

Desequilibrios cromosómicos en el cáncer cervicouterino

Victoria de los Santos-Munive,^a Juan Ángel Alonso-Avelino^a

Chromosomal instability in carcinogenesis of cervical cancer

In order to spot common chromosomal imbalances in early and late lesions of cervical cancer that might be used as progression biomarkers, we made a search of literature in PubMed from 1996 to 2011. The medical subject headings employed were chromosomal alterations, loss of heterozygosity, cervical cancer, cervical tumorigenesis, chromosomal aberrations, cervical intraepithelial neoplasm and low-grade squamous intraepithelial lesion. The common chromosomal imbalances were gains in 8q24 (77.7 %), 20q13 (66.9 %), 3q26 (47.1 %), Xp22 (43.8 %), and 5p15 (60 %), principally. On the other hand, integration of the high-risk human papillomavirus genome into the host chromosome has been associated with the development of neoplasia, but the chromosomal imbalances seem to precede and promote such integration. Chromosomal imbalances in 8q24, 20q13, 3q21-26 and 5p15-Xp22, determined by fluorescent *in situ* hybridization assay or comparative genomic hybridization assay for early detection of the presence of high-risk human papillomavirus, are promising markers of cervical cancer progression.

Key words

chromosome disorders
cytogenetics
uterine cervical neoplasms

El cáncer cervicouterino continúa siendo una de las neoplasias más comunes que afectan a mujeres en muchos países y una de las principales causas de muerte en los países en desarrollo.¹ Los programas de prevención basados en estudios citológicos como el Papanicolaou, redujeron la incidencia y muerte por cáncer cervicouterino hasta en 80 %.² Sin embargo, a pesar del significativo progreso en el conocimiento de los eventos moleculares que confirmaron a la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo como la principal causa etiológica del cáncer cervicouterino, los eventos moleculares que conducen al desarrollo del cáncer no han sido completamente dilucidados.³

Las lesiones premalignas del cérvix uterino, denominadas neoplasias intraepiteliales cervicales grados I a III, representan una serie de cambios graduales de displasias leves a severas⁴ y su historia natural ha mostrado que sin tratamiento pueden revertir espontáneamente, persistir o, en una minoría, progresar hacia cáncer invasivo.⁵ Aunque continúa siendo difícil predecir la evolución de una lesión precancerosa, la presencia del virus del papiloma de alto riesgo es un factor que incrementa la posibilidad de que se desarrolle cáncer invasivo.^{6,7}

Debido a que solo una minoría de las lesiones positivas para el virus del papiloma humano de alto riesgo desarrolla un cáncer invasivo y lo hace después de un periodo de tiempo relativamente largo, se ha sugerido que eventos adicionales pudieran estar involucrados. Las aberraciones cromosómicas, tanto a nivel estructural como numérico, son un sello característico de los tumores malignos. Mediante estudios de citogenética y de biología molecular se ha observado que en el cáncer cervicouterino ocurren aberraciones cromosómicas, y si bien no se ha dilucidado si son la razón o consecuencia del proceso carcinogénico, de cualquier modo indican que han ocurrido graves daños al ADN.⁸

El desarrollo de los métodos de estudio de citogenética como la hibridación *in situ* con inmunofluorescencia (FISH) permite visualizar secuencias en cada cromosoma. Con FISH se identifican sitios específicos y regiones precisas en los genes de los tumores sólidos, de manera que se pueden marcar secuencias repetitivas, como telómeros y centrómeros. El desarrollo de la hibridación genómica comparativa (CGH) y la posibilidad de hacer los cariotipos espectrales permiten marcar cromosomas enteros con sus bandas y la comparación de genes enteros, lo cual constituye una poderosa herramienta para la investigación.⁹⁻¹¹ En este artículo se describen los resultados de la revisión de la literatura acerca de las principales aberraciones cromosómicas que se presentan en las lesiones tempranas (las neoplasias intraepiteliales cervicales grado I y los cambios atípicos en las células escamosas del cuello

