

Screening virus papiloma humano en cáncer cervicouterino

Rodrigo Parra M.⁽¹⁾, Tomás González A.⁽¹⁾, Tomás Neumann F.⁽²⁾, Hugo Salinas P.⁽³⁾

⁽¹⁾Estudiante de Medicina, Universidad de Chile.

⁽²⁾Unidad de Oncología, Departamento de Obstetricia y Ginecología, HCUCH

⁽³⁾Departamento de Obstetricia y Ginecología, HCUCH

OBJETIVOS DE LA GUÍA CLÍNICA

1. Conocer la epidemiología, fisiopatología y factores de riesgo asociados al cáncer cervicouterino.
2. Aplicar las medidas de prevención secundaria de lesiones preinvasoras y cáncer cervicouterino.
3. Aplicar las estrategias de screening de VPH para lesiones preinvasoras y cáncer cervicouterino.
4. Conocer las proyecciones epidemiológicas de cáncer cervicouterino, entregadas por organismos internacionales, posterior a la vacunación universal y las estrategias de screening VPH.

¿A QUIÉN VA DIRIGIDA LA PRESENTE GUÍA CLÍNICA?

La siguiente guía va dirigida a matronas, estudiantes de Medicina, becados/residentes de Ginecología y Obstetricia y ginecólogos que se desempeñan en hospitales de 3° nivel, con el fin de actualizar los conocimientos en el *screening* del cáncer cervicouterino y lesiones preinvasoras de cuello, además de informar sobre las proyecciones epidemiológicas tras la implementación del *screening* para virus papiloma humano (VPH) y la vacunación.

NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

En la presente guía se utilizará la clasificación de nivel de evidencia y grado de recomendación propuesta por Harbour *et al*⁽¹⁾.

NIVEL DE EVIDENCIA

- 1++:** Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de estudios randomizados controlados (ERC) o ERC con riesgo muy bajo de sesgo.
- 1+:** Metaanálisis bien diseñados, revisiones sistemáticas de ERC o ERC con riesgo bajo de sesgo.
- 1-:** Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ERC o ERC con alto riesgo de sesgo.
- 2++:** Revisiones sistemáticas de estudios caso-control o cohorte de alta calidad o estudios de caso-control o cohorte de alta calidad con riesgo muy bajo de factores confundentes o con alta probabilidad de que la relación sea causal.
- 2+:** Caso-control o cohortes bien desarrollados con bajo riesgo de factores confundentes y una probabilidad moderada de que la relación sea causal.

- 2-: Estudios caso-control o cohorte con alto riesgo de factores confundentes y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
- 3: Estudios no analíticos, por ejemplo, reporte de casos o serie de casos.
- 4: Opinión de expertos.

GRADO DE RECOMENDACIÓN

- A: Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ERC en categoría 1++, y directamente aplicable a la población objetivo, o
Una revisión sistemática de ERC o un nivel de evidencia consistente principalmente de estudios en categoría 1+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global en los resultados.
- B: Cantidad de evidencia que incluya estudios en categoría 2++ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados o
Evidencia extrapolada de estudios en categoría 1++ o 1+.
- C: Cantidad de evidencia que incluye estudios en categoría 2+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados, o
Evidencia extrapolada de estudios en categoría 2++.
- D: Evidencia nivel 3 o 4, o Evidencia extrapolada de estudios 2+.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCU) es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello uterino y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución que se pueden suceder en etapas hasta cáncer invasor⁽²⁾. Se ha descrito una relación etiológica de

hasta un 99,7% con VPH⁽³⁾, siendo los genotipos más frecuentes el 16 y el 18⁽²⁾. Si se detecta tempranamente, tiene un pronóstico favorable, siendo fundamental la aplicación de las estrategias de prevención primaria y tamizaje para reducir tanto la incidencia, como la mortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial el CaCU es el cuarto cáncer más frecuente en mujeres, además de ser también la cuarta neoplasia con mayor mortalidad, dando cuenta de 570.000 casos y 311.000 muertes durante el 2018. Al desglosar por nivel de desarrollo, se describe que el 84% de los casos y el 88% de las muertes por CaCU ocurren en países con menor índice de desarrollo humano⁽⁴⁾, siendo África el continente con las mayores tasas⁽⁵⁾.

