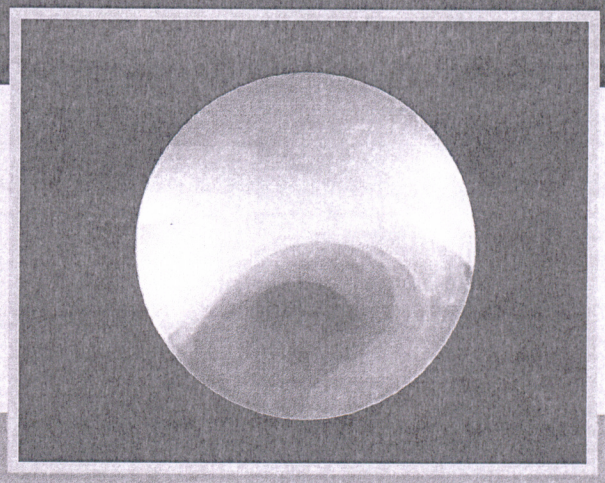
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

CUELLO UTERINO



Centro de Publicaciones
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

Centro de Publicaciones
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL
CUELLO UTERINO
© 2016 Pontificia Universidad Católica del Ecuadór
© 2016 Editado por: Guillermo Páez Coello MD, PhD

Centro de Publicaciones
Av. 12 de Octubre y Robles
Apartado n.º 17-01-2184
Telf: (593) (02) 2991-711
publicaciones@puce.edu.ec

Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Dr. Fernando Ponce, S. J.
Rector

Dr. Fernando Barredo S.J.
Vicerrector

Dra. Graciela Monesterolo Lencioni
Directora General Académica

Mtr. César Eduardo Carrión
Director del Centro de Publicaciones

Alfonso Sánchez
Corrección de estilo

Comité Ejecutivo de Publicaciones:
Mercedes Mafla Simon
León Espinosa Ordóñez
Álvaro Mejía Salazar
César Eduardo Carrión

ISBN: 978-9978-77-261-4
DRA: 048425
Depósito legal: 005463

Prohibida la reproducción de este libro, por cualquier medio,
sin la previa autorización por escrito de los propietarios del Copyright.

Artes e Impresión:
Imprefepp. Telf. 2550-705

Tiraje: 500 ejemplares

Abril de 2016

ÍNDICE

Los Autores 9
Introducción 13

CAPÍTULO 1
BASES ANATÓMICAS, FISIOLÓGICAS Y MOLECULARES DEL CUELLO UTERINO
Dr. Francisco López, Dr. Guillermo Páez, Dra. Mónica García 17
Bibliografía 25

CAPÍTULO 2
MALFORMACIONES CERVICALES
Dra. Mónica García, Dr. Edgar Rivera 27
Duplicación 27
Agenesia/hipoplasia 28
Cambios inducidos por dietilbestrol 29
Bibliografía 31

CAPÍTULO 3
LESIONES BENIGNAS DE CÉRVIX
Dr. Francisco López, Dr. Guillermo Páez 33
1. PÓLIPO ENDOCERVICAL 33
Evolución del pólipo 34
Tratamiento 37
2. ENDOMETRIOSIS DE CÉRVIX 39
3. HIPERPLASIA MICROGLANDULAR 41

4. CÉLULAS CERVICALES REPARATIVAS 42
5. CÉLULAS DE ARIAS STELLA 43
6. NÚCLEOS DESNUDOS ENDOCERVICALES 44
7. MIOMA CERVICAL 45
8. QUISTES DE NABOTH 46
9. PAPILOMAS 47
10. QUISTES MESONÉFRICOS 47
Bibliografía 48

CAPÍTULO 4
CÉLULAS ENDOCERVICALES ATÍPICAS (ATIPIA GLANDULAR)

Dr. Francisco López 51
Células glandulares atípicas A.G.C 52
Células glandulares atípicas que sugieren neoplasia 53
Diagnóstico 53
Células glandulares atípicas no especificadas de otra manera AG NOS 53
Asociación con el Virus de Papiloma Humano 54
Edad 54
Guías de manejo 55
Dificultades diagnósticas de las lesiones glandulares benignas de endocérvix con presencia de células atípicas no relacionadas con procesos neoplásicos 56
Diferencias diagnósticas y terapéuticas entre endocérvix y exocérvix 58
Tratamiento 60
Bibliografía 62

