasia intraepitelial cervical 1 (NIC 1), se define como la displasia de células escamosas en la porción interna del epitelio, asociada a cambios producidos por el virus del papiloma humano en el epitelio superficial. El tipo de virus más frecuentemente vinculado a estas lesiones es el VPH 16 (26.3%), seguido de los tipos 31, 51 y 53 (aproximadamente 10% para cada tipo). Los tipos de bajo riesgo como 6 y 11 pueden ser identificados también en estas lesiones (12% de casos) [2].

La neoplasia intraepitelial cervical 2 (NIC 2), presenta células escamosas displásicas en las dos terceras partes internas del epitelio; la porción superficial presenta asimismo, cambios de diferenciación y maduración celulares, con atipia nuclear persistente hacia la superficie. Las alteraciones nucleares son más marcadas que en la NIC1 y además se presenta mayor grado de anormalidad nuclear hacia la superficie epitelial. El diagnóstico de NIC2 es la forma menos reproducible de las neoplasias; probablemente representa una mezcla de NIC1 y NIC3, en la mayor parte de casos.

La neoplasia intraepitelial cervical 3 (NIC3) se caracteriza por la presencia de marcada displasia de células escamosas a través de toda la capa epitelial. Los cambios celulares producidos por el virus del papiloma y la maduración, cuando están presentes, están confinados a la capa superficial del epitelio. Las figuras mitóticas anormales son numerosas y se localizan en todo el epitelio.

Aunque se ha observado que, generalmente, las lesiones intraepiteliales grado 2 tienden a ser regresivas en mayor porcentaje que

las grado 3, durante períodos de seguimiento prolongados, ambas comparten un número de características biológicas importantes asociadas a precursores de lesiones malignas [3].

A diferencia de las NIC1, las NIC2 y NIC3 son proliferaciones celulares monoclonales que evidencian inestabilidad genética, son aneuploides y tienen pérdida de heterocigocidad y ausencia de *locus* cromosomal aleatorio, lo que puede estar asociado con el desarrollo neoplásico [4]. Las lesiones intraepiteliales 2 y 3 tienen mucha menos heterogenicidad cuando están asociadas al VPH, que las lesiones grado 1. Los cinco tipos de VPH asociados a lesiones de alto grado son principalmente 16, 18, 31, 33 y 58.

Los subtipos virales de alto riesgo se integran al DNA celular, alterando la región **E2** y causando pérdida del control transcripcional de las secuencias virales **E6** y **E7**. La sobrexpresión de **E6** y **E7** acelera la degradación proteolítica de la proteína **p53**, bloquea la función de **p21** y **E7** se vincula al gen **Rb**, desplazando eventualmente los factores de transcripción aislados.

La pérdida del complejo E2F, producto del gen del retinoblastoma da como resultado la sobrexpresión de p16 [6]. La pérdida de las funciones de p53 y Rb, que causa la disfunción del control de la proliferación celular, es la clave en la tumorogénesis de la displasia cervical.

Algunos biomarcadores como Ki-67, son importantes como auxiliares de diagnóstico en estas lesiones ya que el porcentaje de células inmunopositivas ayuda a la estratificación de la lesión, localizando el grupo de células positivas para Ki-67 ubicadas a mayor distancia de la membrana basal. Sin embargo, se debe excluir con mucho cuidado aquellas lesiones escamo-epiteliales benignas (inflamaciones, metaplasia inmadura), así como grupos de células normales reactivas también a Ki-67, para evitar falsos positivos.

La proteína **p16** (p16INK4), el inhibidor **2A** de la *quinasa* dependiente de *ciclina*, ayudan a distinguir las lesiones intraepiteliales de las lesiones reactivas.

Ya que la **proteína Rb** *(retinoblastomaprotein)* regula la expresión de **p16**, la inactivación continua de la proteína **Rb** por la fracción **E7** del VPH, da como resultado el incremento de los niveles de **p16** [5]**.** El incremento de los niveles de **p16** puede reflejar la inducción de displasia producida por el virus del papiloma con la desregulación de la expresión de **E7.** Casi todas las lesiones de alto grado y los carcinomas asociados a infección por VPH de alto riesgo, presentan inmunoreactividad para **p16,** mientras que aquellas lesiones de bajo grado asociadas a VPH 6/11 muestran solamente una inmunoreactividad débil o focal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S et al: (2005). *Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 14 (5): 1157-64.
2. Clifford GM, Smith JS, Aguado T et al: (2003). *Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical.* Br J Cancer; 89 (1): 101-5.
3. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J et al: (2001). *Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervicalintraepithelialneoplasia.* JAMA; 286 (24): 3106-14.
4. Nasu I, Meurer W, Fu YS. (1993). *Endocervical glandular atypia and adenocarcinoma: A correlation of cytology and histology.* Int J Gynecol Pathol 12: 208.
5. James MC, Peters G. (2000). *Alternative product of the p16/CKDN2A locus connects the Rb and p53 tumor suppressors.* Prog Cell Cycle Res; 4:71.
6. Kwong RA, Nguyen TV, Bova RJ et al: (2003). *Overexpression of E2F-1 is associated with increased disease-free survival insquamous cell carcinoma of the anterior tongue.* Clin Cancer Res; 9 (10 Pt 1): 3705-11.