

Nuevas guías para la pesquisa de cáncer de cuello uterino. ¿Tenemos la capacidad de lograrlo?

New guidelines for cervical cancer screening. ¿Do we have the capacity
to achieve it?

Sunangela Escalona Bonilla¹, Franco J Calderaro Di Ruggiero², Ernesto Lara V³,
Elizabeth Belandría⁴

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino constituyó para el año 2015, la segunda causa de mortalidad de todos los cánceres en Venezuela; sin embargo, en países del primer mundo esta patología pareciera ir cada vez más en descenso, quizás justificado en el efecto de la vacunación para el virus del papiloma humano (VPH), la utilización de herramientas diagnósticas en la fase preclínica de la enfermedad y la introducción de nuevos esquemas de seguimiento en las mujeres evaluadas. Por ello resulta importante evaluar la aplicabilidad de las guías de la Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) de 2019, para el diagnóstico de patologías cervicales en nuestra población, bajo las diferencias propias socioeconómicas actuales en nuestro país, con la finalidad de generar un impacto,

para discriminar la conducta a seguir en el diagnóstico y seguimiento de la patología cervical.

Palabras clave: *Cáncer de cuello uterino, citología, colposcopia, Test de VPH.*

SUMMARY

Cervical cancer constituted for the year 2015, the second cause of mortality of all cancers in Venezuela; However, in first world countries this pathology seems to be increasingly decreasing, perhaps justified by the effect of vaccination for Human Papillomavirus (HPV), the use of diagnostic tools in the preclinical phase of the disease and the introduction of new follow-up schemes in the women evaluated. Therefore, it is important to evaluate the applicability of the guidelines of the American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) of 2019, for the diagnosis of

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.6>

ORCID: 0000-0002-5658-9198¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

ORCID: 0000-0001-5045-0120³

ORCID: 0000-0002-5147-7162⁴

^{1,3,4}Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo, egresado del Servicio Oncológico Hospitalario (IVSS), Caracas, Venezuela.

Recibido: 4 de septiembre 2021

Aceptado: 8 de septiembre 2021

²Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo, Jefe del Servicio y Director de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV), SOH - IVSS, Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dra. Sunangela Escalona. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairet, Planta Baja, El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel: 0412-545.20.78.

E-mail: draescalonago@gmail.com

cervical pathologies in our population, under the current socio-economic differences in our country to generate an impact to discriminate the behavior to be followed in the diagnosis and follow-up of cervical pathology.

Keywords: *Cervical cancer, cytology, colposcopy, HPV test.*

Entre los cánceres ginecológicos, el cáncer de cuello uterino continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial (1). En Venezuela, para el año 2015 constituyó la segunda causa de morbilidad y mortalidad por cáncer, siendo responsable de 1 630 muertes (2). En el Servicio Oncológico Hospitalario, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, la consulta de patología cervical abarca el 76 % de la totalidad de las pacientes evaluadas (3), lo que pone en evidencia la necesidad de implementar estrategias que puedan generar un impacto positivo a futuro desde el punto de vista estadístico, así como ha ocurrido internacionalmente, donde la implementación de los esquemas de vacunación, la utilización de las pruebas diagnósticas, y la correlación de los resultados con los hallazgos colposcópicos de estar justificada su realización, permite el establecimiento de esquemas de seguimiento, como las propuestas en las guías de la Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) del 2019, donde se exponen 3 estrategias de detección de patología cervical disponibles: la detección primaria del virus del papiloma humano (VPH), prueba simultánea con prueba de VPH y citología cervical, y citología cervical sola. La evidencia indica que el riesgo de un paciente de desarrollar una patología preinvasora o un cáncer de cuello uterino, se puede estimar utilizando los resultados de las pruebas de detección actuales, las pruebas de detección anteriores y los resultados de las biopsias, considerando factores personales como la edad y la inmunosupresión, entendiendo que el cribado de rutina, se aplica solo a personas asintomáticas que no requieren vigilancia para detectar resultados de cribado anormales previos (4).

