

Adenocarcinoma del cérvix

Drs. Pedro J Grases, Francesc Tresserra, Pablo Grases B*, Ramón Labastida*

Servicio de Anatomía Patológica y Departamento de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción*
Instituto Universitario Dexeus, Barcelona, España

RESUMEN

El adenocarcinoma de cérvix es hoy día más frecuente que en el pasado y es evidente que las infecciones por el virus del papiloma humano (especialmente el VPH-18) son un factor de riesgo. El diagnóstico de adenocarcinoma de cérvix es más difícil si se compara con la variedad escamosa. Tanto los hallazgos citológicos como los colposcópicos pueden prestarse a interpretaciones equívocas, aun en manos expertas, y el diagnóstico debe confirmarse por biopsia. Los tumores glandulares malignos de cérvix presentan patrones histopatológicos diversos y están constituidos por diferentes tipos celulares, casi siempre combinados. La variedad mucinosa es la más frecuente. El tratamiento depende de la estadificación y en general es similar al utilizado para el cáncer escamoso; en conjunto, los adenocarcinomas son algo más agresivos y relativamente más radiorresistentes. El pronóstico sobre todo, depende del estadio según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. El volumen tumoral es una variable pronóstica importante. En cuanto al valor de otros factores (marcadores tumorales, oncógenes y mutaciones genéticas), se requieren más estudios.

Palabras clave: Adenocarcinoma. Cérvix. Útero.

SUMMARY

Adenocarcinoma of the uterine cervix, an uncommon neoplasm in the past, has increased in relative and perhaps absolute incidence in the last decades. It is relatively well-established that infection with human papilloma virus, predominantly HPV-18, incurs and increased risk. This type of cervical cancer is more difficult to diagnose than its squamous counterpart. Cytologic and colposcopic findings are sometimes misleading even in expert hands, and diagnosis should be confirmed by biopsy. Malignant glandular tumors exhibit variety of histopathologic patterns and are composed of diverse cell types, which often appear in combination. The mucinous type is the most commonly found. Treatment depends on staging and in principle is similar to that recom-

mended for squamous cancer. There seems to be convincing evidence that cervical adenocarcinomas are more aggressive and are relatively radioresistant. Prognosis is primarily dependent on the Federation International of Gynecology and Obstetrics stage. Tumor volume seem to play an important role. Other prognostic factors (tumor markers, oncogenes and gene mutations) need confirmation.

Key words: Adenocarcinoma. Cervix. Uterus.

INTRODUCCIÓN

Cuando se hace referencia al cáncer de cérvix en sentido genérico, suele asociarse con la idea de que se trata de cáncer escamoso, sin tener en cuenta que entre el 10% y el 20% de los tumores primarios son adenocarcinomas (1,2). Esta modalidad de neoplasia, que se origina en el epitelio de revestimiento endocervical, presenta mayores dificultades diagnósticas porque son menos frecuentes, se presentan con patrones histopatológicos variables y se confunden con lesiones no tumorales.

Hay que tener presente que globalmente el tumor primitivo de cuello uterino, incluidos los diferentes tipos, es el segundo tipo de cáncer femenino a escala mundial y se estima que durante 1990 se diagnosticaron 471 000 casos nuevos y ocurrieron 213 000 muertes atribuibles a esta enfermedad (3). En varios países en vías de desarrollo, donde tiene lugar el 80% de los casos, es el cáncer más frecuente en la mujer y ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias (4). El adenocarcinoma (incluido el carcinoma adenoescamoso) tiene un pronóstico peor en comparación con el carcinoma escamoso, se detecta más tardíamente y presenta metástasis antes. Tanto el diagnóstico como el tratamiento han

siempre sido motivo de controversia (2).

Incidencia y epidemiología

La incidencia de cáncer de cérvix ha disminuido considerablemente desde el final de la década de los sesenta (5,6). Por citar un ejemplo relevante, en Finlandia, gracias al éxito de los programas de detección del cáncer escamoso, ha disminuido más del 50% desde 1965.

En diversos estudios se ha comprobado, a escala mundial, un aumento de la incidencia relativa de adenocarcinoma cervical (7,11). Antes de 1970, solamente representaba el 5%, recientemente ha llegado al 34% (11,13). El análisis de otros cinco estudios muestra una incidencia media del 14% (14). También se ha considerado importante que en dos instituciones se hayan registrado incrementos significativos en el transcurso del tiempo (2,15). No cabe duda de que en alguna medida se trata de un incremento relativo por reducción de la frecuencia de cáncer escamoso (16).

Recientemente se ha comprobado una tendencia al alza en la incidencia de adenocarcinoma (incluido el carcinoma adenoescamoso) de cérvix en mujeres jóvenes de Estados Unidos, Canadá, Australia, India, Japón y en la población china de Singapur (17). En Europa, también se han registrado incrementos en Inglaterra, Escocia, Dinamarca, Suecia, Eslovenia y Eslovaquia. En cambio, no se han detectado cambios significativos en la incidencia en Holanda, Alemania, Estonia, Polonia, Suiza, España, Israel, Nueva Zelanda, Colombia, Puerto Rico y en otras poblaciones (no chinas) de Singapur. En Finlandia, Francia e Italia se han registrado significativos descensos. Es muy posible que el aumento del riesgo observado en estos grupos sea el resultado de un incremento de la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano, junto a una relativa ineficacia previa de los programas de detección como consecuencia de un muestreo cervical inadecuado de las lesiones precursoras de adenocarcinoma. La causa más frecuente de confusión reside en la imposibilidad de calibrar la calidad de los programas de detección para cada población, por ello los autores de este minucioso estudio (17), concluyen que se requieren estudios epidemiológicos adicionales con el fin de identificar con propiedad las causas de estas diferencias y, a la vez, uniformar los procedimientos para detectar las lesiones precursoras del adenocarcinoma.

Factores de riesgo

Hoy día parece evidente que la infección por el virus del papiloma humano (VPH) conlleva un riesgo para el desarrollo del adenocarcinoma de cérvix (18,19). La mayoría coincide en considerar el VPH 18 como el subtipo mayoritariamente vinculado con el tumor glandular maligno de cérvix (20,22). Teshima y col. demostraron la existencia de ADN del VPH-18 en el 100% de los adenocarcinomas cervicales estudiados (23).

La raza oriental, la obesidad, el inicio de relaciones sexuales a temprana edad y la multiplicidad de parejas sexuales pueden ser factores que aumenten el riesgo, pero en una magnitud indeterminada (24). Ni la multiparidad, ni los hábitos tabáquicos se consideran actualmente factores de riesgo (24).

Lesiones precursoras

De una forma análoga a la vinculación existente entre las neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado y el carcinoma escamoso del cuello uterino, en el endocérvix pueden apreciarse hiperplasias atípicas y adenocarcinoma *in situ* también como una lesión precursora.

