

Trabajos Originales

CARCINOMA PAPILAR DE CÉLULAS ESCAMOTRANSICIONALES DEL CÉRVIX: PRESENTACIÓN DE 16 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Ernesto García A. ¹, Wilber Martínez C. ², Iván Darío Patiño ^a, Silvia Vásquez L. ^a

¹ Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga; ² Residente de Patología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

^a Alumnos, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

RESUMEN

El carcinoma papilar de células escamotransicionales del cuello uterino, es una variante rara del carcinoma escamoso, que se caracteriza por presentar un patrón arquitectural papilar, por ser profundamente invasivo y por su tendencia a recidivar y metastatizar tardíamente. Se presenta una serie de 16 casos y se analizan los hallazgos clínicos, macroscópicos, histopatológicos, citológicos e inmuno-histoquímicos. Se revisa la literatura, discutiendo la posible génesis de este proceso neoplásico.

PALABRAS CLAVE: **Carcinoma escamotransicional, carcinoma papilar escamoso**

SUMMARY

Papillary squamous-transitional cell carcinoma of the uterine cervix is a rare variant of squamous cell carcinoma. It is characterized by their papilar architectural pattern, to be deeply invasive, and their tendency to show a late metastasize and local recurrence. A series of 16 cases is presented and their clinical, macroscopic, histopathological, cytologic and immunohistochemical findings are analyzed. The literature is reviewed and the possible genesis of this neoplasm is discussed.

KEY WORDS: **Squamotransitional carcinoma, papillary squamous carcinoma**

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino fue y continua siendo actualmente un factor preponderante de morbimortalidad a nivel mundial, constituyendo una de las principales causas de muerte entre las mujeres en todo el mundo. La mayor incidencia y mortalidad se presenta en países en vía de desarrollo, alcanzan-

do en América Latina y el Caribe cerca de 37.600 decesos anuales (1). Es evidente que este proceso representa un problema relevante de salud pública en Latinoamérica, pudiéndose prevenir y curar cuando se realiza una detección precoz y oportuna de sus lesiones precursoras o del mismo cáncer, de ahí la importancia de un buen diagnóstico, tratamiento y seguimiento (2).

En los últimos años se ha incrementado la identificación de casos de la variante papilar escamo-transicional del carcinoma, un tumor maligno descrito desde hace varias décadas en diversas partes del tracto genital femenino, como ovario (3,4,5), trompas de Falopio (6,7), vagina (8,9,10), cérvix(11,12) y endometrio (13,14). Hasta ahora es escasa la literatura que se ha escrito sobre este tema y para nuestro conocimiento este es el primer informe de casos que se realiza en nuestro país, Colombia.

Los carcinomas papilares no glandulares del cérvix son un grupo de tumores raros, que se caracterizan por su agresividad, con un alto potencial de hacer metástasis y recidivas tardías, siendo muy importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial de lesiones benignas con las cuales se puede confundir en estadios tempranos de su evolución.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los archivos del Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia, correspondientes a todos los especímenes quirúrgicos (34.115 casos), desde el 1º de enero del 2000 hasta el 30 de junio del 2008. Se encontraron 425 casos de carcinoma infiltrante de cuello uterino, de los cuales el 80% eran carcinomas escamosos convencionales, seguidos por el adenocarcinoma con un 15% y el 5% restante correspondió a otras variedades histológicas, de los cuales se obtuvieron 16 casos de carcinoma papilar escamo-transicional de cérvix, los cuales fueron revisados nuevamente en junta de decisiones del Departamento de Patología. La subclasificación histológica de los carcinomas papilares escamoso transicionales se hizo siguiendo los lineamientos de Koenig y cols (11), en tres subtipos: a) tumores que mostraban una apariencia típica escamosa en más del 90% del tumor fueron colocados en el grupo de predominantemente escamosos; b) aquellos que exhibían una apariencia típica transicional en más del 90% de la neoplasia fueron situados en el grupo de los predominantemente transicionales y c) aquellos con características mixtas o intermedias entre los dos extremos morfológicos que no correspondían con los criterios anteriormente descritos, fueron considerados carcinomas escamotransicionales.

En tres de los casos hubo la posibilidad de revisar retrospectivamente la citología cervicouterina tomada previamente a la toma de la biopsia, las cuales fueron leídas en la totalidad de los casos como carcinomas escamosos infiltrantes de tipo

convencional. Se realizó inmunohistoquímica para citoqueratina 7 (CK7), citoqueratina 20 (CK20), trombomodulina y p16INK4a, determinándose la inmunoreactividad de forma semicuantitativa en cada caso, estimando el porcentaje de marcación celular en el corte, de la siguiente manera: 0, 1+ (5% - 25%), 2+ (26% - 50%), 3+ (51% - 75%), 4+ (>75%). Los casos fueron considerados positivos si al menos el 5% de las células presentaban marcación. Los datos clínicos de los pacientes como edad, estadio clínico, procedencia, diagnóstico, tratamiento y seguimiento se recolectaron según disponibilidad de la información.

RESULTADOS

Hallazgos clínicos: Las características clínicas de los 16 casos se encuentran resumidas en la Tabla I. El rango de edad de las pacientes en el momento del diagnóstico estuvo entre 24 y 84 años, con una media de 58 años. El motivo de consulta más frecuente, fue alteraciones en la citología cervicouterina (5 pacientes) cuya totalidad fueron leídas y diagnosticadas como carcinomas escamosos de tipo convencional infiltrante, junto con el sangrado genital anormal con el mismo número de casos (5 pacientes), leucorrea fétida (4 pacientes) y hallazgos incidentales en examen clínico de rutina (2 pacientes). Ninguna de las mujeres tenía una historia anterior concurrente o subsecuente de carcinoma de células transicionales del tracto urinario, del endometrio o del ovario.

Catorce de los 16 pacientes provenían de zona rural (87,5%). El estadio clínico que predominó al momento del diagnóstico fue el IB. En 3 de los 16 casos el diagnóstico histopatológico inicial fue carcinoma escamoso de tipo convencional. Del total de casos, 5 (31,25%) mostraron diferenciación predominantemente escamosa, 5 (31,25%) diferenciación predominantemente transicional y 6 (37,5%) fueron de tipo mixto.