AGENTE CAUSAL

Las alteraciones Preinvasoras a nivel del cuello

uterino, constituyen un continuo de cambios celulares caracterizados por la presencia de atipias nucleares y/o citoplasmáticas en el epitelio que recubre el cuello uterino, y que están siempre por encima de la membrana basal. Desde finales de los años 60 y comienzos de los 70, los estudios epidemiológicos sugerían que el cáncer cérvico uterino se transmitía a través de la actividad coital, con énfasis en un posible agente infeccioso relevante en la etiología de la enfermedad. Inicialmente, la evidencia apuntó al Virus Herpes Simple y entidades como la *Neisseria*, *Chlamydia*, *Citomegalovirus*, *Trichomonas* y otros; sin embargo, desde el inicio de los 80 la atención gradualmente se fue enfocando en el virus papiloma humano, basado en la rápida evidencia acumulada a través de estudios epidemiológicos, clínicos y de biología molecular (5). La infección por VPH se sabe que es muy común en la población sexualmente activa, estimando que hasta un 60 % de las mujeres y hombres se han expuesto al menos una vez al virus durante su vida. El contacto con estos virus ocurre durante el acto sexual, siendo la adolescencia el período de mayor probabilidad de exposición, habitualmente con sus primeras parejas. La prevalencia de la infección viral es de alrededor de un 30 % antes de los 30 años de edad, cayendo gradualmente a cerca de un 10 % entre los 30 y 50 años, y a menos de un 5 % en las mayores de 50, aunque algunos estudios revelan un segundo pico de prevalencia en estas mujeres, así como también una mayor tasa de persistencia (5,6).

Los tipos de VPH que guardan relación con cáncer cérvico-uterino, incluyen 15 de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82; 3 de posible alto riesgo: 26, 53 y 66, y 12 de bajo riesgo: 6, 11, etc. Los subtipos 16 y 18 han sido identificados como los más prevalentes en el cáncer cérvico-uterino, alcanzando esta relación hasta un 66 %. El DNA viral se identifica en el 99,7 % de los casos de cánceres invasores (6,7).

IMPORTANCIA DE LA GENOTIPIFICACIÓN

En el pasado se englobaba el riesgo de progresión de las patologías preinvasoras de bajo grado a cáncer, menor al 1 %, y la persistencia en el caso de las neoplasias de alto grado (NIC 3) hasta un 56 %; sin embargo, el comportamiento

biológico no era predecible en la totalidad de las pacientes, evidenciando casos de bajo grado con evolución abrupta, a pesar de la aplicación diagnóstica y terapéutica ideal establecida por los estándares descritos. Con el advenimiento de las pruebas de detección del VPH, se demostró que al tipificar el virus y realizar el seguimiento durante cierto período de tiempo, existía un comportamiento biológico diferente y por ende, un pronóstico distinto, con variables tan dispares como un riesgo de progresión a los 7 años en el tipo 16 de hasta un 21,6 %, y solo < al 5 % en tipos tales como 39, 51, 56, 59, 68; estos últimos, tienen además una alta tasa de aclaramiento viral; hallazgos que explican los distintos desenlaces en pacientes estratificadas de manera similar, justificando la necesidad de la tipificación en pacientes mayores de 25 años, edad a partir de la cual se ha asociado una menor posibilidad de regresión espontánea. Es importante mencionar que dichas pruebas de tipificación viral deben cumplir con los requerimientos internacionales para ser aplicadas a los esquemas establecidos y poder determinar un cambio de conducta (6-8)

DIRECTRICES DE CONSENSO DE GESTIÓN BASADA EN RIESGOS DE LAASCCPDE 2019, PARA PRUEBAS DE DETECCIÓN DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO ANORMALES Y PRECURSORES DE CÁNCER

Las pautas del consenso de 2012, fueron las primeras en basarse en el principio de igual manejo por igual riesgo, es decir, el riesgo de que una paciente desarrolle cáncer de cuello uterino, sustituido por el riesgo a 5 años de desarrollar neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 3 (NIC 3), que se caracteriza desde el punto de vista patológico, por la presencia de anomalías nucleares en todo el espesor del epitelio, con figuras mitóticas tienen formas anormales sin alcanzar a romper la membrana basal, lo que ocurre posterior a la progresión (NIC 3+), independientemente de las combinaciones de pruebas que produzcan este nivel de riesgo. Las pautas del 2019 alinean aún más las recomendaciones de manejo con la comprensión actual de la historia natural del VPH y la carcinogénesis cervical. Se recomienda una vigilancia, una colposcopia y un tratamiento más frecuente, para las pacientes con un riesgo

progresivamente más alto, mientras que las que tienen un riesgo menor, pueden posponer la colposcopia, someterse a un seguimiento a intervalos de vigilancia más prolongados y, cuando tienen un riesgo suficientemente bajo, volver a la detección de rutina. Los umbrales de riesgo claramente definidos para guiar el manejo, están diseñados para continuar funcionando apropiadamente cuando la prevalencia de NIC 3+ a nivel poblacional disminuye, debido a la vacunación contra el VPH y también cuando se introducen nuevas pruebas de detección y triaje (4).

