

Trabajos Originales

p16INK4a como predictor de evolución clínica en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I): serie de casos

Lía Barrios G. ¹, Inés Benedetti P. ¹, Eusebio Contreras B. ^a

¹ Patóloga, Grupo de Investigación Histopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

^a Alumno de Medicina, Grupo de Investigación Histopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

RESUMEN

El diagnóstico morfológico de neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I) no permite determinar su real riesgo de progresión a cáncer de cérvix, llevando a seguimiento estricto a un alto número de pacientes cuyas lesiones, en su mayoría, regresarán espontáneamente. La detección de p16INK4A se ha propuesto como biomarcador que permite diferenciar entre infección productiva-autolimitada por virus del papiloma humano (VPH) y transformación celular inducida por cepas oncogénicas del VPH, sin embargo, es necesario aportar evidencias de su capacidad predictiva. Se presenta una serie de 14 casos de NIC-I con detección inmunohistoquímica de p16INK4a en biopsia de cérvix (8 positivos y 6 negativos), cuya revisión retrospectiva de historial clínico de más de 12 meses de seguimiento cito-histopatológico, permite describir regresión espontánea en todos los casos p16INK4a negativo y en 3 casos p16INK4a positivo (37,5%). Los hallazgos en esta serie coinciden con lo descrito en estudios previos en los que se ha demostrado el valor predictivo negativo del marcador para descartar riesgo de progresión-persistencia y evitar seguimientos y tratamientos innecesarios. Además señalan debilidades a evaluar respecto al valor predictivo positivo de la prueba, al no discriminar algunos factores independientes de la transformación celular, determinantes en la progresión-persistencia de la NIC-I, como lo son variables genéticas y/o inmunológicas del huésped.

PALABRAS CLAVE: *p16INK4a, neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I), cáncer de cérvix*

SUMMARY

The morphological diagnosis of low grade-cervical intraepithelial neoplasia (CIN-1) can not determine its true risk of progression to cervical cancer, leading to strict adherence to a high number of patients whose lesions, most will return spontaneously. The detection of p16INK4a has been proposed as biomarker to differentiate between productive infection self-limiting by human papillomavirus (HPV) and cell transformation induced by oncogenic strains of HPV, however, it is necessary provide evidence of its predictive capacity. We present a series of 14 cases of CIN-1 with immunohistochemical detection of p16INK4a in cervical biopsy (8 positive and 6 negative), whose retrospective review of medical records of more than 12 months of cyto-histopathological follow, can describe spontaneous regression in all cases p16INK4a negative and in 3 cases p16INK4a positive (37.5%). The findings in this series of cases coincide with that described in previous studies that has been demonstrated the negative predictive value of the marker to exclude risk of

progression-persistence and avoid follow-ups and unnecessary treatments. Additionally, these indicates weaknesses to evaluate about the positive predictive value of the test, by not discriminating factors independent of cellular transformation, determining the progression-persistent CIN-1, such as genetic and / or immunologic variables of the host.

KEY WORDS: *p16INK4a, low grade-cervical intraepithelial neoplasia (CIN-1), cervical cancer*

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo grado (NIC-I) presentan un riesgo del 10-15% de progresión a cáncer de cérvix (1), por lo cual el manejo indicado es el seguimiento clínico (2,3). Su diagnóstico morfológico no permite determinar el riesgo real de progresión, llevando a seguimiento estricto a un alto número de pacientes cuyas lesiones, en su mayoría, regresarán espontáneamente.

La progresión de NIC-I representa eventos de la transformación celular por oncoproteínas virales de cepas oncogénicas del VPH, y factores genético-inmunológicos del huésped (4,5). La oncoproteína viral E7 mimetiza funciones propias de la quinasa dependiente de ciclina CDK4/6, en respuesta a esta actividad aceleradora del ciclo celular por E7, se sobreexpresa el supresor tumoral p16INK4a. Esta proteína en condiciones normales inhibe CDK4/6 por lo cual su sobreexpresión, al ser detectada en el tejido mediante inmunohistoquímica, es indicadora de la transformación celular producida por las cepas oncogénicas del VPH (6-9).

