

CÁNCER DE CERVIX. ETIOLOGÍA (2° parte)

DR. FRANCISCO FUSTER ALFARO*
DR. RODRIGO URCUYO F.**

RESUMEN

Se realiza una revisión de los factores etiológicos del Cáncer de Cérnix, para dicho efecto se analiza el desarrollo de la zona de transformación atípica y el papel central de la Metaplasia escamosa en la unión escamocolumnar demostrada por estudios experimentales y clínicos y que llevan a su relación directa en los procesos mutagénicos del Cérnix.

Esta revisión también cubrirá ciertos nuevos aspectos de la etiología del Cáncer de Cérnix. Primero consideraremos el **tipo de mujer** que presenta Cáncer de Cérnix y discutimos posibles factores causales. Segundo, se examina el **papel del hombre** en la etiología del Cáncer de Cérnix, especialmente lo que se conoce hoy día como el "**HOMBRE DE ALTO RIESGO**". Por último se analizan algunos nuevos datos que sugieren una posible **Causa Genética** de la enfermedad.

SUMMARY

The development of the atypical T.Z. is discussed and the central role of squamous metaplasia mentioned. The experimental studies both basic and clinical which lead to the incrimination of metaplasia in the mutagenic process will be described.

This review will also cover certain new aspects of the aetiology of Cervical Cancer. Firstly let us consider the type of woman who had Cervical Cancer, and discuss possible causative factors secondly we will examine the male's role in aetiology, especially the so called **High Risk male** thirdly some new data suggest a possible genetic cause of the disease.

ETIOLOGIA DEL CANCER DE CERVIX

Para poder comprender los factores etiológicos que actualmente se discuten en la formación del Cáncer de Cérnix, se deben analizar algunos conceptos sobre la zona de transformación.

Se conoce como UNION ESCAMOCOLUMNAR, el punto de unión entre el epitelio plano estratificado ectocervical y el epitelio cilíndrico del endocérnix. La Z.T.

presenta un juego dinámico en las tres fases de la vida femenina.

- a.— Antes de la pubertad.
- b.— Durante la adolescencia.
- c.— En la Menopausia.

A— ANTES DE LA PUBERTAD: El ectocérnix está cubierto casi completamente por epitelio escamoso estratificado, mientras que el epitelio cilíndrico tapiza el canal endocervical y las criptas dentro del canal. La unión escamocolumnar se halla cerca del Os externo.

B— DURANTE LA ADOLESCENCIA: Debido al influjo hormonal del ovario, ocurre un incremento en el volumen del Cérnix en forma igual, pero no tan acentua-

* Asistente Ginecología. Servicio de Ginecología.
Hospital Dr. Rafael Dr. Rafael A. Calderón G.

** Asistente de Oncología. Servicio de Oncología
Hospital San Juan de Dios.

do, como el aumento en tamaño que presenta el cuerpo uterino. El resultado de este aumento del Volumen Cervical consiste en *Eversión* de la porción inferior del canal endocervical, de tal forma que el epitelio columnar viene entonces a tapizar la porción vaginal del ectocérvix. (Ver fig. 1).

En esta etapa al mismo tiempo que el epitelio columnar del endocérvix, las glándulas y el estroma que se hallan en el endocérvix, también se han movido hacia esta nueva posición; esto hace que al examen con espéculo se muestre un área roja, llamada por algunos *erosión*, que rodea el os externo, sin embargo éste es un término mal empleado para explicarla, porque implica pérdida de la superficie y ulceración, por lo que se debería emplear el término *Eversión* para su explicación.

El área es roja por dos razones:

- 1.— El epitelio columnar o cilíndrico es más delgado que el epitelio escamoso, lo cual hace que los vasos que se hallan bajo este epitelio sean más fácilmente visualizados.
- 2.— Además, de que el estroma superficial que se halla debajo del epitelio cilíndrico está más ricamente vascularizado que el estroma que se halla bajo el epitelio escamoso.

