

Tamización en cáncer de cérvix y vacunación contra el Virus del Papiloma Humano

Dr. Germán García Soto

Especialista en Ginecología Oncológica

Docente Universidad de Antioquia

El cáncer de cérvix afecta a más de 500.000 mujeres al año en el mundo y representa la segunda causa de cáncer de las mujeres, precedido por el cáncer de mama que afecta a más de un millón de mujeres anualmente en el mundo.

Una particularidad geográfica de la afectación por cáncer de cérvix es que más del 80% de las mujeres afectadas vive en países del tercer mundo que sufren el subdesarrollo y la precariedad de los sistemas de salud que obstaculiza el acceso a la tamización y a los tratamientos oportunos.

Según datos de Globocan (OMS) para Colombia en 2012 se reporta una tasa de incidencia anual de 18/100.000 mujeres y 4.661 casos con 1.986 muertes por esta enfermedad. (1)

En una editorial de 2014, en *Gynecologic Oncology*, se menciona que, al inicio de la tamización, años 40, el asunto era sencillo, la citología se le hacía a mujeres al inicio de la vida sexual y el resultado era positivo o negativo. Si era negativo se la seguía haciendo anualmente y, si era positivo, se refería a colposcopia. (2) Hoy en día, con el conocimiento del VPH y de las pruebas disponibles para su detección, el asunto se ha vuelto más complejo y las guías cambian

constantemente en relación con el inicio de la tamización, su frecuencia y qué hacer, de acuerdo con el resultado en cada caso particular.

Con el ánimo de unificar criterios y terminología se desarrollan las conferencias de Bethesda, de las cuales, la primera, se llevó a cabo en 1988. Actualmente se utiliza la terminología de Bethesda 2001(3) para el reporte de las citologías y se aplican guías de consenso para resolver las diferentes alteraciones citológicas que se pueden presentar. Por ello, se mencionan las de 2012 (4) y su actualización en 2013 (5) de la Sociedad americana del cáncer y del Colegio americano de colposcopia y patología cervical.

En relación con el léxico de Bethesda para el reporte de las citologías debe recordarse que los términos usados para las alteraciones citológicas son: Atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US), Atipia de células escamosas en la que no se puede excluir una lesión de alto grado (ASC-H), Lesión de bajo grado, Lesión de alto grado, Carcinoma escamocelular, Atipia de células glandulares sin otra especificación (AGC-NOS), Atipia de células glandulares en la que no se puede excluir neoplasia (AGC-NEO), Adenocarcinoma *in situ*, Adenocarcinoma invasor.

Con base en estos resultados se tomará la conducta que corresponda en cada paciente, según las recomendaciones de consenso. No sobra subrayar que una alteración citológica no es lo mismo que una alteración histológica y eso es lo que debe confirmarse con la colposcopia y biopsia. Se espera que ante una lesión de bajo grado la biopsia informe NIC I o cambios por VPH y que una lesión de alto grado corresponda en la biopsia a un NIC II o NIC III y que en esta última situación, si la biopsia indica algo menor que NIC II-III, esto se considera una disociación citohistológica y amerita un esfuerzo diagnóstico mayor como la revisión de todo el material y, en algunos casos, hasta una conización diagnóstica. Esto se explica porque la citología es una prueba de tamización con baja sensibilidad (60%) y alta especificidad (90%), lo que explica que un resultado positivo, como lesión de alto grado, tenga una muy baja probabilidad de ser un falso positivo y justifique un esfuerzo adicional en el diagnóstico.

Se considera que el Virus del Papiloma Humano (VPH) es la causa del cáncer de cérvix escamocelular en el 100% de los casos y del adenocarcinoma en 60-80% de los casos. Teniendo en cuenta que ésta es la infección de transmisión sexual más común y que afecta hasta el 80% de la población sexualmente activa en algún momento de su vida, especialmente por debajo de los 30 años, se entiende que el riesgo que implica evolucionar a un cáncer es muy bajo y de ahí el concepto de que es un factor necesario pero no suficiente para producir el cáncer de cérvix y así que se incriminen como otros factores de riesgo asuntos como el uso de anticonceptivos, el tabaquismo, la promiscuidad, el inicio temprano de relaciones sexuales, estados de inmunocompromiso, etc.

La historia natural del cáncer de cérvix se inicia con la infección por el VPH, que normalmente se erradica en un periodo de dos años sin ninguna intervención médica, pero que si se queda como una infección persistente puede evolucionar a las lesiones preneoplásicas en un periodo de tiempo muy variable que puede alcanzar los 20 años, tiempo en el que la tamización con citología juega su principal

papel para diagnosticar estas lesiones y hacer un tratamiento antes de que se conviertan en carcinomas invasores. De aquí se desprende el concepto de que si una mujer se ha realizado al menos tres citologías en su vida, disminuya dramáticamente el riesgo de morir por cáncer de cérvix ya que muy probablemente se hará un diagnóstico temprano con excelentes resultados.