La sobreexpresión de p16INK4a se ha propuesto como marcador de transformación celular que permite diferenciar entre NIC-I por infección productiva - autolimitada por VPH, y NIC-I con riesgo real de progresión (10-15). Sin embargo, es necesario aportar evidencias respecto a su valor predictivo. En este sentido, el objetivo de esta comunicación es presentar una serie de casos y revisión de la literatura al respecto, para considerar la detección de p16INK4a como marcador de predicción clínica en pacientes con NIC-I.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se documentó retrospectivamente, a partir de historial clínico y archivos de laboratorio, el seguimiento realizado a 28 pacientes, del servicio de patología cervical y colposcopia de la Clínica "Maternidad Rafael Calvo" de Cartagena de Indias, con diagnóstico previo de NIC-I y detección inmunohistoquímica de p16INK4a (anticuerpo monoclonal a dilución 1:20, clon E6H4, Dako-Cytomation®, interpretación según criterios de Klaes-2002) en especí-

men de biopsia de cérvix (Figuras 1 y 2). Se contó con la autorización de las pacientes mediante consentimiento informado y aprobación del Comité de Ética Institucional.

Para la descripción de la evolución clínica, fueron considerados como indicadores de regresión espontánea los hallazgos citohistológicos negativos para neoplasia intraepitelial o maligna en seguimiento superior a 12 meses, y como indicadores de progresión-persistencia hallazgos citohistológicos anormales en seguimiento superior a 12 meses.

RESULTADOS

De las 28 pacientes, se presenta la evolución clínica de 14 en las que fue posible documentar el seguimiento cito-histológico realizado, debido a que las 14 restantes no tuvieron seguimiento sino que fueron sometidas a tratamiento ablativo directamente.

De las 14 pacientes, en 12 se documentó el resultado de la citología de control. Todos los casos p16 negativo con citología de control tuvieron resultado negativo. De los casos p16 positivo, con citología de seguimiento (n=7), 4 presentaron citología anormal, 2 de ellas clasificadas como LIE de bajo grado.

En cuatro de las pacientes se realizó biopsia y se documentó el resultado del estudio histológico de control. Todos los casos p16 positivo con biopsia de seguimiento tuvieron un diagnóstico de NIC-I, realizado en un período de tiempo superior a 24 meses, lo que demuestra persistencia de la lesión de bajo grado. Al contrario el único caso p16INK4a negativo con biopsia de seguimiento fue negativo para neoplasia intraepitelial, en el mismo período de tiempo.

Con base en hallazgos de citología e histología, de los 6 casos p16INK4a negativos, en todos se documentó evolución clínica como regresión espontánea. En contraste, de los 8 casos p16INK4a positivos, en 3 (37,5%) se documentó regresión espontánea y en 5 (62,5%) persistencia (Figura 3). La distribución de casos y los hallazgos documentados se describen en la Tabla 1.

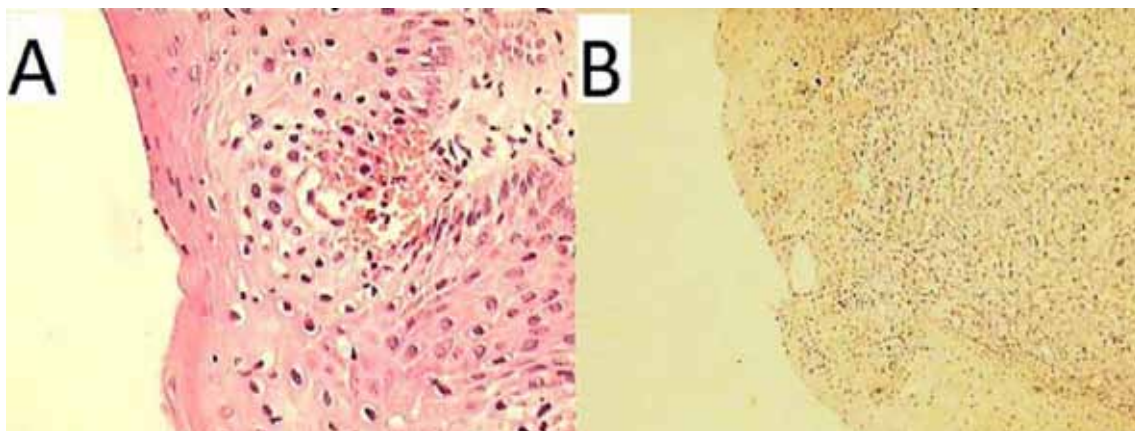


Figura 1. Detección inmunohistoquímica de p16INK4a negativa en biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I).

