

## CANCER IN SITU DEL CUELLO UTERINO \*

*Estudio de 51 casos*

DR. JORGE CAMPOS R. DE C. \*\* y DR. WALTER RODRÍGUEZ \*\*

**D**ESDE muy antiguo se conoce un tipo de alteraciones de los epitelios de cubierta que clásicamente eran consideradas como "pre-cancerosas" y que se les denominaba con diferentes nombres, tales como Enfermedad de Bowen de la piel, eritrodermia de Queyrat, enfermedad de Paget de la areola mamaria, etc. Schauenstein (44) en 1858 y luego Rubin (42) en 1910, fueron probablemente los primeros en descubrir cambios en la estructura epitelial normal del cérvix semejantes a los de un carcinoma infiltrante, pero localizados en el espesor del epitelio y señalaron la relación probable que, en su opinión, había entre esas alteraciones y el cáncer avanzado del cérvix. Rubin (42) incluso, llegó a sostener que la alteración fundamental en el cáncer, reside en la célula epitelial misma y que esta alteración precedería a la etapa de infiltración y rotura de las relaciones normales epitelio-conjuntivo; este concepto fué verdaderamente revolucionario, para esa época si se tiene en cuenta que entonces se consideraba que la infiltración del conjuntivo era la característica esencial del cáncer. Este concepto es precisamente el que Papanicolaou desarrolló treinta años después y le permitió introducir su método de cito-diagnóstico.

Los trabajos de Schottiaender (47) en 1912, Hinselman (22) y Schiller (46) en 1927, constituyen contribuciones fundamentales en el desarrollo histórico del concepto del cáncer no invasivo.

Rubin (43) en 1908 usó por primera vez el término "carcinoma in situ" y Broders (5) cartoce años más tarde generalizó este término incluyendo dentro de él a las lesiones antiguamente consideradas como pre-cancerosas. Según este autor, por cáncer in situ se entiende "una condición en la cual células epiteliales malignas y su progenie son encontradas en, o cerca, del lugar ocupado por sus antepasados antes que sufrieran transformación maligna".

Sin embargo, pese a la antigüedad de estos conocimientos, su valor era sólo teórico debido a que en la práctica habían muy pocas probabilidades de descubrir un caso de cáncer in situ. Es sólo en los últimos años en que, debido a la introducción del método de cito-diagnóstico por Papanicolaou y Traut (35) y al desarrollo de campañas de detección del cáncer mediante exámenes de personas asintomáticas, se descubren cada vez con mayor frecuencia cánceres en su etapa no infiltrante y es así como un problema teórico se convierte en un problema de la práctica diaria y se ha despertado un gran interés entre patólogos y ginecólogos por el estudio y mejor conocimiento de estas alteraciones epiteliales.

\* Esta investigación ha sido efectuada con la ayuda de la International Petroleum Co.

\*\* Del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

Hay considerable divergencia de opiniones acerca de la inevitabilidad de la progresión del cáncer in situ a formas infiltrantes de cáncer y esta diversidad de criterio se traduce en los diferentes nombres que se han propuesto para designarlo. Los que creen que estas lesiones constituyen verdaderos cánceres incipientes las designan como "cáncer in situ", "cáncer no infiltrante", "cáncer no invasivo", "cáncer pre-invasivo", "cáncer grado cero" o "carcinoma superficial"; en cambio los que sostienen que su naturaleza no es necesariamente maligna se oponen a que se les llame carcinoma (18).

El estudio de esta alteración epitelial tiene un doble interés; en primer lugar, tiene importancia teórica porque nos permite conocer alteraciones celulares que muy probablemente en muchos casos, sino en todos, preceden al desarrollo clínico del cáncer cervical, con lo cual se amplía notablemente nuestro horizonte científico y nuestros conocimientos nos acercan un poco más a descubrir el momento en que una célula normal se transforma en neoplásica. Pero el estudio del cáncer in situ tiene también un interés práctico debido a que, una vez diagnosticado un caso se plantea el interrogante de si se debe tratar o si se debe mantener en observación a la "enferma"; si se decide tratarla, hay que establecer qué tratamiento debe efectuarse, ¿conservador o radical?

Por estas consideraciones es que en la literatura médica de los últimos diez años se han publicado numerosos trabajos que, si bien traducen criterios diferentes y hasta opuestos, tienen en común el hecho que revelan la gran preocupación que existe en todas partes por aclarar el significado exacto de esta lesión. Si se demuestra, como ha ocurrido ya en varios casos, que el cáncer in situ precede al cáncer infiltrante, vale la pena poner más énfasis en el examen de personas asintomáticas y se debe propiciar el desarrollo de centros de detección de cáncer. En cambio, si llegase a predominar el criterio que el cáncer infiltrante del útero no es más frecuente en mujeres portadoras de cáncer in situ, que en las que no lo tienen (18), entonces no valdría la pena montar costosos centros de examen de personas supuestas sanas y deberíamos concretarnos a examinar y tratar a mujeres con síntomas clínicos.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio anatómo-clínico de 51 casos de cáncer in situ del cérvix descubiertos en un período de cuatro años (junio 1952-mayo 1956) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 48 casos fueron diagnosticados en pacientes que vinieron a consultar a este Instituto y los tres casos restantes fueron descubiertos en piezas operatorias remitidas de otros hospitales para su estudio anatómo-patológico. Ninguna de las 51 enfermas comprendidas en este estudio, estuvo embarazada en el momento del diagnóstico ni en los últimos 6 meses anteriores a él.

La rutina que se sigue en este hospital con toda enferma mayor de 20 años que consulta por primera vez, sea cualquiera la afección que tenga, es someterla a un examen clínico completo, incluyendo un examen ginecológico,

en el curso del cual se toman muestras de contenido vaginal y del canal endocervical para citodiagnóstico. Esta es la forma en la que la mayor parte de nuestros casos fueron descubiertos porque el hallazgo de células neoplásicas obligó a una búsqueda meticulosa de neoplasia mediante biopsias múltiples o con una biopsia en anillo del cérvix seguida de curetaje endometrial, de acuerdo al procedimiento de diagnóstico que más adelante explicaremos.

En los 4 años que comprende este estudio se han visto 16,150 pacientes nuevos de ambos sexos de los cuales 1,597 eran portadoras de cáncer del cuello uterino, lo que da un porcentaje de 3.2 para el carcinoma in situ del cérvix en relación con el carcinoma infiltrante. En este mismo período de tiempo se practicaron 389 histerectomías y 5,015 biopsias cervicales y conizaciones; de éstas, la mayoría fueron para tratamiento de lesiones benignas de tipo profiláctico y la menor parte con fines diagnósticos. Finalmente 15,582 exámenes citológicos de contenido vaginal fueron realizados en ese mismo período de tiempo.

#### ORSEVACIONES

En el cuadro N° I presentamos en forma resumida los 51 casos de cáncer in situ que hemos estudiado; en él se puede apreciar la edad, síntomas clínicos, manera como fué hecho el diagnóstico y el tratamiento de cada caso. La evolución de todas estas enfermas ha sido satisfactoria; en ninguna se ha encontrado metástasis o recurrencia en el muñón operatorio; una enferma tuvo que ser reoperada catorce meses después de la histerectomía por eventración en la herida operatoria, circunstancia que se aprovechó para realizar una nueva exploración de la pelvis y ganglios, no hallándose alteraciones.

CUADRO I.—RESUMEN DE NUESTRA CASUISTICA DE CANCER IN SITU

Caso N° (H. CL. N°)	Edad	Síntomas Ginecológicos por los que consulta	Papanicolaou	Biopsia múltiple	Tratamiento	Pieza operatoria
1 (20064)	42	Dolor hipogástrico Leucorrea	V	Ca. in situ	Histerectomía	No se encuentra carcinoma
2 (20473)	35	Leucorrea	IV	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
3 (21737)	55	Metrorragia post-coito	IV	Ca. in situ	Histerectomía	No se encuentra carcinoma
4 (23127)	65	Dolor en fosa ilíaca izq.	V	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
5 (24495)	48	Leucorrea. Hipermenorrea	V	Cervicitis	Histerectomía	Fibromioma Ca. in situ
6 (24830)	39	Descensos blanco-amarillentos	IV	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
7 (24956)	34	Leucorrea. Metrorragia post-coito	IV	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
8 (24886)	35	Leucorrea	V	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ

Caso N° (H. Cl. N°)	Edad	Síntomas Ginecológicos por los que consulta	Papanicolaou	Biopsia múltiple	Tratamiento	Pieza operatoria
9 (24966)	40	Descensos	V	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
10 (25044)	43	Metrorragias post-coito	II	Ca. in situ	Conización Histerectomía	No se encuentra carcinoma
11 (25100)	48	Leucorrea Dolor fosa iliaca	V	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
12 (25116)	30	Leucorrea	IV	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
13 (25206)	44	Leucorrea. Dolor hipogástrico	III	Ca. in situ	Conización	No se encuentra
14 (25257)	47	Dolor hipogástrico Metrorragia por caída	IV	Ca. in situ	Conización	No se encuentra cáncer
15 (25464)	53	Ninguno	IV	Ca. in situ	Conización	Ca. in situ No se encuentra carcinoma
16 (25650)	39	Ninguno	IV	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
17 (25942)	32	Dolor hipogástrico	—	Ca. in situ	Radium	—
18 (26365)	46	Ninguno	IV	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
19 (26587)	36	Dolor fosa iliaca izq. Leucorrea	IV	Ca. in situ	Conización	Ca. in situ
20 (26885)	23	Leucorrea	V	Ca. in situ	No se ha tratado	—
21 (27276)	33	Leucorrea	IV	Ca. in situ	No se ha tratado	—
22 (27012)	45	Descensos	IV	Ca. in situ	Conización Histerectomía	Ca. in situ No se encuentra carcinoma
23 (9392)	40	Descensos sanguinolentos	IV	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
24 (22602)	42	Pequeña pérdida sanguínea	V	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
25 (28843)	57	Ninguno	V	Ca. in situ	No se ha tratado	—
26 (24304)	60	Leucorrea	II	Ca. in situ	Conización	No se encuentra cáncer
27 (26489)	54	Disuria	III	Ca. in situ	No se ha tratado	—
28 (28817)	30	Descensos	III	Ca. in situ	Histerectomía	No se encuentra cáncer
29 (25286)	44	Ninguno	V	Ca. in situ	No se ha tratado	—
30 (26422)	38	Pequeña pérdida sanguínea	IV	Ca. in situ	No se ha tratado	—