En todos los casos donde los datos sobre el tratamiento estuvieron disponibles, se realizó histerectomía abdominal ampliada, vaginectomía parcial y linfadenectomía bilateral de ganglios ilíacos (5 pacientes), de estos en un solo caso se realizó quimioterapia y radioterapia previa a la cirugía. Se encontró diseminación tumoral a ganglios linfáticos regionales (2 casos), parametrios y vagina (2 casos), anexo izquierdo (1 caso), y una paciente con diseminación a vejiga. El seguimiento estuvo disponible para 4 casos en los cuales se encontró una recidiva 8 años después, caracterizada por infiltración a vejiga.

Tabla I
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS 16 CASOS DE CARCINOMA PAPILAR DE CÉLULAS ESCAMOTRANSICIONALES

| Caso | Edad (años) | Presentación | Estadio FIGO | Diagnostico original | Diagnostico definitivo | Infiltración y metástasis | Tratamiento | Seguimiento |
|------|-------------|--------------|--------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 1 | 72 | CiA | IB | Ca escamoso de célula grande moderadamente diferenciado e infiltrante | CPPE | — | — | — |
| 2 | 84 | LF | IB | Ca escamoso transicional papilar | CPET | — | — | — |
| 3 | 37 | SGA | IB2 | Ca escamocelular papilar (infiltrante) transicional | CPPT | — | Q,R,HAA,VP,LBI | NSR |
| 4 | 60 | LF | IIIA | Ca papilar escamocelular | CPPE | Parametrios y vagina | HAA, VP,LBI | — |
| 5 | 54 | LF | IB | Ca papilar escamoso transicional | CPET | Sin metástasis | HAA,VP,LBI, Salpingooforectomía | — |
| 6 | 51 | SGA | IV | Ca escamoso convencional | CPPE | — | — | — |
| 7 | 77 | SGA | IB | Ca papilar escamoso transicional | CPET | — | — | — |
| 8 | 46 | CiA | IB2 | Ca escamoso de célula grande no queratinizante e infiltrante | CPPE | Anexo izquierdo | HAA,VP,LBI | NSR |
| 9 | 65 | SGA | IV | Ca escamoso transicional | CPPT | Vejiga | — | Recidiva 8 años después |
| 10 | 77 | MC | IB | Ca escamoso transicional de predominio escamoso | CPPE | — | — | — |
| 11 | 37 | CiA | IB | Carcinoma transicional del cérvix | CPPT | — | — | — |

CONTINÚA EN PÁGINA SIGUIENTE

| Caso | Edad (años) | Presentación | Estadio FIGO | Diagnostico original | Diagnostico definitivo | Infiltración y metástasis | Tratamiento | Seguimiento |
|------|-------------|--------------|--------------|--|------------------------|------------------------------|--------------|-------------|
| 12 | 61 | CiA | — | Ca escamoso transicional invasor | CPPT | — | — | — |
| 13 | 63 | LF | IB2 | Ca escamoso transicional papilar infiltrante | CPET | Ganglios iliacos | HAA, VP, LBI | NSR |
| 14 | 57 | CiA | — | Ca escamoso transicional | CPET | — | — | — |
| 15 | 24 | MC | IIA | Ca papilar escamoso transicional | CPET | Parametrios y vagina | — | — |
| 16 | 66 | SGA | IIIB | Ca papilar escamoso transicional | CPPT | Ganglios pélvicos regionales | — | — |

CiA: citología anormal. CA: carcinoma. SGA: sangrado genital anormal. MC: masa cervical. LF: leucorrea fétida. HAA: histerectomía abdominal ampliada. VP: vaginectomía parcial. LBI: Linfadenectomía bilateral de iliacas. Q: quimioterapia. R: radioterapia. NSR: no signos de recidiva a junio 2008. —: No hay datos disponibles. CPET: Carcinoma papilar escamotransicional. CPPT: carcinoma papilar predominante transicional. CPPE: carcinoma papilar predominante escamoso.

Hallazgos macroscópicos: La mayoría de los tumores (11 casos) correspondientes al 68,75% tuvieron un aspecto macroscópico excrecente, polipoide o en coliflor. En segundo lugar hubo 4 casos de patrón macroscópico infiltrante difuso (endofítico), con tendencia a crecer ascendentemente en el canal. El último caso de la serie correspondió a una lesión ulcerada infiltrante de bordes levantados, irregulares y anfractuados con fondo necrótico y sucio. En el primer grupo, el tamaño oscilo entre 2,5 y 6 cm, con un promedio de 3,5 cm de diámetro. El color era gris amarillento, la consistencia firme y como denominador común se observaron extensas áreas de hemorragia reciente y necrosis. En las lesiones infiltrantes difusas la consistencia era leñosa y la hemorragia y la necrosis menos evidentes.

Hallazgos microscópicos: Los datos de la microscopia y la inmunohistoquímica se resumen en las Tablas II y III. La totalidad de los casos estudiados independientemente de su aspecto macroscópico, mostraron como denominador común presencia de numerosas formaciones papilares de diferente forma y tamaño, las cuales se encontraban constituidas por un tallo fibroconectivo central y revestidas por epitelio estratificado con grado variable de pleomorfismo e hiperplasia nuclear, además

de pérdida de la polaridad y evidencia de figuras mitóticas atípicas. En la mayoría de las lesiones el componente papilar comprendía entre el 50% y el 100% del tumor. Las áreas no papilares eran predominantemente sólidas y se localizaban principalmente en la base de la neoplasia. En consecuencia, el componente papilar presentaba característicamente una orientación superficial.

Las pacientes categorizadas como carcinoma papilar predominantemente transicional (CPPT) (5 casos), mostraron papilas más pequeñas con discreto tallo conectivo central, escasos capilares y revestimiento epitelial estratificado con elementos celulares entre elongados y ovalados, además de tendencia al aplanamiento en las capas más superficiales y disposición perpendicular al eje fibrovascular (Figura 1). El citoplasma era acidófilo y en algunos casos el nucléolo era prominente. Igualmente se reconocieron hendiduras nucleares focales. No se observaron células "en sombrilla". Comparados con los otros grupos, la atipia y pleomorfismo nuclear fueron menos acentuados, y no se encontraron coilocitos ni extensas zonas de necrosis. Tampoco había infiltrado inflamatorio linfocitario en el estroma conectivo.