CAPÍTULO 5
LESIONES PREMALIGNAS DE EXOCÉRVIX

Dr. Guillermo Páez, Dr. Antonio Domínguez 65
Bibliografía 69

CAPÍTULO 6
PATOLOGÍA MALIGNA DE ENDOCÉRVIX

Dr. Francisco López, Dr. Fernando Endara 71
1. ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL *IN SITU* 71
Histopatología 72
Tratamiento 73
2. ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL INVASOR 74
3. TUMORES POCO FRECUENTES 77
a) Glassy Cell Carcinoma 77
b) Carcinoma Adenoescamoso 78
c) Carcinoma neuroendocrino 80
d) Adenocarcinoma Villoglandular de Cérvix 81
4. TUMORES METASTÁSICOS DE CÉRVIX 81
Bibliografía 83

CAPÍTULO 7
LESIONES MALIGNAS DE EXOCÉRVIX

Dr. Guillermo Páez 85
Bibliografía 98

CAPÍTULO 8
PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN CÉRVIX

Dr. Francisco López, Dr. Guillermo Páez, Dr. Arturo Achard, Dr. Edgar Rivera, Dr. Guillermo López 101
Aspectos Microscópicos de la Patología Cervical 101
Estadios Clínicos oncológicos del Cáncer de Cérvix 111
Lesiones Glandulares de Cérvix 115
Inmunocitoquímica-Inmunohistoquímica 115
Colposcopia 116

Procedimientos para el tratamiento de lesiones intraepiteliales 119
Tipos de Tratamiento 121
Bibliografía 136

CAPÍTULO 9
HISTEROSCOPIA

Dr. Arturo Achard, Dr. Francisco López 141
- ENDOCERVICOSCOPIA - MICROCOLPOHISTEROSCOPIA 142
Indicaciones y contraindicaciones de la Histeroscopia Diagnóstica en Consultorio y sin Anestesia 149
- DIAGNÓSTICO DE PATOLOGIA DE ENDOCÉRVIX 150
CONTRAINDICACIONES 150
Preparación de la Paciente 151
Equipamiento e instrumental en Videohisteroscopia Diagnóstica 152
Posibles Accesorios de Instrumental 153
Documentación 154
Medios de Distensión 155
- ENDOMAT 156
Instrumental accesorio para Histeroscopia Diagnóstica o Bettocchi 157
Técnica Histeroscópica 159
Elección de la fecha de Histeroscopia 159
Procedimiento 160
Bibliografía 163

CAPÍTULO 7

LESIONES MALIGNAS DE EXOCÉRVIX

El ectocérvix está cubierto de epitelio escamoso. La mayor parte de lesiones malignas se originan del epitelio escamoso metaplásico localizado entre la unión escamocolumnar original y nueva, la llamada *zona de transformación*. Los carcinomas indiferenciados pueden contener células malignas neuroectodérmicas, escamosas o glandulares.

Hay suficiente evidencia clínica y patológica que la mayor parte de lesiones malignas del cuello se desarrollan a través de diferentes etapas de neoplasia intraepitelial y carcinoma microinvasor. La infección persistente por el virus del papiloma humano juega un papel importante en la patogénesis de la neoplasia cervical.

El carcinoma puede tener una gran variedad de presentaciones clínicas. Puede ser descubierto en un Papanicolaou de rutina en mujeres asintomáticas o pueden aparecer algunos signos y síntomas relacionados. El cuello uterino en los estadios tempranos tiene una apariencia granular circunscrita y sangra con facilidad el momento del examen. En fases tardías puede aparecer una lesión nodular o exofítica. El crecimiento endofítico ocurre en el canal cervical con infiltración directa dentro de la pared causando alargamiento y endurecimiento cervicales. La superficie mucosa puede estar cubierta de epitelio normal y las células malignas

