

SIMPOSIO CÁNCER DE CUELLO UTERINO

1. Patólogo Oncólogo, Docente investigador Universidad San Martín de Porres, Lima, Perú. Director del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú. ORCID 0000-0002-0914-9149. Scopus Author ID 6504431054. Web of Science IWD-7494-2023

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflicto de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

Declaración de uso de inteligencia artificial: No se utilizó tecnología relacionada con la inteligencia artificial en la investigación y/o en la elaboración del presente artículo.

Recibido: 8 octubre 2024

Aceptado: 11 octubre 2024

Publicación en línea: 14 diciembre 2024

Correspondencia:

Luis Taxa

✉ labtaxa@gmail.com

Citar como: Taxa L. Lesiones premalignas y cáncer de cuello uterino no relacionado al virus del papiloma humano. Rev peru ginecol obstet. 2024;70(4). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v70i2694>

Lesiones premalignas y cáncer de cuello uterino no relacionados al virus del papiloma humano

Premalignant lesions and cervical cancer unrelated to human papillomavirus

Luis Taxa¹

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v70i2694>

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino es la segunda neoplasia maligna más frecuente en la mujer peruana. La nueva clasificación de la OMS divide a las neoplasias epiteliales de cuello uterino en función de la presencia o no del virus del papiloma humano (VPH), tanto para la forma escamosa como glandular. Se ha estudiado mucho el cáncer de cuello uterino relacionado al VPH y poco el que es negativo para VPH que, aunque representa un grupo minoritario, es de diferente comportamiento y peor pronóstico. La presente revisión representa una visión general de esta patología haciendo hincapié sobre los aspectos moleculares. Indudablemente, con la investigación de este grupo patológico y principalmente el desarrollo molecular se esperan tratamientos más específicos.

Palabras clave. Cáncer del cuello uterino, Papillomavirus humano, Histología, Patología, Pronóstico

ABSTRACT

Cervical cancer is the second most common malignancy in Peruvian women. The new WHO classification divides cervical epithelial neoplasms according to the presence or absence of human papillomavirus (HPV) for both squamous and glandular types. Much has been studied on HPV-related cervical cancer and little in HPV-negative cervical cancer, which, although representing a minority group, is of different behavior and worse prognosis. This review represents an overview of this pathological with emphasis on molecular aspects. Undoubtedly, with the research of this pathology group and mainly molecular development, more specific treatments are expected.

Key words: Cervical cancer, Human papillomavirus, Histology, Pathology, Prognosis

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es la segunda neoplasia maligna más frecuente en la mujer peruana^(1,2), hecho muy lamentable, porque a diferencia de otras neoplasias se puede prevenir. Existe desde la década del '50 un método simple como el Papanicolaou que, dentro de un programa estructurado y con buenos estándares de control de calidad, ha permitido a países desarrollados controlar esta enfermedad. En países en vías de desarrollo como el nuestro no ha sido posible prevenirlo, y seguimos teniendo un alto porcentaje de cáncer de cuello uterino avanzado⁽²⁾.

Según la nueva clasificación de la OMS, las neoplasias epiteliales de cuello uterino se clasifican en función de la presencia o no del virus oncogénico responsable del desarrollo del carcinoma, sea epidermoide o adenocarcinoma, según sea el componente exocervical o endocervical el origen de la neoplasia⁽³⁾.

Las neoplasias epiteliales en general se desarrollan a partir de lesiones precursoras, conocidas como lesiones intraepiteliales escamosas (LIE), a partir de las cuales las neoplasias emergen progresivamente. Es en esta etapa que debemos orientar los recursos en su detección con el fin de cortar la evolución natural de la enfermedad. Acerca de los mecanismos patogénicos de estas lesiones precursoras se conocía



que se originaban a partir de una infección por el virus del papiloma humano, el cual está dividido en grupos de bajo riesgo y alto riesgo⁽⁴⁾. Son los papilomas de alto riesgo principalmente los que, por una infección persistente, logran incorporarse y controlar los genes responsables del ciclo celular⁽⁵⁾. Así logran progresar no solo a nivel molecular, sino que alteran la estructura histológica de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado a alto grado. Si no se le detecta en esta etapa, progresará inexorablemente a una etapa invasiva.

