

## Avances en el conocimiento de la progresión de las neoplasias intraepiteliales cervicales de grado bajo

Dr. J M Avilán Rovira

Individuo de Número

Las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) son proliferaciones atípicas del epitelio escamoso inmaduro que no penetran la membrana basal del epitelio (1). Es decir, la neoplasia está circunscrita al epitelio. El concepto de displasia cervical como un continuo de enfermedad, fue elaborado en los años 50 y hubo consenso sobre el término, en el Primer Congreso de Citología Exfoliada, en 1962.

Reconociendo la dificultad para reproducir la distinción entre displasia severa y cáncer *in situ*, Richart desarrolló el sistema de clasificación de las NIC, usado actualmente para la descripción de los especímenes citológicos y lo consideró “como un continuo de cambio neoplásico con riesgo de invasión progresivo” (1).

Los estudios existentes de la historia natural de las NIC son limitados por varios factores: 1º) la confirmación y clasificación definitiva de las NIC requiere de biopsia, pero esta puede alterar su historia natural, tal vez por inducción de una inflamación reactiva local. Algunos estudios, para evitar esta posibilidad, realizan el diagnóstico por examen de las células, pero incluso en combinación con la colposcopia, este enfoque puede producir tanto más como menos diagnósticos, con la consecuente sobreestimación o subestimación del potencial de progresión; 2º) la duración del seguimiento, pues la progresión hacia cáncer invasivo requiere años, en especial para las lesiones tempranas y debido a que numerosas pacientes con pérdidas de control, vuelven este factor incierto; 3º) un factor que puede confundir la interpretación de la historia natural es la heterogeneidad de algunas NIC; la colposcopia con biopsia directa puede no cubrir lesiones significantes y errores de muestreo pueden llevar a clasificar equivocadamente a algunas pacientes, con un impacto substancial para la progresión o regresión

de la enfermedad; 4º) otro factor de confusión es la diferente interpretación de las lesiones por parte de los patólogos; 5º) la edad puede modificar el riesgo de progresión dentro de cada grado de NIC. La variabilidad inmunitaria por factores locales o individuales, tales como infección por VIH o injertos renales pueden incrementar la progresión. Es por ello que en la aplicación de las muy conocidas recomendaciones de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (2001) para el manejo de las NIC, se deben tomar muy en cuenta las características individuales de las pacientes.

La historia natural de las NIC-II es la menos clara porque se reconoce que su diagnóstico es el menos confiable, en comparación con el de los otros grados. Algunos autores han llegado a expresar que su naturaleza progresiva o regresiva puede depender del patólogo que hizo el diagnóstico (2). Es por ello que las pacientes con estas lesiones pueden llegar a someterse a tratamientos innecesarios o por el contrario, postergarlo con el peligro que esto representa para sus vidas. Como es sabido, las NIC-I o NIC-II, pueden progresar a NIC-III o a cáncer del cuello uterino, así como también regresar espontáneamente.

Es por estas interrogantes que nos interesamos en indagar en la literatura referente a este tema y encontramos algunos trabajos, publicados recientemente, entre ellos, el titulado “Asociación del gen de la telomerasa de RNA humana con la progresión de las neoplasias intraepiteliales cervicales grado I y grado II”, publicado en el primer semestre del año próximo pasado (3).

La expresión de este gen, mejor conocido por sus siglas *hTERC* ha mostrado una fuerte correlación con la actividad de la telomerasa y la actividad de su proteína fue revelada en tres líneas celulares: 65,5 %

en cáncer cervical, 28,0 % en NIC y 4,8 % en cuello normal, según estudios previos de Xi L y col., en 2005 (4). Asimismo, Olaharki y col., en 2006 (5) observaron que la gravedad de las lesiones cervicales era proporcional al número de células con patrones anormales del gen.