A: Corte histológico de biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I), tinción con hematoxilina-eosina (coloración habitual). B: Corte histológico de biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I), tinción inmunohistoquímica con anticuerpos marcados contra p16INK4a negativa.

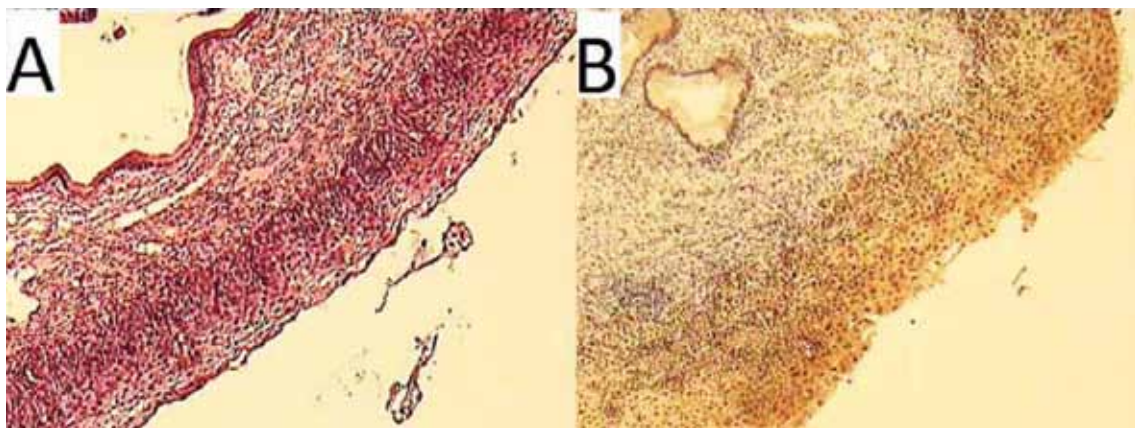


Figura 2. Detección inmunohistoquímica de p16INK4a positiva en biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial de bajo grado (NIC-I).

A: Corte histológico de biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I), tinción con hematoxilina-eosina (coloración habitual). B: Corte histológico de biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I), tinción inmunohistoquímica con anticuerpos marcados contra p16INK4a positivo.

Tabla I
DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y HALLAZGOS DE SEGUIMIENTO

p16INK4a	Caso	Seguimiento citológico		Seguimiento histológico		Evolución
		Resultado	Meses	Resultado	Meses	
NEGATIVO	1	Negativo	13			Regresión
	2	Negativo	17			Regresión
	3	Negativo	12			Regresión
	4	Negativo	14			Regresión
	5	Negativo	16			Regresión
	6				Negativo	26
POSITIVO	7	Negativo	12			Regresión
	8	Negativo	15			Regresión
	9	Negativo	13			Regresión
	10	ASC-US	17	NIC-I	24	Persistencia
	11	ASC-US	12			Persistencia
	12	LIE-BG	13	NIC-I	25	Persistencia
	13	LIE-BG	12			Persistencia
	14				NIC-I	24

LIE-BG: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

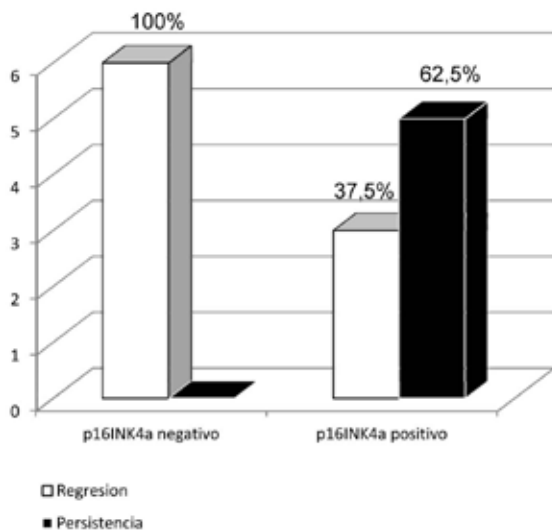


Figura 3. Evolución clínica según detección de p16INK4a en biopsia de cérvix con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I) inicial.