Esta área de epitelio cilíndrico que se halla ahora en el ectocérvix es de gran importancia para explicar la patogénesis de la neoplasia cervical; en esta área ocurre también la *metaplasia escamosa* la cual ocurre como un proceso fisiológico normal y consiste en la sustitución de este epitelio cilíndrico por epitelio plano estratificado de nuevo y es también en esta área en donde nacen la gran mayoría de neoplasias escamosas del Cérvix.

La zona que se extiende desde la unión escamocolumnar original hasta el límite superior de la metaplasia escamosa es conocida como la *Zona de Transformación* un término que es preferible usar en vez del de *erosión*.

El epitelio cilíndrico endocervical no es adecuado para el medio ambiente vaginal, debido a que las células estarán rodeadas ahora por un *medio ácido*. El ph ácido, estimula la proliferación de las células de reserva, las cuales se hallan normalmente presentes en pequeño número en el epitelio, pero más probablemente diferenciadas desde el estroma (1). Bajo este estímulo continuo, las células de reserva aumentan en número, dando así varias capas de epitelio, las cuales se diferencian gradualmente en células escamosas.

Inicialmente el epitelio columnar permanece intacto pero luego se fragmenta. Si este epitelio se halla presente en la superficie de un proceso de metaplasia escamosa inmadura, se le llamará *Metaplasia escamosa incompleta*, pero

posteriormente todas las células columnares serán reemplazadas por Células Escamosas derivadas de las células de reservas y se completa el proceso de maduración. De esta forma el epitelio columnar es totalmente reemplazado por epitelio escamoso maduro y el proceso de metaplasia escamosa puede ocurrir en forma rápida o lenta y puede detenerse temporal o permanentemente en cualquier etapa, de tal forma de que una mujer a cualquier edad puede presentar una mezcla de metaplasia madura e inmadura en el cérvix.

C— EN LA MENOPAUSIA: El proceso de eversión del Cérvix descrito durante la adolescencia, se reserva de tal forma que la Z.T. tiende a introducirse dentro del canal cervical. El proceso de metaplasia escamosa es *irreversible*, por lo cual el epitelio permanece siendo *escamoso* en el canal y no se vuelve a transformar en epitelio cilíndrico.

Pero debe quedar claro que el proceso de metaplasia escamosa es un proceso fisiológico, benigno y normal, hallándose áreas de metaplasia escamosa en el cuello de 80% de las mujeres en edad reproductiva (2).

Aunque la adolescencia es la etapa más importante en la vida de una mujer, en que la metaplasia ocurre en forma activa, éste también ocurre durante el *embarazo* y en el *período neonatal*. Las *pastillas anticonceptivas* pueden también exagerar la eversión del cérvix y aumentar así la Z.T. resultando entonces en una nueva metaplasia escamosa (3).

Una vez analizada la Z.T. podemos comprender entonces que ésta es la zona donde ocurrirá el estímulo mutagénico, para así poder desencadenar el proceso del Cáncer, durante el proceso de metaplasia.

Sin embargo consideremos primero cuáles otros factores pueden influenciar en la etiología de este cáncer, considerando qué clases de mujeres tienen cáncer del Cérvix; el papel que el *hombre de alto riesgo* juega en la etiología del cáncer de cérvix y en tercer lugar algunos nuevos datos que sugieran una posible causa genética de la enfermedad.

1. La mujer de alto riesgo para desarrollar cáncer de Cérvix:

Rigioni Stern de Verona, en 1642 por primera vez describe que el Cáncer de Cérvix se presenta raramente en ciertas órdenes de Monjas (4); y desde entonces se han publicado no menos de 38 estudios epidemiológicos de varias poblaciones analizadas, tanto cultural como étnica y socialmente han mostrado que existen ciertas características sociales y de comportamiento de la mujer con cáncer cervical y sus estadios premalignos, éstas son:

- 1— Edad temprana del primer coito.

