

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

CARCINOIDE DEL CUELLO UTERINO

**OBSERVACIONES ADICIONALES SOBRE UNA NUEVA
ENTIDAD NEOPLASICA ***

JORGE ALBORES-SAAVEDRA,† † OSCAR LARRAZA,‡
SIRIA POUCELL ‡ y HÉCTOR A. RODRÍGUEZ MARTÍNEZ ‡

Se presentan doce carcinoides del cuello uterino. De acuerdo con su estructura microscópica se dividieron en mixtos o bien diferenciados y avendios o anaplásicos. Ambos tipos afectaron a mujeres adultas multíparas. Su cuadro clínico y aspecto macroscópico fueron indistinguibles de los del carcinoma epidermoide invasor. De las doce enfermas, seis fallecieron, cuatro con carcinoide anaplásico y dos con el tipo bien diferenciado de carcinoide. Tres pacientes se encuentran asintomáticas y las tres restantes se perdieron y, por tanto, su evolución se desconoce. Microscópicamente cuatro carcinoides bien diferenciados mostraron células argirófilas y ultraestructuralmente dos contenían gránulos neurosecretorios. Uno de estos carcinoides guardó notable parecido con el carcinoma de los islotes del páncreas y dos más tuvieron áreas que recordaban al carcinoma medular del tiroides. Los carcinoides de tipo anaplásico tuvieron una población celular y una arquitectura muy semejante a la de los carcinomas de células avendios del pulmón. De este grupo,

* Financiado en parte por el Fondo de Fomento Educativo.

† Unidad de Patología. Hospital General de México. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

‡ Académico numerario.

cuatro tumores fueron argirófilos y ultraestructuralmente cuatro mostraron gránulos neurosecretorios de tipo pleomórfico. Se considera que este nuevo grupo de tumores se origina de la célula argirófila normal del cérvix y forman parte del grupo de neoplasias del sistema celular endocrino difuso (APUD).

En 1972 describimos por vez primera las características clínicas, anatómicas, histoquímicas y ultraestructurales del carcinóide primario del cuello uterino.¹ Posteriormente en un estudio de 2 740 tumores malignos del cérvix se descubrieron siete tumores más que, aun cuando microscópicamente eran diferentes del carcinóide clásico, se consideraron como pertenecientes a la misma familia.² Según su estructura histológica estos carcinoides se dividieron en dos tipos: mixto o bien diferenciado y de células avienoides o anaplásico. El análisis comparativo de estas ocho neoplasias llevó a la conclusión de que se encontraban relacionadas con aquellas derivadas del sistema celular endocrino difuso^{3,4} (sistema celular APUD: iniciales de las palabras inglesas *amine precursor uptake decarboxilation*). Las células de este sistema se encuentran concentradas en algunas glándulas endocrinas y dispersas en órganos no endocrinos, y comparten algunas características citoquímicas y ultraestructurales. Una de las características citoquímicas principales comunes a estas células es su capacidad para metabolizar precursores de aminas y por descarboxilación producir polipéptidos hormonales específicos.

Recientemente, Tateishi y col.⁵ publicaron su experiencia en este tipo de neoplasias y llegaron a conclusiones semejantes. Estos autores han propuesto el término de carcinoma de células argirófilas

para designar a este nuevo grupo de tumores uterinos endocrinos.

El presente trabajo está basado en el análisis clínico-patológico de doce carcinoides primarios del cérvix, ocho previamente publicados y cuatro casos nuevos descubiertos en una revisión subsecuente. Tiene como finalidad principal la de ampliar las observaciones originales y dar a conocer otras, adquiridas recientemente.

Material y métodos

La base de este trabajo lo forman doce carcinoides primarios del cérvix estudiados en la Unidad de Patología del Hospital General de México, en el periodo comprendido entre el 1o. de enero de 1966 y el 30 de agosto de 1975. Durante este lapso se estudiaron 3 200 tumores malignos del cuello uterino, la gran mayoría invasores (94 por ciento). Se revisaron los expedientes clínicos de estos doce pacientes y se obtuvo información sobre su estado de salud actual. Se examinaron los cortes histológicos de cada uno de los casos y de los bloques de parafina; se prepararon nuevos cortes que se tiñeron con la técnica de Fontana-Masson para gránulos argentafines y de Grimelius⁶ para gránulos argirófilos. Se emplearon también las tinciones de rojo congo, cristal violeta y PAS. Los cortes teñidos con rojo Congo fueron observados con el microscopio de luz polarizada.