Es evidente que la identificación y el seguimiento de estas alteraciones distan mucho de lo logrado mediante el estudio de la zona de transformación cervical (25).

Displasia glandular

Si bien es cierto que pueden apreciarse atipias nucleares en el epitelio glandular del endocérvix en asociación con inflamación o como consecuencia de la irradiación, en dicho epitelio no hay estratificación celular. En la hiperplasia atípica o displasia del epitelio glandular hay un incremento del número de células que se disponen a la manera de un epitelio pseudoestratificado o con un patrón cribiforme o papilar (26). Hay cierto grado de macrocariosis, hiperchromatismo y anisocariosis, sin llegar al de un adenocarcinoma *in situ*. Además las mitosis no son tan numerosas en el caso de la displasia glandular. Estas alteraciones suelen ser focales y no tan extensas como en el caso del adenocarcinoma *in situ*. En nuestra experiencia, la mayoría de displasias coexisten con lesiones *in situ* y pueden apreciarse en la proximidad de un adenocarcinoma invasor del endocérvix.

Adenocarcinoma *in situ*

Al igual que otras localizaciones, el carcinoma *in situ* del endocérnix es una proliferación de células epiteliales neoplásicas que pueden afectar el revestimiento epitelial superficial o glandular, sin sobrepasar los límites de la membrana basal y, por tanto, sin afección del estroma cervical subyacente. Se ha reconocido como una entidad a partir de la primera descripción de Friedell y MacKay en 1953 (27) y puede encontrarse en asociación con atipias epiteliales y/o con carcinoma infiltrante (incluida la variedad microinfiltrante). Se trata de una lesión difícil de reconocer, con una historia natural aún no bien establecida (28,29) y cuyo tratamiento continúa siendo controvertido (30).

Las pacientes con adenocarcinoma *in situ* son una o dos décadas más jóvenes que aquellas con adenocarcinoma invasivo, pero presentan el mismo perfil epidemiológico. La mayoría no presenta síntomas y cursa con anormalidades citológicas. Cuando hay síntomas se trata de menorragia y/o flujo vaginal. Cabe tener presente que el adenocarcinoma *in situ* coexiste con neoplasia cervical intraepitelial de tipo escamoso (NIC) e, inclusive, con carcinoma escamoso invasivo (26).

Este tipo de tumor glandular *in situ* se presenta mayoritariamente sin alteraciones macroscópicas y en el caso de que se produzcan pequeñas irregularidades, éstas sobre todo se encuentran dentro del canal por encima de la unión escamocolumnar. La utilización de la citología exfoliativa para el diagnóstico de adenocarcinoma *in situ* ha dado resultados variables que dependen del grupo de especialistas encargados de la toma de la muestra y de la competencia de quienes tienen a su cargo estudiar los frotis. El examen de muestras obtenidas mediante cepillado ha resultado satisfactorio (31). También es posible encontrar células glandulares atípicas de significación no determinada (AGCUS), sin olvidar que en cualquier caso este hallazgo citológico debe tomarse como un marcador de posible neoplasia ginecológica, lo cual impone realizar biopsias dirigidas y/o raspado endocervical (32,33).

De la misma manera que hay autores que consideran la coloscopia como un procedimiento poco efectivo para detectar un adenocarcinoma *in situ*, según Coppleson y col. (34) es posible poner de manifiesto alteraciones específicas en la zona de transformación o en áreas vecinas.

En condiciones ideales, la biopsia debe tomarse bajo control colposcópico. Con ello se pretende que la muestra sea representativa y permita un dictamen concluyente. Es necesario tener presente que hay casos en los que el foco de adenocarcinoma *in situ* es minúsculo y único; en otros, la lesión puede ser más extensa, e inclusive, multifocal con interposición de tejido sano. Cuando la biopsia es negativa, se aconseja un raspado endocervical, y si éste resulta positivo, se impone una conización (en frío o con láser) o bien una resección con asa diatérmica, según la decisión del especialista.

La imagen histopatológica corresponde a la de una neoplasia *in situ* con afectación superficial y/o glandular y sin desmoplasia. La mayoría de los casos corresponde a las variedades mucinosas (endocervical o intestinal) y endometriode. Usualmente, la porción de epitelio neoplásico limita, sin interposición de cambios atípicos, con las células cilíndricas del epitelio normal adyacente.

Adenocarcinoma microinvasivo

Por analogía con la variedad escamosa, se reconoce un adenocarcinoma invasivo de dimensiones reducidas que se califica de microinvasivo y tiene también un excelente pronóstico si se trata adecuadamente (35). La lesión no debe infiltrar en profundidad más de 5 mm y no debe tener más de 7 mm de ancho. En el caso del adenocarcinoma microinvasivo, no se utilizan las categorías IA1 (hasta 3 mm en profundidad) y IA2 (entre 3 y 5 mm) como es el caso de la variedad escamosa. Cabe tener en cuenta que este tipo de tumor puede coexistir con focos de cáncer *in situ* (tanto glandular como escamoso); por tanto, existe la posibilidad de lesiones multifocales. El estroma cervical donde se encuentra la lesión microinvasora suele presentar incremento del colágeno de la matriz extracelular (desmoplasia).

La experiencia con esta lesión es limitada. En el momento en que Östör y col. (35) publicaron su estudio clinicopatológico en 77 pacientes, solamente se conocían cuatro series con casuística suficiente para tratar racionalmente el tema y, sumándolas, no llegaban a un centenar de casos.

Adenocarcinoma invasivo

Clínica y diagnóstico

El promedio de edad está comprendido entre los 47 y los 53 años, dependiendo de cada estudio (36).

En 106 casos con adenocarcinoma, Leminen y col. (37) obtuvieron un promedio de edad de 58,1 años. A diferencia del carcinoma escamoso, el intervalo de edad de aparición varía entre edades muy tempranas y edades avanzadas.

Los síntomas son similares a los de un carcinoma escamoso de cérvix. Se destacan la metrorragia (sangrado intermenstrual) y el flujo vaginal como los motivos de consulta más frecuentes. En la serie de Leminen y col. (37), el 78,3% de las pacientes consultó por metrorragias, el 5,7% por flujo vaginal y el resto por ambos motivos.

Aproximadamente, la mitad de las lesiones son exofíticas. Algunos casos cursan con crecimiento nodular del cérvix o con una lesión ulcerada que infiltra el estroma subyacente.

Puede haber extensa afección profunda del estroma y mínima lesión superficial. Las lesiones ubicadas sobre todo en el canal endocervical se detectan con mayor dificultad. No hay que olvidar que en el 40%, el adenocarcinoma de cérvix cursa con displasia y que el estudio citológico convencional puede ser negativo en el caso de adenocarcinoma. En el estudio de 106 casos, previamente citado (37), la colposcopia fue realizada en el 78,3% de los casos y resultó positiva o sospechosa en el 63,9%. La mayoría de los tumores era menor de 2 cm.

