

## **BIOMARCADORES EN BIOPSIA DE CUELLO UTERINO. SU UTILIDAD.**

### **DRA. ALEJANDRA MACIEL**

#### **¿Cuáles son los desafíos que enfrenta el patólogo cuando recibe biopsias de cuello de útero?**

El principal desafío del patólogo frente a una biopsia de cuello uterino es que la histopatología ha sido y, aún en la actualidad, sigue siendo el “gold standard” para el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino; las pacientes fueron y siguen siendo tratadas en base al resultado de las biopsias. El clásico “trípode diagnóstico” en patología cervical incluye a la citología como método de tamizaje, la colposcopia para localizar la lesión y la biopsia para la confirmación diagnóstica. Sin embargo, siempre se le ha criticado a los patólogos la falta de reproducibilidad diagnóstica en este sentido. Hay gran cantidad de trabajos publicados con respecto a esta falta de reproducibilidad o de acuerdo interobservador e inclusive intraobservador. Las conclusiones de estos trabajos que evalúan la reproducibilidad diagnóstica de los patólogos en biopsias de cuello uterino son:

- a. Que la variabilidad en la interpretación de las biopsias debe ser tomada en cuenta, debido a que en estas interpretaciones se basan las decisiones terapéuticas.
- b. Que los patólogos generales diagnostican lesiones de mayor grado que los patólogos expertos, lo cual puede llevar a un sobretreatmento.
- c. Que esta falta de reproducibilidad diagnóstica tiene mayor implicancia clínica cuando en dicho diagnóstico se ve involucrado el CIN 2, que es una lesión “border-line” entre el CIN 1 (lesión de bajo grado cuya conducta de elección es el seguimiento de la paciente) y el CIN 3 (lesión de alto grado, verdadero precursor del cáncer de cuello uterino, con buena reproducibilidad diagnóstica y conducta terapéutica establecida, que implica la escisión de la lesión).

A partir del reconocimiento de esta debilidad de la biopsia como “gold standard” es que surge la necesidad de contar con un biomarcador que nos ayude a diagnosticar a los verdaderos precursores del cáncer de cuello uterino, es decir, las lesiones intraepiteliales de alto grado, con mayor objetividad y precisión. En los últimos años, el lugar de este biomarcador ha sido ocupado por la p16INK4A (p16).

La p16 es un marcador de integración de virus HPV de alto riesgo y, por lo tanto, su expresión inmunohistoquímica implica que se trata de una lesión transformante, con capacidad de progresión.

El proyecto LAST, entre otros grupos de trabajo, recomienda el uso de p16 frente a un diagnóstico morfológico (H&E) de CIN 2, ya que el CIN 2 morfológico es una categoría poco reproducible entre patólogos, con un riesgo de progresión intermedio entre el CIN 1 y el CIN 3, que puede representar una simple infección por HPV o una verdadera lesión precursora; esto puede ser indistinguible desde el punto de vista morfológico, por lo cual:

- a. Si la marcación es positiva fuerte y difusa “en bloque”, apoya la categorización de pre-cáncer, es decir, confirma el carácter de alto grado de la lesión.
- b. Si la marcación negativa o no “en bloque”, favorece el diagnóstico de L-SIL o patología no asociada a HPV.

Las otras indicaciones para el uso de p16 son:

- a. El diagnóstico diferencial entre una lesión precursora y una lesión simuladora de lesión intraepitelial (metaplasia inmadura, epitelios atróficos, cambios reactivos).
- b. En los casos en los que hay desacuerdo entre patólogos y uno de los diagnósticos diferenciales involucra H-SIL.
- c. En aquellos cuadros histológicos menores de un CIN 1 en los que haya riesgo de perderse una lesión de alto grado, es decir aquellas que tienen una citología previa de H-SIL, ASC-H, ASC-US/HPV 16+ o ACG.

No se recomienda utilizar p16 de rutina frente a diagnósticos morfológicos de CIN 1 y CIN 3.