Se examinaron fragmentos de seis neoplasias con el microscopio electrónico (Philips 301), pero en cuatro de ellas el tejido ya había sido fijado en formol. Los fragmentos correspondientes a estas cuatro neoplasias se amortiguaron durante toda una noche con buffer de fosfatos o cacodilatos O.I.M., después se fijaron en tetróxido de osmio durante tres horas para deshidratarlos posteriormente en alcoholes de concentraciones ascendentes e incluirlos en resinas Epoxy. El tejido fresco de dos tumores se fijó inicialmente en gluteraldehído al 3 por ciento fijándose y deshidratándose en la misma forma que las muestras fijadas en formol.

Los cortes finos se tiñeron con acetato de uranilo y citrato de plomo.

Resultados

Las características clinicopatológicas sobresalientes de los doce carcinoides aparecen en el cuadro 1 y el aspecto macroscópico de uno de ellos se ilustra en la figura 1.

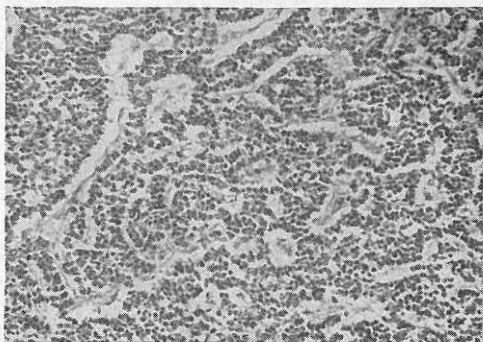
Hallazgos microscópicos

Seis neoplasias se consideraron bien diferenciadas y debido a que su composición celular y su arquitectura fueron variables, aun en áreas diferentes del mismo tumor, se denominaron de tipo mixto. La célula que predominó en ellos era redonda o poligonal y de tamaño pequeño o mediano. El núcleo, hiperromático o vesicular, era redondo, oval o fusiforme y el citoplasma eosinófilo, granular o claro y de límites imprecisos. En general, el núcleo fue poco prominente. Sólo en dos de los seis carcinoides hubo escasas células gigantes así como acentuado pleomorfismo nuclear. El número de divisiones mitóticas fue también variable: en cuatro tumores fueron escasas y en dos numerosas.

Las células neoplásicas crecían en forma de masas sólidas, "listones", "festones", trabéculas, nódulos y nidos pequeños. En dos neoplasias, delgados cordones y festones se anastomosaban entre sí, dejando entre ellos escaso estroma conjuntivo, imagen microscópica similar a la de algunos tumores de los islotes del páncreas (fig. 2 y 3). Las trabéculas se encontraban separadas por delgadas bandas de tejido conjuntivo y ocasionalmente las células de la parte central carecían de co-



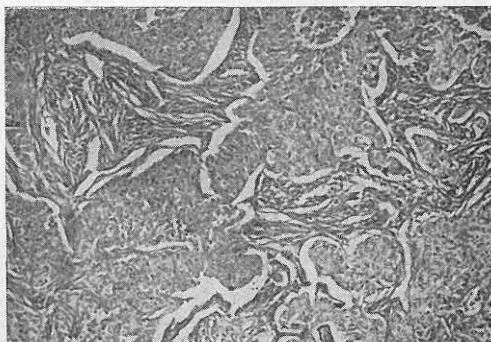
1 Aspecto macroscópico de un carcinoide de células avienoides. No obstante la buena limitación del tumor, hay destrucción casi total del cérvix e invasión del tercio inferior del útero, de ambos parametrios y del tercio superior de la vagina.



2 Células pequeñas agrupadas en cordones y trabéculas que se anastomoson entre sí. Esta imagen es similar a la de algunos carcinomas de los islotes del páncreas. H y E x 250.

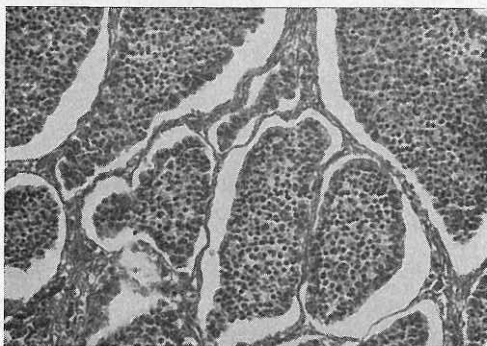
hesión, dando lugar a formación de estructuras pseudoglandulares. Los nódulos se encontraban parcial o totalmente rodeados por gruesas bandas de tejido fibroso denso y a menudo mostraban necrosis central con calcificación incipiente. Cuando menos en algunos nódulos y trabéculas se notaron empalizadas periféricas. Los nidos sólidos del tumor carcinoide clásico se identificaron focalmente en dos casos, mismos que mostraron pequeñas estructuras glandulares que estaban revestidas

por células cúbicas y contenían un material PAS-positivo diastasa-resistente (fig. 4). Aunque los festones y listones estaban distribuidos en forma irregular, predominaban en las porciones periféricas de las neoplasias (fig. 5). En un tumor hubo focos microscópicos de diferenciación epidermoide, mientras que en otro esta diferenciación fue extensa y se observó transición entre las células pequeñas de tipo endocrino y las escamosas. Sin embargo, no se demostraron cambios de carcinoma