Para identificar los desequilibrios cromosómicos más comunes en las lesiones tempranas y tardías del cáncer cervicouterino que pudieran emplearse como biomarcadores de progresión, se realizó una búsqueda de artículos aparecidos entre 1996 y 2011 en PubMed; los términos Mesh utilizados fueron *chromosomal alterations*, *loss of heterozygosity*, *cervical cancer*, *cervical tumorigenesis*, *chromosomal aberrations*, *cervical intraepithelial neoplasia* y *low-grade squamous intraepithelial lesion*. Encontramos que los desequilibrios cromosómicos comunes tanto en las etapas tempranas como en las tardías ocurren en 8q24 (77.7 %), 20q13 (66.9 %), 3q21-26 (47.1 %) Xp22 (43.8 %) y 5p15 (60 %). Además, la integración del genoma del virus del papiloma humano de

alto riesgo (VPH-AR) al cromosoma del hospedero se ha relacionado con el desarrollo de la neoplasia, si bien se considera que los desequilibrios cromosómicos preceden y favorecen dicha integración. Los desequilibrios cromosómicos en 8q24, 20q13, 3q21-26 Xp22 y 5p15 —determinados mediante hibridación *in situ* con inmunofluorescencia o hibridación genómica comparativa— para la detección oportuna de la presencia del VPH-AR son marcadores promisorios de evolución del cáncer cervicouterino.

Resumen

Palabras clave

trastornos de los cromosomas
citogenética
neoplasias del cuello uterino

uterino que no pueden ser específicamente clasificados) y que persisten en el cáncer invasivo y se señalan aquellas que se han relacionado con la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo.

En la base de datos PubMed se realizó la revisión, búsqueda y selección de artículos en inglés y español enfocados en la caracterización de las aberraciones cromosómicas presentes en el cáncer cervicouterino y sus etapas tempranas. Los términos Mesh utilizados fueron *chromosomal alterations*, *loss of heterozygosity*, *cervical cancer*, *cervical tumorigenesis*, *chromosomal aberrations* y *cervical intraepithelial neoplasia*. Se seleccionaron los artículos cuyos estudios hubiesen analizado muestras clínicas de lesiones tempranas y avanzadas de cáncer cervicouterino. Los artículos se clasificaron según el estadio de la lesión.

En el cáncer cervicouterino existen alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales; en esta revisión de la literatura se señalan las que en etapas tempranas pudieran servir como marcadores de la evolución de la enfermedad.

Tanto en las neoplasias del cuello uterino de alto grado (grados II y III) como en el cáncer invasor del cuello uterino, mediante FISH y CGH se han identificado deleciones, duplicaciones y amplificaciones de diferentes regiones genómicas.^{12,13}

En el cáncer cervicouterino y en las neoplasias intraepiteliales cervicales se han descrito aneusomías cromosómicas que afectan a los cromosomas 1, 3, 4, 5, 7, 11, 17 y X. Estos cambios se han relacionado con un fenómeno crucial en el proceso de transformación maligna: la pérdida de la heterocigosis.¹¹

En una revisión, Molina C *et al.*¹¹ identificaron que en las neoplasias intraepiteliales cervicales grados II y III, la pérdida de la heterocigosis se observa en 3p, 5p, 5q, 6p, 6q, 11q, 13q y 17p y en el carcinoma invasor, en 3p, 6p, 6q, 11q, 17p y 18q, en tanto que en las metástasis ganglionares, en 3p, 6p, 11q, 17p, 18 y en el cromosoma X.

Investigaciones adicionales han señalado alteraciones en 4p y 4q que van de 40 a 90 % en los casos de carcinoma cervical invasivo.^{14,15} Heselmeyer *et al.*¹⁶ resaltan que, además de la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo, la ganancia específica en 3q es la aberración cromosómica más consistente que se puede detectar conforme las células transitan de una displasia severa a un cáncer invasor. Por su parte, Mian C *et al.*¹² confirman estos hallazgos y señalan que en las displasias moderadas y en las lesiones premalignas, las ganancias del brazo largo del cromosoma 3 (3q) es la aberración más detectada (en 10 a 35 % de los casos).