- 2- Paridad y primer embarazo a edad temprana.
- 3- Historia de matrimonio inestable.
- 4- Historia de enfermedad de transmisión sexual.

Pero pareciera que el Común Denominador es *Edad Temprana del primer Coito*, siendo las otras variables dependientes de ésta.

Por ejemplo: En un estudio Australiano Singer et. al (5) demostraron que de 300 mujeres con estas lesiones todas admitieron haber tenido un número variable de compañeros sexuales en su vida premarital e intramarital. Cuando la edad del primer coito fue estandarizado en el análisis final, la diferencia significativa previamente existente entre mujeres con malignidad cervical y grandes grupos control (1200 mujeres) con respecto a varios compañeros sexuales desapareció. Pero entonces, cual es la mujer de alto riesgo?

Aunque se ha dicho qué grupo de mujeres con bajo nivel socio económico poseen una aumentada frecuencia, existen también otros grupos con (frecuencia elevada) de cáncer cervical y lesiones precancerosas.

Estas incluyen: Prostitutas, mujeres que atienden clínicas de Enfermedades venéreas y mujeres que viven en prisión. Moghisi en Detroit demostró en 1967 que la proporción de pacientes con carcinoma in situ fue de 37/1000 mujeres, en 511 reclusas en una prisión, comparada a 4-5/1000 mujeres de una población normal; mientras que Keighley en 1969 demostró una proporción de 103/1000 en las reclusas de la Prisión de Holloway en Londres, Inglaterra. (6).

Singer y su grupo, siguiendo el estudio de Keighley examinaron 768 mujeres (de un promedio de 24 años de edad) en la misma institución, tomando PAP y haciendo colposcopia de todas estas pacientes y biopsiando todo epitelio anormal visualizado por colposcopia. Demostrando que el comportamiento sexual *promiscuo* aumenta marcadamente el riesgo del desarrollo de estas lesiones en las mujeres de 21 años o menos, con una proporción de 60/1000. (1).

Cuáles son los factores causales?

Como se ha propuesto que el Cáncer Cervical y sus lesiones precursoras son venéreas en origen, es lógico pensar que algún *factor transmitido por el coito* sea el responsable. En los últimos 25 años muchos factores han sido sugeridos como posibles agentes causales, pero sólo tres son considerados:

- 1- Esmegma.
- 2- Herpes Virus tipo 11. (Papilloma Virus) Humano (Wart).
- 3- Espermatozoide.

- 1- Esmegma

El *esmegma* consiste en, la colección de células descamadas y secreciones sebáceas, que se acumulan bajo el prepucio del hombre no circuncidado, y fue considerado por mucho tiempo como el mayor factor etiológico, debido principalmente a la inmunidad de los judíos es circuncidado al nacimiento.

Pero no existe dato de laboratorio experimental que sugiera que esta sustancia tenga poder carcinogénico, ni tampoco existen estudios detallados de población que definan un riesgo aumentado de mujeres de hombres no circuncidados comparados con hombres circuncidados.

- 2- Herpes virus tipo 11. (Papilloma Virus).

El aislamiento de una forma específica de herpes virus Simplex Genital en los años 60 llevó a una búsqueda frenética de evidencias para incriminar este virus en la etiología de este proceso. Estudios iniciales demostraron que mujeres con Cáncer Cervical, Displasia y CIS poseían altos títulos de anticuerpos virales específicos (7). Aunque con la disponibilidad de técnicas más refinadas, existen ahora dudas en la forma en que se interpretaron estos estudios.

Pacientes con Cáncer cervical de New Zealand, Colombia e Israel, *no mostraron* un aumento significativo en sus títulos de anticuerpos. Los altos niveles mostrados anteriormente pudieran deberse solamente al alto grado de *promiscuidad* de la población estudiada, siendo el herpes genital una enfermedad venérea extremadamente infecciosa.

Si el Herpes Virus al igual que el Papiloma Virus son carcinogénicos, entonces, es muy probable que ejerzan su acción carcinogénica en igual forma que los virus oncogénicos, esto es por la adición de su DNA al DNA del huésped (8).