La telomerasa es una ribonucleoproteína, una enzima que agrega ADN en forma repetida al fin 3' de las hebras de ADN con los telómeros, los cuales se encuentran en la región 3q26 de los cromosomas eucarióticos. La telomerasa es una transcriptasa reversa que cuenta con su propia molécula de ARN, la cual se usa como modelo cuando alarga telómeros, pues estos se acortan después de la replicación de cada ciclo. Las mutaciones del gen se han asociado al cáncer, enfermedad cardíaca, diabetes, calidad de vida y otras enfermedades

En el último estudio publicado en 2012 (3), se investigó si la amplificación del *hTERC* podría predecir la progresión de pacientes con NIC-I o NIC-II a NIC-III o cáncer cervical, permitiendo distinguir los que necesitan cirugía inmediata de los que deben continuar un seguimiento por un período más largo.

Un total de 54 pacientes, entre 23 y 66 años (media 38,9±11,3) fueron incluidas en el estudio. Ninguna había sido tratada quirúrgicamente ni tampoco pudo demostrarse que hubieran sido infectadas por el virus del papiloma humano. El examen histológico fue realizado en todas después de la colposcopia y toma de biopsia. De acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la salud todos los especímenes se clasificaron como NIC-I o NIC-II. Se encontró que hubo 33 pacientes con NIC-I y 21 con NIC-2. El análisis del gen *hTERC* se realizó en especímenes citológicos en base líquida. Todas las pacientes confirmaron su consentimiento y se sometieron a un seguimiento por 24 meses.

Los especímenes fueron sometidos al análisis de hibridación *in situ* con fluorescencia, método estandarizado conocido por sus siglas FISH, realizado por dos expertos que trabajaron independientemente y a ciegas de los resultados citológicos e histológicos. Los sondeos determinaron o no la presencia del gen *hTERC* y se estableció como indicador la razón entre las células con amplificación del gen y las normales. El umbral se estableció con la media (2,48) y tres veces la desviación estándar (SD, 1,00). Los especímenes fueron considerados positivos para la amplificación del *hTERC* si el número de los núcleos con FISH anormal fue mayor que el umbral preestablecido de 5,48%.

El análisis estadístico fue realizado con el programa

SPSS, versión 16, aplicando la prueba de Chi cuadrado para comparar las frecuencias entre los diversos grupos. El nivel de significancia adoptado fue  $P < 0,05$ .

Del total de 54 casos, 13 progresaron y en todos estos casos estuvo presente el gen, 21 persistieron y en estos solo en 12 casos se observó el gen. En los 20 casos que regresaron, el gen estuvo presente solo en 2 de ellos. La diferencia alcanzó significancia estadística ( $P < 0,001$ ). De acuerdo con las razones entre células con y sin genes, las que resultaron 4:4 y con  $\geq 5$ , o no ocurrieron regresiones o su porcentaje resultó muy bajo.

Los autores concluyen que estos resultados permiten distinguir entre las pacientes que deben ser intervenidas de aquellas que deben seguir en control.

Como ocurre con todas las investigaciones, se responden unas preguntas, pero surgen otras que requieren continuar investigando.

Los autores reconocen las siguientes limitaciones: pequeño número de pacientes, por lo que no se pudieron estratificar por edad. Debido a diferencias de contextura física, estilo de vida, hábitos alimentarios y el ambiente circundante, las características genéticas del cáncer cervical en la población china, pueden ser diferentes a las de la población occidental.

## REFERENCIAS

1. St. Clair CM, Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: History and detection. *Glob libr women's med* (ISSN:1756-2228/2009;DOI:10.3843/GLOWM:1027, Consultado: 16-11-12).
2. Carreon JD, Sherman ME, Guillen D, Solomon D, Herrero R, Jernimo J, et al. CIN 2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN 3: Results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26(4):441-446.
3. Lan Y-L, Yu L, Jia Ch-W, Wu Y-M, Wang S-Y. Gain of human telomerase RNA gene is associated with progression of cervical intraepithelial neoplasia grade I or II. *Chinese Medical Journal* 2012;125(9):1599-1602.
4. Xi L, Zhu T, Wu P, Xu Q, Huang L, Li KZ, et al. Expression of human telomerase reverse transcriptase in cervix cancer and its significance. *Zhonghua Fu Chang Ke Za Zhi*. 2005;40(6):407-410.
5. Olaharski AJ, Sotelo R, Solorza-Luna G, Gonshebb ME, Guzman P, Mohar A, et al. Tetraploidy and chromosomal instability are early events during cervical carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2006;27:337-343.