Un estudio realizado por Huang *et al.*,¹⁷ en el que analizaron 30 muestras de cáncer cervical, se observó que las aberraciones cromosómicas más frecuentes fueron las ganancias de 3q ($n = 14$, 46.7 %), 1q ($n = 11$, 36.7 %) y 8q ($n = 6$, 20 %) y las pérdidas de 11q ($n = 10$, 33.3 %), 3p ($n = 9$, 33.3 %), 6q ($n = 7$, 23.3 %) y 2q ($n = 6$, 20 %).

Bulten J *et al.*¹⁸ observaron tetraploidías entre las anomalías numéricas que se encontraron en lesiones precancerosas.

Por su parte, Rao *et al.*¹³ analizaron 77 muestras de pacientes con cáncer cervical y observaron deleciones cromosómicas en siete regiones: 2q (2q22-q33 y 2q36-2q37), 13q (13q12-q13 y 13q22-q34), 4q, 11q (11q23-q25), 4p, 17p y 3p (figura 1). Las ganancias cromosómicas se identificaron en 11 brazos: 3q (3q26-q29), 5p, 1p (1p32-p36), 8q (8q23-q24), 20q, 9q, 1q, 20p, Xq, 19p y 13q (13q22-q34) (figura 2). En 20.77 % de los casos también se identificaron amplificaciones cromosómicas en 15 sitios cromosómicos diferentes: 1p31, 2q32, 7q22, 8q21.2-q24, 9p22, 10q21, 10q24, 11q13, 11q21, 12q15, 14q12, 17p11.2, 17q22, 18p11.2 y 19q13.1. Cabe mencionar que se observaron sitios de amplificaciones comunes en tres sitios cromosómicos: 11q13 (CC52 y T130), 11q21 (CC98 y CC117) y 19q13.1 (T-132 y T146).¹³

Hidalgo *et al.*¹⁹ realizaron el análisis de 20 muestras de cuello uterino. En su estudio, las delecciones más comunes correspondieron al gen de la tríada histidina frágil (3p14.2), presente en 47 % de las muestras de tumores invasores, seguidas de las delecciones en D8S504 (8p23.3), CTDPI-SHGC-145820 (18qtel), KIT (4q11-q12), D1S427-FAF1 (1p32.3), D9S325 (9qtel), EIF4E (4q24), RB1 (13q14) y DXS7132 (Xq12), presente en 29.4 % de las muestras.¹⁹

Algunos autores mencionan que las aneuploidías son frecuentes en las lesiones cancerosas, por lo que especulan que se produce un patrón secuencial de aberraciones cromosómicas en la carcinogénesis del cuello uterino, en el que se desarrolla la aneuploidía mediante una tetraploidía intermedia.¹⁸

Hidalgo *et al.*¹⁹ realizaron un estudio de lesiones premalignas en las que observaron amplificaciones en 2p22.3-2p22.1 (MSH2-KCNK12), 14q32.1 (TCL1A), 20q12 (TOP21), 10q25.3 (DMBT1), 17q12 (ERBB2) y 4qtel (4qTELL11), sin embargo, estos desequilibrios cromosómicos no fueron consistentes en todos los tejidos analizados.

Olaharsky *et al.*²⁰ llevaron a cabo pruebas en los cromosomas 3 y 17 en 143 pacientes con distintas categorías diagnósticas; determinaron que la tetraploidía y la inestabilidad cromosómica ocurren durante las etapas tempranas de la carcinogénesis cervical, que predispone a la formación de aneuploidía y que frecuentemente involucra la pérdida del cromosoma 17.

Entre los cambios moleculares se han identificado transcripciones anormales del gen de la tríada histidina-frágil (3p14.2), que se ubica en el brazo corto del cromosoma 3 y en el cual se han demostrado deleccio-

nes alélicas en el cáncer cervicouterino; se ha señalado que la incidencia de la expresión aberrante del gen de la tríada histidina frágil no está relacionada con la malignidad ni con la progresión del cáncer cervicouterino, pero corresponde a un evento temprano en la malignidad de células cervicales.²¹

Se sugiere que la ganancia del cromosoma 3q es una de las más importantes alteraciones genéticas que definen la transición de lesión premaligna a carcinoma invasivo, ya que ha sido encontrada en etapas tempranas de la transformación cervical y en cooperación con otros desequilibrios desempeña un papel importante para el desarrollo del cáncer.