Tabla II
HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS Y DE INMUNOHISTOQUÍMICA

| Caso | Clasificación histológica | CK7 | CK20 | Trombomodulina | p16 ^{INK4a} |
|------|---------------------------|-----|------|----------------|----------------------|
| 1 | CPPE | + | - | - | + |
| 2 | CPET(m) | + | - | - | + |
| 3 | CPPT | + | + | - | - |
| 4 | CPPE | + | - | - | + |
| 5 | CPET(m) | + | - | - | + |
| 6 | CPPE | + | - | - | + |
| 7 | CPET(i) | + | - | - | - |
| 8 | CPPE | + | - | - | + |
| 9 | CPPT | + | - | - | - |
| 10 | CPPE | + | - | - | + |
| 11 | CPPT | + | - | - | - |
| 12 | CPPT | + | + | - | - |
| 13 | CPET(m) | + | - | - | + |
| 14 | CPET(i) | + | - | - | - |
| 15 | CPET(i) | + | - | - | - |
| 16 | CPPT | + | - | - | - |

CPPT: carcinoma papilar predominantemente transicional. CPPE: carcinoma papilar predominante escamoso. CPE (m): carcinoma papilar escamoso transicional mixto. CPET(i): carcinoma papilar escamoso transicional intermedio.

Tabla III
INMUNOHISTOQUÍMICA POR VARIEDAD HISTOLÓGICA

| Inmunohistoquímica | CPPE | CPPT | CPET | Total |
|----------------------|------|------|------|-------|
| CK7 | 5/5 | 5/5 | 6/6 | 16/16 |
| CK20 | 0/5 | 2/5 | 0/6 | 2/16 |
| Trombomodulina | 0/5 | 0/5 | 0/6 | 0/16 |
| p16 ^{INK4a} | 5/5 | 0/5 | 3/6 | 8/16 |

CPET: carcinoma papilar escamotransicional. CPPT: carcinoma papilar predominantemente transicional. CPPE: carcinoma papilar predominantemente escamoso.

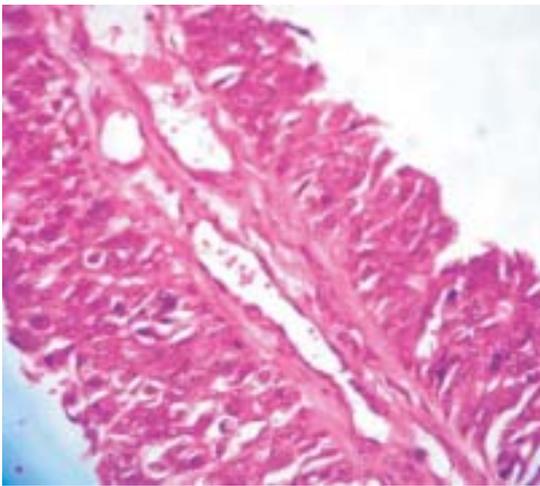


Figura 1. Papila de tipo transicional (HE x 40X)

El segundo grupo corresponde a los casos de carcinoma papilar predominantemente escamoso (CPPE) (5 casos), en los cuales las papilas eran más voluminosas y arborescentes, con un tallo conectivo central más amplio y vasos sanguíneos de pequeño calibre de tipo capilar. Estas papilas estaban también tapizadas por epitelio estratificado pero en este caso la citomorfología era reminiscente de una neoplasia intraepitelial escamosa de alto grado con elementos celulares grandes, principalmente redondeados, moderado pleomorfismo e hiper cromatismo nuclear y tendencia al aplanamiento superficial (Figura 2). El citoplasma era acidófilo con áreas disqueratóticas, en algunos de los casos, y presencia constante de puentes intercelulares. En todas las lesiones de este grupo fue evidente la presencia de coilocitos. En profundidad en la zona sólida de las neoplasias se encontró evidencia de algunas perlas córneas.

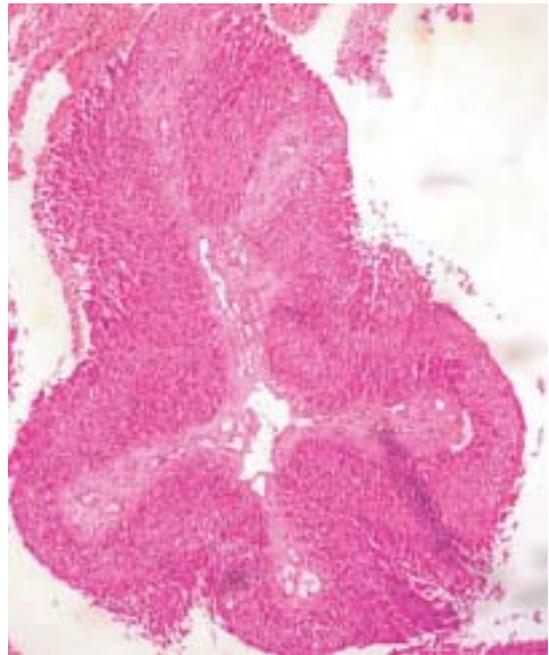


Figura 2. Papila de tipo escamoso (HE x 10X).

El mayor número de muestras recolectadas (6 casos) correspondió al grupo denominado carcinoma papilar escamotransicional (CPET). En este grupo se encontraron dos patrones con características histopatológicas diferentes. En primer lugar (3 casos) se observaron tumores constituidos por una mezcla en proporciones variables de áreas netamente transicionales entremezcladas con zonas puramente escamosas. En estas últimas hubo presencia en todos los cortes de coilocitos. Los tres casos restantes se caracterizaron por estar conformados por papilas de tamaño intermedio recubiertas por epitelio poliestratificado de características híbridas entre epitelio de tipo transicional y escamoso estratificado con moderado pleomorfismo e hiper cromatismo nuclear. No se observaron puentes intercelulares ni células "en sombrilla". Tampoco hubo evidencia de coilocitos. En uno de estos últimos casos se identificó un área focal de aspecto basaloide con empalzamamiento nuclear periférico.

Hallazgos inmunohistoquímicos: A la totalidad de los casos se les realizó inmunocoloraciones para CK7, CK20, trombomodulina, y p16^{INK4a}. En todos ellos se detectó una fuerte positividad para CK7, traducido en más del 75% (4+) de la neoplasia (Figura 3). Vale la pena destacar que la zona superficial del tumor fue más intensamente positiva. Con relación a la CK20, esta fue completamente negativa, en 14 de los 16 casos (Figura 4). Los dos restantes fueron débilmente positivos con un

porcentaje entre el 5% y el 10% (1+) de marcación celular. Estos dos últimos tumores pertenecían al grupo de CPPT. Todas las muestras fueron negativas para trombosmodulina. Con relación al p16^{INK4a} este fue positivo en los 5 casos del CPPE, y en 3 de los casos de CPET alcanzando una marcación celular entre el 30% y el 50% (2+) (Figura 5). Ninguno de los casos de CPPT, fue positivo para este marcador.