Ming Zhao y col⁽⁶⁾ realizaron un metaanálisis de la infección persistente del VPH en mujeres de todo el mundo. De un total de 28 estudios con 27,335 participantes encontraron que la infección persistente constituyó el 29,37% y los genotipos con prevalencia de infección persistente fueron HPV16 (35,01%), HPV52 (28,19%), HPV58 (27,06%), VPH18 (25,99%), VPH33 (24,37%), VPH31 (23,35%), VPH59 (21,87%), VPH39 (19,54%), VPH68 (16,61%) y VPH45 (15,05%). La prevalencia de infección persistente por VPH múltiple y única fue de 48,66% y 36,71%, respectivamente. Se llegó a la conclusión que las infecciones múltiples tenían mayor probabilidad de producir una infección persistente por VPH que una infección única.

Esto sucede con la mayoría de las lesiones escamosas (98%) y un gran porcentaje de lesiones glandulares (alrededor del 80%). Pero, sobre las lesiones no relacionadas a VPH se conoce poco. Entre ellas, los adenocarcinomas no relacionados a VPH han sido más estudiados, siendo la lesión precursora el adenocarcinoma *in situ*⁽⁷⁾, y entre los adenocarcinomas invasivos no relacionados a VPH el tipo más representativo es el adenocarcinoma de tipo gástrico^(8,9). Poco se conoce acerca de las lesiones escamosas no relacionadas a VPH.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-MOLECULARES DE LOS CARCINOMAS ESCAMOSOS NO RELACIONADAS A VPH

Son neoplasias raras y representan alrededor del 2%. Su incidencia se incrementa con la edad, a partir de los 65 años. Son neoplasias agresivas, se detectan en estadios avanzados y con frecuencia resistentes a los manejos convencionales^(10,11). En estas neoplasias además no se detecta la presencia del VPH, siendo negativos

por métodos indirectos de inmunohistoquímica -por ejemplo, el estudio del p16- como por estudios moleculares. Se ha observado que con frecuencia estas neoplasias escamosas presentan mutaciones del p53. Un menor número de casos son VPH (-)/p53(*Wild Type*). Por lo que hay investigadores que plantean dos subtipos de carcinomas escamosos no VPH relacionados: tipo p53 mutado y p53 WT⁽¹²⁾.

Riou y col, en 1990, fueron los primeros en describir en una serie de 106 casos y por métodos moleculares, la presencia del VPH de alto riesgo en 86% de ellos. Pero además comunicaron que, cuando los compara con los casos VPH negativos, estos eran de mayor riesgo de recaída y metástasis a distancia, con significancia estadística. Con esta experiencia sostienen que los carcinomas invasivos VPH negativos representan un grupo de tumores biológicamente distintos y de peor pronóstico⁽¹³⁾.

Danqing Li y col, en 2022, en una cohorte de 729 pacientes previamente tamizados con métodos moleculares, detectaron 40 pacientes VPH-negativos. Realizaron un nuevo estudio molecular que incluyó PCR e hibridación continua para 37 tipos de VPH, de los cuales se confirmó en 13 pacientes la ausencia de VPH, concluyéndose en este grupo un mayor estadio de la enfermedad, de metástasis ganglionar, de mayor tamaño y con una mayor proporción de adenocarcinomas; en suma, con un peor pronóstico⁽¹⁴⁾.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-MOLECULARES DE LOS ADENOCARCINOMAS NO RELACIONADOS A VPH

Los adenocarcinomas de cérvix uterino no relacionados a VPH representan un grupo heterogéneo de neoplasia que, a diferencia de los carcinomas escamosos, representan entre el 15 al 20% de los carcinomas de cuello uterino. Si bien el criterio principal para el diagnóstico es que tenga una prueba molecular negativa para VPH, podría ser un caso de VPH falso negativo por fallas en el manejo de la preanalítica, por método molecular poco sensible y de baja carga viral para su detección, o incluso que la causa de la lesión sea por un VPH de bajo riesgo, como han sido descritos⁽¹⁵⁾.

Se les subdivide en tipo gástrico, células claras, mesonéfrico y endometriode.