subyacentes podrían escapar a la detección citológica a través del *Pap test*. La extensión local del carcinoma cervical es predecible, pues se dirige hacia la parte superior de la vagina en el caso del exocérvix y hacia el endometrio en el caso del endocérvix; el compromiso del parametrio resulta de la extensión del tumor hacia el estroma cervical. Desde el parametrio el tumor se puede extender lateralmente a la pared pélvica o hacia adelante a la vejiga y hacia atrás al recto. Un patrón inusual de extensión local es la del carcinoma *in situ* de células escamosas, hacia el endometrio, las trompas o los ovarios. La invasión vascular y linfática ocurre en los estadios tempranos conduciendo al compromiso metastásico de los nódulos linfáticos de la pelvis.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) utiliza los hallazgos del examen pélvico, radiológico y endoscópico para el sistema de estadiaje para el cáncer cervical [1]. Se definen en la Tabla 7-1.

Tabla 7-1. Estadiaje del cáncer cervical

Estadío	Definición
I	(T1, N0, M0): Las células cancerosas han crecido dentro del cérvix, pero no dentro del cuerpo uterino. No se ha extendido a los ganglios linfáticos cercanos (N0) o distantes (M0)
IA	(T1a, N0, M0): Es la fase temprana del estadio I. El tumor es muy pequeño y solo puede ser visto a través del microscopio. El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos cercanos o distantes
IA1	(T1a1, N0, M0): El tumor tiene menos de 3 mm de profundidad y menos de 7 mm de ancho. No se ha diseminado a los nódulos linfáticos cercanos o distantes.
IA2	(T1a2, N0, M0): El tumor tiene entre 3 y 5 mm de profundidad y menos de 7 mm de ancho. No se ha diseminado a ganglios.
IB	(T1b, N0, M0): Incluye los tumores en estadío I que pueden ser vistos sin microscopio así como los tumores que pueden ser visualizados con microscopio si tienen una profundidad mayor a 5 mm dentro del tejido conectivo del cérvix o tienen un ancho mayor a 7 mm. No hay diseminación ganglionar
IB1	(T1b1, N0, M0): El tumor puede ser visualizado sin microscopio pero no tiene más allá de 4 cm. No hay compromiso ganglionar
IB2	(T1b2, N0, M0): El tumor tiene más de 4 cm. No hay diseminación ganglionar
II	(T2, N0, M0): El tumor ha crecido más allá del cuello uterino, pero no ha comprometido las paredes de la pelvis o la vagina
IIA	(T2a, N0, M0): El tumor no se ha diseminado al parametrio. Puede estar comprometida la parte superior de la vagina. No hay compromiso ganglionar
	IIA1 (T2a1, N0, M0): El tumor puede verse y no tiene más de 4 cm de longitud. No hay compromiso ganglionar

Estadío	Definición
	IIA2 (T2a2, N0, M0): El tumor puede verse y tiene más de 4 cm
	IIB (T2b, N0, M0): El tumor ha comprometido el parametrio
III	(T3, N0, M0): El tumor compromete la región inferior de la vagina o las paredes de la pelvis. Pueden estar bloqueando los uréteres. No hay diseminación ganglionar
IIIA	(T3a, N0, M0): El tumor compromete la región inferior de la vagina pero no las paredes pélvicas. No hay compromiso ganglionar
IIIB	(T3b, N0, M0) o (T1-T3, N1, M0): El tumor compromete las paredes de la pelvis o los uréteres. Puede haber diseminación a los ganglios pélvicos (N1) pero no hay metástasis a distancia (M0). El tumor puede tener diferentes tamaños pero ha comprometido la zona inferior de la vagina o las paredes pélvicas (T1-T3)
IV	El tumor se ha extendido más allá de la pelvis o hay compromiso de la mucosa del recto o la vejiga
IVA	(T4, N0, M0): El tumor compromete el recto o la vejiga (T4). No hay diseminación ganglionar pélvica o a distancia (N0, M0)
IVB	(T, N, M1): El tumor se ha diseminado más allá de la pelvis a órganos distantes como los pulmones o el hígado

Adaptado de FIGO Cancer Committee: Gynecologic Cancer Staging

El carcinoma de células escamosas i*n situ* (CIS) se diferencia de la displasia escamosa cervical en su capacidad de invadir el tejido adyacente (microinvasión); en este caso es sinónimo de NIC. Sin embargo, hay ciertas características patológicas que lo diferencian, como por ejemplo, atipia nuclear importante, células escamosas displásicas que comprometen todo el epitelio, con células escamosas inmaduras en la zona epitelial superficial, hiperqueratosis,

frecuentes imágenes de mitosis atípica e incremento de signos de inflamación crónica en el estroma subyacente.