Caso N° (H. Cl. N°)	Edad	Síntomas Ginecoló- gicos por los que consulta	Papa- nico laou	Biopsia múltiple	Tratamiento	Pieza operatoria
31 (Otro hospital)	42	Leucorrea	—	Ca. in situ	Conización Histerectomía	Ca. in situ No se encuen- tra carcinoma
32 (Otro Hospital)	—	— —	—	—	Histerectomía	Fibromioma Ca. in situ
33 (3374)	69	Metrorragias post- coito Descensos	—	Ca. in situ	No se ha tratado	—
34 (30974)	42	Ninguno	II	Ca. in situ	No se ha tratado	—
35 (Centro Diag.)	40	Ninguno	V	Ca. in situ	No se ha tratado	—
36 (Adm.)	—	Ninguno	II	Ca. in situ	No se ha tratado	—
37 (33604)	—	Ninguno	—	Ca. in situ	No se ha tratado	—
38 (29277)	29	Dolor hipogastrio. Leucorrea	IV	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
39 (30833)	38	Pequeña pérdida de sangre post coito	V	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
40 (30704)	41	Ninguno	IV	Ca. in situ	No se ha tratado	—
41 (31247)	44	Ninguno	IV	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
42 (31269)	30	Ninguno	V	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
43 (31721)	30	Leucorrea	IV	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
44 (34363)	45	Dolor y metrorragia por traumatismo en F. I. D.	III	Ca. in situ	No se ha tratado	—
45 (35423)	33	Dolor hipogástrico, adelgazamiento	IV	Ca. in situ T.B.C. endo- metrio	No se ha tratado	—
46 (35030)	38	Ninguno	V	Ca. in situ	Histerectomía	No se encuen- tra cáncer
47 (Otro Hospital)	38	Metrorragias	—	—	Histerectomía	Ca. in situ Fibromioma
48 (Privado)	33	Ninguno	IV	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
49 (34286)	40	Leucorrea y última- mente pérdida san- guínea	IV	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
50 (Privado)	42	Pequeña pérdida sanguínea	IV	Ca. in situ	Histerectomía	Ca. in situ
51 (35386)	51	Ninguno	V	Ca. in situ	Conización Radium intracavitario	—

*Frecuencia.*—En la literatura hay considerable variación en los datos de los diversos autores sobre la frecuencia con la que se encuentra el carcinoma in situ del cérvix, lo que se debe fundamentalmente a que muy pocos de los trabajos son comparables entre sí, debido a diferencias en los grupos humanos estudiados. Algunos se basan en el hallazgo ocasional de carcinoma in situ en biopsias de cérvix tomadas en pacientes con síntomas o signos de lesión cervical, en otros el descubrimiento de los casos de cáncer in situ se efectuó mediante exámenes citológicos en personas asintomáticas. Generalmente en los trabajos del primer tipo la frecuencia del cáncer in situ es mucho más alta que la que se encuentra en los trabajos que se basan en exámenes de personas asintomáticas debido a que en esos trabajos, de una manera o de otra, se estableció una selección de pacientes.

En el cuadro N<sup>o</sup> II se resume las observaciones de los autores de los trabajos que han estado a nuestro alcance; en él se puede observar que la frecuencia del cáncer in situ varía entre el 0.4 % y el 3.9 %. Nosotros, como ya fué señalado, encontramos una proporción de 3.2 de cánceres in situ en relación con los cánceres infiltrantes.

CUADRO II. FRECUENCIA DEL CARCINOMA IN SITU EN EL MATERIAL ESTUDIADO POR DIVERSOS AUTORES

Autores	N <sup>o</sup> Casos	%
Stevenson y Scipiades (Citado por 40) ..	18	0.45
Carter y colab. (Citado por 40) .....	126	0.67
Younge y colab. (56) .....	19	0.84
Te Linde y Galvin (53) .....	8	1.1
Younge y colab. (56) .....	135	1.15
Gusberg (17) .....	10	2
Schiller (46) .....	—	3
Campos y Rodríguez .....	51	3.2
Howard, Erickson y Stoddard (24) .....	14	3.5
Pund y Auerbach (37) .....	47	3.9

Con el propósito de conocer la frecuencia verdadera del carcinoma in situ y sus relaciones con el cáncer infiltrante dos criterios se han propuesto y se están siguiendo activamente; el primero (18) consiste en estudiar por medios histológicos los cuellos uterinos de todas las mujeres mayores de 30 años muertas por cualquier otra causa distinta al cáncer del cuello uterino, en una población determinada. El otro criterio consiste en estudiar en una ciudad o zona geográfica limitada, mediante la citología, la prevalencia del cáncer infiltrante del cuello uterino, del cáncer invasivo del cérvix pero asintomático y la del cáncer in situ y luego establecer cuál es la incidencia del carcinoma in situ en la misma área; se entiende por incidencia el número de casos nuevos de una enfermedad en una área determinada y por prevalencia el número de casos de esa enfermedad en un momento dado. El primer trabajo se está realizando en Alemania, el segundo proyecto se desarrolla en Memphis, Tennessee (9). Una comunicación preliminar de estos autores demuestra que el

0.43% de las mujeres mayores de 20 años, clínicamente normales, son portadora de cáncer in situ (\*).

*Edad.*—La edad promedio de nuestros casos ha sido de 41.0 años. La paciente más joven tenía 23 años y la mayor tenía 69 años en el momento del diagnóstico. En una serie de 2,086 casos de cáncer infiltrante del cérvix atendidos en el Instituto entre 1945 y 1952, Barriga (3) encontró que la edad promedio fué de 47.3 años, teniendo la enferma más joven 19 años y la mayor 88 años; en otras palabras, el cáncer in situ entre nosotros se observa en mujeres que son 6 años más jóvenes que el promedio de pacientes con carcinoma infiltrante del cérvix. (Cuadros N° III y IV y Figura N° 1).

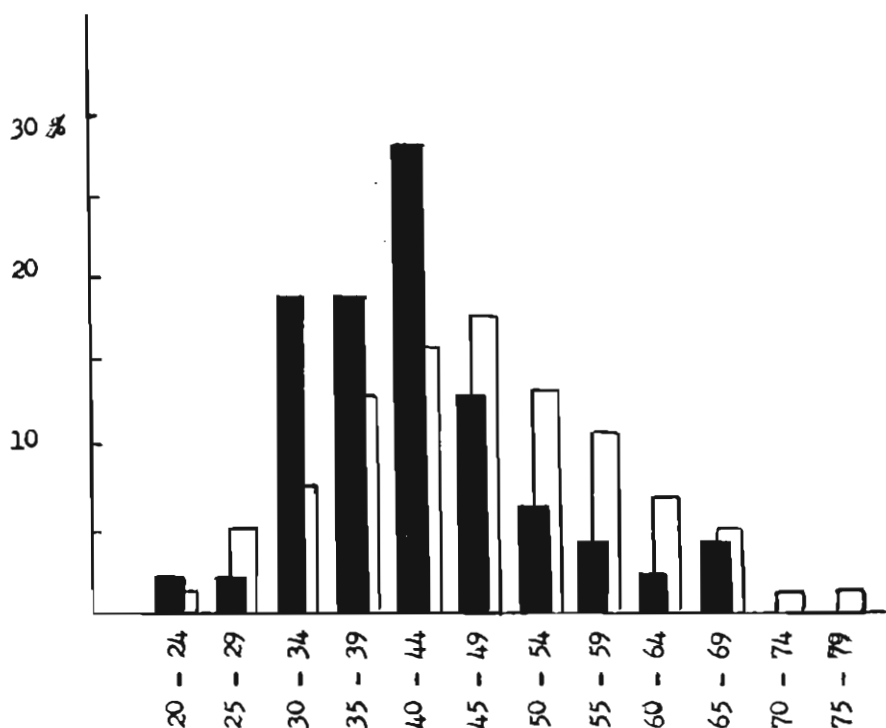


Fig. 1.—Distribución por ciento de los casos de cáncer in situ y de cáncer infiltrante del cérvix, por lustros. Las columnas en negro representan el cáncer in situ y las columnas en blanco el cáncer infiltrante.

Todos los autores que han tratado este tema están de acuerdo en que el cáncer in situ del cérvix se descubre en personas más jóvenes que el promedio de pacientes con cáncer infiltrante. La diferencia entre un grupo y otro es variable en cada estadística, pero en general oscila entre 5 y 10 años.

(\*) Erickson, Cyrus C. and Dunn, John E. Jr.—The Cytologic Technique in the Memphis Shelby County (Tennessee) Population Uterine Cancer Screening Project Report on First 60,000 Women Examined.— Department of Health, Education and Welfare Public Health Service. National Institutes of Health. 1955.

Las estadísticas efectuadas mediante diagnóstico citológico en personas asintomáticas dan cifra más bajas que las realizadas mediante sólo estudio histológico. Estas observaciones han permitido calcular que el tiempo probable que toma un cáncer in situ para transformarse en infiltrante, cuando ocurre esta transformación, es de 5 a 10 años.