Aberraciones cromosómicas estructurales en lesiones premalignas

En las lesiones premalignas se han observado aberraciones cromosómicas estructurales que afectan a los cromosomas 3q, 8q24, 20q13, CEP3, Xp22, 18p, 1q, 9q, 2p, 14q, 10q, 17q, 4q, 3p, 6, 11 y 13q; de estas, la ganancia del cromosoma 3q es la más frecuente, ya que se encuentra hasta en 35 % de los casos.^{13,16,17,22}

Es importante señalar que al menos en la mitad de los casos de neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo grado se pueden detectar desequilibrios en 6p, región en la que se han localizado genes supresores de tumores. Estos mismos desequilibrios en 6p se han puesto en evidencia en 90 % de los casos de neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado.²³

Aún existen pocos estudios en los que se hayan analizado muestras de cáncer cervicouterino en etapas tempranas, sin embargo, se sabe que las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales y afectar a uno o más autosomas, cromosomas sexuales o ambos simultáneamente.^{13,20,24}

Las anomalías numéricas en los cromosomas consisten en variaciones en el número de cromosomas y se consideran como heteroploidías cuando se presenta cualquier número de cromosomas diferente al normal. Un múltiplo exacto del número haploide (n) de 23 cromosomas se dice que es euploide, son ejemplo de estas las tetraploidías; si el número de cromosomas no es un múltiplo exacto del número haploide, se define como aneuploidía.²⁵

Las anomalías en la estructura de los cromosomas consisten en reordenaciones estructurales y se producen como consecuencia de roturas cromosómicas seguidas de reconstitución en una combinación anómala. En pocas ocasiones, el intercambio de material cromosómico se produce espontáneamente y puede ser inducido por agentes externos. Puede estar presente en todas las células o en forma de mosaico.²⁵

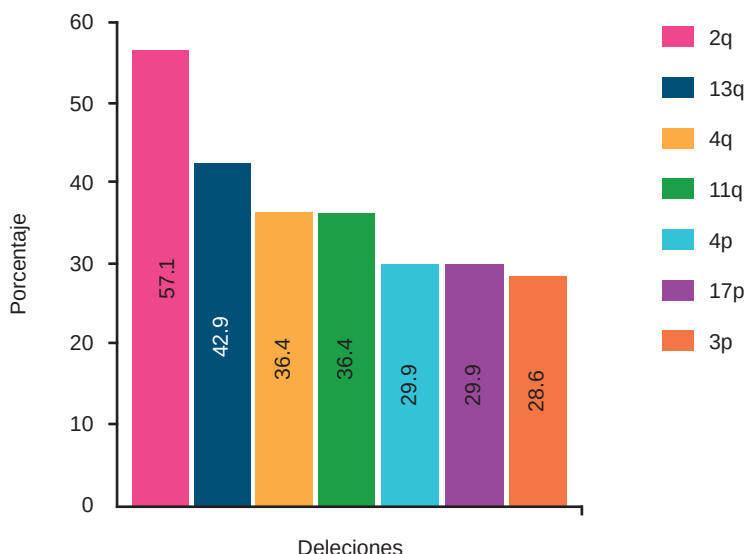


Figura 1 Principales delecciones cromosómicas en el cáncer cervical identificadas por Pulivarthi H. Rao¹³

En la carcinogénesis temprana del cáncer cervicouterino se han observado tetraploidías e inestabilidades cromosómicas en diferentes regiones cromosómicas.^{13,20}

La ganancia del cromosoma 3q es relevante, ya que en esta región se localizan genes como TERC, DTX3L, PIK3R4, ATP2C1 y SLC25A36, relacionados con distintos tipos de cáncer.^{8,11}