La microinvasión comprende la identificación del tumor solamente a través de examen microscópico e invasión máxima de 5 mm de profundidad y 7 mm de ancho [2].

El carcinoma de células escamosas (SCC) comprende tres categorías: a) de células largas queratinizante, b) de células largas no queratinizante y c) de células pequeñas. Dentro de este último grupo están el *carcinoma escamoso de células pequeñas*, el *carcinoma anaplásico de células pequeñas* y el *neuroendócrino de células pequeñas* (incluye el carcinoma de células grandes pobremente diferenciado que ha demostrado un diferenciación neuroendócrina a través de estudios de inmunohistoquímica) [3].

El *carcinoma no queratinizante de células grandes* constituye las dos terceras partes de casos y está formado por células grandes del mismo tamaño y forma. El citoplasma es eosinofílico y ocasionalmente puede presentar queratinización celular con bordes celulares diferentes. La formación queratínica en forma de perla está ausente. El núcleo es prominente y son muy comunes las imágenes mitóticas. El borde invasivo es generalmente tenue [4].

El *carcinoma queratinizante de células grandes*, constituye la sexta parte de todos los casos y se caracteriza por grupos celulares con abundante citoplasma, núcleo pleomórfico grande y nucléolo discreto. Las perlas de queratina y los puentes intercelulares son evidentes. Se observan ocasionalmente imágenes mitóticas y el patrón de crecimiento es infiltrativo[3]. Los depósitos de queratina son espirales con grupos de queratina acelular en la parte central.

El *carcinoma basaloide de células escamosas* (conocido previamente como carcinoma no queratinizante de células pequeñas), se caracteriza por la falta de grupos celulares cohesionados de células de

tamaño pequeño a mediano con núcleo hipercromático, escaso citoplasma y pequeño nucléolo. La queratinización es mínima o está ausente y las imágenes mitóticas son abundantes. La cromatina nuclear es finamente granular y es evidente la presencia de un nucléolo pequeño [6,7]. El radio núcleo citoplasmático es más pequeño que el que se presenta en el carcinoma anaplásico de células pequeñas. El núcleo es uniforme, hipercromático, pequeño y muestra abundante actividad mitótica. Frecuentemente se observa necrosis. Se asocian con pronóstico malo.

El *carcinoma anaplásico de células pequeñas* es una categoría reservada para aquellos tumores que se parecen a los carcinomas anaplásicos de células intermedias o pequeñas del pulmón [8]. Está formado de agrupaciones celulares en capas o cordones que se infiltran difusamente en el estroma fibrovascular simulando un linfoma. Las células son redondas, ovales o alargadas con un núcleo pequeño. El nucléolo celular es discreto y existen imágenes frecuentes de mitosis. El citoplasma es escaso dando como resultado un radio núcleo citoplasmático incrementado. Hay necrosis y la reacción desmoplásica del estroma es mínima o está ausente.

Los carcinomas neuroendócrinos no están limitados a los tumores de células pequeñas. Los carcinomas de células grandes pobremente diferenciados pueden expresar una diferenciación neuroendócrina, evidente a través de los estudios de inmunohistoquímica. Estos tumores de células grandes tienen características nucleares comunes a los carcinomas neuroendócrinos en los cuales existe cromatina granular. Sin embargo, el núcleo puede variar en tamaño y el citoplasma puede presentar trabéculas en gran cantidad.

Los carcinomas de células largas y pequeñas pobremente diferenciados con las características descritas anteriormente deben ser estudiados por inmunohistoquímica para marcadores neuroendócrinos como la enolasa neuro-específica, cromogranin,

sinaptofisin y CD56. Mediante estos estudios se puede ver que entre 20 y 100% de los carcinomas anaplásicos de células pequeñas tienen una diferenciación neuroendócrina. Algunas veces los carcinomas neuroendócrinos coexisten con adenocarcinomas o carcinomas escamosos.