CUADRO III. DISTRIBUCION POR EDADES DE NUESTROS CASOS DE CANCER IN SITU

Años	Nº de casos	
20-24	1	( 2.1 %)
25-29	1	( 2.1 %)
30-34	9	(19.1 %)
35-39	9	(19.1 %)
40-44	13	(27.6 %)
45-49	6	(13.1 %)
50-54	3	( 6.3 %)
55-59	2	( 4.2 %)
60-64	1	( 2.1 %)
65-69	2	( 4.2 %)
TOTAL:	47	
Edad promedio:	41.0 años	

CUADRO IV. EDAD MINIMA. MAXIMA Y EDAD PROMEDIO DEL CANCER IN SITU Y EDAD PROMEDIO DEL CANCER INFILTRANTE, SEGUN DIFERENTES AUTORES

Autores	Cáncer in situ			Cáncer infiltrante Promedio
	Mn.	Mx.	Promed.	
Harris y Peterson (19) .....	—	—	32.5	42.9
Diddle y Colab. (8) .....	—	—	36.2	43.5
Pund y Auerbach (37) .....	23	56	36.6	48.6
Galvin y Te Linde .....	—	—	37.1	—
Galvin y Te Linde ( ) .....	—	—	37.1	—
Younge, Hertig y Armstrong (56)	—	—	38.7	48
Nilburgs ( ) .....	—	—	38.7	48
Foote y Stewart (13) .....	21	69	39.5	—
Campos y Rodriguez .....	23	69	41.0	47.3
Reagan y Hicks (40) .....	—	—	41.6	48.2
Scapier, Day y Durfel (49) .....	32	68	46.9	—
Howard, Erickson y Stoddard (24)	—	—	47.0	—

**Raza.**—Es difícil llegar a conclusiones sobre variaciones raciales en el grupo de pacientes que nosotros hemos estudiado debido a que la inmensa mayoría fueron mestizas y es éste precisamente el grupo étnico que promedia en el país y entre los pacientes con cáncer infiltrante del cérvix que se tratan en el Instituto, de modo que parecería no haber predilección del cáncer in situ por ninguna raza, entre nosotros. Reagan y Hicks (40) han señalado que el cáncer in situ es más frecuente entre mujeres negras y entre mujeres blancas; estos autores encuentran 3.1 % en las primeras y 1.6 % en las últimas. Esta incidencia de cáncer in situ es paralela a la incidencia del cáncer infiltrante en esas razas, pues mientras que en la raza negra se encuentra 70 casos por 100,000, en la raza blanca hallaron 32 por 100,000. Pero el cáncer in situ del cérvix en la raza negra no sólo es más frecuente que en la raza blanca,



sino que se presenta en una edad más temprana que en las mujeres blancas. Pund y Auerbach (37) encontraron que en las mujeres negras la edad promedio de incidencia de cáncer in situ fué de 34 años, mientras que en blancas fué 39. Reagan y Hicks (40) encontraron una diferencia de 3.7 años entre mujeres negras y blancas con cáncer in situ, siendo menores las primeras. Esta diferencia se explicaría, en la opinión de estos autores, por una vida sexual más precoz.

Pero en la raza blanca el cáncer in situ de cérvix tiene una incidencia diferente entre mujeres judías y no judías; en éstas es seis veces más común que entre las mujeres judías (49). Esta observación concuerda con la rareza del cáncer cervical infiltrante de la raza judía (41.55). Hoffman y Colab. (23) han encontrado en Israel, una incidencia de 2.2 por 100,000 que contrasta con 32 por 100,000 que es la incidencia del cáncer cervical infiltrante en la raza blanca en Norte América.

*Criterio Histológico para el diagnóstico de cáncer in situ.*—El cancer in situ no tiene una morfología macroscópica propia, puede descubrirse en úteros clínica y macroscópicamente normales o asociado a las lesiones cervicales más diversas, tales como ulceraciones, desgarros, quistes, inflamación, pólipos, etc. El cáncer in situ es una lesión asintomática que sólo puede ser diagnosticada por el patólogo mediante el examen citológico o histológico de muestras cervicales.

Es importante establecer de antemano cuál es el criterio que seguimos para diagnosticar histológicamente el cáncer in situ porque existen otros procesos o alteraciones en la estructura del epitelio cervical que son muy parecidos a los del cáncer in situ y que luego discutiremos, pero cuyo significado pronóstico es distinto y que interesa diferenciar. Gran parte de la confusión que existe en la literatura y las diferencias de opinión que tienen los autores que se han ocupado de estos problemas, en relación con la evolución del cáncer in situ, y de manera concreta en su transformación final en cáncer infiltrante, se debe a confusiones en el diagnóstico histológico.

Por cáncer in situ del cérvix entendemos una alteración del epitelio ecto-cervical, del endocervical, o de ambos epitelios, que puede extenderse o no a las glándulas del endocérvix y que consiste en células indiferenciadas que se disponen desordenadamente en todo el espesor del epitelio cuya estructura estratificada o columnar reemplaza totalmente, pero conservando los límites normales, epitelio-conjuntivo.

Se ha descrito (40) dos variedades o tipos histológicos del cáncer in situ; uno está formado por células pequeñas, semejantes a las basales, con núcleos vesiculosos hipercrómicos, con mitosis frecuentes, muchas veces atípicas y citoplasma relativamente escaso y siempre basófilo. Estas células se disponen apretadamente en todo el espesor del epitelio al que confieren un aspecto de gran celularidad, pero con relativa homogenización dado que no es frecuente hallar grandes núcleos monstruosos o figuras celulares "bizarras". Este tipo de cáncer in situ se observa con mayor frecuencia en el endocérvix.

El segundo tipo o variante histológica del cáncer in situ está constituido por células epiteliales relativamente diferenciadas, en las que se encuentra mayor cantidad de citoplasma, menos basófilo y con mayor tendencia a la maduración; son células semejantes a las del estrato parabasal del ectocérvix, pero son núcleos irregulares, francamente atípicos, hiperocrómicos con gruesas masas de cromatina, a veces monstruosas. Aquí también es característica fundamental la falta de estratificación de las células y la ausencia de polaridad celular. A esta falta de polaridad o desorden celular se le ha llamado "autoinvasión" (3). En esta variedad de cáncer in situ la densidad celular es menor que en la forma de células inmaduras, pero aquí también es requisito indispensable para diagnosticarla que las células de la superficie participen de las mismas alteraciones que afectan a las células de las capas profundas. En esencia, la única diferencia entre una "metaplasia atípica" o "hiperplasia basal atípica" y esta forma de cáncer in situ, es el estado o condición de las capas superficiales del epitelio. La segunda variedad histológica del cáncer in situ es más frecuente en el ectocérvix.

Sin embargo, la mayoría de autores piensan que estas diferencias histológicas de los dos tipos de cáncer in situ no tienen significado clínico y definen el cáncer in situ como una alteración epitelial que es en todo semejante a un carcinoma infiltrante, con la única diferencia que respeta o mantiene la integridad de la membrana basal y por lo tanto no infiltra el conjuntivo. La no infiltración es uno de los principios básicos fundamentales del cáncer intraepitelial, pero en nuestro concepto no es exacto que el cáncer in situ es histológicamente igual al infiltrante, hecha la salvedad de la no invasión, ya que nunca hemos observado en nuestros casos, formación de globos córneos, paraqueratosis, ni células con grandes atípías nucleares o citoplasmáticas, tal como es frecuente hallar en las formas infiltrantes del cáncer epidermoide. Esto explica las diferencias citológicas que se han señalado en los frotises vaginales de cáncer in situ en comparación con el infiltrante; para Scapier (48) y Reagan (38) estas diferencias permiten en muchos casos adelantar sólo por el examen citológico, si el cáncer cervical es o no infiltrante.

En otras palabras, otra diferencia histológica fundamental con el cáncer infiltrante es la inmadurez celular y la relativa uniformidad celular del cáncer in situ en contraste con grados de mayor o menor diferenciación epidermoide del cáncer infiltrante.

Schiller (46) en 1933 describió lo que actualmente se llama "línea de Schiller" y que consiste en un trazo clínico oblicuo que separa nítidamente el epitelio normal del carcinoma in situ; originalmente se pensaba que esta línea era uno de los elementos indispensables para efectuar el diagnóstico histológico del cáncer intra epitelial, pero actualmente se acepta que sólo se la encuentra en aproximadamente la mitad de los casos (11); en los restantes la transición del epitelio normal al cáncer in situ es gradual, puede medir algunos milímetros, e incluso puede estar constituida por "metaplasia atípica" como lesión intermedia situada entre el epitelio normal y el cáncer in situ.

Nosotros hemos encontrado la línea de Schiller en la tercera parte de nuestros casos.

La línea de Schiller se forma como resultado de la mayor actividad proliferativa de las células basales o de reserva, a nivel del cáncer in situ, las cuales entonces se insinúan por debajo de las células epiteliales normales vecinas rechazándolas o desplazándolas en sentido lateral, Carlson y Gall (7) describen que en la "metaplasia atípica" también se puede encontrar "línea de Schiller" con la diferencia que tiene una dirección más oblicua que en el cáncer in situ.

*Topografía.*—Carson y Gall (7) en un estudio efectuado mediante cortes seriados del cérvix, establecieron los límites y extensión de las zonas comprometidas por el cáncer in situ, encontrando que en la mitad de los casos esta alteración se forma en zonas o áreas separadas entre sí por mucosa normal, que se disponen como manchas geográficas de límites irregulares; esto ya fué observado en 1910 por Rubin (42) en uno de sus casos. Reagan y Hicks (40) encontraron también en varios focos múltiples, independientes, de cáncer in situ. Sin embargo, otros autores (13, 11) señalan que el origen multifocal del cáncer in situ no es tan frecuente en sus series. Nosotros no hemos efectuado una reconstrucción retrospectiva de los límites y extensión de las zonas de mucosa comprometida, pero en cada caso en los que tuvimos una pieza operatoria efectuamos secciones y sin pretender establecer cifras podemos concluir que el cáncer in situ se desarrolla con no poca frecuencia en áreas o focos aislados entre sí.