El gen TERC se localiza en la región 3q26 y codifica para la telomerasa, la cual está implicada en la longitud y estabilidad de los telómeros en los cromosomas. La sobreexpresión de la telomerasa se ha relacionado con el desarrollo de tumores.^{22,26}

El gen DTX3L se localiza en la región 3q21.1-21.3 y codifica para un miembro de la familia de las proteínas DELTEX, que funcionan como E3 ligasa (su finalidad es controlar la degradación de las proteínas) y realiza la modificación en la señalización de NOTCH, proteína transmembranal que participa en varias rutas de señalización en el desarrollo y que ha sido implicada en el cáncer cervical.²⁷

En la misma región se localiza el gen PIK3R4, que codifica para la subunidad reguladora de la vía de señalización de la fosfatidilinositol cinasa clase III, involucrada en la producción de aminoácidos para la activación de mTOR y, como tal, puede ser esencial para el control del crecimiento celular. En el cáncer cervical se ha descrito la desregulación de la señalización de la PIK3 clase I, cuya subunidad catalítica PIK3CA está localizada en 3q.²⁷

El gen ATP2C1 codifica un tipo de ATPasa relacionado con el transporte de cationes, esencial a nivel de la epidermis al mantener a los queratinocitos basales en su estado de indiferenciación.^{27,28}

Por su parte, todavía se desconocen las funciones celulares específicas codificadas del gen SLC25A36, pero en la base de datos *Gene Ontology* se indica que esta proteína está localizada en la membrana mitocondrial y posee actividad de transporte.²⁷

En cuanto a las alteraciones en el cromosoma 8q24, su importancia radica en que ahí se encuentran el gen MYC, que codifica para un regulador transcripcional cuya expresión está fuertemente relacionada con la proliferación celular. La amplificación de MYC se ha observado en diferentes tipos de cáncer y se ha postulado que en las etapas tempranas de la génesis del cáncer cervicouterino, c-MYC puede promover la progresión y la transformación celular.^{28,29}

Adicionalmente, durante la carcinogénesis del cáncer cervicouterino se han observado duplicaciones en el cromosoma 20q, relevantes debido a que en él se encuentra el gen RTEL1, cuya función es codificar para receptores del factor de necrosis tumoral e intervenir en la reparación del daño del ADN, así como en el mantenimiento de la estabilidad genómica. En esta

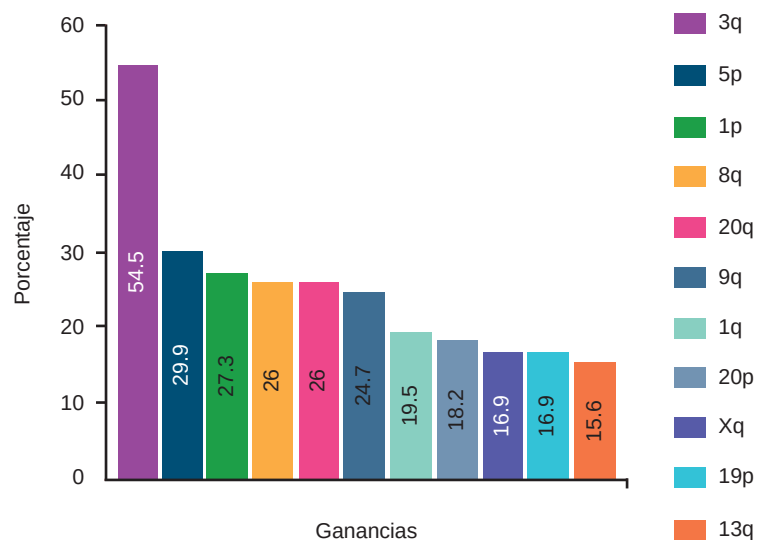


Figura 2 Principales ganancias cromosómicas que se presentan en el cáncer cervical en un estudio realizado por Pulivarthi H. Rao¹³

misma región se localiza el gen ZNF217, que atenúa las señales de apoptosis como resultado de la disfunción de los telómeros. Otros genes localizados en esta región se han encontrado significativamente sobreexpresados en otros tipos de cáncer.^{24,30}