Se cree que los carcinomas anaplásicos de células pequeñas se derivan de células multipotenciales de la capa basal de la mucosa endocervical. Este tumor es más frecuente en mujeres jóvenes y tiene una asociación muy importante con infección por el virus del papiloma humano tipo 18; presenta un comportamiento muy agresivo. Cuando se trata con histerectomía y linfadenectomía pélvica, el 67% de casos tiene metástasis ganglionar y el 63% presenta recurrencia comparado con el 18% de metástasis ganglionar y el 9% de recurrencia en los casos de carcinoma escamoso de células pequeñas. La diseminación a otros tejidos es muy frecuente aún en el estadío I. Se ha reconocido como uno de los tumores malignos más agresivos del cérvix con un promedio de 5 años de supervivencia del 14% [9]. La consistencia entre diferentes patólogos en el diagnóstico histológico de tumores de células grandes queratinizados y no queratinizados con base en biopsias, causa muchos problemas de interpretación.

El *grado histológico* de la lesión refleja el grado de diferenciación de las células tumorales. El sistema de gradación más comúnmente utilizado consiste en la división en tres grados basado en la cantidad de queratina, el grado de atipia nuclear y la actividad mitótica.

Grado 1, lesiones bien diferenciadas que tienen gran cantidad de puentes intercelulares, queratinización citoplasmática abundante y queratinización central dentro de capas celulares escamosas anormales. Las células son relativamente uniformes con mínimo pleomorfismo nuclear. El índice mitótico debe ser menor a dos por campo de alta resolución [10]. *Grado 2*, lesiones moderadamente

diferenciadas que presentan queratinización celular individual, pleomorfismo nuclear moderado y hasta cuatro imágenes mitóticas por campo de alta resolución. *Grado 3*, lesiones pobremente diferenciadas con escasa diferenciación escamosa. Las células tumorales son inmaduras con marcado pleomorfismo nuclear, escaso citoplasma y más de cuatro imágenes mitóticas por campo. En las pacientes con carcinomas escamosos en estadios I y II, tratadas quirúrgicamente, algunos estudios han encontrado que el grado histológico de la lesión influye en el pronóstico y en la presencia o ausencia de metástasis ganglionar.

Desde un punto de vista práctico, el tipo histológico, el grado de invasión, la presencia de ganglios linfáticos comprometidos y el estadío tumoral, son los parámetros más importantes a tomarse en cuenta para el manejo clínico de las pacientes con carcinoma escamoso.

Hay algunas variantes del carcinoma escamoso de cérvix que son importantes de señalar. El *carcinoma verrugoso de células escamosas*, representa una variedad del carcinoma escamoso bien diferenciado. Se caracteriza por ser exofítico y verrugoso y puede parecerse al condiloma acuminado. Las células muestran maduración ordenada y ausencia de atipia citológica. El tumor crece mediante expansión con márgenes invasivos tenues, contrario al patrón de invasión del carcinoma escamoso. Para diferenciarlo del condiloma, de la hiperplasia seudoepiteliomatosa o del carcinoma escamoso, se necesita que las muestras de biopsia sean de toda la capa epitelial. Algunos carcinomas escamosos tienen apariencia verrugosa, pero muestran atipia nuclear severa y focos de invasión a través de grupos celulares; estos tumores deben ser identificados como tales. El condiloma tiene coilocitosis importante y centros fibrovasculares tenues, diferentes a los que constituyen el carcinoma verrugoso, en donde son más compactos; adicionalmente en estos tumores el crecimiento epitelial es confluente. Los condilomas carecen de

crecimiento exofítico dentro del estroma. El carcinoma verrugoso no presenta diseminación ganglionar. En algunos casos se ha observado extensión directa hacia la pared vaginal y el endometrio. Cerca del 50% de las recurrencias ocurren por escisión tumoral incompleta o resistencia a la radioterapia [11].

