



El impacto clínico de la utilización de los biomarcadores p16INK4a y Ki 67 en las lesiones histológicas de cérvix

Autores

Zaira Navalón Bonal

Isabel María de Lara Simón

Blanca Samia Bayoumy

Carlos Andrés López de la Manzanara Cano

Resumen

Justificación

El cáncer de cérvix es la segunda causa de cáncer ginecológico a nivel mundial, con una estimación de 2399 nuevos casos en España en el año 2015.

Hoy día se conoce bien la historia natural del cáncer de cérvix y como la infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV) constituye una causa necesaria para el desarrollo de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) y del cáncer de cérvix. Sin embargo, la mayoría de infecciones por HPV de alto riesgo oncológico, regresan de forma espontánea.

Los programas de cribado de cáncer de cérvix tratan de identificar a aquellas pacientes con lesiones precancerosas de alto grado, y que por tanto presentan un riesgo incrementado de desarrollar un carcinoma invasivo.

En este sentido, a las pacientes diagnosticadas de CIN 1 se les recomienda un seguimiento estricto, sin tratamiento, mientras que en los casos de CIN 2-3 se aconseja tratamiento quirúrgico.

De ello se deduce la importancia de un correcto diagnóstico histológico. Sin embargo, existe una variabilidad inter e intraobservador significativa debido a la dificultad que implica diferenciar la metaplasia de CIN 1 y CIN1 de CIN2, con el consiguiente sobre o infratratamiento.

Por tanto, la utilización de biomarcadores que nos permitan mejorar la precisión diagnóstica, así como predecir la persistencia de la infección por HPV y la progresión hacia CIN 2-3, tiene un importante valor clínico para establecer el seguimiento y la actitud terapéutica.



Los biomarcadores más prometedores hasta el momento son p16INK4a (p16) (un inhibidor de kinasa ciclin-dependiente que regular la transición de la G1 a la fase S del ciclo celular) y Ki67 (indicador de la proliferación celular).

El valor de dichos marcadores en la mejoría de la precisión diagnóstica es bien conocido. Por el contrario, se desconoce su papel como factor pronóstico, existiendo evidencia científica dispar.

Objetivos

- a) Evaluar el valor clínico de p16 y ki67 en la precisión diagnóstica de las lesiones cervicales.
- b) Conocer el impacto de p16 y ki67 como factor pronóstico en cuanto a persistencia o progresión de las lesiones CIN1.
- c) Estudiar el valor pronóstico de p16 y ki67 como marcador de recaída postconización en las pacientes CIN2-3.

Métodos

Sujetos de estudio:

Todas las pacientes remitidas a consulta de patología cervical del Hospital General de Ciudad Real, durante el año 2015 por hallazgos citológicos anormales que tras realizar biopsia dirigida mediante colposcopia son diagnosticadas de CIN1, CIN2 o CIN3.

Criterios de inclusión

- Pacientes entre 18 y 65 años.
- Seguimiento mínimo de 12 meses tras diagnóstico inicial o tras realización de conización, a los 4, 6, 12 o 24 meses, mediante citología, cotest (citología + determinación de HPV) y/o colposcopia, según establezca el protocolo de la AEPCC de 2014.

Criterios de exclusión

- Antecedente de lesión cervical en los 5 años previos.
- Tratamiento cervical previo (tratamiento escisional o vaporización láser).



- Diagnósticos de neoplasia maligna.
- Padecer alguna enfermedad inmunosupresora.
- Encontrarse en tratamiento con medicación inmunosupresora o inmunoestimulante.

Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo.

VARIABLES DE ESTUDIO

- Edad.
- Estatus menopáusico.
- Paridad.
- Utilización de anticoncepción hormonal.
- Hábito tabáquico.
- Vacunación frente a HPV.
- Citología que motivó la derivación a consulta de patología cervical.
- Determinación de HPV.
- Hallazgos colposcópicos.
- Resultado de biopsia dirigida mediante colposcopia al diagnóstico con determinación en la pieza de biopsia de p16 y ki67.
- Resultados de cotest, colposcopia y/o biopsia de seguimiento en las pacientes diagnosticadas de CIN1.
- Estudio anatomopatológico de las piezas de tratamiento escisional, con determinación de p16 y ki67.
- Resultados de cotest, colposcopia y/o biopsia en las pacientes que han recibido tratamiento escisional.

Definiciones

Definición de persistencia, progresión, recidiva y negativización

En los casos de CIN1:

- Persistencia: tras 24 meses de seguimiento continúan apareciendo alteraciones citológicas y/o histológicas en todos los controles realizados.
- Progresión: aparición de CIN2-3 en algún momento del seguimiento.



- Negativización: aquellas que tuvieron controles negativos en el periodo de seguimiento.

En los casos de CIN2-3 tratados mediante tratamiento escisional:

- Persistencia: hallazgo de lesión CIN2-3 dentro de los 6 primeros meses postconización.
- Recidiva: aquellas pacientes, que antes de presentar un nuevo episodio de CIN2-3, tuvieron, al menos, un control negativo.
- Negativización: aquellas que tuvieron controles negativos en el periodo de seguimiento.

Terminología histopatológica

Sistema Bethesda 2014 para la categorización citológica, que clasifica las anomalías de las células escamosas en:

- Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US).
- Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H).
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC 1 / displasia leve.
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): NIC 2-3 / CIS / displasia moderada y severa.
- Carcinoma de células escamosas.

Terminología LAST para las lesiones escamosas intraepiteliales histológicas:

- Bajo grado (CIN1): Proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento de tamaño nuclear, membrana nuclear irregular y aumento de la relación núcleo/citoplásmica). Hay poca maduración del citoplasma en el tercio inferior del epitelio, pero la maduración comienza en el tercio medio y es relativamente normal en el tercio superior. Las figuras mitóticas están presentes sólo en la parte inferior del epitelio. Puede observarse coilocitosis, caracterizada por multinucleación, agrandamiento nuclear y pleomorfismo acompañado por halos perinucleares, sin las características de una lesión de alto grado.
- Alto grado (CIN2-3): Proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento de tamaño nuclear, membrana nuclear irregular y aumento de la relación núcleo/citoplásmica, acompañada de figuras de mitosis). Hay poca o nula diferenciación citoplasmática en los tercios medio y superficial del epitelio. Las figuras mitóticas no se limitan al tercio inferior del epitelio y se pueden encontrar en la parte media y/o superficial.



- Ki67 positivo: Se considera positivo cuando más del 5% de las células basales presentaron tinción nuclear.
- p16 positivo: se define como la tinción continua y difusa de las células basales y parabasales del epitelio escamoso con o sin tinción de la capa intermedia y/o superficial.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se empleará el programa SPSS versión 17.

Para el análisis de la asociación entre la expresión de p16/ki67 con el diagnóstico histológico, la negativización, persistencia, progresión o recidiva de la lesión, se empleará el test de chi-cuadrado.

Se considerará significativo un p valor menor a 0.05.

Resultados preliminares/esperados

Resultados esperados:

Tras la realización del presentes estudio, se pretende conocer el valor de dichos marcadores en la precisión diagnóstica en nuestro medio, pero el objetivo principal del estudio es esclarecer su utilidad como valor pronóstico.

Los resultados en la literatura son controvertidos con respecto a este último punto, pero esperamos obtener diferencias significativas, en especial en las pacientes diagnosticadas de CIN-1, lo cual nos permitiría plantear nuevas estrategias de seguimiento y tratamiento.