Para Mayer (32), Foote y Stewart (13) el ectocérvix es la zona epitelial que con mayor frecuencia es afectada primariamente por el cáncer in situ; estos autores (13) después de estudiar 27 casos, de cada uno de los cuales tomaron 24 muestras y en cada una de ellas efectuaron cortes seriados de manera que al final habían cubierto todo el cuello, concluyen que el ectocérvix estuvo comprometido en 24 casos y el endocérvix en 13; pero sólo en 3 casos hallaron cáncer in situ localizado exclusivamente al endocérvix. Sin embargo estos hallazgos no han sido confirmados por la mayoría de autores (17, 7, 24, 40), quienes consideran que es el endocérvix la zona más frecuentemente afectada; este hecho tiene un significado práctico enorme porque demuestra que sólo por el procedimiento de tomar biopsias en la unión escamo-columnar, aún siendo múltiples, como propician Foote y Stewart (13), no es posible descubrir el cáncer in situ en la mayoría de los casos, sino que se requiere efectuar curatajes endocervicales para poder descubrirlo, tal como Pund y Blumentberg (11) han propiciado, o amplias biopsias anulares (2). Esta localización endocervical preferente del carcinoma intraepitelial es un argumento muy importante que restringe la importancia de la colposcopia y del test de Schiller en el diagnóstico del cáncer intraepitelial del cérvix, ya que, como se sabe, con estos métodos sólo se puede observar la porción ectocervical y el orificio del cérvix, pero no la mucosa del canal.

Para Fennell y Castleman (11) el cáncer in situ es una enfermedad

endocervical que puede extenderse hacia el ectocérvix, vagina y canal endometrial sin perder su naturaleza intraepitelial. Wespi, según refieren Fennell y Castleman (11) ha descrito un caso en el que el cáncer in situ cubría todo el epitelio vaginal, y otros autores han encontrado casos de extensión hasta las trompas (11). Es sumamente importante tener en cuenta esta característica de propagación en superficie cuando se discute cuán radical debe ser el tratamiento quirúrgico del cáncer in situ del cuello uterino.

Al extenderse en el endocérvix, el cáncer in situ puede comprometer o no el epitelio glandular, penetra por el cuello de las glándulas y alcanza en muchos casos a reemplazar totalmente al epitelio glandular; esto no indica necesariamente que el cáncer se ha hecho infiltrante, como hace 10 años se sostenía (53); actualmente se sabe que en la mayoría de casos las glándulas participan en grado variable del proceso que afecta al epitelio que tapiza el canal (40, 25, 11) y el grupo del John Hopkins ha cambiado también de criterio (54). Pero en la práctica puede ser difícil para el histopatólogo concluir si los islotes de tejido neoplásico bien circunscrito que él encuentra por debajo del epitelio del canal son brotes de infiltración neoplásica o simplemente representan glándulas tapizadas por cáncer in situ; cuando la luz glandular se conserva libre, el diagnóstico es fácil, pero si la luz ha sido obstruida completamente, el diagnóstico es difícil, más aún si se tiene en cuenta que hay casos en los que los límites epitelio-conjuntivos son irregulares por inflamación asociada o por la dirección que tiene el corte. En estos casos de duda, nosotros hemos preferido considerar el caso como "discretamente infiltrante" y no como cáncer in situ.

*Histogénesis.*—Existen dos puntos de vista diferentes para explicar la histogénesis del cáncer in situ. Los que sostienen que el ectocérvix es la región originalmente afectada, atribuyen a la célula basal del epitelio poliestratificado el papel fundamental en la génesis del cáncer intra-epitelial; Meyer (32) y otros (53) sostienen este criterio. En cambio, los autores que han encontrado que es el endocérvix la zona cervical primariamente comprometida, atribuyen a las llamadas "células de reserva" un papel fundamental en el desarrollo del cáncer in situ. Hellman y Colab. (20) en un excelente estudio de las "células de reserva" del cérvix, en diferentes edades y condiciones, concluyen que, debido a un estímulo estrogénico anormal, estas células pueden proliferar y dan origen a alteraciones histológicas muy diversas, tales como metaplasia escamosa, hiperplasia atípica y cambios histológicos semejantes a los del cáncer in situ, en mujeres embarazadas.

Sin embargo, estos dos puntos de vista lejos de excluirse se complementan, ya que no hay oposición en que los dos tipos de células —basales del ectocérvix y de reserva en el endocérvix— intervengan en la histogénesis del cáncer in situ, según que éste desarrolle en el ecto o en el endocérvix respectivamente.

*Diagnóstico.*—El diagnóstico del cáncer in situ es siempre un procedimiento histológico, pero para descubrir esta lesión el cito-diagnóstico es de una

importancia trascendental. Con esto no queremos sugerir que mediante el uso de biopsias no se pueda descubrir cáncer in situ, sino que, en la práctica no es posible efectuar biopsias múltiples rutinariamente a cien mujeres sanas para descubrir en una de ellas cáncer in situ; este procedimiento sólo se puede aplicar a los casos en que el ginecólogo encuentra síntomas o signos de enfermedad uterina. Más aún, sabemos que el cáncer in situ es una enfermedad que con mayor frecuencia afecta al endocérvix; de aquí que si sólo tomamos biopsias múltiples corremos el riesgo de no descubrir algunos casos; en la serie de Foote y Stewart las biopsias en cuatro puntos sólo descubrieron 25 de los 27 casos.

El cito-diagnóstico para que tenga valor debe efectuarse como muestras obtenidas por escarificación del orificio cervical con la espátula de Ayre o aspirando el canal del endocérvix con la pipeta de Papanicolaou. Ayre (2) ha propuesto la conducta siguiente:

1º) En los casos de citodiagnóstico positivo en los que existe una lesión cervical sospechosa debe tomarse una biopsia de esa zona y efectuarse un curetaje endometrial.

2º) Con cito-diagnóstico positivo y una lesión cervical, clínicamente muy clara, se tomará una biopsia de esa zona.

3º) Con cito-diagnóstico positivo y un cérvix clínicamente normal, se tomará una biopsia anular con cuchillo frío y una muestra de endometrio. Si el citólogo puede afirmar que las células son glandulares bastará con un raspado endometrial y otro del endocérvix.

4º) Con cito-diagnóstico positivo y grandes erosiones o laceraciones cervicales la amputación cervical a lo Sturmdorff estaría indicada precedida por biopsias cervicales de las zonas sospechosas.

5º) Con cito-diagnóstico positivo y repetidas biopsias negativas, debe considerarse una histerectomía, especialmente si la enferma es mayor de 40 años.

6º) En el caso anterior en el que hay posibilidades de un tumor de la trompa u ovario, debe considerarse una laparatomía.

En nuestra serie, el citodiagnóstico se realizó en 45 casos, mediante aspiración endocervical; los resultados fueron positivos en 37, sugestivos de malignidad pero no concluyentes en 4 y negativos en 4, lo cual quiere decir que el método citológico señaló la existencia de una anormalidad epitelial en el 91 % de los casos; en el 9 % restante el cáncer in situ fué descubierto mediante estudio histológico de biopsias de cérvix en 2 casos; por conización realizada como tratamiento por lo que se pensó que era una cervicitis, en 1 caso, y finalmente, en los casos restantes, en el examen de piezas operatorias extirpadas por fibromioma uterino concomitante en el cual no se efectuaron exámenes pre-operatorios; estos dos últimos casos fueron vistos en otros hospitales.

Younge y colaboradores (56) obtuvieron 71 % de positividad del cito-diagnóstico en sus casos de cáncer in situ; observaron que cuando la lesión

comprometía las glándulas, la positividad alcanzó hasta el 93 %, pero si el cáncer intraepitelial sólo estaba localizado en la superficie, el porcentaje de positividad alcanzó al 53 %. Observaciones semejantes hicieron Achenbach y colaboradores (1).

CUADRO V. RESULTADOS DEL CITO-DIAGNOSTICO EN EL CANCER IN SITU

CASOS EN LOS QUE SE HIZO CITODIAGNOSTICO . . . . .	45 casos
Diagnóstico citológico positivo	37 casos (82.2 %)
Diagnóstico citológico sugestivo pero no concluyente	4 „ ( 8.9 %)
Diagnóstico citológico negativo	4 „ ( 8.9 %)
CASOS EN LOS QUE NO SE HIZO CITODIAGNOSTICO	6 casos
TOTAL . . . . .	51 casos

Después que se ha descubierto células neoplásicas en una paciente en la que el examen clínico no demostró alteraciones de significación, se procedió a buscar el origen de esas células mediante biopsias, que se aconseja tomar en número de cuatro, una en cada uno de los cuadrantes del orificio cervical, procurando comprometer la línea de unión de los epitelios (13). La biopsia en cuatro puntos, por sí sola cuando es negativa no descarta el diagnóstico de cáncer; en 4 de nuestros casos el cáncer del endocérvix no fué alcanzado por la biopsia; por este motivo se debe hacer también un curetaje endocervical y endometrial. Si una o más de estas muestras revelan un carcinoma infiltrante, el diagnóstico queda establecido; pero si se encuentra un carcinoma in situ, el siguiente paso consiste en efectuar una resección coniforme del cérvix con cuchillo frío, que después de extraída la pieza se completa con electrobisturí para controlar la hemorragia. Otros autores prefieren tomar de primera intención una biopsia amplia, en anillo, cuando se han descubierto células neoplásicas en un útero clínicamente normal. El objeto de la resección coniforme o biopsia anular es obtener una muestra suficiente que permita efectuar un estudio histológico lo más completo posible de todo el cérvix, con el objeto de descartar de manera segura la posibilidad de que existan áreas de infiltración, en cuyo caso el carcinoma quedará etiquetado como forma infiltrante. Cada vez hay mayor tendencia a efectuar biopsias en anillo o resecciones coniformes que tiene ventaja sobre las biopsias aisladas. Con este objeto se han diseñado instrumentos especiales (2, 17); en efecto, se conoce que en la periferie de muchos casos infiltrantes, cervicales o de otros órganos, se puede encontrar áreas de "carcinoma in situ", de modo que una sola biopsia tomada a este nivel puede mostrar una imagen indistinguible de un carcinoma intraepitelial, razón por la que es imprescindible efectuar un estudio histológico detenido del cérvix antes de concluir de si un caso es infiltrante o no.