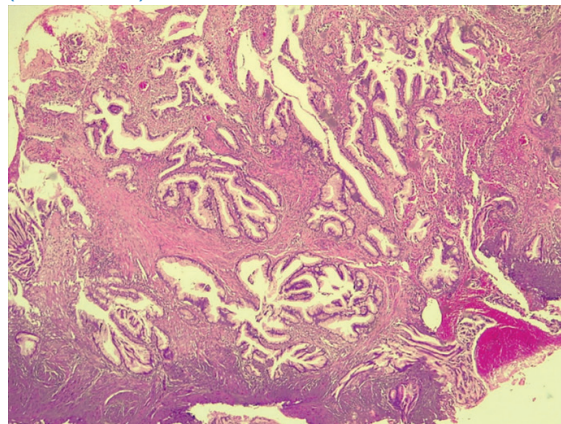
El adenocarcinoma de tipo gástrico es el más frecuente, representando aproximadamente el 10% de todos los adenocarcinomas de cérvix uterino. A este tipo pertenece el anteriormente conocido como adenocarcinoma de desviación mínima, que es la forma bien diferenciada del tipo gástrico, la cual es difícil de diagnosticar en una biopsia superficial y más difícil aún en la citología. Actualmente se le reconoce una lesión precursora que es la hiperplasia glandular endocervical lobular (LEGH), a veces asociada con el síndrome de Peutz-Jeghers, que progresa a un cambio displásico, dando posteriormente origen al adenocarcinoma^(16,17). Estas lesiones macroscópicamente se caracterizan por ser tumores pueden tener un aspecto polipoide (figura 1) o ulcerado. Microscópicamente se caracterizan por un patrón glandular, con distribución profunda en forma de "garra" (figura 2), con poca reacción desmoplásica. Las células son columnares, mucinosas, citoplasma pálido a rosado, pocas mitosis apicales, generalmente bien diferenciadas.

Se han descrito mutaciones genéticas, como alteraciones en el P53, STK11, KRAS, entre otras, vinculadas incluso a las lesiones precursoras. Son neoplasias que expresan HIK1083, MUC6, PAX8, CAIX, CEA y CK7 frecuentemente por inmunohistoquímica. El pronóstico muestra que son lesiones agresivas, siendo en la

FIGURA 1. TUMORACIÓN DE ASPECTO POLIPOIDE, QUE PROTRUYE DEL CÉRVIX UTERINO HACIA LA VAGINA, CON ABUNDANTE SECRECIÓN MUCOIDE (FOTO CASO LOT).



FIGURA 2. LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS CORRESPONDIERON A UN ADENOCARCINOMA TIPO GÁSTRICO, BIEN DIFERENCIADO (EX ADENOMA MALIGNO). ESTE CASO INCLUSO TUVO METÁSTASIS A OVARIO, DENOTANDO SU COMPORTAMIENTO AGRESIVO, A PESAR DE SER UNA LESIÓN BIEN DIFERENCIADA (FOTO CASO LOT).

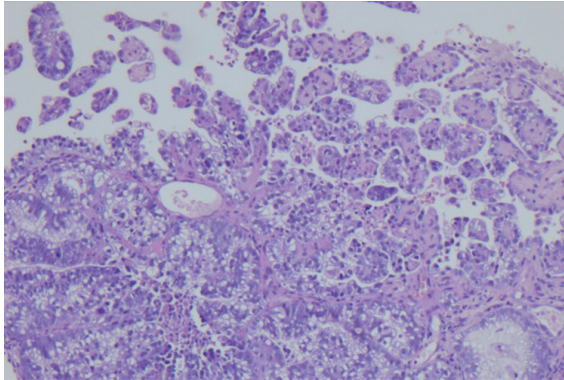


mayoría de casos diagnosticadas en estadios avanzados (II-IV) y con metástasis a distancia, especialmente a pulmón, ovario, hígado, colon y hueso⁽¹⁸⁾.