La ubicación de la lesión en etapas evolutivas tempranas y, por tanto, sin alteraciones detectables con la colposcopia, dificulta el diagnóstico. Además, así como en el carcinoma escamoso están muy bien tipificados los hallazgos citológicos, las anomalías en células glandulares no son tan precisas (38). Tampoco se conoce bien el ciclo natural de la neoplasia de origen glandular; por ejemplo, el intervalo entre la aparición de cambios displásicos glandulares y el inicio del proceso invasivo. La transición de epitelio glandular displásico a enfermedad neoplásica maligna no se conoce con certeza (39). Todo ello ha impedido aceptar las teorías propuestas para explicar la etiopatogenia del tumor glandular de cérvix (40).

El diagnóstico del adenocarcinoma del cérvix se fundamenta en el estudio histológico de una muestra representativa del tumor. La indicación de una biopsia tiene lugar en tres situaciones bien definidas:

1. Hemorragia uterina anómala ante exámenes ginecológicos y citológicos normales, con un estudio visual de la cavidad endometrial y del canal endocervical, que justifiquen la toma de

una muestra.

2. Citología exfoliativa endocervical de células atípicas o neoplásicas de posible origen endocervical, teniendo en cuenta la diversidad de tipos histopatológicos de adenocarcinoma cervical. Cuando se recurre al raspado endocervical, debe tomarse la precaución de que el material sea suficiente para ser representativo. Si la muestra es demasiado superficial, los resultados son equívocos. Hay casos en los que pueden detectarse simultáneamente alteraciones displásicas del epitelio metaplásico y atipias de las células glandulares. No siempre resulta posible distinguir entre displasia glandular o carcinoma *in situ* cuando se trata de células glandulares y, es por ello, que casi siempre se espera el resultado de una conización.
3. Biopsia dirigida, en caso de visualización de masas o ulceraciones sospechosas de la zona.

Anatomía patológica del adenocarcinoma invasivo (41)

Cuando el ginecólogo decide practicar una biopsia bajo control colposcópico de una lesión sospechosa o llevar a cabo un raspado endocervical como resultado de hallazgos citológicos que fundamentan su indicación, el anatomopatólogo recibe una muestra que debe fijarse apropiada e inmediatamente después de la toma y estudiarse en varios planos de sección con la finalidad de valorar los cambios estructurales y emitir un dictamen.

Cuando se trata de una conización, el anatomopatólogo debe tomar las precauciones para conseguir una fijación apropiada, preferentemente abriendo la muestra con una referencia para estudiar diferentes bloques provenientes de los cuatro cuadrantes. En el estudio microscópico deben extremarse las precauciones para dictaminar sobre la existencia o no de afección del vértice y/o de los márgenes laterales. En el caso de lesiones *in situ* o invasivas (incluido el cáncer microinvasivo) es necesario dar la dimensión mínima entre el borde de la lesión y el margen de resección quirúrgica. En el caso de artefactos que impidan una valoración apropiada, la limitación debe consignarse con la finalidad de discutirla conjuntamente con el especialista encargado del caso.

Tipo histológico. Aunque la mayoría de los adenocarcinomas de cérvix son mucinosos o endometrioides, existen otras variedades que figuran

en clasificaciones diversas. La que utilizamos en la práctica diaria (Cuadro 1) se fundamenta en aquella propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (42) y en la de Wright y col. (41). En otras clasificaciones se incluyen otras modalidades de tumor de excepcional ocurrencia (p. ej: el carcinoma adenoide quístico) o cuya histogénesis aún no está clara del todo (carcinoma del tipo *glassy cell*). En nuestro caso hemos incluido también un apartado para las atipias glandulares y para la displasia glandular.

Grado histológico. En concordancia con la mayoría de los autores (43), para determinar el grado histológico de un adenocarcinoma, valoramos lo siguiente: arquitectura (glandular o papilar frente a crecimiento sólido) y grado de atipia nuclear (tamaño, forma, afinidad cromática, existencia de mitosis y cambios nucleolares). En el grado 1, el tumor tiene una arquitectura sólida minoritaria o puede estar del todo ausente y la atipia nuclear es sólo leve o moderada. En el grado 3 predomina la arquitectura sólida y la atipia nuclear es marcada. En el grado 2, la diferenciación es intermedia.

En el informe anatomopatológico debe consignarse información que permita estadificar el tumor

Cuadro 1

Clasificación histopatológica de las alteraciones del epitelio glandular del endocérnix	
- Atipia glandular	
- Displasia glandular	
- Adenocarcinoma <i>in situ</i>	
- Adenocarcinoma	
Mucinoso	Tipo endocervical
	Tipo intestinal
	Células en anillo de sello
	Endometriode
	De células claras
	Villoglandular
	Seroso
	Adenoma maligno (“ <i>minimal deviation adenocarcinoma</i> ”)
	Mesonéfrico
- Carcinoma adenoescamoso	

Cuadro 2

Estadificación del adenocarcinoma del cuello uterino (*)	
Estadio	Definición y hallazgos quirúrgicos
0	Carcinoma <i>in situ</i> (no debe ser incluido en ninguna estadística terapéutica sobre cáncer invasivo)
I	La lesión tumoral está limitada estrictamente al cuello
IA	Cáncer invasivo. Sólo se diagnostica mediante microscopia. La invasión estromal debe ser inferior a 5 mm en profundidad e inferior a 7 mm en extensión (**)
IB	Lesiones clínicas confinadas al cérvix o lesiones preclínicas de mayor estadio que el IA
IB1	Lesiones clínicas menores de 4 cm de tamaño
IB2	Lesiones clínicas mayores de 4 cm de tamaño
II	Tumor que se extiende más allá del cuello sin llegar a la pared pélvica
	Tumor que afecta la vagina, exceptuando su tercio inferior
IIA	No se aprecia infiltración del parametrio
IIB	Infiltración del parametrio
III	El tumor se extiende hasta la pared pélvica. En el tacto rectal no queda espacio libre entre el tumor y la pared pélvica. Alcanza el tercio inferior de la vagina. Todos los casos con hidronefrosis o riñón no funcionando deben ser incluidos, a menos de que se sepa que la causa es debida a otro proceso
IIIA	No hay extensión a la pared pélvica, pero afecta el tercio inferior de la vagina
IIB	Extensión a la pared pélvica o hidronefrosis o riñón no funcionando
IV	El tumor se extiende más allá de la cavidad pélvica o bien existe invasión de la mucosa de la vejiga o recto
IVA	Penetración del tumor en la vejiga y/o recto
IVB	Metástasis a distancia

(*) Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shepherd JH. FIGO staging of gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1999;64:5-10.

(**) La invasión en profundidad no debe superar los 5 mm desde la base del epitelio, ya sea glandular o superficial, donde se origina. La invasión vascular, ya sea venosa o linfática no altera la estadificación.