3 La arquitectura de este tumor es semejante al de la fig. 2. Sin embargo las células son un poco más grandes y tienen núcleos vesiculares. El estroma está formado por bandas de tejido fibroso. H y E x 250.

4 Nidos celulares del tumor carcinoide clásico. H y E x 300.

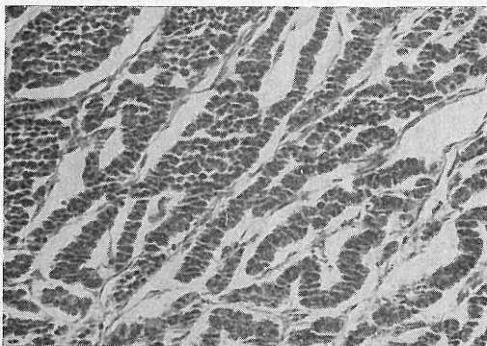


in situ en los epitelios ecto y endocervicales vecinos en estos dos tumores, ni en los cuatro restantes.

En dos de los seis carcinoides de tipo mixto el estroma presentó una sustancia eosinófila amorfa que en algunos sitios aparecía como pequeños globos, mientras que en otros formaba bandas cortas que se anastomosaban entre sí y se insinuaban entre las células neoplásicas. Además se observaron grandes masas de este material que sustituía a los elementos neoplásicos.

Como esta sustancia fue metacromática con el cristal violeta, se tiñó positivamente con el rojo Congo, y exhibió dicroismo, se identificó como amiloide. Se demostró invasión linfática en cuatro de los seis carcinoides, mismos que mostraron extensas zonas de necrosis. La tinción de Grimelius mostró, en dos casos, numerosas células cargadas de gránulos argirófilos finos que oscurecían casi totalmente el citoplasma (fig. 6). En otros dos, hubo grupos aislados de células argirófilas.

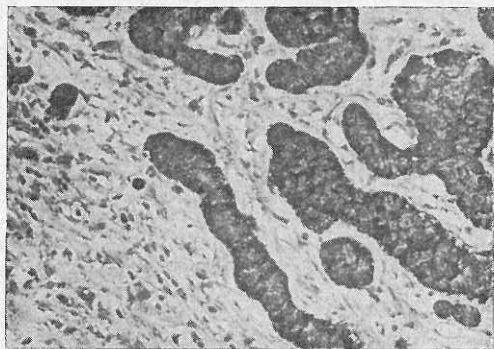
5 Formación de "listones" y "frestones" en un carcinoide bien diferenciado. H y E x 300.



Cuadro 1 Características clínico-patológicas principales de doce carcinoides del cérvix

Caso	Edad en años	Datos clínicos	Tratamiento	Hallazgos macroscópicos	Recurrencias y metástasis	Evolución	Tipo histol.
1	47	Sangrado vaginal post coito, dispareunia y flujo fétido de 5 años de evolución. Estadio clínico III	Histerectomía radical. Radioterapia postoperatoria (3 000 rads)	Tumor fungante en labio anterior con invasión a parametrio, miometrio y endometrio	Metástasis microscópica en ovario derecho y en ganglios ilíacos izquierdos	Falleció. No se hizo autopsia	Mixto
2	38	Sangrado vaginal y dolor abdominal irradiado a región lumbar de 45 días de evolución. Estadio clínico I	Histerectomía radical	Masa exofítica en labio anterior	Metástasis ganglionares regionales	Falleció por piocolecístico. La autopsia no mostró tumor residual	Avenoidé
3	34	Sangrado vaginal y dolor lumbosacro de un año de evolución. Estadio clínico IIa	Histerectomía simple. Radioterapia (3 000 rads). Exenteración. Disc. ing. bilat. Radioterapia supracavicular (3 000 rads)	Masa cervical fungante de color amarillo con invasión de pared vaginal posterior	Pared vaginal anterior y tabique recto-vaginal. Metástasis inguinales bil. y en ganglios supraclaviculares	Falleció con metástasis ganglionares	Mixto
4	72	Metrorragias y sangrado vaginal de 2 meses de evolución. Estadio clínico IIb	Histerectomía radical	Lesión ulcerada en cérvix con infiltración de fondos de saco y parametrio derecho	Recurrencia en ambos parametrios	Falleció con probable actividad tumoral. No se hizo autopsia	Avenoidé
5	50	Sangrado vaginal intermitente y metrorragias de tres meses de evolución. Estadio clínico I	Histerectomía radical	Masa exofítica en cuello uterino	Fístula véscicovaginal postquirúrgica que curó espontáneamente	Viva y sin actividad tumoral	Avenoidé
6	72	Sangrado vaginal de 10 meses de evolución. Obesa, hipertensa y cardiópata. Estadio clínico IIb	Histerectomía total con resección de parametrio	Masa fungante del cuello con invasión de parametrio, miometrio y endometrio	No	Viva y asintomática	Mixto
7	47	Sangrado vaginal intermitente. Estadio clínico I	Histerectomía total. Radioterapia (6 400 rads)	Masa úlceroinfiltrante de 2,5 cm. en labio derecho	Recurrencia en parametrios	Falleció con actividad tumoral. No se hizo autopsia	Avenoidé