Debe evitarse su utilización por fuera de estas recomendaciones con el objetivo de evitar el sobrediagnóstico/tratamiento. Hasta el momento no existe evidencia de que la asociación con otros marcadores incremente su sensibilidad y especificidad. El proyecto LAST no menciona la necesidad de utilizar esta marcación (p16) en combinación con un factor de proliferación como es el Ki67; sin embargo, ya desde hace algunas décadas, distintos trabajos mencionan el uso conjunto de estos dos marcadores, especialmente para diagnóstico diferencial entre lesiones malignas y sus simuladores en el cuello uterino. Algunos autores recomiendan utilizar esta combinación también para definir H-SIL e inclusive existe en la actualidad la marcación dual p16/Ki67.

### **En la experiencia clínica, ¿existe espacio para mejorar la precisión del diagnóstico de cuello de útero?**

Según los distintos grupos de trabajo, la aplicación del uso de biomarcadores como la p16 en la práctica clínica, ayuda a mejorar la precisión del diagnóstico de las biopsias de cuello uterino.

Previamente a la publicación del proyecto LAST, el “European CINtec Histology Study Group” publicó los resultados de su estudio, llegando a la conclusión que con la utilización de dicho biomarcador, además de la técnica de rutina (coloración con hematoxilina-eosina), se logra una mayor exactitud diagnóstica de los patólogos de staff de los centros con respecto a los patólogos expertos, especialmente en el CIN2, con un aumento de hasta un 31.5% en el acuerdo con estos patólogos expertos.

Posteriormente, los distintos autores coincidieron en que la implementación de las recomendaciones del proyecto LAST, es decir, el uso de p16 como biomarcador, resultaría en la disminución de un porcentaje variable, según los distintos autores, de los diagnósticos de CIN2 a L-SIL.

Para Maniar y col., la implementación de las recomendaciones del LAST resultaría en la disminución (“downgrade”) de 1/3 de los diagnósticos de CIN2a L-SIL en 1 año de práctica académica intensa. El uso de la p16 en CIN2 predice el grado de lesión en forma más precisa y evita resecciones innecesarias. En nuestra experiencia, ese “downgrade” de CIN 2 a L-SIL corresponde a un 20% promedio. Este porcentaje aumenta hasta un 40% cuando el diagnóstico original corresponde a un patólogo general y puede disminuir hasta un 5% cuando dicho diagnóstico original corresponde a un ginecopatólogo.

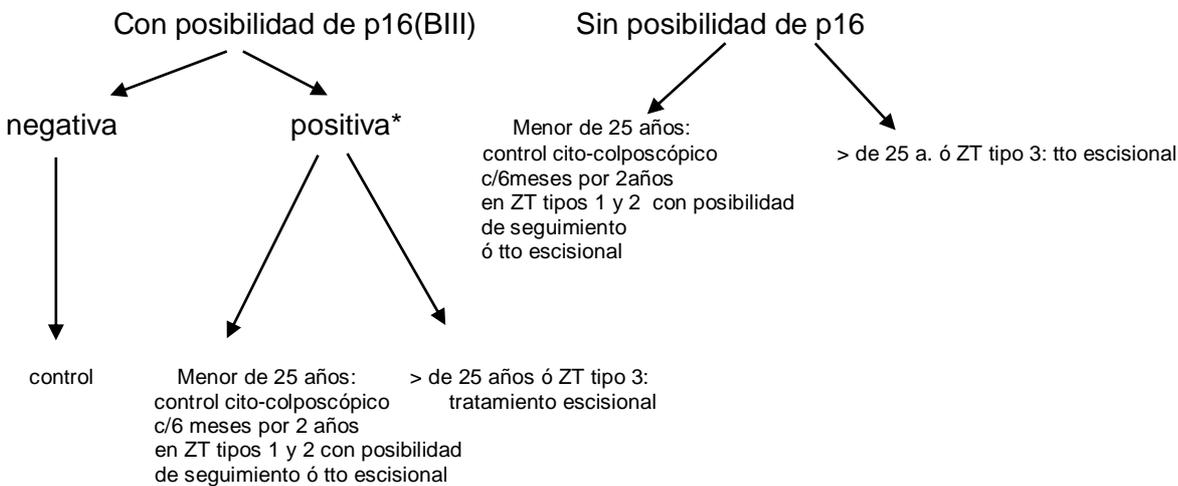
## ¿Qué le aporta al ginecólogo contar con un biomarcador como p16?