(Cuadro 2).

Características relevantes de cada variedad de adenocarcinoma (4)

Adenocarcinoma mucinoso

Es el tipo más común. Hay tres variedades que pueden manifestarse en forma pura o mixta.

Tipo endocervical. Las células neoplásicas son cilíndricas y parecidas a las células de revestimiento superficial y glandular del endocérvix. El núcleo es basal y el citoplasma es abundante, pálido, algo granuloso y se tiñe con mucicarmín. La mayoría son tumores con buena o mediana diferenciación y los elementos glandulares se disponen a manera de racimos o en un patrón complejo que simula las hendiduras glandulares de la mucosa normal. Puede coexistir con un patrón papilar complejo o con áreas cribiformes. Las unidades de tumor suelen estar limitadas por estroma desmoplásico, y pueden apreciarse además lagos mucinosos en la matriz extracelular del estroma.

Tipo intestinal: las células neoplásicas son similares a las que se encuentran en los adenocarcinomas del intestino grueso. Frecuentemente contienen células caliciformes y, más raramente, células argentafines o células de Paneth. Las células se disponen en un patrón pseudoestratificado y sólo contienen escasa cantidad de mucina intracelular. Puede haber glándulas o papilas, o existir un patrón de infiltración que se asemeja al del adenocarcinoma del intestino grueso.

Células en anillo de sello. Excepcionalmente constituyen la mayor parte del tumor, es más frecuente su asociación con las variedades previamente descritas. Las células neoplásicas se disponen en forma de conglomerados y trabéculas de trayecto variable. Son de configuración ovoidea y la diferenciación tubular es excepcional. En el citoplasma, la acumulación de mucina condiciona un desplazamiento del núcleo hacia la periferia y la modificación de su forma (ovoidea aplanada o en media luna).

El diagnóstico diferencial incluye hiperplasia microglandular, restos mesonefricos, reacción de Arias-Stella, adenocarcinoma *in situ*, el adenocarcinoma del endometrio con extensión al cérvix y adenocarcinoma metastásico.

Adenocarcinoma endometriode

Se trata de tumores compuestos por células con rasgos indistinguibles de un adenocarcinoma endometriode del cuerpo uterino. Representan

aproximadamente el 30% de los tumores primarios del endocérvix. Las glándulas tumorales presentan un epitelio cilíndrico estratificado con núcleos ovoideos dispuestos perpendicularmente al plano de la membrana basal. La cantidad de mucina es nula o escasa. Puede haber diferenciación escamosa y ésta es focal y madura. Resulta importante excluir afección del cuerpo uterino y si ésta existe, favorece una lesión primaria desde allí o con extensión al cérvix. De todas formas, hay casos en los que es muy difícil un diagnóstico concluyente.

Adenocarcinoma de células claras

Se trata de un tipo poco frecuente (aproximadamente, el 4% de los tumores primarios del endocérvix). Se ha descrito en asociación con la exposición, en el útero, al dietilestilbestrol, aunque este antecedente puede encontrarse ausente en pacientes posmenopáusicas. Tal y como ocurre en los tumores primarios de la vagina, el patrón histológico puede ser sólido, tubuloquistico y papilar. El citoplasma es claro debido a la acumulación de glucógeno, pero también puede ser granuloso y eosinófilo. Los núcleos suelen ser prominentes, pleomórficos e hiper cromáticos, se proyectan hacia la luz tubular y adoptan la apariencia de "tachuela de zapatero".

El diagnóstico diferencial debe plantearse con otros tipos de adenocarcinoma de endocérvix, la hiperplasia microglandular y reacción de Arias-Stella.

Adenoma maligno ("minimal deviation adenocarcinoma")

El adenoma maligno es una variedad muy infrecuente de adenocarcinoma bien diferenciado, en el cual las células de revestimiento epitelial son escasamente atípicas (44). La denominación adenoma maligno consignada en la literatura a partir del año 1963 se basa en la similitud entre las glándulas neoplásicas y las glándulas normales. Representa entre el 1% y el 3% de los adenocarcinomas de cérvix y aproximadamente el 18% de los adenocarcinomas cervicales bien diferenciados. La variedad histológica más frecuente es la mucinosa, pero en fecha reciente se han incluido otras variedades: endometriode, de células claras, de diferenciación inespecífica o de tipo mixto. Algunos casos de adenoma maligno se han descrito en asociación con el síndrome de Peutz-Jeghers o

coexisten con tumores ováricos principalmente mucinosos, de cordones sexuales con túbulos anulares. Es necesario tener presente las dificultades que existen a la hora de considerar el diagnóstico diferencial con lesiones benignas, como hiperplasia microglandular, hiperplasia de restos mesonéfricos, hiperplasia glandular endocervical laminar difusa o existencia de quistes profundos de Naboth.

Adenocarcinoma villoglandular

Se trata de un tipo muy bien diferenciado que aparece predominantemente en mujeres jóvenes. Su pronóstico es excelente. Los rasgos principales consisten en una superficie de arquitectura papilar con epitelio escasamente atípico. Las células neoplásicas pueden ser de tipo endocervical, endometriode o intestinal (incluidas las células caliciformes). Las frondas presentan ejes conjuntivos formados por estroma cervical y casi siempre se encuentran cúmulos de células inflamatorias de diverso tipo. Debajo de la masa papilar hay glándulas ramificadas de tipo inequívocamente infiltrante con muy poca desmoplasia.

El diagnóstico diferencial incluye endocervicitis papilar, adenofibromas papilares de cérvix y el llamado papiloma mülleriano.

Carcinoma mesonéfrico

Se origina a partir de remanentes del conducto mesonéfrico, los cuales excepcionalmente coexisten con la neoplasia. Se trata de un tumor raro que llegó a confundirse con el adenocarcinoma de células claras. A diferencia de este último tipo, se localiza profundamente y sobre todo en las paredes laterales del cérvix. Superficialmente, el endocérvix aparece indemne y no hay historia de exposición al dietilestilbestrol. Histológicamente, se trata de túbulos de configuración ovoidea o alargada y adopta un patrón inequívocamente infiltrante. Las células neoplásicas no muestran un citoplasma claro, sino más bien granulado, y contienen escaso glucógeno. Las células neoplásicas se disponen predominantemente en una sola hilera. El diagnóstico diferencial debe plantearse con hiperplasia florida de restos mesonéfricos, cuya arquitectura es lobulada y citológicamente se encuentran desprovistos de cambios malignos.

Adenocarcinoma seroso

Se trata de un tipo de aparición excepcional con rasgos morfológicos indistinguibles de los que se observa en el endometrio o en el ovario. La arquitectura es papilar con células que presentan marcada atipia nuclear. Pueden tener lugar metástasis en los ganglios linfáticos regionales, aun tratándose de lesiones relativamente superficiales.