Esta combinación en cultivo de tejidos produce mutación celular. Aunque en cada episodio Coital la cantidad de DNA liberado por los espermatozoides es mucho mayor que la depositada por el virus.

Herpes > Virus → Adición → Mutación
Papiloma > (D.N.A.) → DNA Huésped → Celular

En cuanto a los papilomavirus, cada día hay más evidencia de que pueden inducir cáncer en las células humanas, y ya se van hallando cada día más mujeres que presentan cambios displásicos o de CIS en su PAP y que se acompañan también de cambios típicos de papiloma virus. Cuando se examinan estas mujeres con el colposcopio se hallan lesiones papilares,

pequeñas, planas de epitelio blanco las cuales al examinarlas se hallan cambios típicos de papiloma plano y que fuera ya descrito por Meisels en 1977 (9), y es lo que actualmente Reid propone; como *Infección sub-Clinica por Papilomavirus (SPI)*, postulando que debido a su asociación con lesiones preclínicas y de Cáncer de Cérvix el mismo nazca por progresión desde hiperplasia benigna viral, pasando por estadios de atipia Koilocitótica con displasia asociada hasta llegar a los estadios de NIC 11 y NIC 111. Ocurriendo entonces el fenómeno de invasión por la transformación de una Clona heteroploidea agresiva, una disminución del sistema inmune relacionado a la edad o a un factor desconocido o una interacción de ambos (10), sin embargo esta teoría está aún por probarse, lo cierto es que se estima que cerca del 40% de las lesiones pre-malignas cervicales están asociadas con alguna evidencia histológica de infección por papiloma virus. (9).

3— Espermatozoide

La metaplasia como definimos al principio, es el proceso por el cual el epitelio columnar es transformado a epitelio escamoso y esto ocurre fisiológicamente en el cérvix durante la adolescencia y el embarazo. Las células que participan en este proceso han sido demostradas que poseen Actividad Fagocítica hacia espermatozoides humanos (así como Heterólogos) con los cuales ellas hacen contacto. (11).

Coppleson y Reid en 1967, mostraron que el espermatozoide fue degradado por las células que lo fagocitan y que su contenido de DNA penetra en el núcleo de la célula fagocitante y entonces fue sugerido que esta unión está asociada en alguna forma con el proceso de transformación atípica. (2).

El desarrollo de la zona transformación atípica ha sido mostrado durante el embarazo y después de tratamiento con Criocirugía y electrodiatermia, estos dos últimos eventos, al igual que el embarazo, siendo asociado con el desarrollo de metaplasia.

Sin embargo la pregunta de cómo se inicia el proceso de activación aún permanece sin ser contestada. Reid y Coppleson recientemente han concluido que la presencia de ácido nucleico extraño, sea de origen viral o de espermatozoide, en el genoma del huésped no es importante; fue entonces que para contestar esta pregunta, ellos volvieron su atención hacia la *Célula estromal cervical subepitelial*, la célula que ellos creen es la célula progenitora del nuevo epitelio metaplásico escamoso. Ellos sugieren que la superficie de estas células consisten en una red de DNA, conectada directamente al núcleo y por lo tanto al mecanismo para la síntesis de proteínas. Este DNA

de la superficie actúa como un Switch, y ellos postulan que ciertas sustancias del medio ambiente interfieren con el balance de este delicado sistema y ponen así a la célula en el camino de la neoplasia. Una de las sustancias estudiadas a este respecto son las *Proteínas Básicas* (como son las histonas ricas en arginina) presentes en la cabeza del espermatozoide y han demostrado en forma experimental, el efecto que tienen estas sustancias sobre las células. Una hipótesis ha sido propuesta la cual toma en cuenta estos hallazgos y los relaciona con posibles diferencias cualitativas en el espermatozoide de ciertos hombres, que parecieran estar más relacionados con mujeres portadoras de Cáncer Cervical. Estos hombres se conocen actualmente como "HOMBRES DE ALTO RIESGO" (12-13).