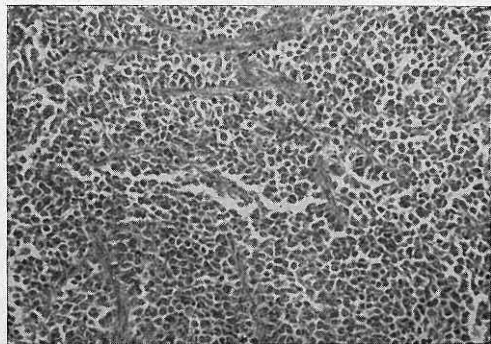
8	66	Sangrado vaginal, leucorrea y dolor hipogástrico de 10 meses de evolución. Estadio clínico IIb	Histerectomía radical	Masa úlcero-vegetante que destruye cérvix e infiltra tercio interno de parametrios	No	Asintomática, sin datos de actividad tumoral	Mixto
9	64	Sangrado vaginal de 3 meses de evolución. Estadio clínico IV	Ninguno	Masa necrótica que destruye cérvix e invasión de vagina y recto	Ganglios linfáticos pélvicos	Murió en insuficiencia renal. Se hizo autopsia	Avenoi
10	39	Flujo vaginal. Estadio clínico I	Panhisterectomía	Masa cervical úlcero-vegetante	Trompa de Falopio y ovarios	Se desconoce	Mixto
11	52	Sangrado vaginal. Estadio clínico III	Histerectomía radical	Masa cervical vegetante con invasión de parametrios	Trompa de Falopio derecha	Se desconoce	Avenoi
12	33	Sangrado vaginal y dolor pélvico de un mes de evolución. Estadio clínico IIa	Panhisterectomía	Masa cervical con invasión de vagina	No	Se desconoce	Mixto



6 Cordones de células neoplásicas cargadas de gránulos argirófilos; tinción de Grimelius x 350.

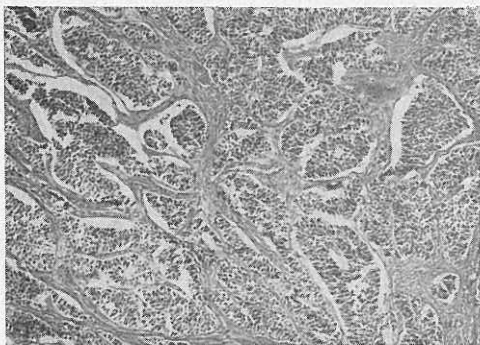
Los seis carcinoides restantes tuvieron una población celular y un patrón histológico muy semejante al del carcinoma de células avienoides del pulmón. Así, dos de ellos estuvieron formados predominantemente por células redondas, pequeñas, semejantes a linfocitos (fig. 7), mientras que los cuatro restantes por células ovoides o fusiformes. Los núcleos eran redondos, ovales, fusiformes o francamente alargados, a menudo tan hiper-cromáticos que el detalle estructural en

ellos era mínimo o nulo. Sólo en los núcleos pálidos se logró identificar un nucleolo poco prominente y una cromatina dispuesta en grumos. En general los límites celulares fueron imprecisos y el citoplasma escaso. Tales células formaban masas sólidas, nidos, trabéculas y cordones; estas dos últimas estructuras, separadas por bandas de tejido fibroso denso (fig. 8). En la parte más periférica de muchas trabéculas, los elementos neoplásicos formaban verdaderas empalizadas.



7 Las células redondas de este carcinoide anaplásico son un poco más grandes que las del tumor mostrado en la fig. 10. H y E x 300.