En el laboratorio de patología procedemos a seccionar en forma radiada todo el cono cervical y se incluyen todos los fragmentos. De cada fragmento se efectúan tres o cuatro cortes a alturas diferentes, de manera que se puede establecer: 1º) localización exacta del carcinoma (endo o ectocérvix), 2º)

extensión (en cuadrantes), 3º) si hay una o varias áreas comprometidas, 4º) lo más importante, si existe o no infiltración del corion y 5º) si los límites de sección quirúrgica están libres de neoplasia o no.

Para algunos autores (56), como veremos más adelante, este procedimiento constituye por sí mismo el tratamiento del cáncer in situ, especialmente cuando no ha habido compromiso glandular. En la época anterior a la adopción de este esquema para el diagnóstico, en el Instituto no se efectuaba la resección conforme del cuello, sino que frente a biopsias múltiples que demostraban carcinoma in situ, se procedía directamente a realizar una histerectomía total procurando resecar ampliamente los parametrios. Sin embargo este procedimiento no es aconsejable, porque si en la pieza operatoria se demuestra que el carcinoma es infiltrante (es decir grado I clínico), entonces el procedimiento terapéutico habrá sido insuficiente al no haber resecado ganglios.

*Diagnóstico histológico diferencial.*—No es nuestro propósito y los límites de este trabajo no lo permiten, discutir las diferentes condiciones con las que debe hacerse un diagnóstico histológico diferencial cuando se considera la posibilidad de un cáncer intraepitelial del cérvix, pero hemos creído de interés mencionar las alteraciones cervicales que tienen mayor semejanza histológica con el cáncer in situ y que ofrecen mayores posibilidades de error diagnóstico.

*Cáncer in situ y embarazo.*—En un 3 a 5 % de mujeres embarazadas, especialmente durante los últimos meses de gestación, se producen cambios morfológicos en el epitelio cervical que pueden ser indistinguibles de los de un cáncer in situ, pero con la característica que, en la mayoría de casos, en el puerperio, el epitelio cervical recupera su estructura normal; en otras palabras, son cambios estructurales reversibles. Por este motivo es que todo diagnóstico de cáncer intraepitelial efectuado durante el período de la gestación es discutible. Existen numerosos trabajos publicados en los que se describe lesiones y uno de nosotros recientemente se ha ocupado con mayor extensión de este problema (50), motivo por el cual ahora sólo lo mencionamos. En términos generales el informe de embarazo que el clínico dá al patólogo exige mucha prudencia en el diagnóstico; pero aún sin ese dato, el patólogo puede conocer que la biopsia cervical que está estudiando corresponde a embarazo y no a cáncer intra-epitelial porque al lado de las alteraciones epiteliales susceptibles de confusión se encuentran otras alteraciones histológicas, tales como congestión, edema, a veces cambios deciduales e hiperplasia glandular, que no se encuentran en el cáncer intraepitelial.

*Cambios epiteliales provocados por tricomonas.*—Bechtold y Reichert (3) han estudiado las alteraciones morfológicas que se encuentran en el epitelio vaginal y en el cervical en algunos casos de parasitismo por tricomonas; estos autores encuentran que estos cambios son variables y no constituyen una lesión típica ni uniforme; el epitelio puede presentar las mismas alteraciones nucleares y citoplasmáticas que se han descrito en el cáncer in situ, a tal pun-

to que algunos casos son muy difíciles de diferenciar de verdaderos cánceres intraepiteliales.

Sin embargo, hay tres signos histológicos que ayudan en este diagnóstico diferencial; en primer lugar, en la infección a tricomonas las alteraciones morfológicas comienzan en la superficie y desde allí avanzan hacia la basal, capa que sólo alcanzan en casos muy severos; en el cáncer in situ el desorden celular comienza en la basal y desde allí avanza a la superficie. En segundo lugar, en la infección a tricomonas, la polaridad celular está conservada; no hay "auto-invasión" epitelial como en el cáncer in situ y, finalmente, los casos de tricomoniasis están asociados con gran frecuencia con acentuados cambios inflamatorios sub-epiteliales y aún "epitelitis" que no es frecuente en el cáncer in situ.

*Metaplasia escamosa.*—Consiste fundamentalmente en la presencia de epitelio poliestratificado plano no queratinizado en el canal cervical, pudiendo extenderse o no a las glándulas. Las células de la metaplasia escamosa son células bien diferenciadas, regularmente orientadas, sin grandes variaciones en su morfología nuclear ni en la de la célula misma, lo que les confiere un aspecto uniforme y regular. El diagnóstico diferencial con el cáncer in situ es generalmente fácil.

*Metaplasia atípica.*—Llamada también metaplasia pre-cancerosa, hiperplasia atípica del estrato basal, hiperactividad de las células basales, etc., es una alteración que puede alcanzar gran parecido con el cáncer in situ, muchas veces está asociado a éste y no tiene límites o fronteras bien definidos que permitan diferenciarla del cáncer in situ en todos los casos; en sus formas avanzadas hay mucho de subjetivo en el diagnóstico diferencial con el cáncer intraepitelial.

La metaplasia atípica se caracteriza por una proliferación inmadura de las células basales del ectocérvix, o de las células de reserva del endocérvix, de tal modo que estos elementos cubren un tercio o más del grosor del epitelio. A este nivel las células presentan diversas formas de atipia, núcleos pleomórficos, hipercrómicos irregulares, con mitosis abundantes, a veces multipolares; las células se disponen desordenadamente sin la polaridad normal. Galvin, Jones y Telinde (16) reconocen tres grados de metaplasia atípica, según que este desorden celular comprometa un tercio, la mitad o los dos tercios inferiores del epitelio de cubierta.

Es característica importante para el diagnóstico que la capa superficial del epitelio conserva la característica de diferenciación escamosa normal. Esta es la única diferencia entre una metaplasia atípica grado III y un cáncer in situ. Sin embargo, en la práctica hay la posibilidad de confundir ambos procesos, aún por patólogos bien experimentados; esto se puede comprobar fácilmente si uno compara las fotografías N° 2 del trabajo de Reagan y Hicks (40) con la N° 5 de Galvin, Jones y Telinde (16), fotografías que son exactamente iguales; sin embargo la primera tiene diagnóstico de cáncer in situ y la segunda de hiperactividad de células basales grado III. En las formas



menos avanzadas de metaplasia atípica, el diagnóstico diferencial con el cáncer in situ es más fácil.

*Cáncer in situ y cáncer infiltrantes del cérvix.*—El diagnóstico diferencial entre estas dos formas de cáncer, suele no ser fácil, especialmente en los casos de cáncer intraepitelial con extensión a las glándulas, casos en los cuales se puede encontrar masas o islotes de células epiteliales situadas dentro del corion cerca de la zona glandular, que pueden interpretarse como cáncer in situ propagado a glándulas, con la luz obstruida por la neoplasia, o pueden ser realmente masas infiltrantes. En estos casos el disponer de una muestra lo suficientemente amplia como para efectuar múltiples cortes, facilita al patólogo para que tome una visión de conjunto; hay casos límites o "border line" en los que es necesario adoptar un criterio convencional para decidir si la neoplasia es intraepitelial o infiltrante; el elemento de juicio más valioso en este diagnóstico diferencial es la regularidad con la que se disponen las células del primer estrato epitelial, en contacto con el conjuntivo, ya que no existe una verdadera membrana basal; si estas células forman una línea irregular, desordenada, es más probable que el cáncer sea infiltrante; en cambio si los límites epitelio-conjuntivo son regulares y en las inmediaciones hay glándulas parcialmente invadida por cáncer in situ, de modo que se pueden reconocer figuras intermedias entre glándulas normales y la imagen cuya naturaleza se discute, es probable que ésta sea sólo una glándula con la luz ocluida por cáncer in situ. En casos de duda nosotros hemos optado por etiquetar el caso como infiltrante.

*Evolución del cáncer in situ.*—Uno de los aspectos del carcinoma in situ que más se ha discutido y en el que todavía no hay un acuerdo unánime, es el que se relaciona con su pronóstico, hecho que tiene enorme trascendencia no sólo desde el punto de vista teórico que tiene el probar que el cáncer in situ se transforma en cáncer infiltrante, sino porque, desde un punto de vista práctico, la actitud terapéutica que uno está obligado a adoptar tan pronto como ha hecho el diagnóstico de cáncer intraepitelial, será diametralmente opuesta según se acepte la posibilidad de tal transformación, o que no la acepte.

Actualmente la mayoría de autores acepta que el cáncer in situ evoluciona en algunos casos hacia formas infiltrantes de cáncer cervical; el porcentaje o la frecuencia de tal transformación en la práctica se desconoce, pero existen pruebas de orden directo y pruebas indirectas que demuestran satisfactoriamente la posibilidad de tal transformación. En primer lugar, hay un número de casos de cáncer in situ publicados en la literatura que fueron seguidos por varios años sin tratamiento, en los que se pudo comprobar el desarrollo de cáncer infiltrante. Según Kottmeier (27) hasta 1953, habían 58 de estos casos en la literatura.