Hallazgos citológicos: En los 3 casos revisados se encontró en primer lugar un fondo de diátesis tumoral, con abundantes detritus celulares, leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, histiocitos y hematíes. En todos se detectaron grupos pequeños de células tumorales malignas entre redondeadas y ovals, con aumento del tamaño nuclear el cual se mostraba hiper cromático, con cromatina dispersa, gránulos de tamaño intermedio, membrana nuclear arrugada, presencia de hendiduras nucleares, nucléolo pequeño en algunas de ellas y ausencia de pseudoinclusiones. Adicionalmente, se hallaron numerosos grupos de células tumorales malignas escamosas típicas.

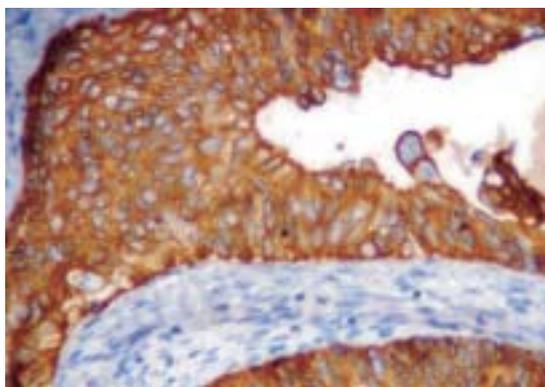


Figura 3. CK7 positiva.

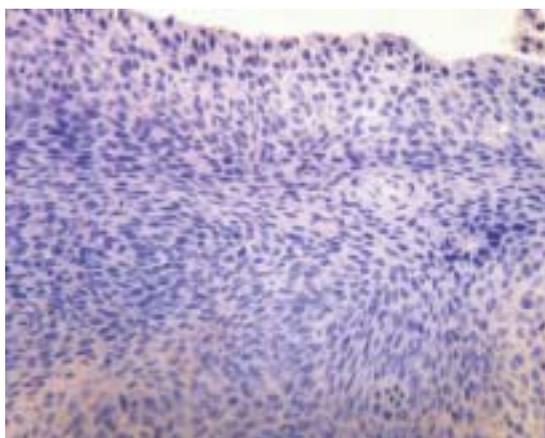


Figura 4. CK20 negativa.

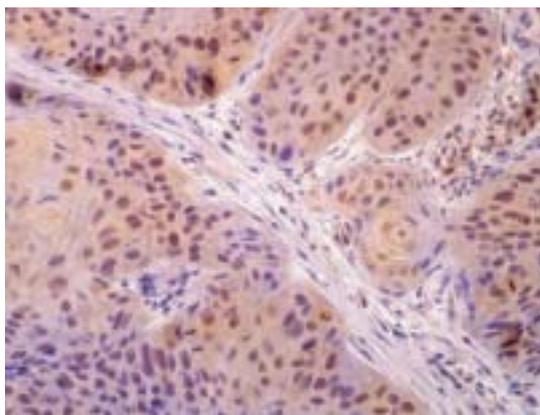


Figura 5. p16^{INK4a} positivo.

DISCUSIÓN

Las lesiones neoplásicas papilares del cérvix fueron descritas por primera vez en 1920 en la literatura inglesa. La primera gran revisión de casos fue realizada por Marsh en 1952, encontró que 3 de 31 tumores papilares del cérvix eran malignos y con relación a este hallazgo dividió las lesiones papilares en tres categorías: papiloma condilomatoso, papiloma benigno escamoso y papiloma maligno escamoso, terminología que actualmente no se utiliza (15). Fue hasta el año de 1986, cuando Randall y cols, fueron los primeros en considerar al carcinoma papilar escamoso del cérvix como una entidad clínico-patológica distintiva, con hallazgos histopatológicos característicos (16). En 1995, un grupo de tumores cervicales con características agresivas similares fue designado con el nombre de tumores de células transicionales por Albores Saavedra y Young, en base a sus características histológicas similares con tumores uroteliales de la vejiga (12). En las series de casos informadas posteriormente, existió una gran controversia en cuanto a la relación exacta entre el carcinoma papilar escamoso y el carcinoma de células transicionales del cérvix, utilizándose en algunos casos indistintamente (17). No estaba claro si los carcinomas papilares del cérvix representaban dos grupos de tumores clínico-patológicamente distintos o si se trataba de una sola entidad patológica.

Fueron Koenig y cols (11), quienes en 1997 aclararon la discrepancia histológica entre el carcinoma papilar escamoso de cérvix y el transicional, proponiendo una nueva clasificación en un intento para caracterizar completamente el pronóstico y el comportamiento de este grupo de tumores, dividiendo así los carcinomas papilares del cérvix

en tres grupos: carcinoma papilar de células predominantemente escamosas, carcinoma papilar de células predominantemente transicionales y carcinoma papilar escamotransicional (18). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha designado a este grupo de tumores con el nombre de carcinoma escamo-transicional y lo incluye como un subgrupo del carcinoma de células escamosas cervical (19).

El carcinoma papilar escamo-transicional del cérvix se define como una neoplasia rara pero histológicamente distintiva, caracterizada por tener un comportamiento macroscópico exofítico en la mayoría de los casos, y por la presencia de papilas delgadas revestidas por un epitelio, el cual posee cambios de una lesión intraepitelial de alto grado, cuyas células tienen características escamosas, transicionales o mixtas. Son tumores con crecimiento papilar, profundamente invasivos y con la capacidad de recurrir y metastatizar tardíamente, lo cual los hace un poco diferentes del comportamiento de los carcinomas escamosos habituales del cérvix. Con respecto a su posible histogénesis se ha sugerido que las células de reserva del cérvix parecen tener la capacidad de desdiferenciarse para dar origen a células morfológica y funcionalmente diferentes a las células de origen, incluyendo aquellas con fenotipo transicional y que posiblemente los carcinomas de células transicionales del cérvix se originan de un foco de metaplasia transicional (12,20-22). Aunque esta no se ha encontrado descrita en las áreas adyacentes al carcinoma de células transicionales del cérvix, se sugiere que la embriogénesis común del sistema mülleriano y genitourinario, podría explicar la potencialidad del primero a diferenciarse en urotelio (12).