El *carcinoma papilar de células escamosas*, se caracteriza por la presencia de células escamosas displásicas que forman núcleos papilares con centros fibrovasculares. La apariencia de estas lesiones es similar a las que se presentan en el carcinoma verrugoso. Tienen alguna similitud morfológica con el carcinoma de células de transición pobremente diferenciado de la vejiga. Clínicamente puede presentarse sangrado vaginal anormal o Papanicolaou anormal.

El *carcinoma circunscrito* de cuello uterino, también conocido como linfoepitelioma, se presenta como un tumor caracterizado por lesiones compactas de células que no presentan diferenciación glandular o escamosa, rodeadas de infiltrado linfocítico denso que ocasionalmente contiene un número considerable de eosinófilos y células plasmáticas. Las células tienen un núcleo aumentado de tamaño, uno o más nucléolos, citoplasma claro o eosinofílico de tipo granular y muchas imágenes mitóticas [12].

El *carcinoma espinoso* de células escamosas, en una variedad rara de carcinoma pobremente diferenciado que se puede confundir con melanoma o sarcoma. Está compuesto de células fusiformes aumentadas de tamaño, con núcleo alargado. La formación de queratina y el patrón central que se presenta en forma típica en los tumores epiteliales puede estar ausente. Los cambios en el estroma como el depósito de colágeno le dan una apariencia de fibrosarcoma u osteosarcoma. Cuando existe la duda en el diagnóstico con respecto a las dos últimas lesiones tumorales, es importante realizar un estudio con microscopio electrónico o inmunohistoquímica. Una tinción positiva para citoqueratina y la presencia de

desmosomas y tonofilamentos, observados por microscopía electrónica ayudan a distinguir estas lesiones de los tumores mesenquimatosos [13]. A veces, en forma ocasional, se pueden observar células espinosas anormales en el estroma cervical, adyacentes a una lesión maligna escamosa. Esto se conoce como seudosarcoma, rara vez presentan las células imágenes mitóticas anormales y este cambio representa una respuesta a la presencia tumoral.

Aproximadamente treinta subtipos del virus del papiloma humano (VPH) infectan el epitelio cervical y producen lesiones benignas o malignas. Los subtipos VPH6 y VPH11, considerados de bajo riesgo, causan verrugas genitales y los VPH16 y VPH18 principalmente, causan neoplasia intraepitelial que puede progresar a carcinoma y son considerados de alto riesgo. Los subtipos VPH16 y VPH18 son detectados en aproximadamente 50% y 20% de todos los carcinomas cervicales, respectivamente. El VPH18 está asociado frecuentemente con el adenocarcinoma, mientras que el VPH16 es detectado principalmente en el carcinoma de células escamosas.

El ciclo de vida del VPH está íntimamente ligado a la diferenciación celular del epitelio escamoso infectado [14]. El virus infecta las células basales, una capa única de células muy activas del epitelio escamoso, que no son fácilmente accesibles a la infección viral pues están protegidas por algunas capas de células diferenciadas que han perdido su capacidad de división. Estas capas son esenciales para la estabilidad mecánica del epitelio y protegen a la capa basal de las agresiones externas. Los virus alcanzan la capa basal a través de microabrasiones causadas por traumatismos. Células similares a la de la capa basal, localizadas en la *zona de transformación escamocolumnar*, son particularmente accesibles y vulnerables a la infección por el VPH. Se ha establecido que dentro de la zona de transformación, las *células de reserva*, que dan origen al epitelio escamoso o columnar del cérvix, constituyen un blanco relevante

para el virus. El mecanismo de ingreso del virus a la célula, no es claro, pero se cree que existe una unión inicial del virus al sulfato de heparina localizado en la superficie celular, seguida de la unión viral a un receptor que facilita su ingreso. Hay gran controversia con respecto a la estructura del receptor [15].

Después de la infección inicial, los genomas del virus se mantienen en un número bajo de copias en el núcleo de las células infectadas y pueden persistir en las células de la capa basal epitelial durante varias décadas. La *fase productiva* del ciclo de vida del virus, que incluye la amplificación del genoma viral, la producción de proteínas de la cápsula y el empaquetamiento del nuevo genoma sintetizado dentro de las células; ocurre exclusivamente en las capas superficiales de células epiteliales diferenciadas. Como el virus del papiloma no es lítico, las partículas virales son eliminadas con las células de descamación más superficiales donde permanecen por largos períodos de tiempo.