Para aceptar como válido un caso de evolución de cáncer in situ a cáncer infiltrante se necesita cubrir ciertos requisitos sin los cuales tal transformación es dudosa. En primer lugar, el tiempo transcurrido entre un diag-

nóstico y otro debe ser lo suficientemente largo como para cubrir el período de evolución asintomática de un cáncer infiltrante; no son aceptados los casos en los que han mediado sólo algunos meses entre un diagnóstico y otro; por esta razón el criterio histológico y la manera como fué hecho el diagnóstico de cáncer in situ deben definirse con precisión, y, finalmente, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un cáncer infiltrante de larga evolución.

En la práctica, es difícil asistir a la transformación del cáncer in situ en cáncer infiltrante porque la conización cervical está cada vez más difundida como procedimiento diagnóstico y se confía cada vez menos en diagnósticos hechos con biopsias aisladas, de modo que en la mayor parte de casos se extrae con el cono cervical la zona enferma y desaparecen las posibilidades de observar su evolución futura.

Galvin, Jones y Telinée (15) pudieron probar por otro medio diferente las relaciones entre cáncer in situ y cáncer infiltrante del cérvix. Estos autores en una serie de 723 casos de cáncer cervical, confirmados histológicamente, encontraron que 21 de ellos habían tenido biopsias cervicales o curetajes endometriales, realizados algunos años antes de la época en que se hizo el diagnóstico de cáncer cervical y, revisando esas láminas, encontraron que en 13 de los 21 casos había cáncer in situ que no se diagnosticó en la época de la primera biopsia. En otras palabras, este trabajo demuestra que más del 60 % de casos de cáncer cervical infiltrante, en los que se efectuaron biopsias anteriores, se iniciaron como cánceres in situ.

Al lado de estas observaciones o pruebas directas que demuestran la posibilidad que un cáncer in situ se transforme en cáncer infiltrante, existen otras observaciones que indirectamente contribuyen a demostrar el mismo fenómeno y a las cuales ya nos hemos referido en páginas precedentes. Estas son, la edad promedio de incidencia de cáncer in situ y cáncer infiltrante, que varían en cada estadística, pero que constantemente demuestran que el cáncer in situ se descubre en mujeres de 5 o 10 años más jóvenes que las mujeres con cáncer infiltrante (Cuadro III y IV). Otro argumento que apoya también de manera indirecta la transformación a la cual nos venimos refiriendo, es que la incidencia del cáncer in situ en mujeres de diferentes razas —negras, blancas no judías y blancas judías— es paralela a la incidencia del cáncer infiltrante en esas mismas razas (23, 37, 40, 41, 49, 55).

Una vez que se ha demostrado que el cáncer in situ puede transformarse en cáncer infiltrante ya no interesa el número de casos en los que se ha demostrado tal cambio, sino que lo fundamental es determinar la frecuencia con la que ocurre este fenómeno. Fennell y Castleman (11) dicen que en la práctica es lo mismo 50, 100 o 500 casos probados, ya que en los miles de cánceres infiltrantes de cuello uterino que se ha diagnosticado en los últimos 40 años, 50 o 500 casos de cáncer in situ que evolucionaron hacia formas infiltrantes no demuestran cuán frecuente es esta transformación y no nos autorizan para hacer generalizaciones. Dunn (9), discute este problema y considera que hay varias preguntas que son fundamentales y cuyas

respuestas debemos conocer antes de llegar a conclusiones definitivas. Este autor se pregunta ¿qué porcentaje, sino todos, de los carcinomas in situ se convierten en invasivos? ¿Qué porcentaje, sino todos, de los cánceres infiltrantes del cérvix han comenzado como cánceres in situ? ¿Cuán es la duración promedio del cáncer in situ del cérvix y cuál es la variación alrededor de este promedio?— Con el propósito de contestar estas preguntas se ha organizado un survey en Memphis, Tennessee, que actualmente está en pleno desarrollo y cuyo resultado sólo será conocido después de algunos años. Este estudio pretende conocer la incidencia por edad y raza del cáncer cervical infiltrante, en mujeres que viven en una área geográfica localizada, la incidencia del cáncer in situ en la misma zona y la prevalencia del cáncer infiltrante y del cáncer in situ en la misma región. Sólo después de conocer estos índices se podrá conocer la relación que existe entre estos dos procesos.

En la literatura existen también registrados un número de observaciones que permiten afirmar que algunos casos de cáncer in situ involucionan o regresionan a la normalidad espontáneamente o permanecen estacionarios por períodos muy largos de tiempo. En este sentido las observaciones hechas por Kottmier (27) en el material acumulado en el Radiumhemmet de Estocolmo son muy elocuentes. En esta institución encontraron 114 casos de cáncer in situ del cérvix, de los cuales 59 no recibieron ningún tratamiento; 5 años después 45 de ellos se hallaban bien y clínicamente libres de enfermedad; 10 años después, 25 estaban vivos y sanos.

En nuestra casuística encontramos que 14 pacientes han rehusado recibir tratamiento porque al no acusar síntomas ginecológicos no comprendieron la necesidad de una intervención quirúrgica. De estos casos uno es particularmente interesante porque tiene ya 11 años de evolución; esta es una paciente cuya primera visita al Instituto fué realizada en 1944 por presentar pequeña pérdida sanguínea post coito y dolor hipogástrico; en esa época se le tomó biopsia de cérvix que fué informada como "Carcinoma epidermoide" y se le propuso tratamiento, el cual no fué aceptado, rehusó controlarse y su evolución fué desconocida hasta 1953 en que volvió al Instituto por presentar síntomas digestivos; la falta de signos ginecológicos en el momento de su segundo ingreso fueron una sorpresa, ya que se pensó que en el tiempo transcurrido y sin que hubiera recibido tratamiento, la enferma debería haber fallecido o presentar un cáncer genital avanzado, cosa que estaba en contradicción con los hallazgos del examen clínico efectuado en el segundo ingreso; se tomó muestras para cito-diagnóstico, que resultaron positivas y se solicitó revisión de las láminas de la biopsia efectuada 9 años antes; esta biopsia corresponde a un típico carcinoma in situ. Se tomó una nueva biopsia, la cual confirmó ese diagnóstico. En esta oportunidad la enferma rehusó nuevamente todo tratamiento y ha sido vista por uno de nosotros, hace pocas semanas, hallándose asintomática y dedicada a sus ocupaciones domésticas. En este caso han transcurrido 11 años desde que fué descubierto el carcinoma

in situ y es muy probable que éste existía ya desde algún tiempo anterior a la primera consulta; sin embargo no ha desarrollado una forma infiltrante de neoplasia y no sabemos cuál será su evolución futura.

De los otros 13 casos que no han recibido tratamiento 7 han sido controlados últimamente y se encuentran libres de síntomas y signos de enfermedad; el tiempo que ha transcurrido en estos casos, desde que fueron descubiertos, varía entre 3 años y pocos meses. En 6 casos no ha sido posible lograr que visiten el Instituto, de modo que no conocemos su estado.

En resumen, de los 14 casos no tratados de nuestra casuística, no hemos encontrado ningún caso en el que se haya podido demostrar la transformación de un cáncer in situ en un carcinoma infiltrante; tampoco hemos podido demostrar la involución o regresión de un carcinoma intra epitelial a la normalidad.

*Tratamiento.*—La falta de unanimidad de opinión que existe acerca de la evolución y naturaleza del cáncer in situ determina opiniones contradictorias acerca de la conducta terapéutica que se debe adoptar en estos casos. Los que creen en su naturaleza maligna sostienen la necesidad de un tratamiento radical, que generalmente se acepta es la histerectomía total ampliada cuidando de resecar un tercio de parametrio y el tercio superior de la vagina para evitar recidivas en el muñón (54). Otros autores (29) han propuesto tratamiento con radium. Sin embargo este tipo de tratamiento tiene el inconveniente que al no proporcionar una pieza operatoria para examen histológico, nos priva de la posibilidad de certificar que el caso a tratar sea realmente un cáncer in situ y no un cáncer discretamente infiltrante, en cuyo caso el tratamiento tiene que ser distinto; a menos que la radioterapia se aplique después de resección anular del cuello y cortes seriados del mismo.

Existe un grupo de ginecólogos que recientemente han sostenido que una simple resección anular del cuello uterino es tratamiento suficiente, dado que no es segura en todos los casos la transformación del cáncer in situ en cáncer infiltrante y que un control citológico post-operatorio indicará si la lesión epitelial ha sido extraída totalmente o no (56). Esta actitud parece ser la más indicada en mujeres muy jóvenes que no han tenido hijos. Finalmente, hay quienes creen que la observación y control clínico y citológico periódico de cada caso es suficiente, dado que hay muchos casos que no se transforman en cáncer; sin embargo esta actitud es la que goza de menos adeptos, especialmente en los centros cancerológicos en donde es principio aceptado que el cáncer debe ser tratado lo más precoz y lo más radicalmente posible.

Entre nosotros la actitud terapéutica que se ha seguido no ha sido uniforme porque los casos no han sido iguales; hay diferencias en cada caso, debido a que en algunos existían procesos ginecológicos asociados y en otros no los hubo; existían diferencias de edad, en cultura y en la procedencia de las enfermas. En los casos asociados a fibromas uterinos, quistes de ovario,

etc., de mujeres mayores de 40 años la histerectomía total ampliada fué la regla; en unos pocos casos de cáncer in situ en mujeres jóvenes, solteras, sólo se efectuó resección del cuello con control citológico post-operatorio.

Existen casos en los que por un nivel cultural muy bajo de la paciente, o porque ésta vive en una zona muy alejada del país en la que no se dispone de facilidades para control citológico periódico, hay el peligro de que un cáncer in situ no tratado, o tratado insuficientemente, se transforme en cáncer infiltrante; por ese motivo en estas enfermas se realizó histerectomía total.