El carcinoma papilar escamo-transicional del cérvix ocurre principalmente en mujeres posmenopáusicas, la edad más temprana en la cual se ha hecho el diagnóstico es a los 22 años y la edad más tardía a los 93 años, con un promedio de 55 años. Los datos encontrados en nuestros casos son concordantes con los reportados en la literatura con un rango entre los 24 y 84 años y una media de 58. Su presentación clínica no se diferencia de las otras variantes de tumores del cérvix. No existe diferencia significativa en el comportamiento clínico basado en la subclasificación descrita por Koenig en 1997. Se han identificado metástasis a ganglios linfáticos pélvicos (12, 24, 25), a hígado (26), a ovario (11,12,27), mesosalpinx, omento (27), vagina (11,28) y vejiga (28). También se han observado metástasis hasta 12 años después del diagnóstico inicial y recurrencias locales hasta 1 año después del tratamiento inicial con quimioterapia o radioterapia (11,24,26). A este respecto se encontraron

metástasis en ganglios linfáticos regionales en 2 de nuestros casos y en una tercera paciente 8 años después del diagnóstico se presentó recidiva con invasión a la vejiga y aparición de masa vesical exofítica, cuyo inmunomarcaje fue positivo para patrón de tipo mülleriano (CK7 positivo y CK20 negativo) y trombomodulina negativo.

Macroscópicamente no existe diferencia significativa en los diferentes tipos del carcinoma papilar escamotransicional. Se han descrito como tumores papilares, exofíticos, polipoides, verrucosos, fungosos, en forma de coliflor y masas ulceradas infiltrantes. Aunque generalmente son tumores exofíticos, también se ha reportado en la literatura un caso con patrón invertido endofítico, similar a la presentación del carcinoma de células transicionales del urotelio (24). Nosotros encontramos 11 casos con el patrón de crecimiento macroscópico exofítico clásico, 1 paciente con lesión ulcerada, y llamo la atención la presencia de 4 tumores de crecimiento macroscópico infiltrante difuso, con pacientes asintomáticas en las cuales el diagnóstico se sospechó por citología cervicouterina anormal. Sin embargo, a pesar de tener un patrón macroscópico predominantemente endofítico, el aspecto microscópico superficial de estas neoplasias era similar al visto en los tumores excrecentes con múltiples formaciones papilares superficiales.

Histopatológicamente la característica más distintiva de este grupo de tumores es la arquitectura de superficie papilar compleja que forma una red trabecular interconectada. Las papilas se caracterizan por un tallo conectivo central fibrovascular cubierto por una multicapa de epitelio, que frecuentemente muestra atipia citológica significativa y actividad mitótica.

El CPPT del cérvix se caracteriza por recordar al carcinoma de células transicionales de bajo grado de la vejiga. Las papilas están usualmente cubiertas por un epitelio displásico, no queratinizado, sus células tienen una forma oval a elongada, con una moderada cantidad de citoplasma claro. El núcleo es principalmente hipercromático, pero se ha reportado también en algunos casos como vesicular (11). Posee hendiduras nucleares y en algunos casos puede tener nucléolos evidentes y/o pseudoinclusiones. Los ejes longitudinales de las células están orientados perpendicularmente a la superficie y hay aplanamiento de las capas más superficiales. Algunas células "en sombra" han sido identificadas en casos contados (24). No se han reportado células con cambios inducidos por el VPH, a diferencia de las variantes papilar de predominio escamoso y escamotransicional. Otras características menos frecuentes son el cambio a células claras (11,27),

el cual es positivo con la coloración histoquímica de PAS y corresponde al glucógeno intracitoplasmático del tumor. También se puede visualizar abundante infiltrado inflamatorio linfocítico en el núcleo central fibrovascular. Una característica histológica de las neoplasias de células transicionales del cérvix poco descrita, es la presencia de microquistes conteniendo mucina y estructuras como glándulas delineadas por células columnares (12,20,30). La mucina que contienen los quistes es similar a la descrita en algunos carcinomas de células transicionales de la vejiga urinaria y el ovario.

El CPPE se caracteriza por estructuras papilares delineadas por una multicapa de epitelio displásico que recuerda a una lesión intraepitelial escamosa de alto grado, con células redondas en la zona basal, que van madurando gradualmente y se aplanan a medida que progresan hacia la superficie. Las células contienen moderada cantidad de citoplasma eosinófilo, núcleo hiper cromático y puentes intercelulares. Hay queratinización ocasional con células disqueratóticas y presencia de perlas corneas. Adicionalmente se ha informado presencia de cambios citológicos asociados a infección por virus del papiloma humano.

En el CPET se encuentran típicas áreas escamosas mezcladas con típicas áreas transicionales. También se pueden hallar zonas con células claras y cambios coloiticos. Frecuentemente tienen un componente profundamente invasivo en el estroma con permeación de vasos linfáticos y sanguíneos. En algunos casos las estructuras papilares forman puentes interconectados. En las biopsias incisoriales cervicales se puede observar únicamente el componente papilar superficial no invasivo o su asociación con un componente in situ, sin embargo es posible que al practicar una biopsia más profunda, se evidencie frecuentemente invasión estromal. (11,12,16,25).

Con relación a nuestra casuística y si se compara en primer lugar los CCPT y los CCPE, se pueden hacer los siguientes comentarios: como denominador común existe un patrón papilar superficial y en la medida que el tumor se profundiza el patrón arquitectural tumoral, tiene tendencia a hacerse sólido. Las papilas de los transicionales son más pequeñas con un core más estrecho y con menos vasos sanguíneos. El epitelio de revestimiento cumple con las características previamente descritas en ambos grupos, con un menor pleomorfismo nuclear, en los casos transicionales. En estos últimos es muy evidente la perpendicularidad que adoptan las filas de células tumorales con relación al eje conectivo central, en tanto que en los CPPE es muy evidente la pérdida de la polaridad. Adicio-

nalmente en los CPPT fue una constante la presencia de hendiduras nucleares y en algunos casos se observaron nucléolos prominentes. En ninguna de las muestras se observó diferenciación a células claras. El infiltrado inflamatorio linfocitario en el centro de las papilas era muy escaso o ausente. Previamente, no estaba descrita la presencia histopatológica de áreas tumorales con empalizada nuclear periférica, lo cual le confiere un patrón de tipo "basaloide" a este tipo de tumores; estos hallazgos fueron encontrados en dos de los casos de CPET.