Los carcinomas de células claras representan el 2% al 7% de los adenocarcinomas. Aunque se desconoce su etiología, se ha descrito su hallazgo en mujeres cuyas madres han consumido DES (dietilestilbestrol). La incidencia máxima se alcanza en la segunda década de la vida y permanece alta de por vida⁽¹⁹⁾. Los casos no asociados a DES presentan frecuente relación con endometriosis, y entre un 25% a 30% están asociados a VPH⁽²⁰⁾. Estos tumores se presentan como masas exofíticas o endofíticas sin un aspecto característico. Microscópicamente se caracterizan por un patrón tubuloquístico, papilar y/o sólido, revestidas por células de citoplasma generalmente claro a eosinofílico, con los núcleos dispuestos hacia la luz de la glándula a manera de 'tachuela' (Figura 3). Expresan HNF1 β , Napsyn A y AMACR por inmunohistoquímica. El pronóstico suele ser de comportamiento agresivo⁽²¹⁾.

Los adenocarcinomas mesonéfricos son neoplasias no relacionadas a VPH, que se desarrollan entre los 35 y 72 años. Se localizan en la zona lateral del cérvix uterino, debido a que se originarían a partir de restos mesonéfricos que sufren mutaciones de KRAS y ganancia en el cromosoma 1q. Son neoplasias que expresan marcadores de inmunohistoquímica como el GATA 3 y CD 10⁽²²⁾, agresivos y de mal pronóstico.

FIGURA 3. PACIENTE MUJER DE 46 AÑOS, QUE ACUDE CON GINECORRAGIA. AL EXAMEN, EL CÉRVIX ERA TUMORAL Y CON LOS PARAMETRIOS COMPROMETIDOS. LA HISTOLOGÍA CORRESPONDE A UN CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS (FOTO CASO LOT).



Los adenocarcinomas endometrioides del cérvix uterino son los menos frecuentes, representando menos del 1%. Se cree que estas neoplasias se originan a partir de endometriosis cervical. Macroscópicamente son masas tumorales y microscópicamente tienen un aspecto semejante a endometrio, con glándulas revestidas por células altas de núcleo estratificado, con o sin diferenciación escamosa. El diagnóstico diferencial es con los adenocarcinomas endometrioides del endometrio, por lo que se usa la inmunohistoquímica de forma limitada en la intención de los diagnósticos diferenciales (P16, RE y GATA3), ya que no hay un marcador específico que permita esa diferencia⁽²³⁾.

En suma, las neoplasias epiteliales de cérvix uterino no relacionadas a VPH constituyen un grupo de neoplasias que deben de ser confirmadas por métodos inmunohistoquímicos y moleculares. Son menos frecuentes, más agresivas y se las detecta en estadios más avanzados, por lo que tienen peor pronóstico, lo que se debe de tomar en cuenta para un manejo más agresivo.

CONCLUSIONES

El cáncer de cuello uterino no relacionado al VPH tiene un comportamiento más agresivo comparado con los tipos positivos al VPH, tanto en la forma escamosa como en la forma glandular, y las características moleculares son diferentes. Se espera el desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento en base a estas diferencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Cancer Today. Globocan 2022. Peru. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/604-peru-fact-sheet.pdf>
2. Peru Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Informe de Evaluación de Resultado PEI-POI del Plan Estratégico Institucional 2022-2025 correspondiente al año 2022. Abril 2023. <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2022/01/REGISTRO-DE-CANCER-DE-LIMA-METROPOLITANA-2013-2015.pdf>
3. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours online. International Classification of Diseases, 4th Edition (ICD-O-4) for consultation until November 1st 2024. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>
4. Muñoz N, Bosch X, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27. doi: 10.1056/NEJMoa021641
5. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk B, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Dec 12:16086. doi: 10.1038/nrdp.2016.86
6. Zhao M, Zhou D, Zhang M, Kang P, Cui M, Zhu L, Luo L. Characteristic of persistent human papillomavirus infection in women worldwide: a meta-analysis. *PeerJ.* 2023 Nov 14;11:e16247. doi: 10.7717/peerj.16247
7. Talia KL, Stewart CJR, Howitt BE, Nucci MR, McCluggage WG. HPV-negative Gastric Type Adenocarcinoma In Situ of the Cervix. A Spectrum of Rare Lesions Exhibiting Gastric and Intestinal Differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2017 Aug;41(8):1023-33. doi: 10.1097/PAS.0000000000000855
8. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC) A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *Am J Surg Pathol.* 2018 feb;42(2):214-26. doi: 10.1097/PAS.0000000000000986
9. Hodgson A, Park KJ, Djordjevic B, Howitt BE, Nucci MR, Oliva E, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification Validation and Interobserver Reproducibility. *Am J Surg Pathol.* 2019 Jan;43(1):75-83. doi: 10.1097/PAS.0000000000001095
10. Rodriguez-Carunchio L, Soveral I, Steenberg RDM, Torne A, Martinez S, Fuste P, et al. HPV negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG.* 2015 Jan;122(1):119-27. doi: 10.1111/1471 0528.13071
11. Nicolás I, Marimon L, Barnadas E, Saco A, Rodríguez-Carunchio L, Fusté P, et al. HPV-negative tumors of the uterine cervix. *Modern Pathol.* 2019;32:1189-96. doi: 10.1038/s41379-019-0249-1
12. Stolnicu S, Allison D, Prais AM, Tessier-Cloutier B, Momeni Boroujeni A, Flynn J, et al. Incidence and Clinicopathologic Characteristics of Human Papillomavirus-independent Invasive Squamous Cell Carcinomas of the Cervix. A Morphologic, Immunohistochemical, and Human Papilloma-Virologic Study of 670 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2023;47:1376-89. doi: 10.1097/PAS.0000000000002122