Finalmente, 14 casos rehusaron tratamiento. En el cuadro N<sup>o</sup> VI se resumen los diversos tratamientos efectuados.

En los 35 casos que recibieron diferentes tipos de tratamiento quirúrgico, no se pudo encontrar cáncer in situ en la pieza operatoria en seis casos (17.1 %); cuatro corresponden a histerectomías totales en los que las biopsias múltiples habían demostrado cáncer in situ, y los dos restantes fueron piezas de conización cervical con biopsias previas positivas.

Esta falta de coincidencia entre los hallazgos histopatológicos efectuados en las biopsias y en las piezas operatorias constituyen un motivo de preocupación y crean situaciones confusas para el patólogo, el cirujano y el paciente. Harris y Peterson (19) encuentran que este hecho ha sido observado por otros autores en sus respectivas series, con una frecuencia variable entre el 10 % y el 23 % de los casos operados. La explicación más comunmente observada de esta falta de concordancia es que el cáncer in situ estaba localizado a una zona muy pequeña del cérvix, de modo que fué íntegramente extirpado al tomar la biopsia; pero existen también otras posibilidades, una de ellas es que el estudio histológico de la pieza operatoria no se realizó con la meticulosidad debida, de modo que pequeñas áreas de carcinoma no pudieron ser descubiertas y finalmente hay casos en los que evidentemente se cometió un error en la interpretación de la biopsia, confundiendo cáncer in situ con metaplasia o con hiperplasia atípica de la basal. Novak y Galvin (34) han estudiado especialmente este problema y encontraron que en 25 casos en los que hubo discordancia histológica entre los diagnósticos histológicos de la biopsia y de la pieza operatoria, siendo ésta negativa, en dos la causa fué la extirpación total del cáncer intraepitelial con la biopsia, en 9 hubo error diagnóstico por defectos de técnica histológica y en 14 hubo error en la interpretación de las lesiones descubiertas en la biopsia, de modo que de los 25 casos no confirmados, dos sólo fueron realmente cánceres in situ.

CUADRO VI. FORMA COMO SE HIZO EL DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y HALLAZGOS HISTOLOGICOS EN LAS PIEZAS OPERATORIAS

HISTERECTOMIA TOTAL AMPLIADA .....	27 casos
Cito-diagnóstico positivo: .....	24 casos
Cito-diagnóstico dudoso: .....	1 "
No se hizo citodiagnóstico: .....	2 "

Biopsias múltiples positivas: . . . . .	24	„	
Biopsias múltiples negativas: . . . . .	1	„	
Biopsias múltiples no se hicieron: . . . . .	2	„	
Se encontró cáncer in situ en la pieza operatoria: . . . . .	23	„	
No se encontró cáncer en la pieza operatoria: . . . . .	4	„	
CONIZACION SEGUIDA POR HISTERECTOMIA . . . . .			4 casos
Cito-diagnóstico positivo: . . . . .	2	casos	
Cito-diagnóstico negativo: . . . . .	1	„	
No se hizo cito-diagnóstico . . . . .	1	„	
Biopsias múltiples positivas: . . . . .	4	„	
Se encontró carcinoma en el cono pero no en el útero: . . . . .	4	„	
CONIZACION SOLAMENTE . . . . .			4 casos
Cito-diagnóstico positivo: . . . . .	2	casos	
Cito-diagnóstico dudoso: . . . . .	1	„	
Cito-diagnóstico negativo: . . . . .	1	„	
Biopsia múltiple positiva: . . . . .	4	„	
Se encontró carcinoma en el cono: . . . . .	2	„	
No se encontró carcinoma en el cono: . . . . .	2	„	
RADIUM . . . . .			2 casos
Cito-diagnóstico positivo: . . . . .	1	caso	
No se hizo cito-diagnóstico: . . . . .	1	„	
Biopsia múltiple positiva: . . . . .	2	casos	
REHUSARON TRATAMIENTO . . . . .			14 casos
Cito-diagnóstico positivo: . . . . .	8	casos	
Cito-diagnóstico dudoso: . . . . .	2	„	
Cito-diagnóstico negativo: . . . . .	2	„	
No se hizo cito-diagnóstico: . . . . .	2	„	
Biopsias múltiples positivas: . . . . .	14	„	

### SUMARIO

Se ha estudiado 51 casos de cáncer in situ del cérvix descubiertos en un período de cuatro años, durante los cuales fueron examinados 16,000 pacientes de ambos sexos, en los cuales se diagnosticó cáncer infiltrante del cérvix en 1,597, lo que da una incidencia del 3.2 % para el cáncer in situ. La edad promedio de las pacientes con cáncer in situ fué 41.0 años, mientras que la del cáncer infiltrante en nuestro medio fué 47 años.

Se discute el criterio histológico que permite diagnosticar cáncer in situ y se hace el diagnóstico diferencial con los cambios histológicos provocados por el embarazo, por tricomonas y con la metaplasia atípica.

Hemos encontrado una mayor proporción en casos en la mucosa endocervical con o sin compromiso glandular.

La histogénesis del cáncer in situ se explica por proliferación anormal de células de reserva del endocérvix o de las células del estrato basal del ectocérvix.

Se da especial énfasis en la importancia que tiene el citodiagnóstico

para descubrir cáncer in situ y en la conveniencia de la biopsia cervical en anillo para demostrar si el cáncer es infiltrante o no. El citodiagnóstico fué positivo en el 82.2 % y en 8.9 % demostró células atípicas.

Se discute la evolución y pronóstico del cáncer in situ. La mayoría de casos fueron tratados mediante histerectomía, lo cual nos priva de establecer conclusiones respecto a la evolución del cáncer in situ no tratado, pero se hace referencia a 1 caso que está sin tratamiento desde 1944 y en el cual persisten los cambios histológicos del cáncer in situ.

#### SUMMARY

It has been studied 51 cases of cancer in situ of the cervix, discovered in a period of 4 years, during which 16,000 patients of both sexes were examined; 1,597 of them had the diagnostic of infiltrating cancer of the cervix which gives an incidence of 3.2 per cent for cancer in situ. The average age of the patients with cancer in situ was 41.0 years, while that of infiltrating was 47 years.

It is discussed the histologic criterion which permits the diagnostic of cancer in situ; differential diagnosis is made with the histologic changes provoked by pregnancy by trichonomas and with atypical metaplasia.

We have found a larger proportion of cases in the endocervical canal with or without glandular involvement.

Especial emphasis is given to the importance of Papanicolaou's test to discover cancer in situ and in the convenience of the ring cervical biopsy in order to demonstrate if cancer is infiltrating or not. The citodiagnostic test was positive in 82.2 per cent and in 8.9 per cent showed atypical cells.

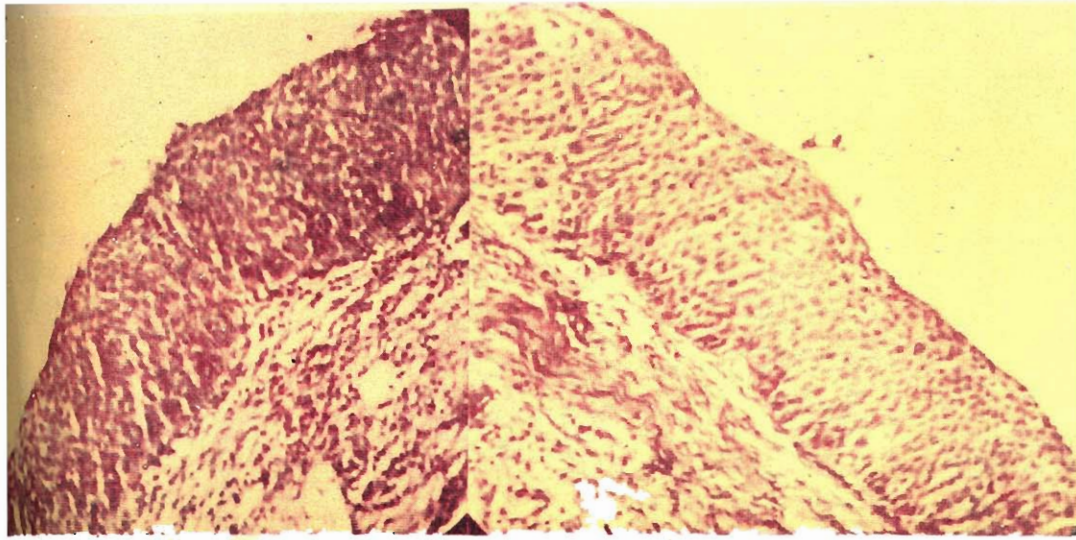
The evolution and prognosis of cancer in situ is discussed. Most of the cases were treated through hysterectomy, which deprives us to establish conclusions with regard to the evolution of cancer in situ not treated, but reference is made to 1 case which since 1944 is without treatment and in which persists up to now, the histological changes of cancer in situ.