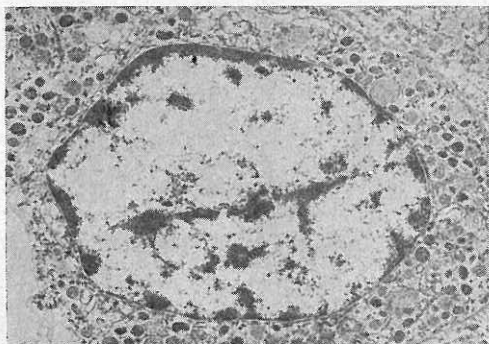
8 Células avenoides dispuestas en cordones y trabéculas, ambas estructuras separadas por bandas de tejido fibroso denso. H y E x 300.



Los listones y festones fueron constantes, aunque en tres casos este patrón fue focal y poco prominente. La orientación radial de las células hacia los vasos sanguíneos dio lugar aseudorrosetas, las cuales fueron muy abundantes en tres tumores. En cambio las rosetas verdaderas fueron muy escasas y se identificaron sólo en dos neoplasias. Las figuras mitóticas en general fueron numerosas. No se identificó carcinoma *in situ* en ninguno de los casos, no obstante que en todos ellos se examinaron

múltiples cortes de tumor, así como porciones de los epitelios ecto y endocervical vecinos. En cambio, uno de los tumores presentó un foco microscópico de diferenciación epidermoide. La tinción de Fontana-Masson para gránulos argentafines fue negativa, mientras que la de Grime-lius mostró, en cuatro de los seis tumores, gránulos argirófilos en células aisladas o pequeños grupos celulares, en especial los situados en la vecindad o alrededor de vasos sanguíneos.

9 Célula de un carcinoide bien diferenciado llena de gránulos neurosecretorios, predominantemente redondos y ovales. Acetato de uranilo y citrato de plomo x 20 500.



La célula de los dos carcinoides bien diferenciados se caracterizó por presentar numerosos gránulos neurosecretorios, los cuales se encontraban distribuidos uniformemente en todo el citoplasma. Sin embargo, algunas células tenían pocos gránulos distribuidos en forma irregular. La mayoría de ellos eran redondos u ovales y su tamaño varió de 130 a 485 m μ con un tamaño promedio de 225. Estaban constituidos por un material de electrodensidad variable, una membrana limitante y un espacio claro entre ambos (fig. 9). En algunos gránulos la matriz granular central tenía un aspecto reticulado que se interpretó como el resultado de autólisis o de fijación inadecuada. En otros, el material electrodensó llenaba todo el gránulo y no había espacio claro entre la membrana y el material granular. El citoplasma contenía además microfibrillas, ribosomas libres, mitocondrias y vesículas correspondientes al retículo endoplásmico liso. En general el retículo endoplásmico rugoso estaba poco desarrollado. Había escasos desmosomas simples, pero no se identificaron desmosomas complejos ni tonofilamentos que se insertaran en ellos.

En los carcinoides de tipo avenoide se observó gran pleomorfismo celular. El núcleo ocupaba la mayor parte de la célula y la cromatina estaba dispuesta en grupos irregulares. En forma ocasional se identificó un nucleolo prominente así como los llamados "cuerpos nucleares". El citoplasma era escaso, pero con numerosas microfibrillas. Fue notable el escaso desarrollo del retículo endoplásmico rugoso. Aproximadamente en una de cada 10 células se identificaron gránulos neurose-

cretorios pleomórficos constituidos por un material homogéneo muy electrodensó, rodeado por membranas; tales gránulos eran redondos, ovales, alargados, en forma de media luna, de zanahoria o de cigarro. Sus diámetros fluctuaron entre 200 y 500 m μ . Algunas células mostraron prolongaciones digitiformes del citoplasma a manera de microvellosidades. Se observaron escasos desmosomas simples, sin tonofilamentos confluentes.

Discusión

El análisis clinicopatológico de las enfermas con los dos tipos de carcinóide revela tanto semejanzas como diferencias. El cuadro clínico en ambos grupos fue indistinguible del observado en el carcinoma epidermoide invasor ordinario. La edad promedio de las pacientes con carcinóide bien diferenciado fue de 48 años mientras que la edad promedio de las enfermas con carcinóide anaplásico o avenoide fue de 53 años. Ninguna paciente desarrolló síndrome de carcinóide⁷ y las determinaciones de ácido 5-hidroxiindol-acético en la orina de dos enfermas resultaron normales. Tampoco se demostró el síndrome de adenomatosis múltiple endocrina, no obstante que se hizo una búsqueda intencionada en tres de ellas. Como se sabe este síndrome se ha encontrado asociado a carcinoides de otras localizaciones.^{8, 9, 10} Ambos tipos de neoplasias fueron localmente invasoras. Su diseminación se hizo por vía linfática a los ganglios linfáticos regionales, lo que se demostró en cuatro enfermas. Sin embargo, una de ellas con un carcinóide bien diferenciado desarrolló metástasis en los ganglios inguinales y supraclaviculares. Macroscópicamente, sólo