Los carcinomas papilares de células escamo-transicionales deben distinguirse de otras lesiones papilares del cérvix tales como papiloma escamoso, metaplasia papilar inmadura, condiloma acuminado clásico, carcinoma verrucoso, carcinoma condilomatoso, papiloma invertido transicional y el carcinoma urotelial metastásico (29,30-33).

Con el fin de poder determinar el inmunofenotipo de los carcinomas papilares de células escamo-transicionales del cérvix, se han realizado estudios de inmunohistoquímica con CK7 y CK20. La CK20 se expresa en los estadios terminales de diferenciación del epitelio transicional y se observa principalmente en las superficies de carcinomas uroteliales y en las *células en sombra* del urotelio normal (34). El perfil de inmunohistoquímica para cérvix, endometrio y trompa de Falopio es CK7+/CK20- y para el tumor de células transicionales del tracto urinario es CK7+/CK20+. Esto prueba que los carcinomas papilares de células escamo-transicionales del cérvix carecen de verdadera diferenciación transicional y probablemente comparten rasgos clínico-patológicos similares con el carcinoma de células escamosas cervical. En estudios previos, la uroplaquina III ha sido detectada, en el 60% de los carcinomas uroteliales primarios y en el 53% de las metástasis, por lo que se considera un marcador con alta especificidad pero con sensibilidad moderada para diferenciación celular transicional (35). Aunque la uroplaquina III tiene solamente una modesta sensibilidad como marcador para diferenciación de células transicionales, la falta de inmunoreactividad en casi la totalidad de los casos, soporta una ausencia de verdadera diferenciación de células transicionales en el carcinoma papilar de células escamo-transicionales. En conclusión, los carcinomas de células transicionales del cérvix, son de origen mülleriano en contraste con el origen wöllfiano de los carcinomas de células transicionales de urotelio. De esta manera, los resultados de inmunohistoquímica sugieren que el perfil CK7/CK20 puede ser útil en la diferenciación de un carcinoma genital de células transicionales de una metástasis del tracto urinario (36,37).

Dentro de los hallazgos citológicos del carcinoma papilar de células escamotransicionales se puede encontrar un fondo con diátesis tumoral, fragmentos papilares tridimensionales con ramificaciones arborizantes y tallos fibrovasculares discernibles. Las papilas usualmente están cubiertas por múltiples capas de células anormales basales, parabasales y/o transicionales, las cuales también se pueden encontrar dispersas en el material necrótico y sucio. En la superficie de la papila se pueden observar células alineadas de manera horizontal. Las figuras mitóticas son comunes, los nucléolos prominentes y es también posible visualizar ocasionales células disqueratóticas. En el otro lado del espectro se pueden reconocer células con apariencia blanda que recuerdan la metaplasia escamosa o elementos con citomorfología que sugiere lesión intraepitelial de alto grado, con cromatina gruesa y núcleo irregular (29,38). Estas células cuando no están agrupadas formando papilas, están aisladas o dispuestas en conglomerados de multicapas o grupos pequeños a manera de sincitio. Los elementos celulares transicionales pueden ser ovalados o ahusados, hiper cromáticos con cromatina gruesa, membrana nuclear arrugada, con ocasionales hendiduras nucleares y/o pseudoinclusiones y con incremento de la relación núcleo/citoplasma (24).

El diagnóstico citológico inicial en los diferentes reportes ha variado desde células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), a carcinoma de células escamosas (29). Actualmente conociendo la citomorfología de esta entidad patológica, el diagnóstico de carcinoma papilar escamotransicional puede ser posible.

En cuanto al diagnóstico diferencial citológico, el carcinoma papilar de células escamo-transicionales del cérvix debe ser diferenciado de un variado número de condiciones benignas y malignas, en cuyo caso el reconocimiento de ciertas diferencias celulares como la abundancia de papilas tridimensionales ramificadas con numerosas figuras mitóticas, presencia local de lesión intraepitelial escamosa alto grado y/o células de carcinoma escamoso y/o células con hendiduras nucleares, permite la identificación de esta variante tumoral. Por otra parte no es infrecuente que tejido endocervical reactivo o normal, se encuentre en la citología como frondas papilares cortas, sin embargo en contraste con el carcinoma papilar de células escamotransicionales del cérvix, no debe haber floridas ramas arborizantes (29). En nuestra experiencia se pudieron revisar 3 citologías cervicouterinas tomadas previamente las cuales habían sido informadas como carcinomas escamosos invasores. El análisis detallado mostró en todos los casos esbozos de papilas y

formaciones sincitiales con elementos de aspecto transicional y hendiduras nucleares características.

Con respecto al virus del papiloma humano (VPH) su papel etiológico ha sido bien establecido en una gran variedad de neoplasias escamosas incluyendo lesiones malignas y premalignas del cuello uterino (39). Aunque han sido identificadas numerosas cepas de este virus, solo unas pocas están fuertemente asociadas con el desarrollo del carcinoma cervical. A estas se les denominan cepas de alto riesgo e incluyen principalmente HPV 16,18, 31,33 y 35 (40).

Ollayos y cols (17), Matthews y cols (41) y Lininger y cols (42), demostraron la presencia de HPV16 oncogénico en los carcinomas papilares escamotransicionales del cérvix uterino, sugiriendo que el virus del papiloma humano puede jugar un papel importante en la etiología de esta patología. Otros tipos de HPV detectados en esta entidad patológica son las cepas 31, 58, 84 y 52. Se estima que el 20 al 30% de las mujeres infectadas con HPV albergan múltiples cepas y se han reportado en este tipo de tumores coinfecciones con la cepas 16 y 31, 16 y 84 (41).

El p¹⁶INK4a se sobreexpresa en células que contienen oncogenes de HPV de alto riesgo y por lo tanto sirve como un buen marcador celular sustituto para infección por HPV de alto riesgo. Este marcador ha sido reportado como positivo en este tipo de tumores (43-45). La totalidad de los casos de CPPE (5 casos) fueron positivos para este marcador. Igualmente los tres casos de CPET lo expresaron en el componente escamoso. Llama la atención la negatividad del mismo en los casos de CPPT y los tres casos de CPET, de tipo intermedio. Este hallazgo abre la posibilidad de que las neoplasias predominantemente escamosas, tengan su origen a partir de infección por virus de papiloma humano (una o varias cepas) y por el contrario las lesiones predominantemente transicionales en su génesis estén asociadas a otros factores desencadenantes que podrían incluir un origen a partir de metaplasia transicional o alteraciones genéticas, entre otros.