La incorporación de p16 como biomarcador tiene gran implicancia clínica ya que permitiría revelar el verdadero comportamiento biológico del CIN2, posibilitando la toma de decisiones clínicas con certeza, evitaría el sobrediagnóstico y sobretratamiento de pacientes jóvenes con deseos de fertilidad y ahorraría costos en salud.

La incorporación de estos conceptos ya ha traído como resultado modificaciones en las guías de manejo clínico que seguramente tendrán gran impacto clínico en la toma de decisiones.

En la actualización de las GUIAS DE MANEJO 2015 “CITOLOGÍA ANORMAL y LESIONES INTRAEPITELIALES CERVICALES”, elaboradas en forma conjunta por la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia y la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires, se incorpora el uso del biomarcador p16 en el apartado “Manejo de MUJERES CON H-SIL”

### MANEJO DE MUJERES CON H-SIL (CIN 2)



\* Hay poca evidencia hasta el momento del manejo conservador del CIN 2 con p16 positiva

## ¿Cuáles son las indicaciones de mayor valor clínico?

Las indicaciones de mayor valor clínico son las mencionadas anteriormente:

- El CIN 2, para determinar si se trata de una verdadera lesión precursora, H-SIL o una lesión de bajo grado, L-SIL o no relacionada con HPV. Como ya se ha mencionado, el CIN 2 presenta una pobre reproducibilidad diagnóstica (aproximadamente 43%) y hay evidencia de sus altas tasas de regresión (52%-74% en mujeres jóvenes y en tiempo variable); es decir, que constituye un grupo de lesiones de comportamiento biológicamente heterogéneo que agrupa bajo la misma categoría infecciones transitorias y otras que son verdaderos precursores.
- El diagnóstico diferencial entre una lesión precursora (H-SIL) y una lesión simuladora de lesión intraepitelial, también llamados simuladores benignos, como la metaplasia inmadura, el epitelio atrófico y los cambios reactivos.
- Los casos en los que hay desacuerdo entre patólogos y uno de los diagnósticos diferenciales involucra H-SIL.

## BIBLIOGRAFÍA

1. "Consistency in the histological diagnosis of epithelial abnormalities of the cervix uteri" Cocker J., Fox H., Langley F.A. *J.Clin.Pathol.* 1968;21:67-70.
2. "Reliability of histopathologic diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia" Bellina, J.H. et al *South.Med.J.* 1982;75:6-8.
3. "Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia" Ismail, S.M. et al *Br.Med.J.* 1989;298:707-10.
4. "Pathologist variation in reporting borderline epithelial abnormalities and cervical intraepithelial neoplasia" Creagh, T. et al *J.Clin.Pathol.* 1995;48:59-60.
5. "Interobserver variation in the reporting of cervical colposcopic biopsy specimens. Comparison of grading systems" Mc Cluggage, W.G. et al *J.Clin.Pathol.* 1996;49:833-35.
6. "Inter- and intra-observer variation in the histopathological reporting of cervical squamous intraepithelial lesions using a modified Bethesda grading system" Mc Cluggage, W.G. et al *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1998;105:206-210.
7. "Interobserver Reproducibility of Cervical Cytologic and Histologic Interpretations. Realistic Estimates From the ASCUS/LSIL Triage Study" Stoler, M.H.; Schiffman, M. *JAMA* 2001;285:1500-1505.
8. "Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues" Malpica, A. et al *Gynecol.Oncol.* 2005;99:S38-S52.
9. "The Relationship of Community Biopsy-Diagnosed Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 to the Quality Control Pathology-Reviewed Diagnoses" An ALTS Report. Castle, P.E. et al. *Am.J.Clin.Pathol.* 2007;127:805-815.
10. "Grading the severity of cervical neoplasia based on combined histopathology, cytopathology, and HPV genotype distribution among 1700 women referred to colposcopy in Oklahoma" Wentzensen, N. et al. *Int.J.Cancer* 2009;124:964-9.
11. "Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia". Bergeron C., Ordi J., Schmidt D., Trunk M.J., Keller T., Ridder R. European CINtec Histology Study Group. *Am.J.Clin.Pathol.* 2010 Mar;133(3):395-406.
12. "Role of the Biomarker p16 in Downgrading -IN 2 Diagnoses and Predicting Higher-grade Lesions". Maniar, KP y col. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1708-18.