un tumor de tipo mixto fue de color amarillo y otro del mismo tipo adquirió este color después de haberlo fijado en formalina, tal como ocurre con los carcinoides de otros sitios. Se conoce la evolución en nueve de las doce enfermas. Seis fallecieron, dos con carcinoides bien diferenciados y cuatro con neoplasias de tipo avenoide. Sin embargo, una de éstas, murió sin tumor residual a consecuencia de una complicación postoperatoria. El resto de las pacientes fallecieron con, y probablemente, a consecuencia del tumor. Las tres enfermas que se encuentran asintomáticas, dos con carcinoides bien diferenciados y una con carcinoide anaplásico, han sido observadas por un tiempo aún demasiado corto. Creemos, sin embargo, que el tiempo de evolución sugiere que hay una diferencia en el comportamiento clínico de ambos tipos de carcinoide, ya que en dos de tipo mixto el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la muerte fue de cinco y seis años, mientras que el tiempo de evolución en tres neoplasias de tipo avenoide fue de tres meses, siete meses y dos años, no obstante que dos de ellas fueron las más pequeñas y las adecuadamente tratadas. Obviamente se necesita estudiar series más grandes de enfermas y vigilarlas por períodos más largos para confirmar esta observación y conocer mejor la historia natural de estas neoplasias. Sin embargo, en cierta forma resulta lógico tal comportamiento, pues los tumores mejor diferenciados tuvieron una evolución larga, y los anaplásicos la tuvieron corta.

En vista de que la estructura microscópica de estos tumores es muy variable una pregunta obligada es la siguiente: ¿Son los dos tipos de neoplasias que se descri-

ben en este trabajo entidades biológicas independientes o representan el espectro morfológico de un mismo tumor? Creemos que la segunda posibilidad es la correcta por las siguientes razones: 1) ambos tipos de tumores comparten características arquitectónicas, tales como las trabéculas, los llamados listones y festones, 2) en ambos se demostraron gránulos argirófilos y neurosecretores en el citoplasma de algunas o de muchas células neoplásicas, 3) la variación estructural es una característica de otros tumores derivados del sistema celular APUD. Por ejemplo, en la actualidad se acepta que el adenoma bronquial de tipo carcinoide y el carcinoma de células avenoides del pulmón representan respectivamente las formas bien diferenciada y anaplásica del mismo tumor.^{11, 12} Inclusive se ha descrito el carcinoide atípico,¹³ que tiene un cuadro microscópico intermedio entre ambos. Son bien conocidas las variaciones morfológicas en los tumores de los islotes del páncreas.¹⁴ El espectro morfológico del carcinoma medular del tiroides es muy amplio y puede simular carcinoma de los islotes del páncreas, carcinoide, paraganglioma, y otros.^{15, 16} Lo mismo acontece con el carcinoide del timo que durante mucho tiempo se confundió con timoma, carcinoma de paratiroides, carcinoide bronquial y aun con carcinoma de los islotes del páncreas.¹⁶ Finalmente las formas diferenciada y anaplásica del tumor carcinoide han empezado a reconocerse en otros órganos como laringe,^{17, 18} esófago,^{19, 20} páncreas^{21, 22} y timo²³ y su cuadro histológico es similar al de estos carcinoides del cérvix.

Se piensa que estos carcinoides se derivan de la célula argirófila descrita por Fox

y col.²⁴ en el epitelio endocervical y por Tateishi y col.⁵ en el espesor del epitelio plano estratificado del ectocérvix. Se considera además que esta célula forma parte del sistema celular endocrino difuso (sistema celular APUD) que está integrado por las células argirófilas y argentafines que se encuentran distribuidas en forma difusa en el tubo digestivo y sus anexos; las células corticotrofas y melanotrofas de la hipófisis; las células de los islotes del páncreas, y por otras originadas en la cresta neural, como las parafoliculares, las adrenomedulares y las células principales de los quimiorreceptores.²⁵ Ahora se sabe que cada una de estas células es capaz de concentrar y metabolizar precursores de aminas y producir un polipéptido hormonal específico.