Alteraciones cromosómicas en las lesiones tardías del cáncer cervicouterino

En el cáncer cervicouterino se han descrito diversas alteraciones estructurales y hasta el momento la ganancia del cromosoma 3q es la aberración cromosómica más frecuente, ya que se presenta en 57.7 % de las lesiones; le siguen las alteraciones en los cromosomas 7p (52.9 %), 5p (49.9 %), 11p (47 %) y 2q (38.5 %). Las alteraciones que encontramos coinciden con las observadas en las lesiones premalignas: se localizan en los cromosomas 3q y 4q (33.9 % de cada uno), 13q (29.3 %), 1q (28.1 %), 9q (27 %) y 20q (26 %).^{27,31}

Virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino

Es importante mencionar que en las neoplasias intraepiteliales cervicales, incluso más frecuentemente en el cáncer, el genoma del virus del papiloma humano se encontró integrado en el cromosoma del hospedero.³² Se acepta que ciertos tipos de virus, en especial los denominados 16 y 18, son la causa central del cáncer cervicouterino invasor y de la neoplasia intraepitelial cervical.^{33,34} Sin embargo, aunque la infección persistente con el virus del papiloma humano es necesaria,

no se considera una condición suficiente para el desarrollo del cáncer cervicouterino, ya que se requiere la acción de otros cofactores que influyan en la transición a cáncer cervicouterino.^{27,35,36}

Identificación de las aberraciones cromosómicas

Los métodos de estudio de citogenética han avanzado considerablemente y es posible visualizar las secuencias de cada cromosoma mediante diversas técnicas como la FISH,³⁷ que permite identificar sitios específicos y regiones precisas en los genes de los tumores sólidos, de manera que se pueden marcar secuencias repetitivas como telómeros y centrómeros o cromosomas enteros con sus bandas o sus brazos.^{9,38}

Por otra parte, la CGH es una técnica cuantitativa que permite comparar las copias de regiones genómicas de controles, logradas por extracción del ADN de células cariotípicamente normales, con el ADN de muestras provenientes de tumores.

Otra técnica utilizada es el cariotipo espectral, que genera un cariotipo codificado por colores, que al ser utilizado con las técnicas mencionadas y las sencillas de bandedo, ayuda a detectar con facilidad las anomalías cromosómicas.^{10,11,39}

Conclusiones

Las aberraciones cromosómicas estructurales tales como las observadas en los cromosomas 3q, 8q24, 20q13, CEP3, Xp22, 18p, 1q, 9q, 2p, 14q, 10q, 17q, 4q, 3p, 6, 11 y 13q pueden ser utilizadas como marcadores de progresión en el cáncer cervicouterino mediante FISH o CGH. Creemos que esto debe ser del conocimiento del personal de salud encargado de la detección temprana del cáncer cervicouterino, ya que su identificación aunada al Papanicolaou y a la colposcopia pudiera contribuir a disminuir los índices de morbilidad y mortalidad por el cáncer cervicouterino.

Dado que un alto porcentaje de las pacientes con lesiones premalignas se encuentran en edad productiva y que los tratamientos en etapas avanzadas de la enfermedad son costosos, los beneficios que se obtendrían llevando a cabo estos procedimientos son suficientes como para tomarlos en consideración.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aFacultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México