El papel del Hombre de Alto Riesgo:

Existen dos categorías de evidencias epidemiológicas que sugieren la existencia de estos hombres de alto riesgo.

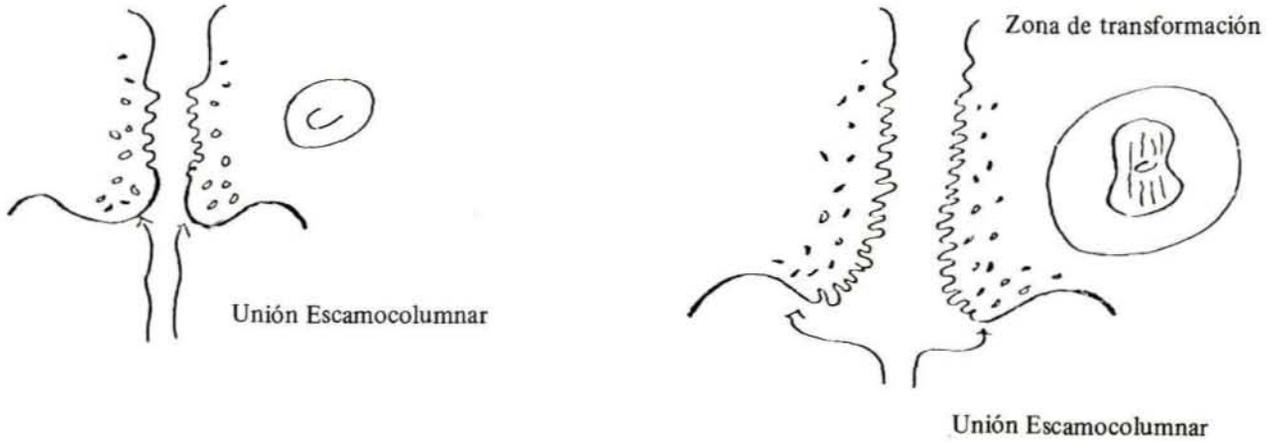
- 1- Una que relaciona la asociación del Cáncer Cervical con Cáncer genital en otros sitios o con enfermedades venéreas o promiscuidad sexual.
- 2- Aquella que correlaciona las lesiones pre-cancerosas o cancerosas en las mujeres con la ocupación del esposo.

Martínez observó una mayor incidencia de la esperada de Cáncer de Cérvix, en las esposas de hombres con Cáncer de Pene (14); y Feminella también encontró un número grande de mujeres con este cáncer cuyos maridos tenían Cáncer de Próstata. Kessler, analiza la incidencia de Cáncer Cervical en la segunda (o tercera) esposas de hombres cuya primera esposa padeció Cáncer de Cérvix, encontrando que éstas tenían 3.5 veces más chance de padecer Cáncer de Cérvix que la población control, y por lo tanto sugiere que el esposo debe transmitir un agente infeccioso de esposo a esposa. (15).

Singer, Reid y Coppleson, en su hipótesis también mencionan la aumentada liberalidad sexual de hombres judíos en el desarrollo del Cáncer Cervical en población judía, un grupo hasta ahora, con baja incidencia de esta enfermedad (13) y más aún, los estudios de Pridan y Lilienfield de Israel, mostraron que el 80% de hombres judíos cuyas esposas tenían Cáncer de Cérvix tenían más de 9 compañeras sexuales, comparada con 44% en un grupo control. (16).