13. Riou G, Favre M, Jeannel D, Bourhis J, Le Doussal V, Orth G. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. *Lancet*. 1990 May 19;335(8699):1171-4. doi: 10.1016/0140-6736(90)92693-c
14. Li D, Huang S, Liu K, Qin Y, Zhang Y, Yang Y. Clinico pathological characteristics and survival outcomes in human papillomavirus independent cervical cancer: a propensity scores matched analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32:599–605. doi:10.1136/ijgc-2021-003159
15. Giannella L, Di Giuseppe J, Delli Carpini G, Grelloni C, Fichera M, Sartini G, et al. HPV-Negative Adenocarcinomas of the Uterine Cervix: From Molecular Characterization to Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2022;23:15022. doi: 10.3390/ijms232315022
16. Nucci MR, Clement PB, Young RH. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: A clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudo-neoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:886–89. doi: 10.1097/00000478-199908000-00005
17. Talia KL, Stewart CJR, Howitt BE, Nucci MR, McCluggage WG. HPV negative Gastric Type Adenocarcinoma In Situ of the Cervix: A Spectrum of Rare Lesions Exhibiting Gastric and Intestinal Differentiation. *Am J Surg Pathol*. 2017;41:1023–33. doi: 10.1097/PAS.0000000000000855
18. Nishio S, Mikami Y, Tokunaga H, Yaegashi N, Satoh T, Saito M, et al. Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix—An aggressive tumor with a poor prognosis: A multi-institutional study. *Gynecol Oncol*. 2019;153:13–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.01.022
19. Hanselaar A, van Loosbroek M, Schuurbiens O, Helmerhorst T, Bulten J, Bernhelm J. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update of the central Netherlands registry showing twin age incidence peaks. *Cancer*. 1997;79:2229–36. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970601)79:11<2229::aid-cn-cr22>3.0.co;2-x
20. Ahrens WA, Barrón-Rodríguez LP, McKee M, Rivkees S, Reyes-Múgica M. Clear cell adenocarcinoma of the cervix in a child without in utero exposure to diethylstilbestrol: A case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol*. 2005;8:690–5. doi: 10.1007/s10024-005-0047-2
21. Bijoy Thomas M, Wright JD, Leiser AL, Chi DS, Mutch DG, Podratz KC, Dowdy SC. Clear cell carcinoma of the cervix: A multi-institutional review in the post-DES era. *Gynecol Oncol*. 2008;109:335–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.02.007
22. Howitt BE, Emori MM, Drapkin R, Gaspar C, Barletta JA, Nucci MR, et al. GATA3 Is a Sensitive and Specific Marker of Benign and Malignant Mesonephric Lesions in the Lower Female Genital Tract. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:1411–9. doi: 10.1097/PAS.0000000000000471
23. Jones MW, Onisko A, Dabbs DJ, Elishaev E, Chiosea S, Bhargava R. Immunohistochemistry and HPV in situ hybridization in pathologic distinction between endocervical and endometrial adenocarcinoma: A comparative tissue microarray study of 76 tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:380–4. doi: 10.1097/IGC.0b013e31825cc8ee