Tamización

En relación con la tamización se ha escrito mucho y cada país adopta guías con algunas diferencias entre sí. En Colombia se tienen las dos últimas que son del 2007 (6) y 2014 (7) y fueron elaboradas desde el Ministerio de la Protección Social y el Instituto Nacional de Cancerología. Siempre en tamización se considera la herramienta que se va a usar, en este caso, citología o pruebas de detección del VPH, la población objetivo y la frecuencia con la que se va a realizar. Veamos:

- **2007:** citología convencional, iniciar en mujeres de 21 años con vida sexual activa, intervalo 1-1-3, hasta los 69 años, si en los últimos 10 años no tuvo alteraciones citológicas.
- **2014:** citología convencional desde los 25 años en mujeres con vida sexual activa, intervalo cada tres años hasta los 30 años. A partir de los 30 años, ofrecer pruebas de detección del DNA del VPH cada cinco años y hasta los 65 años.

Como puede verse se recomienda usar pruebas de detección del virus en mujeres mayores de 30 años como la mejor herramienta de tamización ya que su sensibilidad es más alta que la citología (90% vs 60%) aunque su especificidad es más baja. Debe tenerse en cuenta que si, por condiciones geográficas o económicas, no es de fácil acceso a estas pruebas se debe continuar la tamización con citología convencional cada tres años, como lo recomienda la Guía del 2007.

En relación con las mujeres que tienen histerectomía por causas diferentes a la patología cervical no requieren más tamización y las mujeres que han recibido la vacuna contra el VPH deben seguir las mismas recomendaciones de vacunación que la población general ya que la vacuna confiere protección contra algunos tipos de virus de alto riesgo, pero no contra todos, lo que explica que la protección no sea del 100%.

Conducta frente a algunas alteraciones citológicas

Es muy importante que el médico general y el ginecólogo conozcan las recomendaciones de consenso para resolver las alteraciones citológicas de forma correcta con el propósito de no hacer sobrediagnósticos, pero, también, de no dejar pasar esa oportunidad para un diagnóstico temprano:

- **ASC-US:** citología en 12 meses o prueba detección del VPH. Observe que ya no se recomienda colposcopia.
- **ASC-H:** colposcopia.
- **ASC-US o LIE de bajo grado en mujeres de 21-24 años:** citología 12 meses.
- **LIE bajo grado:** colposcopia. No se recomienda prueba del VPH porque se sabe, según el estudio ALTS, que es positivo en 80%.
- **LIE alto grado:** colposcopia.
- **AGC- NOS:** colposcopia, curetaje endocervical, biopsia de endometrio en mayores de 35 años o pacientes con hemorragia uterina anormal. Si no se diagnostica patología en este punto se repite citología en seis meses.
- **AGC- neoplasia:** lo mismo que la anterior, pero si en ese momento no se diagnostica patología se debe programar conización diagnóstica porque, se sabe, hasta en el 38% se encuentra NIC II-III- adenocarcinoma *in situ* y 17% carcinoma invasor.

Vacunas contra el Virus del Papiloma Humano

Sobre la base del conocimiento de que sin el virus no hay cáncer de cérvix, se han desarrollado las vacunas contra este patógeno y se estima que si se consigue una vacuna que prevenga la infección por todos los tipos de alto riesgo, 15 en total, se podría presentar la erradicación de esta enfermedad.

Desde 2006 se introdujeron al mercado dos vacunas, la cuadrivalente, (6,11,16,18) Gardasil, de Merck (8) y la bivalente, (16,18) Cervarix, (9) de Glaxo.

Con más de 30.000 mujeres en todo el mundo participando en los ensayos clínicos, tanto Gardasil (americana) como Cervarix (europea) han demostrado eficacias superiores al 90% en la capacidad para prevenir infecciones por estos virus y los desenlaces NIC II o más por lo que se ha recomendado su uso en el contexto mundial.

Vale la pena resaltar que la mujer ideal para recibir la vacuna es aquella que no ha iniciado la vida sexual, antes de la exposición al virus y, por esto, se recomienda aplicar a niñas de 11-12 años. De todos modos se recomienda para mujeres hasta los 26 años así hayan tenido vida sexual ya que su eficacia para este grupo de mujeres se aproxima al 40%. En relación con su uso en hombres se le reconoce algún valor por su capacidad para disminuir la transmisión a las mujeres y, que en un escenario en el que el 100% de las mujeres la haya recibido, no tendría justificación porque la enfermedad más grave que justifica su uso es el cáncer de cérvix y no todas las demás patologías con las que este virus se relaciona. Según estudios de Estados Unidos, el 40% de las mujeres recibe la vacuna y, por esta razón, la Academia americana de pediatría y los CDC la introdujeron en el esquema de vacunación para los hombres de nueve a 21 años en ese país. (10)

El esquema de vacunación con el que se hicieron los estudios fue de tres dosis (día 0, mes 1-2 y mes 6). Con este esquema se observan títulos de anticuerpos más de 10 veces superiores a los de la infección natural y una persistencia de estos títulos más de 10 años. Ello explica que hoy no se recomienden refuerzos.