Comunicación con: Juan Ángel Alonso-Avelino

Teléfono y fax: (222) 229 9494

Correo electrónico: juanangel.alonso@upaep.mx

Referencias

1. Denny L. Cervical cancer: prevention and treatment. *Discov Med*. 2012;14(75):125-31.
2. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin*. 2002;52(6):342-62.
3. Mürger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol*. 2004;78(21):11451-60.
4. Crum CP, McLachlin CM. Cervical intraepithelial neoplasia. *J Cell Biochem Suppl*. 1995;23:71-9.
5. Morris M, Tortolero-Luna G, Malpica A, Baker VV, Cook E, Johnson E, et al. Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1996;23(2):347-410.
6. zur Hausen H. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1288(2):F55-78.
7. Howie HL, Katzenellenbogen RA, Galloway DA. Papillomavirus E6 proteins. *Virology*. 2009;384(2):324-34.
8. Larson AA, Liao SY, Stanbridge EJ, Caveness WK, Hampton GM. Genetic alterations accumulate during cervical tumorigenesis and indicate a common origin for multifocal lesions. *Cancer Res*. 1997;57(19):4171-6.
9. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science*. 1992;258(5083):818-21.
10. Liyanage M, Coleman A, du Manoir S, Veldman T, McCormack S, Dickson RB, et al. Multicolour spectral karyotyping of mouse chromosomes. *Nat Genet*. 1996;14(3):312-5.
11. Molina J, Guzmán-Bistoni C, Méndez V, Blasco-Olate E, García-Tamayo J. Alteraciones cromosómicas en el cáncer del cuello uterino. *Vitae Academia Biomédica Digital*. 2005(25). Disponible en <https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/9252/1/va05015.pdf>
12. Mian C, Bancher D, Kohlberger P, Kainz C, Haitel A, Czerwenka K, et al. Fluorescence in situ hybridization in cervical smears: detection of numerical aberrations of chromosomes 7, 3, and X and relationship to HPV infection. *Gynecol Oncol*. 1999;75(1):41-6.
13. Rao PH, Arias-Pulido H, Lu XY, Harris CP, Vargas H, Zhang FF, et al. Chromosomal amplifications, 3q gains and deletions of 2q33-q37 are the frequent genetic changes in cervical carcinoma. *BMC Cancer*.