En las guías, las recomendaciones se basan en el riesgo, no en los resultados. Las recomendaciones de colposcopia, tratamiento o vigilancia se basarán en el riesgo de un paciente de NIC 3+ determinado por una combinación de resultados e historial actuales (incluidos los antecedentes desconocidos). Existen distintos escenarios donde se puede omitir la colposcopia: Se recomienda repetir la prueba del VPH o la prueba simultánea al año, para pacientes con anomalías de detección menores que indiquen una infección por VPH con bajo riesgo de NIC 3+ subyacente (p. Ej., Anomalías citológicas de bajo grado después de una prueba de detección del VPH negativa documentada o prueba conjunta). En la prueba de seguimiento de 1 año, se recomienda la derivación a una colposcopia si los resultados siguen siendo anormales (Figura 1) (4).



Figura 1. Recomendaciones de seguimiento según el riesgo de progresión a NIC 3.

Con respecto al tratamiento acelerado para las pacientes no embarazadas de 25 años o más, se define como el tratamiento sin una biopsia colposcópica previa que demuestre NIC 2+, cuando el riesgo inmediato de NIC 3+ es $\geq 60\%$, y es aceptable para aquellas con riesgos entre 25% y 60%. Se prefiere el tratamiento acelerado para pacientes no embarazadas de 25 años o más con citología de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y pruebas positivas concurrentes para el genotipo 16 del VPH (VPH 16), (es decir, citología HSIL positiva para VPH 16), y pacientes que nunca o rara vez se someten a exámenes con HSIL positivo para VPH independientemente del genotipo de VPH. Se debe utilizar la toma de decisiones compartida al considerar un tratamiento acelerado, especialmente para pacientes con inquietudes sobre el impacto potencial de este, en los resultados de un embarazo posterior. Para patologías de bajo grado se prefiere la observación y se reserva el tratamiento en situaciones de persistencia superiores a 2 años (Figura 2) (4).



Figura 2. Recomendaciones de tratamiento según el riesgo de progresión a NIC 3.

Para una combinación de historial y resultados actuales, se examina el riesgo inmediato de NIC 3+. Si este riesgo es del 4% o mayor, está indicado el manejo inmediato mediante colposcopia o tratamiento. Si el riesgo inmediato es inferior al 4%, se examina el riesgo de NIC 3+ a 5 años para determinar si las pacientes deben regresar en 1, 3 o 5 años. El umbral de acción clínica de retorno de 5 años se aproxima al riesgo de una paciente después de una prueba de detección

negativa utilizando la prueba del VPH, o la prueba simultánea en la población general, para quienes las directrices recomiendan repetir esta en 5 años. Se recomienda a las pacientes con riesgos iguales o inferiores a este umbral, que se sometan a exámenes de detección de rutina a intervalos de 5 años, con pruebas basadas en el VPH (Figura 3) (4).



Figura 3. Recomendaciones de seguimiento según el riesgo de progresión inmediato a NIC 3 + 4 %>.

Con respecto a las poblaciones especiales como: embarazo, legrado endocervical, la biopsia endometrial y el tratamiento sin biopsia, son inaceptables los procedimientos escisionales o repetir la biopsia, solo se justifica si se sospecha de invasión. En casos de inmunosupresión se debe comenzar la evaluación a 1 año de la primera actividad sexual y continuar anualmente durante 3 años, luego cada 3 años (solo citología) hasta los 30 años, y continuar la citología sola o realizar una prueba simultánea cada 3 años después de los 30 años. En mayores de 65 años, el manejo es acorde a las pautas para pacientes de 25 a 65 años, pacientes con antecedentes de patología cervical no se debe suspender el seguimiento. Posterior a la realización de una histerectomía en pacientes con antecedentes positivos, se recomiendan 3 pruebas de VPH anuales consecutivas. Si presentaba HSIL previo, se indica la prueba de VPH posteriormente cada 3 años durante 25 años; si por el contrario la histerectomía fue por patología benigna, no se recomienda la detección; sin embargo, se puede realizar (4).