Carcinoma adenoescamoso

Aunque en la actualidad se ha recomendado incluir esta variedad de tumor epitelial mixto dentro de la categoría de “otros tumores epiteliales”, es evidente que una parte de la lesión corresponde a un adenocarcinoma. El carcinoma adenoescamoso se presenta con una frecuencia variable entre el 5% y el 25% de todos los cánceres cervicales. Puede manifestarse en mujeres de edad avanzada o en mujeres jóvenes y, en ocasiones, durante el embarazo.

Cada uno de los componentes, tanto el escamoso como el glandular, suelen mostrarse bien diferenciados y con características inequívocas de malignidad. Estos tumores producen metástasis con el doble de frecuencia si se comparan con los carcinomas o adenocarcinomas puros; sin embargo, no existen estudios concluyentes que indiquen un pronóstico menos favorable.

Tratamiento

El tratamiento del adenocarcinoma de cérvix es similar al que se sigue en el caso de un carcinoma escamoso (45). Depende esencialmente del estadio evolutivo del tumor y de la disponibilidad de personal especializado y equipos adecuados. En la mayoría de los casos de adenocarcinoma invasor, el tratamiento quirúrgico se combina con un tratamiento neoadyuvante o adyuvante según el caso (Cuadro 3).

Cuando se tiene en cuenta la experiencia de Thoms y col. durante 23 años (46) y se revisan las publicaciones recientes que se refieren al tratamiento del cáncer de cérvix (47-50), el adenocarcinoma se encuentra incluido dentro de una estrategia común. ¿Acaso existen argumentos que justifiquen un enfoque diferente? Globalmente, el pronóstico es algo más pobre en el adenocarcinoma cuando se compara con el cáncer escamoso de cérvix. Ello podría explicarse por la mayor resistencia a la irradiación y por la mayor propensión a diseminarse en el peritoneo (51). No cabe duda de que se requieren más estudios controlados que analicen separadamente los resultados del tratamiento en

ADENOCARCINOMA

Cuadro 3

Tratamiento del adenocarcinoma del cuello uterino

Estadio IA

- Conización
- Histerectomía simple (optativa)
 - < 3 mm de profundidad
 - < 5 mm de extensión
- Conización (mediante láser o asa diatérmica).
 - Histerectomía
 - > 3 mm de profundidad
 - > 5 mm de extensión
- Histerectomía radical + linfadenectomía pélvica
- Cualquier estadio con afección vascular linfática
- Histerectomía radical + linfadenectomía pélvica

Estadio IB y IIA

- Histerectomía radical + linfadenectomía pélvica
 - Si ganglios pélvicos positivos, linfadenectomía aórtica
 - Si ganglios aórticos positivos, biopsia del escaleno
 - Tratamiento posoperatorio
 - Tumores de grado 3: RTE
 - Ganglios pélvicos y/o aórticos (+): QT sistémica seguida de RTE
 - Margen vaginal y/o afección parametrial: AL
 - Tumores superiores a 4 cm: tratamiento igual que en estadio IIB

Estadios IIB, IIIA y IIIB

- QT. Valoración clínica y por resonancia magnética
 - Si hay respuesta, cirugía (histerectomía radical + linfadenectomía pélvica y para aórtica)
 - Tratamiento posoperatorio
 - Sin afección ganglionar: RTE+AL
 - Con afección ganglionar: Primero QT y después RTE
 - Si no hay respuesta: RTE y AL

Estadio IV

- IVA -QT y/o RTE. Valorar según la paciente
 - Tratamiento de soporte

- IVB - QT
 - Tratamiento de soporte

Control posoperatorio

Periodicidad: 3,6,12,18 y 24 meses
Posteriormente, anual en estadios IA1-IIA

Cada 3 meses en los estadios IIB-IV

Exploración general, exploración genital, citología vaginal, analítica, TC pélvica y RX de tórax (anuales), ecografía pelviorrenal (optativa-anual)

Continúa...

Cuadro 3 (...continuación).

Carcinoma de cérvix y embarazo

- Se procederá a los mismos tratamientos que en el protocolo de la no gestante, pero con las siguientes variedades:
 - En el caso de que el feto sea viable, se procederá al tratamiento apenas extrayéndose antes del término de la gestación
 - Si el diagnóstico se establece en el curso del primer trimestre de la gestación, se considerará la interrupción del embarazo antes de la cirugía

RTE: radioterapia externa QT: quimioterapia AL: "after loading"

pacientes con adenocarcinoma de cérvix (52,53), además de tener en cuenta el estadio quirúrgico y otras variables, también debe valorarse el tipo histológico (54).

En el adenocarcinoma *in situ*, la conización en frío es el procedimiento de elección en manos expertas y más recientemente se ha sugerido el empleo del cono láser y la resección con asa diatérmica (LLETZ) con buenos resultados (30,55). Debe tenerse presente la necesidad de controles citológicos periódicos, si es posible con cepillado del canal endocervical. Cabe advertir, sin embargo, que en la experiencia de otros grupos (56) la obtención de raspados endocervicales negativos o de conizaciones con márgenes libres de lesión residual no es garantía de resección completa (valorado en las piezas de histerectomía).

El tratamiento del adenocarcinoma microinvasivo puede ser la conización o la histerectomía simple. La conización puede indicarse cuando la lesión es inferior a 3 mm en profundidad y se puede considerar el tratamiento suficiente si la lesión no alcanza los márgenes y no hay invasión vascular (57). Cuando se opta por una histerectomía, la ooforectomía es opcional y debe posponerse en mujeres jóvenes. La histerectomía radical con linfadenectomía pélvica se recomienda cuando la invasión tumoral es de 3 a 5 mm. La linfadenectomía se basa en el riesgo de metástasis ganglionares que alcanzan hasta un 10% de los casos (58). Esta conducta también se justifica en aquellas pacientes en quienes se presentan dudas

sobre las dimensiones de un foco infiltrante, en contacto con los márgenes de resección de un cono. En un estudio más reciente (59) se considera que el riesgo de metástasis ganglionares en estos casos es bastante menor y, por tanto, puede prescindirse de la linfadenectomía. En pacientes con riesgo quirúrgico elevado y si la profundidad de invasión es inferior a 3 mm en ausencia de invasión vascular, puede optarse por radioterapia intracavitaria (60). Se concluye que el adenocarcinoma microinvasivo de cérvix debe tratarse de la misma manera que su variedad escamosa (34).

Recientemente se ha comprobado la mayor eficacia del tratamiento quimioterápico concurrente con radioterapia (61). La interacción incrementa la capacidad tumoricida de la quimioterapia en la inhibición de la reparación del daño inducido por la radiación. En cada uno de los estudios realizados en pacientes con cáncer de cérvix (incluido adenocarcinoma) en diversos estadios (62-64), existen indicios de que los regímenes con cisplatino son los más eficaces.

Factores pronóstico

Recientemente se han publicado estudios con numerosas casuísticas que vienen a ratificar el valor de predicción del estadio evolutivo en el adenocarcinoma de cérvix (65-69).