La asociación de clase social y cáncer cervical ha sido ya mencionado sin embargo, más recientemente en Inglaterra, Wakefield ha demostrado

**MIGRACION DEL EPITELIO ENDOCERVICAL
EN LA VIDA DE LA MUJER**



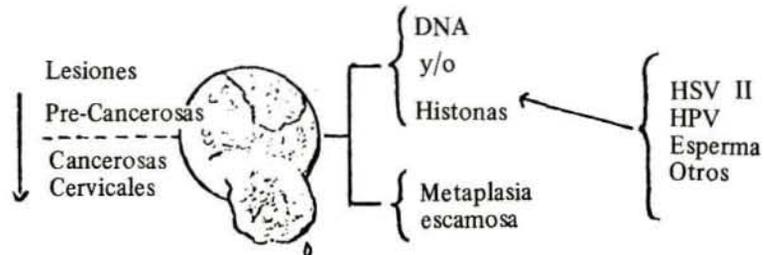
RESUMEN ETIOLOGIA CANCER DE CERVIX


 alto riesgo
 genética ?
 (Sist. genes Pi, Pi)
 α antitripsina

Factores comunes

Comportamiento
 Socioeconómico
 Racial
 Pareja ♂/♀


 Alto riesgo
 Genético ?
 (Variación en histonas ricas arginina)



una casi correlación lineal entre la incidencia de citología cervical positiva y la ocupación del esposo (17); mientras Beral ha puntualizado y demostrado la incidencia 3 veces mayor de Cáncer de Cérnix de esposas de trabajadores manuales comparadas con aquéllas de profesionales Universitarios (18). Qué hace entonces a un hombre ser de Alto Riesgo?

Pareciera ser fácil responder a esta pregunta basándose en la alta incidencia de enfermedades de transmisión sexual que este grupo presenta y que Beral muestra en su estudio. (18). Existe una gran correlación entre la mortalidad por Sifilis opuesto a una incidencia similar para Cáncer Cervical. De igual manera Pridan y Lilienfield mostraron altos títulos de anticuerpos anti-herpes en esposos israelitas cuyas esposas padecen cáncer de cérvix, aunque esta evidencia indirecta por sí sola no contesta la pregunta de por qué estos hombres promiscuos deben ser de alto riesgo. (16).

Reid primero sugirió que estas *histonas ricas en arginina* presentes en la Cabeza de los Espermatozoides interfieren con las Funciones Celulares actuando por interferencia con el propuesto mecanismo de Switch del D.N.A., presente en este sitio. Las células más afectadas son aquéllas en el *sub-epitelio* del cérvix, que son las células destinadas para proveer la nueva cubierta epitelial por el mecanismo de metaplasia, más aún, Reid, French y Singer muestran que existen diferencias en las *histonas* de los gametos de los "hombres de alto riesgo" comparados con la población general, según su clase social y muestran que hombres de clase social baja presentan semen con grandes cantidades de proteína básica, rica en arginina, mientras que los hombres de clases sociales altas presentan bajo contenido del mismo. (19).

Si esta especulación es cierta, entonces todo un nuevo horizonte se nos abre con el papel del hombre en la etiología de este cáncer.

Bases Genéticas del Cáncer Cervical

Existen evidencias recientes que sugieren que hay datos de bases genéticas que participan en la selección de aquellas mujeres de alto riesgo para el desarrollo del Cáncer de Cérnix y es bien conocido que estas mujeres son identificables debido a sus características sociales y de comportamiento. Pareciera que en muchas de estas mujeres existe algún tipo de deficiencia de la resistencia natural del Cérnix al constante insulto biológico que éste sufre. Este insulto biológico consiste en Productos de Degradación de Esperma y Ensimas liberadas también

por la degeneración de glóbulos rojos y organismos en el cérvix. La mayor sustancia protectora que neutraliza estas sustancias pareciera ser la capacidad inhibitoria triptica del fluido cervical; el cual contiene una sustancia, la α -1 *antitripsina*, que es la principal encargada de neutralizar las enzimas y otros productos de degradación biológicas. (6).

Los niveles plasmáticos de la α 1-antitripsina son controlados por el sistema genético Pi. 'Inhibidor de Antitripsina' (20), el código W, P, S, Z y alelos Null, para disminuir la síntesis de la enzima y por lo tanto dar bajos Niveles Plasmáticos dando como resultado una deficiencia de la capacidad inhibitoria triptica en el plasma.