SITUACIÓN ACTUAL DE NUESTRO PAÍS

En Venezuela existen una serie de factores que influyen en la persistencia del cáncer de cuello uterino, como una de las primeras causas de morbilidad en nuestras mujeres. La ausencia de la vacuna para el VPH en el esquema obligatorio, limita el acceso a solo sectores privilegiados que puedan costear en privado el esquema completo, generando a futuro una diferencia importante desde el punto de vista estadístico, comparado con países que ya presentan disminución de casos por la implementación de la misma desde hace más de 10 años (9,10). La ausencia de citología líquida en medios públicos, que es una herramienta con una mayor sensibilidad y especificidad que la citología convencional (10,11); sin embargo, continua siendo una herramienta accesible, económica y aplicable a sectores distantes y de bajos recursos. Asimismo, la ausencia de Pruebas de VPH de fácil acceso, que cumplan con los estándares internacionales, y el costo de las mismas, hace quizás inalcanzable en un período cercano la aplicabilidad de la guías descritas, que si bien generan una disminución general de costos a largo plazo debido a la sectorización de un grupo de bajo riesgo que no requiere evaluación en largos períodos de tiempo, este tipo de estrategias requieren de una inversión de recursos importante (10).

CONCLUSIÓN

La evidencia muestra que, la prevención primaria con la vacunación del VPH, la detección viral con pruebas moleculares asociadas a la citología de base líquida, o de forma individual, no solo tienen una más alta tasa de detección, sino que permite a futuro disminuir la probabilidad de progresión hacia cáncer cervical, y además permite reducir los controles innecesarios en pacientes de bajo riesgo, lo que justifica la aplicación de las guías en los sitios donde se cuenta con los recursos descritos. Sin embargo, al extrapolarlo a nuestra situación socio económica, esto no forma parte de una conducta posible y aplicable a la población venezolana.

RECOMENDACIONES

Para lograr discriminar con mayor eficacia el impacto real de las diversas estrategias propuestas, se recomienda:

- Incentivar una cultura de pesquisa, donde se resalte la necesidad de la evaluación ginecológica periódica, para poder intervenir en la historia natural de la enfermedad.
- Establecer programas de educación a la mujer y al hombre, entendiendo que se trata de un problema de pareja, factor que resulta determinante en esta patología.
- Entrenamiento y capacitación al personal, no solo para realizar la conducta adecuada de forma correcta, sino además para fortalecer la relación médico paciente que permite la adhesión al seguimiento y tratamiento.
- Trabajar en conjunto ginecólogo y patólogo, lo cual es fundamental para el establecimiento de un diagnóstico certero y la ejecución de la terapéutica adecuada.
- Establecer un sistema de seguimiento, que garantice la evaluación de la paciente durante el transcurso del tiempo y reconocer de forma precoz, cualquier hallazgo anormal, lo que permitiría además contar con estadísticas precisas de esta patología.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Estadísticas mundiales de cáncer 2020: estimaciones de GLOBOCAN de incidencia y mortalidad en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países. CA: una revista sobre el cáncer para médicos. 2021;71(3):209-249.
2. Ministerio del Poder Popular para la Salud. República Bolivariana de Venezuela Anuario de Mortalidad 2012. Caracas 2014. Disponible en: URL: www.mpps.gob.ve.
3. Lobo J, Di FC, Jurado J, Escalona S, López A, Díaz D. Neoplasia maligna ginecológica. Incidencia en el nuevo milenio. Experiencia del servicio oncológico hospitalario IVSS. Rev Venezol Oncol. 2019;31(1):16-23.
4. Perkin, RB, Guido RS, Castle PE, Chelmsow D, Einstein MH, García F, et al. Directrices de consenso de gestión basada en riesgos de la ASCCP de 2019

NUEVAS GUÍAS PARA LA PESQUISA DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

- para las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino anormales y los precursores del cáncer. *Rev Enfermed Tracto Genital Inferior*. 2020;24(2):102.
5. Herrera YA, Piña-Sánchez P. Historia de la evolución de las pruebas de tamizaje en el cáncer cervicouterino. *Rev Méd Inst Mex Seg Soc*. 2015;53(6):670-677.
 6. Toro-Montoya AI, Tapia-Vela LJTV. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. *Med Lab* 2021;25(2):467-483.
 7. Okunade K S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):602-608.
 8. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. Un estudio de la historia natural del VPH de tipo específico y las implicaciones para los programas contemporáneos de detección del cáncer de cuello uterino. *E Clin Med*. 2020;22:100293.
 9. Hernández D. Biología del Virus del Papiloma Humano y su relación con el cáncer. *Rev Venezol Oncol*. 2017;29(4):295-303.
 10. Nogueira-Rodrigues A. HPV vaccination in Latin America: Global challenges and feasible solutions. *Am Soc Clin Oncol Educat Book*. 2019;39:e45-e52.
 11. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: A meta-analysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):308-317.