Recientemente se ha sugerido que el rasgo distintivo histológico de las neoplasias derivadas de este sistema es el amiloide que está formado por polipéptidos precursores de hormonas, que presumiblemente secretan las células neoplásicas y más tarde son depositados en el estroma.^{26, 27} A este respecto conviene recordar que dos de los seis carcinoides bien diferenciados presentaron depósitos de amiloide y focalmente su parecido con el carcinoma medular del tiroides fue notable. Aun cuando ninguno de los tumores que se describe en este trabajo fue funcional, hay dos publicaciones de otros autores (uno como carcinóide bronquial y otro como carcinoma epidermoide) que interpretamos como carcinoides del cérvix y que probablemente secretaron insulina.^{28, 29} En relación con esto es interesante que uno de los carcinoides bien diferenciados tuvo una estructura microscópica muy parecida a la de un carcinoma de los

islotes del páncreas. Obviamente se necesitan hacer análisis bioquímicos en tejido neoplásico fresco y otros de inmunolocalización para identificar la sustancia secretada por estas neoplasias y el sitio donde se sintetiza. Tales estudios podrían además arrojar luz sobre la célula madre, de cuya función no sabemos nada. Si esta célula secreta una sustancia del tipo de la serotonina o catecolaminas, el cérvix, además de su función mecánica clásica, podría tener otra neuroendocrina aún desconocida.

Es probable que hasta ahora los dos tipos de carcinóide que se describen en este trabajo hayan sido incluidos en el grupo de carcinomas indiferenciados de células pequeñas o en el de carcinomas epidermoides. Aunque tres de los carcinoides mostraron focos microscópicos de diferenciación epidermoide, se piensa que esto no es suficiente para clasificarlos como carcinomas epidermoides. En efecto, la gran mayoría de las células que constituyen estos tumores endocrinos del cérvix no guardan ningún parecido con las células del carcinoma epidermoide, tanto a nivel de microscopía óptica como de microscopía electrónica. Hasta las células más indiferencias de los carcinomas epidermoides muestran desmosomas complejos y tonofilamentos que se insertan en ellos,³⁰ estructuras que no se observaron en ninguno de los casos que se estudiaron ultraestructuralmente. Por otro lado, el carcinoma epidermoide no contiene células argirófilas ni gránulos neurosecretorios como los identificados en estos tumores. En cambio, los carcinoides gastrointestinales en raras ocasiones pueden mostrar diferenciación epidermoide focal.¹ El carcinoma de células avenoides del pulmón o

carcinoide anaplásico con cierta frecuencia presenta focos microscópicos de diferenciación epidermoide.³¹ En algunos carcinoides intestinales se han descrito glándulas, moco extracelular y células en anillo de sello, lo cual no los hace adenocarcinoma.^{32, 33} Finalmente en ningún tumor se demostró carcinoma *in situ* en los epitelios ecto y endocervical vecinos, lo que también está en contra de la naturaleza epidermoide de estas neoplasias.

Se considera que los tumores que se describen en este trabajo deben ser separados de los carcinomas epidermoides y adenocarcinomas del cérvix, no sólo por razones académicas, sino también porque tiene importancia práctica. En efecto, en la actualidad, la radioterapia constituye el tratamiento de elección del carcinoma cérvico uterino invasor en la mayoría de los centros hospitalarios, y tal tratamiento es ineficaz en los carcinoides.

