



Metilación en epitelio cervical como marcador de riesgo de progresión a HSIL en mujeres citología normal y VPH positivo.

Autores

Úrsula Acosta Sánchez

Lourdes Salazar

María Carmè Dinarés Fernández

Javier Hernández Losa

Cristina Centeno Mediavilla

Resumen

Justificación:

- El objetivo principal del cribado del cáncer cervical (CCU) es disminuir la mortalidad en la población en la que se aplica. Esto se alcanza mediante el diagnóstico y tratamiento de las lesiones precancerosas, evitando su progresión a cáncer invasivo. Para ello se requiere de un test que logre identificar el minoritario grupo de mujeres con riesgo incrementado de desarrollar CCU y que necesitarán de un tratamiento y/o seguimiento más exhaustivo. El CCU se considera un cáncer erradicable con una correcta combinación de vacunación y cribado.

El cribado actual se basa en la citología. Esta prueba tiene una baja sensibilidad y reproducibilidad, lo que obliga a la repetición de la prueba para aumentar la sensibilidad. El valor predictivo positivo tampoco es ideal, lo que conlleva la realización de colposcopias innecesarias, y supone un riesgo de sobretratamiento de lesiones con escaso riesgo de progresión. No obstante, la citología ha demostrado disminuir la mortalidad por CCU.

Se está comenzando a implementar el cribado mediante el test de VPH, más sensible y reproducible. Dicho aumento de la sensibilidad se asocia una disminución de la especificidad. Por ello, en este modelo de cribado, los resultados positivos necesitan un triaje adicional que seleccione a las mujeres con riesgo de HSIL. Por consenso se ha aceptado que sea la citología. De este modo ante un VPH positivo, (5-10% de la población), se realiza una citología. Si su resultado es ASCUS o lesión intraepitelial se indica colposcopia.

El manejo de las mujeres VPH de alto riesgo (AR) positivo y citología negativa, que suponen el 70-75 % de los casos constituye un nuevo reto, pues el riesgo de HSIL en este grupo sería demasiado bajo para indicar una colposcopia, pero demasiado alto para devolver a las mujeres al cribado normal. Para este grupo, la detección de la metilación de



determinados genes de las células epiteliales cervicales podría constituir un segundo triaje, siendo utilizado como marcador de un mayor riesgo de progresión a lesión de alto grado, ya que ha sido detectada hasta en un 70-100% de los CCU y 30-80% de las lesiones de alto grado.

La infección por VPH es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de CCU. Dada la alta prevalencia de la infección, así como la importancia de su consecuencia clínica (el CCU con su elevada morbimortalidad), parece justificada la línea de investigación que completaría la estrategia de cribado basado en el test VPH.

- **Objetivo(s):**

Primario: Demostrar que en las pacientes con HSIL en el momento actual, diagnosticado por biopsia, el test de metilación realizado en la citología previa presenta un mayor grado de metilación que la citología de pacientes que no desarrollan HSIL en un periodo de seguimiento de 2 años.

Secundarios: Estudiar el grado de metilación en ambos grupos de pacientes: grupo control y grupo casos; estudiar la relación entre el tipo de VPH y el grado de metilación; y comparar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la metilación génica epitelial y del genotipado VPH 16/18 por separado, así como su combinación para el diagnóstico de HSIL.

- **Métodos:**

Se trata de un estudio retrospectivo de casos y controles. El número de pacientes incluidas será de 142. El grupo control lo constituirán mujeres entre 25 y 65 años con una citología en medio líquido negativa con VPH-AR positivo realizada en nuestro laboratorio y que en el mismo momento y en años posteriores no han evolucionado a lesiones de alto grado (HSIL o CCU) detectadas mediante citología, y biopsia guiada por colposcopia. El grupo casos se obtendrá entre las mujeres de 25 a 65 años diagnosticadas en nuestra Unidad de lesiones de alto grado (HSIL o CCU) mediante biopsia (en colposcopia o pieza de conización) y que presenta citología negativa o ASCUS y HPV positivo de alto riesgo en un periodo máximo de 2 años previos al diagnóstico. Criterios de exclusión: inmunosupresión congénita o adquirida, incluyendo fármacos inmunosupresores, gestación o lactancia durante el período de seguimiento y/o antecedente de cáncer en cualquier localización.

Las citologías han sido realizadas en medio líquido Thin Prep® y provienen del cribado de pacientes sanas realizadas en área primaria de Barcelona o el servicio de ginecología del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH). Todas las citologías y biopsias han sido



analizadas en el Servicio de Anatomía Patológica del HUVH. La detección y genotipado de HPV ha sido realizada mediante la técnica PCR CLART HPV-2 (Genómica S.A.U[®]). Las exploraciones colposcópicas, biopsias guiadas por colposcopia y conizaciones se han realizado en la Unidad de Patología Cervical del servicio de Ginecología del Hospital Universitario Vall d'Hebron. La exploración colposcópica se describe siguiendo la clasificación colposcópica de Río de Janeiro de 2011. En los casos seleccionados se empleará la misma muestra de ADN obtenida para determinar la presencia de VPH para determinar la presencia y grado de metilación de los genes FAM19A4 y miR124-2, mediante el test de *Qiasure* usando el termociclador a tiempo real Rotor Gene Q.

- **Resultados preliminares/esperados:**

Si se determina que existe una mayor metilación en aquellas pacientes con progresión de lesiones cervicales con citología negativa y VPH-AR, se podría tener en cuenta un mayor seguimiento en este subgrupo de pacientes para así evitar la progresión de la enfermedad. Además, se trata de un test objetivo y fácilmente reproducible por lo que beneficiaría mucho a dicha población diana.