Con el fin de determinar los cambios moleculares asociados al carcinoma de células transicionales del cérvix uterino, se han realizado estudios genéticos de alelotipificación en 5 carcinomas de células transicionales del cérvix uterino utilizando marcadores polimórficos localizados en los cromosomas 3p y 9p (46). La delección del cromosoma 3p es un evento frecuente y temprano en la patogénesis de los carcinomas del cuello uterino (47) mientras que la delección del cromosoma 9p está más relacionada con el carcinoma de células transicionales del tracto

urinario (48-50). Adicionalmente, el análisis de la mutación del gen p53 y de las secuencias de HPV utilizando *primers* específicos (tipo 16 y 18) y generales, demostraron secuencias de HPV en todos los casos y el HPV 16 estuvo presente en el 60% de los tumores. En los que se demostró la presencia de HPV 16, se encontró pérdida del alelo en varios loci del cromosoma 3p, específicamente 3p12, 3p14.2, 3p21.3, 3p22-24.2. Solo se observó pérdida del alelo en un solo locus de un tumor, en la región 9q32 (46). Esto permitió concluir el infrecuente compromiso del cromosoma 9 en los carcinomas de células transicionales del cérvix, junto con la pérdida del alelo concurrente en el cromosoma 3p y las secuencias de HPV 16 existiendo una relación histogenética más cercana con los carcinomas de células escamosas del cuello uterino que con el carcinoma urotelial del tracto urinario (46). Finalmente, se han demostrado mutaciones del gen p53 en 3 tumores papilares escamosos del cérvix (40).

CONCLUSIÓN

La designación de carcinoma papilar de células escamo-transicionales del cérvix parece ser apropiada para este grupo de tumores. Esta lesión es mejor considerada una variante del carcinoma celular escamoso convencional del cérvix y probablemente posee características patogénicas y etiológicas similares. Es una rara neoplasia cervical, que histológicamente demuestra proyecciones papilares con centros fibrovasculares y debe ser diferenciada de otras lesiones papilares. La forma invasiva de esta lesión es capaz de recurrir localmente y de hacer metástasis tardías. Se presenta en un estado clínico más avanzado a pesar de que la apariencia histológica sugiera una lesión superficial o tempranamente invasiva. El reconocimiento en citologías cervicouterinas de sincitios de células tumorales entre redondeadas y ovals con hendiduras nucleares son hallazgos que sugieren el diagnóstico de esta neoplasia.

Presentan un perfil de inmunohistoquímica CK 7+ CK 20- , Trombomodulina- , Uroplaquina III-. El virus del papiloma humano, especialmente la cepa 16 puede jugar un papel importante en su etiología, aunque otras cepas solas o como coinfección se han visto asociadas. Presenta alteraciones genéticas como pérdida del alelo en varios loci del cromosoma 3p, específicamente 3p12, 3p14.2, 3p21.3, 3p22-24.2. La mutación del gen p53 en el carcinoma papilar escamo-transicional ha sido documentada y probablemente juega un papel fundamental en su patogénesis.

Proponemos continuar con la clasificación

propuesta por Koenig y colaboradores, para denominar este grupo de tumores y que incluyen carcinoma papilar predominantemente transicional, carcinoma papilar predominantemente escamoso y carcinoma papilar escamo-transicional.

De acuerdo a nuestros hallazgos histopatológicos y a los obtenidos en la inmunotinción para HPV, recomendamos que este último subgrupo sea a su vez subdividido en tipos mixto e intermedio. En el primer caso, son tumores que muestran áreas papilares predominantemente escamosas, entremezcladas con áreas papilares predominantemente transicionales, en tanto que en el segundo grupo propuesto, la neoplasia está conformada por una población monótona de papilas revestidas por epitelio con características híbridas arquitecturales y citológicas de epitelio escamoso y transicional.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez D, Vega R, Jorrín W. Documento Situación Epidemiológica Internacional (online) Organización Panamericana de la Salud Actualizado Viernes 23 de marzo de 2007 Disponible en URL: <http://www.sld.cu/sitios/vigilancia/>
- Lewis MJ, editors. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe Organización Panamericana de la Salud 1ed Washington, D.C. OPS 2004.
- Roth LM, Gersell DJ, Ulbright TM. Ovarian Brenner tumors and transitional cell carcinoma: recent developments. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:128-33.
- Silva EG, Robbey-Cafferty SS, Smith TL, *et al*. Ovarian carcinomas with transitional cell carcinoma pattern. *Am J Clin Pathol* 1990;93:457-65.
- Soslow R, Rouse R, Hendrickson M, *et al*: Transitional cell neoplasms of the ovary and urinary bladder: a comparative immunohistochemical analysis. *Int J Gynecol Pathol* 1996;115:257-65.
- Uehira K, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, *et al*. Transitional cell carcinoma pattern in primary carcinoma of the fallopian tube. *Cancer* 1993;72:2447-56.
- Chin H, Matsui H, Mitsuhashi A, *et al*. Primary transitional cell carcinoma of the fallopian tube: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1998;71:469-75.
- Fetissof F, Hailot O, Lanson Y, *et al*: Papillary tumor of the vagina resembling transitional cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 1990;186:358-64.
- Bass PS, Birch B, Smart C, *et al*. Low-grade transitional cell carcinoma of the vagina--an unusual cause of vaginal bleeding. *Histopathology* 1994;24:581-3.
- G. Singer, M. Hohl, F. Hering, M. Anabitarte. Transitional cell carcinoma of the vagina with pagetoid spread pattern. *Human Pathology* 1998;29:299-301.
- Koenig C, Turnicky R, Kankam C, *et al*. Papillary squamotransitional cell carcinoma of the cervix: report of 32 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:915-21.
- Albores Saavedra J, Young RH Transitional cell