DISCUSIÓN

Los hallazgos descritos en esta serie de casos, coinciden con lo reportado en estudios que involucran detección de p16INK4A, como marcador predictor en casos de NIC-I (10-15).

No se documentó progresión-persistencia en los casos p16INK4A negativos, hallazgo similar al descrito en otras publicaciones al respecto, que destacan el valor predictivo negativo de la prueba (10-15).

Los estudios de Del Pino y cols (11) y Negri y cols (15), reportan 42,9% (33/77) y 44,9% (22/49) respectivamente, de casos p16INK4a positivos que documentan regresión espontánea, destacando la debilidad en el valor predictivo positivo de la prueba. Así mismo, en esta serie de casos se reporta 37,5% (3/8) de casos p16INK4A positivos con regresión espontánea.

Estos hallazgos señalan debilidades a evaluar en cuanto al valor predictivo positivo de la prueba, puesto que el marcador no discrimina algunos fac-

tores independientes de la transformación celular por cepas oncogénicas de VPH, determinantes en la progresión-persistencia de la NIC-I, como son las variables genéticas y/o inmunológicas del huésped.

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio aporta evidencia sobre la utilidad de la detección inmunohistoquímica de p16INK4a en biopsias de cérvix con NIC-I, para descartar progresión-persistencia en los casos p16INK4A negativos, a pesar de las debilidades a evaluar respecto al valor predictivo positivo. El uso del marcador p16INK4A en el diagnóstico de las NIC-I podría evitar seguimientos y tratamientos innecesarios, al pasar de un manejo basado solo en una morfología estática a una forma dinámica de interpretar y prever los cambios a nivel tisular.

REFERENCIAS

- Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
- Wright T, Massad S, Dunton C, *et al.* 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;47:346-55.
- Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology. *Cytopathology* 2008;19:342-54.
- Queiroz C, Correia T, Alves V, *et al.* Comparative study of the expression of cellular cycle proteins in cervical intraepithelial lesions. *Pathol Res Pract* 2006;202:731-7.
- Syrjänen K. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:45-53.
- Cogliano V, Baan R, Straif K, *et al.* Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005;6:204.
- Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, *et al.* p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009;35:210-20.
- Wentzensen N, Knebel M. Biomarkers in cervical cancer screening. *Disease Markers* 2007;23:315-30.
- Kurshumliu F, Thorns C, Gashi-Luci L. p16INK4A in routine practice as a marker of cervical epithelial neoplasia. *Gynecol Oncology* 2009;115:127-31.
- Ungureanu C, Socolov D, Anton G, *et al.* Immunocytochemical expression of p16INK4a and HPV L1 capsid proteins as predictive markers of the cervical lesions progression risk. *Rom J Morphol Embryol* 2010;51:497-503.
- del Pino M, García S, Fusté V, *et al.* Value of p16INK4a as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:488.e1-7.
- Hariri J, Oster A. The negative predictive value of p16INK4a to assess the outcome of cervical intraepithelial neoplasia 1 in the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:223-8.
- Queiroz C, Correia T, Alves V, *et al.* P16INK4a expression as a potential prognostic marker in cervical pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Pathol Res Pract* 2006;202:73-83.
- Benevolo M, Mottolise M, Marandino F, *et al.* Immunohistochemical expression of p16(INK4a) is predictive of HR-HPV infection in cervical low-grade lesions. *Mod Pathol* 2006;19:384-91.
- Negri G, Vittadello F, Romano F, *et al.* P16INK4a expression and progression risk of low – grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Virchows Arch* 2004;445:616-20.