Los virus codifican dos proteínas, la **E1** y la **E2,** involucradas directamente con la replicación del genoma viral. La proteína E1 es la única enzima viral codificada y tiene actividad intrínseca de *ATPasa* y helicasa. E1 forma un complejo con E2, la mayor proteína reguladora transcripcional codificada por el virus. La proteína E2 se une a secuencias específicas, $ACCN_6GGT$, altamente afines del DNA de la *región reguladora* viral; mientras que E1 se une a secuencias de regulación ricas en AT con poca afinidad. Con excepción del complejo E1/E2, que tiene gran afinidad por la secuencia de replicación, el virus no codifica enzimas que son necesarias para la replicación del genoma viral, utiliza la maquinaria de síntesis del DNA de la célula huésped.

Debido a un gran número de copias del genoma viral, se han producido por replicación y están confinadas a las células superficiales diferenciadas, las mismas que crecen en fase de arresto celular

y por lo tanto no tienen posibilidad de replicar cadenas de DNA, el mayor desafío para el ciclo viral es mantener o restablecer la competencia de estas células para la replicación. Esto puede darse a través de varios mecanismos, por la proteína **E7** del virus que contribuye a la inducción o mantenimiento de la fase S en los queratinocitos. La proteína E7 del VPH se une a la *proteína supresora de tumores del retinoblastoma* **(pRB)** y a las proteínas relacionadas **p107** y **p130.** Estas proteínas están implicadas en la regulación transcripcional de la fase G1/S a través de los factores de transcripción **E2F.** El complejo específico **pRB/E2F** es un represor transcripcional que inhibe la entrada en la fase S del ciclo celular.

En las células normales, la proteína pRB es fosforilada a través de los complejos de ciclina/cdk en la fase tardía G1; el complejo pRB/E2F se disocia y el ligando DNA/E2F actúa como activador transcripcional.

La proteína E7 de los virus denominados de bajo riesgo, se une con menos afinidad con la proteína pRB que la pE7 de los virus de alto riesgo. La proteína E7 anula la acción de los inhibidores dependientes de la ciclin quinasa (**CKIs**) **$p21^{CIP1}$** y **$p27^{KIP1}$** que regulan la inhibición del ciclo celular durante la diferenciación del epitelio, desacoplando la diferenciación y la inhibición del ciclo celular. Esto conduce a la formación de lesiones hiperplásicas, verrugas y es necesaria también para la producción del virus.

En resumen, la carcinogénesis es un proceso multifactorial. Los virus del papiloma humano de alto riesgo infectan el epitelio escamoso normal. En la mayor parte de casos este fenómeno no produce ninguna lesión o se presenta una lesión de bajo grado (NIC I), que generalmente involuciona; en ambas lesiones existe eliminación del virus por parte del sistema inmunológico del huésped. Las infecciones virales persistentes y otros factores de riesgo asociados a la presencia del virus como, número de copias del virus,

niveles de expresión y patrones de los genes VPH E6 y E7, estado físico del virus y variaciones de las secuencias de VPH, conducen a la formación de lesiones de alto grado NIC II-III, una parte de las cuales sufrirá transformación maligna [16]. Durante la transición entre NIC II y NIC III se produce la desregulación de la expresión de los oncogenes virales E6 y E7, lo que da como resultado inestabilidad genética en la célula epitelial [17].

Aberraciones genéticas recurrentes como las observadas en LOH, ocurren con frecuencia en los neoplasmas [18].Las lesiones cromosómicas que comprometen **3p22** y **3p21.1-21.3**, son eventos tempranos en el desarrollo del cáncer cervical y estas regiones comparten genes supresores de tumores que están inmersos en los procesos de carcinogénesis. Se han identificado dos regiones en el cromosoma 3p cuya pérdida incide en un aumento de LOH en los casos de carcinoma cervical. Estas aberraciones cromosómicas conducen a la activación de la enzima telomerasa, con lo que la célula obtiene la capacidad de reproducirse. Pérdidas sucesivas de alelos se producen en diferentes locaciones cromosómicas, seguidas de crecimiento clonal invasivo en el carcinoma.