Cuanto más avanzado es el estadio (FIGO), más corta es la supervivencia y mayor el riesgo de aparición de recidivas (65). En este estudio, las recidivas locales antes de los 2 años y medio son impredecibles y conducen a una evolución letal. En cuanto al grado histológico en una serie de 45 casos, si se evalúa conjuntamente con el estado ganglionar, permite establecer el riesgo de metástasis a distancia. En esos casos puede prolongarse la expectativa de vida con el tratamiento adyuvante. En el caso de tumores agresivos con alto grado histológico y con metástasis en ganglios linfáticos pélvicos también puede contemplarse la quimioterapia adyuvante con algún beneficio.

El volumen del tumor primario es un factor pronóstico de la mayor importancia. En una serie de 344 pacientes tratados con fines curativos (69), aproximadamente una tercera parte tenía lesiones pequeñas o superficiales limitadas al cérvix con dimensiones inferiores a 3 cm (estadio IBI). Estas pacientes tuvieron una excelente supervivencia en comparación con la de las pacientes con tumores

más voluminosos (estadio IB2). En ese mismo estudio se constató que el adenocarcinoma que infiltra parametrios se comporta más agresivamente que los cánceres escamosos de cérvix en estadios evolutivos equivalentes. El porcentaje de metástasis a distancia en estadios I y II también fue espectacularmente más elevado en comparación con el tipo escamoso.

Se ha demostrado que ni la existencia, ni el tipo de VPH asociados a cáncer de cuello uterino (inclusive el adenocarcinoma) tienen significación pronóstica (70).

Los adenocarcinomas de cérvix con metástasis en ganglios linfáticos no tienen invariablemente un pronóstico peor, especialmente en tumores pequeños (71). Esta afirmación se basa en el posible beneficio del tratamiento adyuvante combinado (quimioterapia y radioterapia).

El valor pronóstico de los marcadores tumorales se ha estudiado en una serie de 91 pacientes con adenocarcinoma de cérvix (66); se determinaron los valores séricos de cuatro marcadores: el antígeno carcinoembrionario (CEA), el CA-125, el antígeno del carcinoma escamoso (SCC) y el antígeno del polipéptido tisular (TPA), y se observó que el porcentaje de pacientes con elevación de estos marcadores tumorales aumenta en estadios avanzados. El cálculo de la supervivencia (con análisis univariante) muestra que la edad, el estadio (FIGO), las elevaciones del TPA y del CA-125 presentan significación pronóstica. Cuando se aplica el análisis multivariante y cada marcador tumoral se valora individualmente, sólo la edad, el estadio y la elevación del CA 125 tienen significación pronóstica. La elevación del SCC, del TPA y del Ca-125 de una forma seriada se correlaciona con el riesgo de recidiva tumoral. Asimismo, la valoración seriada antes del tratamiento del SCC, TPA y CA-125 pueden servir para vigilar la progresión de la enfermedad.

En un estudio de Silver y col. (67) en 93 pacientes con adenocarcinoma de cérvix en estadio I se destacan los siguientes hallazgos: tanto la edad como el grado del tumor son variables con valor pronóstico independiente. El tamaño del tumor (superior o inferior a 3 cm en su máxima dimensión) tiene significación en la supervivencia a los 5 años (incluidos los casos libres de enfermedad) sólo en el caso de una valoración conjunta con la edad como covariable. En lesiones menores de 3 cm, la cirugía es mejor que la radioterapia (mayor supervivencia a los 5 años).

En otro estudio con una casuística muy numerosa

(302 casos) (68) se concluye que la supervivencia de las pacientes con adenocarcinoma primario de cérvix está influida significativamente por el estadio, el subtipo y el grado histológico, el tamaño del tumor y la existencia de metástasis en los ganglios linfáticos. De manera preliminar se concluye que la cirugía es preferible a la radioterapia en el tratamiento de los estadios tempranos.

La afección tumoral de los parametrios, independientemente de la existencia de metástasis ganglionares o no y el adenocarcinoma como tipo histológico de carcinoma de cérvix, empobrecen el pronóstico de pacientes de alto riesgo tratadas con histerectomía radical (72).

En cuanto al estudio del contenido de ADN y de la fase S mediante citometría de flujo (73), no ha sido posible predecir la recidiva del tumor en estadio I. En análisis multivariante, la positividad de la citología peritoneal en adenocarcinoma de cérvix no se comporta como factor de predicción independiente (74).

Otros factores

Existen evidencias de que al menos algunas de las diferencias en el comportamiento biológico entre el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma de cérvix podrían atribuirse a la variación de la secreción de una citoquina inmuno-inhibitoria (75). Ello también podría igualmente explicar la diversidad de respuestas a la radioterapia entre estos dos tipos de cáncer cervical.

Se ha comprobado que la sobreexpresión de p53, demostrable inmunohistoquímicamente en la mayoría de las células tumorales, es característica de los estadios avanzados; en cambio, la positividad del VPH y las mutaciones en el gen K-ras se encuentran asociados en estadios tempranos (76). Las mutaciones del p53 se detectan con mayor frecuencia en adenocarcinomas de gran tamaño, de alto grado y en estadios avanzados, y parece que esta alteración molecular está vinculada a la progresión de la neoplasia más que a la inducción de ésta (77). De todas formas, el hallazgo de p53 mutado no tiene valor de predicción independiente. Algo diferente es el estudio del p53 para diferenciar entre proliferaciones benignas y malignas del endocervix (78). Su valoración inmunohistoquímica junto con el MiB-1 (Ki-67) y el CEA es útil en la diferenciación entre hiperplasia microglandular florida y adenocarcinoma bien diferenciado de cérvix.

Hay otras contribuciones en que la mutación del p53 desempeña un papel en la evolución de algunos casos de adenocarcinoma de cérvix y, si se analiza conjuntamente con la expresión de Bcl-2 su presencia en adenocarcinoma, su papel en la evolución de estos tumores muy posiblemente tiene que ver con la inhibición de la apoptosis (79).

El estudio de la significación pronóstica del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y de la sobreexpresión de c-erbB-2 en adenocarcinomas, con la finalidad de decidir la terapia más adecuada, no ha sido concluyente (80).

La lactoferrina es una glucoproteína básica que se encuentra en la leche materna, gránulos secretorios de los neutrófilos y en diversas secreciones corporales. Cuando se compara la expresión de lactoferrina en el epitelio endocervical normal y en el neoplásico, y se analizan conjuntamente con la capacidad de producir receptores hormonales y p53, existen indicios de que ofrece información adicional de valor pronóstico e, inclusive, podría ayudar a decidir entre diversas modalidades terapéuticas (81).