- 2004;4:5. doi:10.1186/1471-2407-4-5. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/4/5>
14. Sherwood JB, Shivapurkar N, Lin WM, Ashfaq R, Miller DS, Gazdar AF, et al. Chromosome 4 deletions are frequent in invasive cervical cancer and differ between histologic variants. *Gynecol Oncol.* 2000;79(1):90-6.
 15. Backsch C, Rudolph B, Kühne-Heid R, Kalscheuer V, Bartsch O, Jansen L, et al. A region of human chromosome 4 (q35.1-->qter) induces senescence in cell hybrids and is involved in cervical carcinogenesis. *Genes Chromosomes Cancer.* 2005;43(3):260-72.
 16. Heselmeyer K, Schröck E, Du Manoir S, Blegen H, Shah K, Steinbeck R, et al. Gain of chromosome 3q defines the transition from severe dysplasia to invasive carcinoma of the uterine cervix. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(1):479-84.
 17. Huang KF, Lee WY, Huang SC, Lin YS, Kang CY, Liou CP, et al. Chromosomal Gain of 3q and loss of 11q often associated with nodal metastasis in early stage cervical squamous cell carcinoma. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(11):894-902.
 18. Bulten J, Poddighe PJ, Robben JC, Gemmink JH, de Wilde PC, Hanselaar AG. Interphase cytogenetic analysis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol.* 1998;152(2):495-503.
 19. Hidalgo A, Baudis M, Petersen I, Arreola H, Piña P, Vázquez-Ortiz G, et al. Microarray comparative genomic hybridization detection of chromosomal imbalances in uterine cervix carcinoma. *BMC Cancer.* 2005 Jul 9;5:77. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1186020/pdf/1471-2407-5-77.pdf>
 20. Olaharski AJ, Sotelo R, Solorza-Luna G, Gonsenbatt ME, Guzmán P, Mohar A, et al. Tetraploidy and chromosomal instability are early events during cervical carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2006;27(2):337-43.
 21. Baycal C, Ayhan A, Al A, Yüce K, Ayhan A. No relationship is indicated between FHIT expression and clinicopathologic prognostic parameters in early stage cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(2):192-6.
 22. Caraway NP, Khanna A, Dawlett M, Guo M, Guo N, Lin E, et al. Gain of the 3q26 region in cervicovaginal liquid-based Pap preparations is associated with squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008;110(1):37-42.
 23. Chatterjee A, Pulido HA, Koul S, Beleño N, Perilla A, Posso H, et al. Mapping of the sites of putative tumor suppressor genes at 6p25 and 6p21.3 in cervical carcinoma: occurrence of allelic deletions on precancerous lesions. *Cancer Res.* 2001;61(5):2119-23.
 24. Policht FA, Song M, Sitalo S, O'Hare A, Ashfaq R, Muller CY, et al. Analysis of genetic copy number changes in cervical disease progression. *BMC Cancer.* 2010;10:432. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2936324/pdf/1471-2407-10-432.pdf>
 25. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF, Thompson JS. *Genética en medicina.* Cuarta edición. Barcelona, España: Masson; 1996.
 26. Liu Y, Dong X, Tian C, Liu HG. Human telomerase RNA component (hTERC) gene amplification detected by FISH in precancerous lesions and carcinoma of the larynx. *Diagn Pathol.* 2012;7:34. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3359179/>
 27. Wilting SM, de Wilde J, Meijer CJ, Berkhof J, Yi Y, van Wieringen WN, et al. Integrated genomic and transcriptional profiling identifies chromosomal loci with altered gene expression in cervical cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008;47(10):890-905.
 28. Yoshida M, Yamasaki K, Daiho T, Iizuka H, Suzuki H. ATP2C1 is specifically localized in the basal layer of normal epidermis and its depletion triggers keratinocyte differentiation. *J Dermatol Sci.* 2006;43(1):21-33.
 29. Abba MC, Laguens RM, Dulout FN, Golijow CD. The c-MYC activation in cervical carcinomas and HPV 16 infections. *Mutat Res.* 2004;557(2):151-8.
 30. Tabach Y, Kogan-Sakin I, Buganim Y, Solomon H, Goldfinger N, Hovland R, et al. Amplification of the 20q chromosomal arm occurs early in tumorigenic transformation and may initiate cancer. *Plos One.* 2011;6(1):e14632.
 31. Arias-Pulido H, Narayan G, Vargas H, Mansukhani M, Murty VV. Mapping common deleted regions on 5p15 in cervical carcinoma and their occurrence in precancerous lesions. *Mol Cancer.* 2002;1:3. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC140145/pdf/1476-4598-1-3.pdf>
 32. Torres-Lobatón A, Rojo-Herrera G, Torres-Rojo A, Hurtado-Estrada G, Román-Bassaure E. Cáncer del cuello uterino. Panorama actual de su epidemiología y de sus factores de riesgo. *Ginecol Obstet Mex.* 2004;72(9):466-74.
 33. Muñoz N, Bosh J, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27.
 34. Paulo M, Borges AB, Duarte G, Quintana SM, Montes MB, Toloi MR. The environmental cofactors in carcinogenesis in high risk HPV/HIV-positive women. *Braz J Infect Dis.* 2007;11(2):189-95.
 35. Roa SJC, Martínez SR, Montenegro S, Roa EI, Capurro VI, Ibacache SG, et al. Inestabilidad microsatelital en lesiones preneoplásicas y neoplásicas del cuello uterino. Correlación con el genotipo del virus del papiloma humano. *Rev Med Chil.* 2007;135 (1):37-44.
 36. Villa LL. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Adv Cancer Res.* 1997;71:321-41.
 37. Sokolova I, Algeciras-Schimnich A, Song M, Sitalio S, Policht F, Kipp BR, et al. Chromosomal biomarkers for detection of human papillomavirus associated genomic instability in epithelial cells of cervical cytology specimens. *J Mol Diagn.* 2007;9(5):604-11.
 38. Jentsch I, Adler ID, Carter NP, Speicher MR. Karyotyping mouse chromosomes by multiplex-FISH (M-FISH). *Chromosome Res.* 2001;9(3):211-4.
 39. Schröck E, du Manoir S, Veldman T, Schoell B, Wienberg J, Ferguson-Smith MA, et al. Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. *Science* 1996;273(5274):494-7.