REFERENCIAS

- Albores-Saavedra, J.; Poucell, S. y Rodríguez-Martínez, H. A.: *Primary carcinoid of the uterine cervix*. Patología. 10:185, 1972.
- Albores-Saavedra, J.; Larraza, O.; Poucell, S. y Rodríguez-Martínez, H. A.: *Carcinoide primario del cuello uterino*. Patología. 13:67, 1975.
- Carvalho, H. F.; Welsh, V. y Pearce, A. G. E.: *Cytochemical and ultrastructural observations on the argentaffin and argyrophil cells of the gastrointestinal tract in mammals, and their place in the APUD series of polypeptide-secreting cells*. Histochemie. 14:35, 1968.
- Pearce, A. G. E.: *The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept*. J. Histochem. Cytochem. 17:303, 1969.
- Tateishi, R.; Wada, A.; Haya Kawa, K.; Hongo, J.; Ishii, S. y Tera Kawa, N.: *Argyrophil cell carcinomas (Apudomas) of the uterine cervix*. Virchow Arch. Path. Anat. and Histol. 366:257, 1975.
- Grimelius, L.: *A silver nitrate stain for alpha cells in human pancreatic islets*. Acta Soc. Med. Upsal. 73:243, 1968.
- Tilson, M. D.: *Carcinoid syndrome*. Surg. Clinics of North Am. 64:409, 1974.
- Williams, E. D. y Celestin, L. R.: *The association of bronchial carcinoid and pluriglandular adenomatosis*. Thorax. 17:120, 1962.
- Rosai, J.; Higa, E. y Davie, J.: *Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple adenomatosis. A previously unrecognized association*. Cancer. 23:1075, 1972.
- Manes, J. L. y Taylor, H. B.: *Thymic carcinoid in familial multiple endocrine adenomatosis*. Arch. Path. 95:252, 1973.
- Bensch, K. G.; Conin, G.; Pariente, R. y Spencer, I. I.: *Oat cell carcinoma of the lung; its origin and relationship to bronchial carcinoid*. Cancer. 22:1163, 1968.
- Hattori, S.; Matsuda, M.; Tateishi, R.; Nishihara, H. y Horai, T.: *Oat-cell carcinoma of the lung; clinical and morphological studies in relation to its histogenesis*. Cancer. 30:1014, 1972.
- Arrigoni, M. G.; Woolner, L. B. y Beruatz, P. E.: *Atypical carcinoid tumors of the lung*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 64:413, 1972.
- Greider, M. H.; Rosai, J. y Guigan, J. E.: *The human pancreatic-islet cells and their tumors*. Cancer. 33:1423, 1974.
- Hazard, J. B.; Hawk, W. A. y Crile, G., Jr.: *Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinico-pathologic entity*. J. Clin. Endocrinol. 19:152, 1959.
- Rosai, J. y Higa, E.: *Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin, related to carcinoid tumor*. Cancer. 29:1061, 1972.
- Goldman, N. C.; Hood, I. y Singleton, G. T.: *Carcinoid of the larynx*. Arch. Otolaryngol. 90:90, 1969.
- Bensch, B. M.; Tawfik, B. y Breitenbach, E. E.: *Primary oat cell carcinoma of the larynx; an ultrastructural study*. Cancer. 36:145, 1975.
- McKeown, F.: *Oat-cell carcinoma of the esophagus*. J. Pathol. Bacteriol. 64:889, 1952.
- Brener, S.; Heinlich, H. y Widuran, M.: *Carcinoid of esophagus*. Nueva York. J. Med. 69:1337, 1969.
- Corrin, B.; Gilby, E. D.; Jones, N. F. y Patrick, J.: *Oat-cell carcinoma of the pancreas with ectopic ACTH secretion*. Cancer. 31:1523, 1973.
- Modlinger, R. S.; Nicolis, G. L.; Pertsemidis, D. y Gabrilove, L.: *Cushing syndrome and avascular necrosis of bone associated with carcinoid-islet cell tumor of the pancreas*. Cancer. 30:782, 1972.
- Rosai, J.; Levine, G.; Weber, W. R. e Higa, E.: *Carcinoid tumors and oat cell carcinomas of the thymus*. Pathol. Ann. En prensa.
- Fox, H.; Kazzaz, B. y Langley, F. G.: *Argyrophil and argentaffin cells in the female ge-*

- nital tract and in ovarian mucinous cysts. J. Path. Bact. 88:479, 1964.
25. Pearse, A. G. E.: *The APUD cell concept and its implications in pathology*. Pathol. Ann. 9:27, 1974.
 26. Pearse, A. G. E.; Ewen, S. W. B. y Polak, J. M.: *The genesis of apud amyloidin endocrine polypeptide tumors: histochemical distinction from immunoamyloid*. Virchow Arch. (Zellpathol). 10:93, 1972.
 27. Warner, T. F.: *Amyloid in endocrine tumors*. N. Engl. J. Med. 288:1024, 1973.
 28. Kiang, D. G.; Bauer, G. E. y Kennedy, B. J.: *Immunoassayable insulin in carcinoma of the cervix associated with hypoglycemia*. Cancer. 31:801, 1975.
 29. Shames, J. M.; Dhurandhar, N. R. y Blackard, W. G.: *Insuline secreting bronchial carcinoid tumor with widespread metastases*. Am. J. Med. 44:632, 1968.
 30. Rosai, J. y Rodríguez, H. A.: *Application of electron mycroscopy to the differential diagnosis of tumors*. Am. J. Clin. Path. 50:555, 1968.
 31. Kreyberg, L.; Liebow, A. A. y Uehlinger, E. A.: *Tipos histológicos de tumores pulmonares*. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1967.
 32. Hernández, F. J. y Reid, J. D.: *Mixed carcinoid and mucus secreting intestinal tumors*. Arch. Path. 88:489, 1969.
 33. Klein, H. Z.: *Mucinous carcinoid of the vermiform appendix*. Cancer. 33:770, 1974.