En conclusión, el adenocarcinoma de cérvix, por su menor frecuencia, se tiene menos en cuenta al estudiar una lesión cervical. Tanto el diagnóstico de las lesiones precursoras como la identificación del adenocarcinoma invasivo ofrecen mayor dificultad al citólogo y al anatomopatólogo. Además hay variedades y tipos histológicos diversos con potencial evolutivo diferente. Aunque las bases racionales para el tratamiento sigan los criterios generales de la terapia para el cáncer escamoso, hay matices que deben tenerse en cuenta (mayor agresividad y radorresistencia). La búsqueda de factores pronósticos diferentes a los ya conocidos y basados en cambios moleculares requiere estudios adicionales.

REFERENCIAS

1. Silcocks PBS, Thornton-Jones H, Murphy M. Squamous and adenocarcinoma of the uterine cervix: A comparison using routine data. *Br J Cancer* 1987;55:321-325.
2. Brand E, Berek JS, Hacker NF. Controversies in the management of cervical adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:261-269.
3. Herrero R. Epidemiology of cervical cancer. *J Nat Can Inst Monog* 1996;21:1-6.
4. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future

- burden. *Int J Cancer* 1993;55:891-903.
5. Hakama M. Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. En: Magnus K, editor. *Trends in cancer incidence: causes and practical implications*. Washington, DC: Hemisphere; 1982.p.279-291.
 6. Parkin DM, Nguyen-Dinh X, Day EN. The impact of screening on the incidence of cervical cancer in England and Wales. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:150-157.
 7. Tasker JT, Collins JA. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:344-348.
 8. Korhonen M. Adenocarcinoma of the uterine cervix. An evaluation of the available diagnostic methods. *Acta Pathol Microbiol Scand (A) Suppl* 1978;264:1-59.
 9. Tamimi HK, Figge DC. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1982;13:335-344.
 10. Ylinen K, Nieminen U, Forss M, Widholm O, Karjalainen O. Changing pattern of cervical carcinoma: A report of 709 cases of invasive carcinoma treated in 1970-1974. *Gynecol Oncol* 1985;20:378-386.
 11. Vesterinen E, Forss M, Nieminen U. Increase of cervical cancer: A report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with malignant glandular elements. *Gynecol Oncol* 1989;33:49-53.
 12. Davis JR, Moon LB. Increased incidence of adenocarcinoma of uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1975;45:79-83.
 13. Goodman HM, Buttler CA, Niloff JM, Welch WR, Marck A, Feuer EJ, Lahman EA, Jenison EL, Knapp RC. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Prognostic factors and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 1989;33:241-247.
 14. Greer BE, Figge DC, Tamimi HK, Cain JM. Stage IB adenocarcinoma of the cervix treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1509-1514.
 15. Gallup DG, Abell MR. Invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1977;49:596-603.
 16. Young RH, Scully RE. Invasive adenocarcinoma and related tumors of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol* 1990;7:205-227.
 17. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 1998;75:536-545.
 18. Zehbe I, Wilander E. Human papillomavirus infection and invasive cervical neoplasia: a study of prevalence and morphology. *J Pathol* 1997;181:270-275.
 19. Ferguson AW, Svoboda Newman SM, Frank TS. Analysis of human papillomavirus infection and molecular alterations in adenocarcinoma of the cervix. *Mod Pathol* 1998;11:11-18.
 20. Duggan MA, Benoit JL, McGregor SE, Nation JG, Inoue M, Stuart GC. The human papillomavirus status of 114 endocervical adenocarcinoma cases by dot blot hybridization. *Hum Pathol* 1993;24:121-125.
 21. Yamakawa Y, Forslund O, Teshima H, Hasumi K, Kitagawa T, Hansson BG. Human papilloma virus DNA in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix detected by polymerase chain reaction (PCR). *Gynecol Oncol* 1994;53:190-195.
 22. Dillner J, Lehtinen M, Bjorge T, Loustarinen T, Youngman L, Jellum E, Hakulinen T, Thoresen S, Hakama M. Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *J Nat Cancer Inst* 1997;89:1293-1299.
 23. Teshima H, Beaudenon S, Koi S, Katase K, Hasumi K, Masubuchi K, Orth G. Human papillomavirus type 18 DNA sequences in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. *Arch Gynecol Obstet* 1997;259:169-177.
 24. Jerant AF. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *J Am Board Fam Pract* 1977;10:36-42.
 25. Richart RM, Barron BA. A follow up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;105:386-393.
 26. Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E. Tumors of the cervix, vagina and vulva. *Atlas of tumor pathology, 3a. serie, Fasc. 4*, Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992.
 27. Friedell GH, McKay DG. Adenocarcinoma of the endocervix. *Cancer* 1953;6:887-897.
 28. Östör AG, Pagano R, Davoren RA, Fortune DW, Chanen W, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1984;3:179-190.
 29. Nicklin JL, Wright RG, Bell JR, Samaratunga H, Cox NC, Ward BGA. A clinicopathological study of adenocarcinoma in situ of the cervix. The influence of cervical HPV infection and other factors, and the role conservative surgery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:179-183.
 30. Widrich T, Kennedy AW, Myers TM, Hart WR, Wirth S. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* 1996;61:304-308.
 31. Luzzato R, Boon ME. Contribution of the endocervical cytobrush sample to the diagnosis of cervical lesions.