- neoplasms (carcinomas and inverted papillomas) of the uterine cervix. A report of five cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1138-45.
13. Spiegel GW, Austin RM, Gelven PL. Transitional cell carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1996; 60:325-30.
 14. Lininger RA, Ashfaq R, Albores-Saavedra J, *et al.* Transitional cell carcinoma of the endometrium and endometrial carcinoma with transitional cell differentiation. *Cancer* 1997;79:1933-43.
 15. Marsh MR. Papilloma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1952;64:281-91.
 16. Randall ME, Andersen WA, Mills SE, Kim JC. Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of nine cases. *Int J Gynecol Pathol* 1986;5:1-10.
 17. Ollayos C, Lichy J, Duncan B, Ali I. Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Report of a case. with HPV 16 DNA and brief review. *Gynecol Oncol* 1996;63:388-91.
 18. Sulaiman RA, Manivel JC. Papillary transitional cell carcinoma of the uterine cervix and its histological mimics (abstract). *Mod Pathol* 1996;9:98.
 19. Tavassoli F, Deville P, editors. Pathology and genetics. Tumors of the breast and female genital organs. Albany, New York: WHO Publications Centre; 2003. p. 260.
 20. Weir MM, Bell DA, Young RH. Transitional cell metaplasia of the uterine cervix and vagina. An underrecognized lesion that may be confused with high grade dysplasia. *Am J Surg Pathol* 1997;21:510-7.
 21. Albores-Saavedra J, Molberg K. Inverted transitional cell papilloma of the uterine cervix. *Pathol Case Rev* 1997;2:34-7.
 22. Egan AJM, Rusell P. Transitional (urotelial) cell metaplasia of the Fallopian tube mucosa: Morphologic assessment of three cases. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:72-6.
 23. Romero K., Menolascino F, Lara C, García V, Naranjo M, Machillanda S. Metaplasia transicional de la trompa uterina: una entidad poco conocida. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000;60:63-7.
 24. Ortega-Gonzalez P, Chanona-Vilchis J, Dominguez-Malagon H. Transitional cell carcinoma of the uterine cervix. A report of six cases with clinical, histologic and cytologic findings. *Acta Cytol* 2002;46:585-90.
 25. Al-Nafussi AI, Al-Yusif R. Papillary squamotransitional cell carcinoma of the uterine cervix : an advanced stage disease despite superficial location: report of two cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:455-7.
 26. Drew PA, Hong B, Massoll NA, *et al.* Characterization of Papillary squamotransitional cell carcinoma of the cervix. *J Lower Genital Tract Disease* 2005;9:149-53.
 27. Brinck U, Jakob C, Bau O, *et al.* 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.
 28. Nakamura E, Shimizu M, Fujiwara K, Yamauchi H, Monobe Y, Hirokawa M, Kohno I, Manabe T. Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix: diagnostic pitfalls. *APMIS* 1998;106:975-8.
 29. Kuen W. Thin-layer (liquid-based) cytologic findings of papillary squamotransitional cell carcinoma of the cervix. *Acta cytol* 2003;47:141-8.
 30. Robinson CE, Rumnong V, Albores J. Mixed papillary transitional cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of three cases. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:220-5.
 31. Hobday K, Keeney G, En: Cheng L, Bostwick DG, editors. *Essentials of Anatomic Pathology* 1ed. Totowa, NJ: Humana Press, 2002. p. 638-84.
 32. Trivijitsilp P, Mosher R, Sheets E, *et al.* Papillary immature metaplasia (immature condyloma) of the cervix: a clinicopathologic analysis and comparison with papillary squamous carcinoma. *Hum pathol* 1998;29:641-8.
 33. Rosai J (editor). *Surgical Pathology* 9 ed, Volume 2, United Kingdom Mosby 2004. p. 1523-68.
 34. Campbell F, Herrington C.S. Application of cytokeratin 7 and 20 immunohistochemistry to diagnostic pathology. *Current Diagnostic Pathology* 2001;7:113-22.
 35. Kaufmann O, Volmerig J, Manfred D. Uroplakin III is a highly specific and moderately sensitive immunohistochemical marker for primary and metastatic urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2000;113:683-7.
 36. Parker DC, Folpe AL, Bell J, Oliva E, Young RH, Cohen C, Amin MB. Potential utility of uroplakin III, thrombomodulin, high molecular weight cytokeratin, and cytokeratin 20 in noninvasive, invasive, and metastatic urothelial (transitional cell) carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003271-10.
 37. Moll R, Wu XR, Lin JH, Sun TT. Uroplakins, specific membrane proteins of urothelial umbrella cells, as histological markers of metastatic transitional cell carcinomas. *Am J Pathol* 1995;147:1383-97.
 38. Ng WK. Thin-layer cytology findings of papillary adenocarcinoma of the cervix. Report of a case with histologic correlation and molecular analysis. *Acta Cytol* 2003;47:649-56.
 39. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, *et al.* Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
 40. Mirhashemi R, Ganjei P, Nadji M, *et al.* Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix: an immunophenotypic appraisal of 12 cases. *Gynecol Oncol* 2003;90:657-61.
 41. Matthews J, Dominguez H, Herrera GA, *et al.* Human papillomavirus typing of rare cervical carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:553-6.
 42. Lininger RA, Wistuba I, Gazdar A, *et al.* Human papillomavirus type 16 is detected in transitional cell carcinomas and squamotransitional cell carcinomas of the cervix and endometrium. *Cancer* 1998;83:521-7.
 43. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, *et al.* Overexpression of p16 (INK4a) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 200192:276-84.
 44. Klaes R, Benner A, Friedrich T, *et al.* von Knebel Doeberitz M. p16^{INK4a} immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1389-99.

45. Murphy N, Ring M, Killalea A, Uhlmann V, O'Donovan M, Mucahy F, *et al.* p¹⁶INK4a as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and Thin Prep™ smears. *J Clin Pathol* 2003;56:56-63.
 46. Maitra A, Wistuba IJ, Gibbons D, *et al.* Allelic losses at chromosome 3p are seen in human papilloma virus 16 associated transitional cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1999;74:361-8.
 47. Wistuba I, Montellano F, Milchgrub S. Deletions of Chromosome 3p Are Frequent and Early Events in the Pathogenesis of Uterine Cervical Carcinoma. *Cancer Research* 1997;57:3154-8.
 48. Habuchi T, Devlin J, Elder PA, Knowles MA. Detailed deletion mapping of chromosome 9q in bladder cancer: evidence for two tumour suppressor loci. *Oncogene* 1995;11:1671-4.
 49. Miyao N, Tsai YC, Lerner SP, Olumi AF, Spruck CHd, Gonzalez-Zulueta M, Nichols PW, Skinner DG, Jones PA. Role of chromosome 9 in human bladder cancer. *Cancer Res* 1993;53:4066-70.
 50. Tsai YC, Nichols PW, Hiti AL, Williams Z, Skinner DG, Jones PA. Allelic losses of chromosomes 9, 11, and 17 in human bladder cancer. *Cancer Res* 1990;50:44-7.
-