El carcinoma cervical invasivo de células escamosas generalmente coexiste con lesiones intraepiteliales en la misma paciente y al ser una lesión monoclonal progresa a través de NICs por diferentes vías, desde epitelio normal hasta carcinoma invasor[19].

BIBLIOGRAFÍA

1. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. (2009). *Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix.* Int J Gynaecol Obstet; 105 (2): 107-8.
2. Hopkins MP, Morley GW. (1994). *Microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix.* J Reprod Med; 39 (9): 671-3.
3. Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB et al. (1997). *Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. Arch Pathol Lab Med.* 121: 34,
4. Reagan JW, Ng ABP. (1973). *The cellular manifestations of uterine carcinogenesis.* In Norris NJ, Hertig AT, Abel MR (eds): The Uterus, p 320. Baltimore, Williams and Wilkins.
5. Fu YS, Ko JH. (1996). *Histopathology of preinvasive and invasive squamous neoplasia.* In Rubin SC, Hoskins WJ (eds): Cervical Cancer and Preinvasive Neoplasia, pp 77-92. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers.
6. Grayson W, Taylor F, Cooper K. (1999). *Adenoid cystic and adenoid basal carcinoma of the uterine cervix: comparative morphologic, mucin, and immunohistochemical profile of two rare neoplasms of putative "reserve cell" origin. Am J* Surg Pathol; 23: 448-458.
7. Grayson W, Cooper K. (1990). *A reappraisal of "Basaloid Carcinoma" of the cervix, and the differential diagnosis of basaloid cervical neoplasms.* Adv Anat Pathol; 9: 290-300.
8. Clement PB. (1990). *Miscellaneous primary tumors and metastatic tumors of the uterine cervix.* Semin Diag Pathol 7: 228.
9. Abeler VM, Holm R, Nesland JM, Kjorstad KE. (1994). *Small cell carcinoma of the cervix: A clinicopathologic study of 26 patients.* Cancer; 73: 672, 1994

10. Fu YS, Ko JH. (1996). *Histopathology of preinvasive and invasive squamous neoplasia.* In Rubin SC, Hoskins WJ (eds): Cervical Cancer and Preinvasive Neoplasia, pp 77-92. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers.
11. Tiltman AJ, Atad J. (1982). *Verrucous carcinoma of the cervix with endometrial involvement.* Int J Gyneco Pathol 1:221.
12. Hasumi D, Sugano H, Sakamoto G et al. (1977). *Circumscribed carcinoma of the uterine cervix, with marked lymphocytic infiltration.* Cancer 39:2503.
13. Watty EI, Johnston LW, Bainborough AR. (1981). *Polypoid carcinoma of the uterine cervix simulating "pseudosarcoma" and "carcinosarcoma" of esophagus and upper respiratory tract.* Diagn Gynecol Obstet; 3:205.
14. Lee C, Laimins LA. (2007). *The differentiation-dependent life cycle of human papilloma viruses in keratinocytes.* En Garcia RL, DiMaio D, eds. The papillomaviruses. New York: Springer; 45-68.
15. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, et al. (2004). *Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis.* J Virol; 70: 11451-11460.
16. Londesborough P, Ho L, Terry G, Cuzick J, Wheeler C, Singer A. (1996). *Human papillomavirus genotype as a predictor of persistence and development of high-grade lesions in women with minor cervical abnormalities.* Int J Cancer; 69: 364-368.
17. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, Magnusson PK, Andersen PK, Ponten J, Adami HO, Gyllensten UB, Melbye M. 2000. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma *in situ*: a nested case-control study. *Lancet* 355: 2194-2198
18. Lazo PA. 1999. The molecular genetics of cervical carcinoma. *Br J Cancer* 80:2008-2018
19. Guo Z, Ponten F, Wilander E, Ponten J. 2000. Clonality of precursors of cervical cancer and their genetical links to invasive cancer. *Mod Pathol13*: 606-613