ADENOCARCINOMA

- Acta Cytol 1996;40:1143-1147.
32. Kennedy AW, Salmieri SS, Wirth SL, Biscotti CV, Tuason LJ, Travarca MJ. Results of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) detected on cervical cytology screening. *Gynecol Oncol* 1996;63:14-18.
 33. Zweizig S, Noller K, Reale F, Collis S, Resseguie L. Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Gynecol Oncol* 1997;65:314-318.
 34. Coppleson M, Atkinson KH, Dalrymple JC. Cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia: clinical features and review of management. En: Coppleson M, editor. *Gynecologic Oncology*. Vol 1. 2ª edición. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992.p.597-600.
 35. Östör A, Rome R, Quinn M. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 77 women. *Obstet Gynecol* 1977;89:88-93.
 36. Maier RC, Norris HJ. Adenocarcinoma of the cervix. *Postgr Obstet Gynecol* 1991;11:1-7.
 37. Leminen A, Paavonen J, Forss M, Wahlström T, Vesterinen E. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990;65:53-59.
 38. York GL. Papanicolaou smear sensitivity for adenocarcinoma in situ. *Am J Clin Pathol* 1997;108:114.
 39. Alva J, Lauchlan SC. The histogenesis of mixed cervical carcinomas. The concept of endocervical columnar-cell dysplasia. *Am J Clin Pathol* 1975;64:20-25.
 40. Teshima S, Shimosato Y, Kishi K, Kasamatsu T, Ohmi K, Uei Y. Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. Histopathologic analysis with consideration of histogenesis. *Cancer* 1985;56:167-172.
 41. Wright TC, Ferenczy A, Kurman RJ. Carcinoma and other tumors of the cervix. En: Kurman RJ, editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4ª edición. New York: Springer-Verlag; 1994.p.279-326.
 42. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. Histological typing of female genital tract tumors. WHO international histological classification of tumors. Berlin: Springer-Verlag; 1994.
 43. Kurman RJ, Amin MB. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the cervix. A basis for checklist. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:55-61.
 44. Tresserra F, Grases PJ, Dexeus S, López Marín L, Paraira M. Minimal deviation adenocarcinoma (adenoma malignum) of the uterine cervix. Report of a case of endometrioid and mucinous type. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;1:32-37.
 45. Dexeus S, Grases PJ. Sinopsis de oncología ginecológica. Barcelona: Masson SA; 1996.
 46. Thoms WW, Eifel PJ, Smith TL, Morris M, Delclos L, Wharton JT, Oswald MJ. Bulky endocervical carcinoma: a 23-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:491-499.
 47. Lin HH, Cheng WF, Chan KW, Chang DY, Chen CK, Huang SC. Risk factors for recurrence in patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Obstet Gynecol* 1996;88:274-279.
 48. Shingleton HM, Jones WB, Russell A, Fremgen A, Chmiel JS, Ocwieja K, Winchester DP, Clive R. Hysterectomy in invasive cervical cancer: a national patterns of care study or the American College of Surgeons. *J Am Coll Surg* 1996;183:393-400.
 49. Wang R. Surgical treatment of five hundred and thirty patients with early stage I and II stage cervical carcinoma. *Chin Med J Engl* 1977;110:255-258.
 50. Samlal RA, van der Velden J, Ten Kate FJ, Schilthuis MS, Hart AA, Lammes FB. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. *Cancer* 1997;80:1234-1240.
 51. Quinn MA. Adenocarcinoma of the cervix: are there arguments for a different treatment policy? *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9:21-24.
 52. Bennedetti Panici P, Greggi S, Scambia G, Salerno MG, Amoroso M, Maneschi F, Cutillo G, Caruso A, Capelli A, Mancuso S. Locally advanced cervical adenocarcinoma: is there a place for chemo-surgical treatment? *Gynecol Oncol* 1996;61:44-49.
 53. Piura B, Dgani R, Yanai Inbar I, Cohen Y, Glezerman M. Adenocarcinoma of the uterine cervix: a study of 37 cases. *J Surg Oncol* 1996;61:249-255.
 54. Look KY, Brunetto VL, Clarke Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, Homesley HD, Zaino RJ. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;63:304-311.
 55. Houghton SJ, Shafi MI, Rollason TP, Luesley DM. Is loop excision adequate primary management of adenocarcinoma in situ of the cervix? *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:325-329.
 56. Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1997;90:1-6.
 57. Sevin BU, Nadji M, Averette HE, Hilsenbeck S, Smith D, Lampe B. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992;70:2121-2128.
 58. Jones WB, Mercer GO, Lewis JL, Rubin SC, Hoskins WJ. Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol*

- Oncol 1993;51:26-32.
59. Creasman WT, Zaino RJ, Major FJ, DiSaia PJ, Hatch KD, Homesley HD. Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:62-65.
 60. Grigsby PW, Perez 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.
 61. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer. Concurrent chemotherapy and radiotherapy (editorial). *N Engl J Med* 1999;340:1198-1199.
 62. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs III CL, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;1154-1161.
 63. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;1144-1153.
 64. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;1137-1143.
 65. Leveque J, Laurent JF, Burtin F, Foucher F, Goyat F, Grall JY, Meunier B. Prognostic factors of the uterine cervix adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80:209-214.
 66. Ngan HY, Cheung AN, Lauder IJ, Cheng DK, Wong LC, Ma HK. Tumour markers and their prognostic value in adenocarcinoma of the cervix. *Tumour Biol* 1998;19:439-444.
 67. Silver DF, Hempling RE, Piver MS, Recio FO, Eltabbakh GH. Stage I adenocarcinoma of the cervix: does lesion size affect treatment options and prognosis? *Am J Clin Oncol* 1998;21:431-435.
 68. Chen RJ, Chang DY, Yen ML, Lee EF, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY. Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1998;69:157-164.
 69. Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 1990;65:2507-2514.
 70. Kristensen GB, Karlsen F, Jenkins A, Kaern J, Abeler VM, Trope CG. Human papilloma virus has no prognostic significance in cervical carcinoma. *Eur J Cancer* 1996;32A:1349-1353.
 71. Cohn DE, Peters WA 3rd, Muntz HG, Wu R, Greer BE, Tamimi HK, Drescher CW, Smith MR, Yon JL, Schmidt R, Goff BA. Adenocarcinoma of the uterine cervix metastatic to lymph nodes. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1131-1137.
 72. Zreik TG, Chambers JT, Chambers SK. Parametrial involvement, regardless of nodal status: a poor prognostic factor for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1996;87:741-746.
 73. Kaspar HG, Dinh TV, Hannigan EV. Flow cytometry in cervical adenocarcinoma. Correlating DNA content analysis with the clinical picture. *J Reprod Med* 1997;42:170-172.
 74. Takeshima N, Katase K, Hirai Y, Yamawaki T, Yamauchi K, Hasumi K. Prognostic value of peritoneal cytology in patients with carcinoma or uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997;64:136-140.
 75. Santin AD, Hermonat PL, Hiserodt JC, Fruehauf J, Schranz V, Barclay D, Pecorelli S, Parham GP. Differential transforming growth factor-beta secretion in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997;64:477-480.
 76. Parker MF, Arroyo GF, Geradts J, Sabichi AL, Park RC, Taylor RR, Birrer MJ. Molecular characterization of adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997;64:242-251.
 77. Tenti P, Pavanello S, Padovan L, Spinillo A, Vesentini N, Zappatore R, Migliora P, Zara C, Ranzani GN, Carnevalli L. Analysis and clinical implications of p53 gene mutations and human papillomavirus type 16 and 18 infection in primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Pathol* 1998;152:1057-1063.
 78. Cina SJ, Richardson MS, Austin RM, Kurman RJ. Immunohistochemical staining for Ki-67 antigen, carcinoembryonic antigen, and p53 in the differential diagnosis of glandular lesions of the cervix. *Mod Pathol* 1997;10:176-180.
 79. McCluggage G, McBride H, Maxwell P, Bharucha H. Immunohistochemical detection of p53 and bcl-2 proteins in neoplastic and non-neoplastic endocervical glandular lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16:22-27.
 80. Altavilla G, Castellan L, Wabersich J, Marchetti M, Onnis A. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor (EGFR) and c-erbB-2 protein overexpression in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996;17:267-270.
 81. Farley J, Loup D, Nelson M, Mitchell A, Esplund G, Macri C, Harrinson C, Gray K. Neoplastic transformation of the endocervix associated with downregulation of lactoferrin expression. *Mol Carcinog* 1977;20:240-250.