Datos preliminares han demostrado que fenotipos Pi de mujeres con displasia cervical, CIS y Cáncer Invasor, muestran un aumento marcado en la frecuencia del Código de fenotipo Pi, para la disminución en la producción de α -1 antitripsina.

Este aumento no es visto en mujeres que han sido tratadas con éxito por Cáncer o pre-Cáncer de Cérnix y son consideradas libres de tumor.

Una posible explicación a esta observación es una disminuida capacidad inhibitoria de las células epiteliales que puedan hacerlas vulnerables al insulto mutagénico. Esto explicaría la frecuente observación de que *no todas* las mujeres con características similares de comportamiento encontradas en los grupos de alto riesgo, puedan padecer dicha enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Jordan J, Singer, A. "The Cérvix". Saunders, London, 1976-pp - 87 y 100.
2. Coppleson. M. "Gynaecologic Oncology" Ed. M. Coppleson Churchill Livingstone, London, 1981. pp. 408.
3. "Colposcopy Course". Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. London - October, 1981.
4. Rigioni Stern, D. "Fatti Statistici Relativi Alle Mallatie Cancerose". Gior Service. Progr. Path. Terap. 1842. 2: 507.
5. Singer A. (1981) Comunicación Personal.
6. Jordan J.; Sharp F. Prof: Singer A. "Pre-Clinical Neoplasia of the Cervix". Royal College of Obstetricians and Gynaecologist-London-1982. pp: 2.
7. Rawls W. E. Tompkins W; Figueroa. M. et. al. "Herpes Type 2: Association With Carcinoma of the Cervix". Science, 1968; 161. 1255.
8. Roizman. B. Frenkel N. "The transcription and State of Herpes Simplex virus DNA in productive infection and in human cervical cancer Tissue" Cancer Research 1973; 33: 1402.
9. Meisels A. Fortin. R.: Roy M. "Condylomatous lesions of the cervix, Cytologic, Colposcopic and Histopathologic Study". Acta Cytology 1977; 21: 379.
10. Reid. R. "Genital Warts and Cervical Cancer is. H. P. V. the trigger to cervical Carcinogenesis". Gynaecol. Oncology. 1983; 15: 239-252.
11. Reid B. L. "The behaviour of human Sperm toward cultured fragments of human cervix uteri" Lancet. 1964: 1:21.
12. Reid B. L. "Carcinogenesis" in Gynaecological Oncology, Ed. Coppleson. M. Churchill Libingston - London- 1981, pp: 4
13. Singer. A. Reid B. L. and Coppleson. M. "A hypothesis the role of a High Risk male in the aetiology of Cervical Cancer". Am J. Obst. Gynaecol. 1976: 126, 110.
14. Martínez I. "Relationship of Squamous Cell Carcinoma of the Cervix uteri to Squamous Cell cancer of the Penis". Cancer 1969 24: 777-780.
15. Kessler H. "Human Cervical Cancer as a Veneral disease". Cancer Research 1976: 36: 783 - 791.
16. Pridan H. Lilenfileid A. M. "Carcinoma of the cervix in Jewish Women in Israel, 1960 - 1967". Israel J. Medical Science 1971, 7: 1465.
17. Wakefield J; Yule. R. J. Smithe A. "Relation of Abnormal Cytological Smear and Carcinoma of the cervix and husbands occupation". Brist. Med. J. 1973. 2: 142 - 144.
18. Beral - V. "Cancer of the Cervix: A. Sexually Transmitted Disease". Lancet, 1974: 1:1037-38.
19. Reid. B. L., French TW; Singer. A. "Sperm basic Proteins in Cervical Carcinogenesis correlation with socio-economic class". Lancet 1978. 2: 60.
20. Milford-Ward A., Pickering J. Fagerholm K. Et al. "P_i (antitrypsin methods)". Human Hereditary 1977, 27: 292.