#### BIBLIOGRAFIA

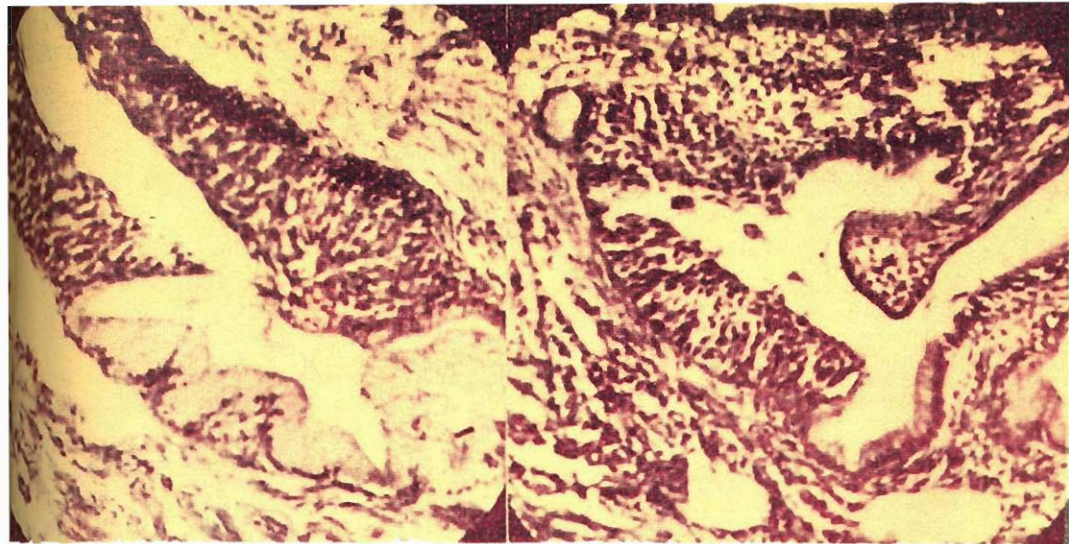
1. Achenbach, Rachel R., Johnstone, Robert E. and Hertig, Arthur T. *Am. J. Obst. & Gynec.* 1951, 61: 385.
2. Ayre, Ernest J.— *J.A.M.A.* 1948, 138: 11.
3. Bechtold, Eleanor, and Reichert, B. Nabett.— *Cancer* 1952, 5: 442.
4. Barriga Noriega, Oscar. Algunos factores Epidemiológicos en el Cáncer del Cuello Uterino de la Mujer Peruana. Tesis Fact. Medicina, Lima, 1954.
5. Broders, A.G.— *J.A.M.A.* 1932, 99: 1670.
6. Carrow, Leon A. and Greene, R.R.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1951, 61: 237.
7. Carson, Robert P. and Gall, Edward A.— *Am. J. Path.* 1954, 30: 15.
8. Diddel, A.W., Ashworth, C.T., Brown, W.W. Jr. and Bronstad, M.T.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1949, 57: 376.
9. Dunn, John E.— *Cancer* 1953, 6: 873.
10. Epperson, John W.W., Hellman, Louis M., Galvin, Gerald A. and Busby, Trent.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1951, 61: 50.
11. Fennell, Robert and Castleman, Benjamin.— *New Eng. Jour Med.* 1955, 252: 985-990, 1032-1037.
12. Fennell, Robert.— *Cancer* 1955, 8: 302.
13. Foote, W.F. and Stewart, W.F.— *Cancer* 1948, 1: 431.
14. Friedell, Gilbert H. and McKay, Donald G.— *Cancer* 1953, 6: 887.
15. Galvin, Gerald A., Jones, Howard W. and Telinde, Richard W.— *J.A.M.A.* 1952, 149: 744.
16. Galvin, Gerald A., Jones, Howard W. and Telinde, Richard W.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1955, 70: 808.

17. Gusberg, S.B.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1951, 61: 276.
18. Hamperl, H.— Conferencia en el I Congreso Latino-Americano de Anatomía Patológica México, 1955.
19. Harris, H.J. and Peterson, P.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1955, 70: 1092.
20. Hellman, L.M., Rosenthal, A.H., Kistner, R.W. and Gordon, R.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1954, 67: 899
21. Hertig, Arthur T. and Younge, Paul A.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1952, 64: 807.
22. Hinselmann, H.— *Zentralbl. f. Gynäk* 1927, 51: 901. Citado por Hoffman y colb. (23).
23. Hoffman, J., Farrell, D.M. and Hahn, J.A.M.A. 1953, 151: 535.
24. Howard, Lee, Erickson, Cyrus C. and Stoddard, Leland D.— *Cancer* 1951, 4: 1210.
25. Huey, Thomas W., Large, H. Lee and Kimmelstiel, Paul.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1954, 68: 761.
26. Koss, Leopoldo G. and Durfee, Grace R.— *Cancer* 1955, 8: 295.
27. Kottmeier, H. L.— Citado por Fennell y Castleman (11).
28. Latour, A.P.J.—*Surg. Gyn. & Obst.* 1952, 94: 270.
29. Majluf, Tewfik.— *Gyn. & Obst.* 1955, 1: 57.
30. McCollum, William and Pund, Edgard R.— *Cancer* 1951, 4: 261.
31. McManus, A.F.J. and Findley, Lymon.— *Surg. Gyn & Obst.* 1949, 89: 616.
32. Meyer, Robert.— *Surg. Gyn & Obst.* 1941, 73: 129.
33. Nelson, Rodney B. and Hilberg, Albert W.— *J. Nat. Can. Inst.* 1951, 11: 1081.
34. Novak, Edmund R. and Galvin, Gerald A.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1951, 62: 1079.
35. Papanicolaou, George N. and Traut, H. F.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1941, 42: 193.
36. Peightal, Thomas, Brandes, Walter W., Crawford, David B. and Dakin, Evelyn S.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1955, 69: 547.
37. Pund, Edgard R. and Auerbach, Stewart H.— *J.A.M.A.* 1946, 131: 960.
38. Reagan, James W.— *Cancer* 1951, 4: 255.
39. Reagan, James W., Seldemann, Ilse L. and Saracusa, Yolanda.— *Cancer* 1953, 6: 224.
40. Reagan, James W. and Hicks, Dorothy J.— *Cancer* 1953, 6: 1200.
41. Rothman, Albert, Rapoport, Leonard and Davidsohn, Israel.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1951, 62: 160.
42. Rubin, I.C.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1910, 62: 668.
43. Rubin, I.C.— *Am. J. Obst.* 1918, 78: 353.
44. Schauenstein, G.— *Arch. f. Gynäk.* 1908, 85: 576. Citado por Fennell y Castleman (10).
45. Schiller, W.— *Arch. f. Path. Anat.* 1927, 263: 279. Citado por Fennell y Castleman (10).
46. Schiller, W.— *Surg. Gynec. & Obst.* 1933, 56: 210.
47. Schottlaender, J., and Kermauner, F.— *Zur Kenntnis des Uteruskarzinoms*, Berlín 1912, Verlag von S. Karger.
48. Skapier, Joseph.— *Surg. Gyn. & Obst.* 1949, 89: 405.
49. Skapier, Joseph, Day, Emerson and Durfee, Grace R.— *Cancer* 1952, 5: 315.
50. Soihet, Samuel y Campos R. de C., Jorge.— *Gyn. y Obst.* 1955, 1: 29.
51. Speert, Harold.— *Cancer* 1952, 5: 927.
52. Stoddard, L.D.— *Progress in Fundamental Medicine*. Ed. J.F.A. McManus. Lea & Febiger 1952.
53. Telinde, Richard W. and Galvin, Gerald.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1944, 48: 774.
54. Telinde, Richard W.— *Surg. Gynec. & Obst.* 1949, 88: 792.
55. Weiner, Irwin, Burke, Louis and Goldberger, Morris A.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1951, 61: 418.
56. Younge, Paul A., Hertig, Arthur T. and Armstrong, Dorothy.— *Am. J. Obst. & Gynec.* 1949, 58: 867.

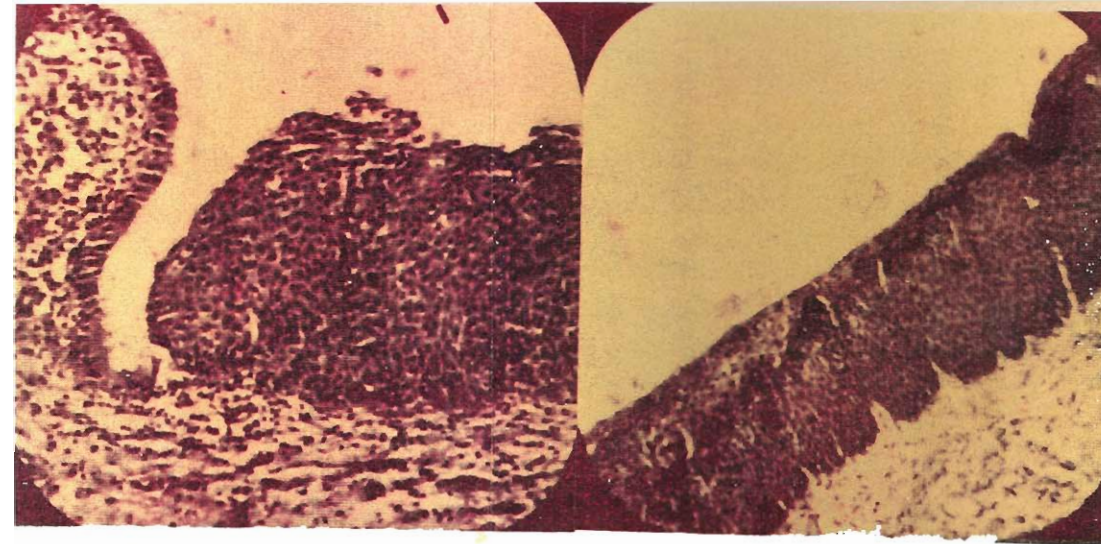




*Fotografías I y II.*—Aspecto histológico del Cáncer in situ del ectocérvix



*Fotografías III y IV.*—Aspecto histológico del Cáncer in situ endocervical con extensión al epitelio glandular. Este epitelio puede comprometerse por extensión desde el canal, a través del cuello de la glándula (Fotografía III) o independientemente, en focos aislados (Fotografía IV).



*Fotografía V y VI.*—El límite que separa el epitelio normal del cáncer in situ puede ser "cortado a pico" (Fotografía V) o progresivo. En el ectocérvix se suele observar una línea oblicua que separa los epitelios normal y neoplásico (Línea de Schilling).