En relación con efectos adversos, los ensayos clínicos mencionan efectos leves como dolor, eritema, edema y prurito. En eventos serios como muerte o enfermedades crónicas o desenlaces adversos en pacientes que estaban embarazadas, los resultados son similares en el grupo de mujeres que recibieron la vacuna que en el de las que recibieron placebo. (8,9)

En 2015 Merck presentó su vacuna Gardasil 9 en la que tenían los mismos cuatro tipos de la inicial más otros cinco tipos de alto riesgo, (31,33,45,52,58) con lo que se incrementa sustancialmente su eficacia en prevenir infecciones potencialmente oncogénicas. (11)

En 2017 el Colegio americano de ginecólogos y obstetras actualizó las recomendaciones para su uso y subraya la eficacia y la seguridad de estas vacunas. De allí que los médicos han de promover su uso como una medida muy importante para la prevención del cáncer de cérvix. (12) Insiste en que la población objeto son las niñas y niños de 11-12 años y que se puede usar hasta los 26 años ya que conserva alguna eficacia. No se recomienda un test del VPH para decidir si se aplica la vacuna porque, aunque sea positivo, se la puede poner. Si ha tenido citologías anormales o verrugas también se puede vacunar y si tiene menos de 26 años y está lactando también se puede vacunar.

De lo más novedoso en esta recomendación del ACOG son los cambios en el esquema. Si se administra antes de los 15 años, solo se requieren dos dosis, día 0 y mes 6 o mes 12. Si el intervalo fue menor de seis meses o se administra en mayores de 15 años, se recomiendan las tres dosis, día 0, mes 1-2 y mes 6.

En una publicación reciente, en Gynecologic Oncology, (13) se menciona que en 2016 Merck retiró del mercado en Estados Unidos el Gardasil cuatro para dejar únicamente el Gardasil 9 y Glaxo sacó su vacuna Cervarix de los Estados Unidos, de esta forma la única vacuna disponible en ese país es Gardasil 9.

A manera de conclusión vale resaltar la gran capacidad que tiene la citología cuando se hace con la frecuencia indicada, en detectar las lesiones premalignas del cérvix porque permite cirugías menos mutilantes y con excelente pronóstico oncológico. Esto se demuestra en la historia de esta enfermedad en los países desarrollados, en los que, con su introducción con campañas de tamización organizadas, lograron disminuir la frecuencia de esta enfermedad de tasas de 40/100.000 a tasas de menos de 10/100.000, es decir, disminuciones de hasta el 80% en morbimortalidad. Con base en esto es preciso estar atentos y dispuestos a conocer y usar todas las nuevas herramientas de tamización y diagnóstico, pero sin olvidar la importancia de la citología convencional para usarla siempre que sea necesario y no descuidar a las pacientes puesto que, como país en vías de desarrollo, puede ser que no se disponga en todo momento y lugar de estas últimas tecnologías. ■



Referencias bibliográficas

1. Globocan 2012. Estimated cancer incidence, Mortality and prevalence worldwide 2012.
2. Dinkelspiel H, Kinney W. State of the science: Cervical cancer screening in transition. *Gynecol Oncol* 133: 389-393. 2014.
3. Solomon D, Davey D, Kurman R. The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results on cervical cytology. *Jama* 287(16):2114. 2002.
4. Saslow D, Solomon D, Lawson H. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012.
5. Massad L, Einstein M, Hug W. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract disease*. 17(5): S1-S27. 2013.
6. Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. Guía de Práctica clínica 3. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá 2007.
7. Guía de Práctica Clínica para la detección de las lesiones precancerosas del cuello uterino. Guía 44. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá 2014.
8. Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent high grade cervical lesions. The Future II study group. *N Engl J Med* 356(19). 2007.
9. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler C. Overall efficacy of HPV 16/18 AS04 adjuvanted vaccine against grade 3 or greater intraepithelial neoplasia: 4 year end of study analysis of the double blind randomised PATRICIA trial. *Lancet* 13.2012.
10. HPV Vaccine recommendations. Committee on infectious diseases. *Pediatrics* 129: 602.2012.
11. Joura E.A, Giuliano A.R, Iversen O. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 372 (8). 2015.
12. Committee Opinion Summary. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Number 704. June 2017.
13. State of the Science. HPV vaccination. *Gynecol Oncol* 148: 3-4. 2018.