A nivel nacional para el año 2018 se estimó que el CaCU representó un 6,6% de todos los casos nuevos de cáncer, constituyendo así la tercera causa más frecuente de cáncer en mujeres y el sexto en mortalidad. La estimación de tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad fue de 12,2 y 5 por 100.000 mujeres, respectivamente⁽²⁾.

En relación a la distribución etaria de esta patología, en Estados Unidos la edad media de diagnóstico entre el 2014 y 2018 fue a los 63 años, correspondiendo sólo al 3,9% del total a mujeres de 85 años o más. La edad media de mortalidad descrita en el mismo periodo fue de 70 años. El grupo etario más afectado corresponde al de 35 hasta los 64 años⁽⁶⁾.

FISIOPATOLOGÍA VPH Y CACU

El VPH es un virus ADN doble hebra perteneciente a la familia *Papillomaviridae*. Hay más de 200 genotipos⁽⁷⁾. Según su asociación a neoplasias se clasifican en alto riesgo, probable alto y bajo riesgo⁽⁸⁾. Prácticamente todos los casos de CaCU están asociados a infección por VPH, siendo los

genotipos de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82; y, los 2 primeros causantes del 71% de todos los casos⁽⁷⁾.

La transmisión se produce a través de contacto directo por traumas cutáneos menores, por contacto sexual, durante el parto o por fómites húmedos. El periodo de incubación es prolongado, desde varias semanas hasta un año, con un promedio de 3 meses⁽⁸⁾. La mayoría de las infecciones por HPV, incluso los genotipos con potencial oncogénico, van a resolverse espontáneamente en aproximadamente 12 meses. Incluso durante el periodo de infección se pueden detectar anomalías citológicas de bajo grado en el tamizaje, pero usualmente son transitorias; sin embargo, hay un grupo de pacientes infectadas con genotipos con potencial oncogénico, los que van a persistir por más de 12 meses, aumentando la probabilidad de presentar lesiones precancerígenas y cancerígenas. El promedio de desarrollo de lesiones precancerosas detectables en el tamizaje es de 10 años⁽⁷⁾.

El genoma del VPH codifica nueve genes. Los productos de los genes E6 y E7 son esenciales para el proceso de inducción, inmortalización y transformación celular. En las capas basal y parabasal del epitelio sólo se identifica el ADN viral episomal o integrado de manera persistente en el núcleo y a medida que se van diferenciando las células del epitelio, se va avanzando en la replicación de los distintos genes virales⁽⁸⁾.

Es así como en la patogénesis del CaCU se ha descrito una secuencia de cuatro pasos⁽⁹⁾:

1. Infección por VPH oncogénico del epitelio metaplásico en la zona de transformación cervical (unión entre el epitelio escamoso del exocérnix y el epitelio glandular del canal endocervical).
2. Persistencia de la infección por VPH.
3. Progresión de un clon de células epiteliales des-

de una infección viral persistente a precáncer.

4. Desarrollo de carcinoma e invasión a través de la membrana basal.

VACUNACIÓN CONTRA VPH

La vacuna contra el VPH se recomienda para prevenir tanto la infección por este virus como las enfermedades asociadas, principalmente algunos cánceres⁽¹⁰⁾. La inmunización genera una excelente respuesta inmunogénica con una seroconversión que varía entre 93 a 100% en mujeres y, 99 a 100% en hombres⁽¹¹⁾.

Actualmente se comercializan tres vacunas que difieren principalmente en los genotipos virológicos contra los que cubre. Dentro de las opciones está la vacuna bivalente, que cubre genotipos 16 y 18 (Cervarix[®]); la tetravalente, contra 6, 11, 16 y 18 (Gardasil[®])⁽¹²⁾ y la nonavalente, contra los genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (Gardasil 9[®])⁽¹³⁾. En Chile están disponibles las 3 formulaciones, pero como parte del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI), se garantiza la vacunación con la vacuna tetravalente (Gardasil[®]) desde el año 2014 para niñas de 4to y 5to básico, ampliándose la cobertura a niños de 4to básico el 2019 y a niños de 5to básico el 2020⁽¹⁴⁾.

El uso de la vacuna ha demostrado ser efectiva en la prevención de patologías que afectan al cuello uterino, incluyendo neoplasia intraepitelial (NIE) 2 o 3 y adenocarcinoma *in situ*⁽¹¹⁾. Idealmente se debe inmunizar a la población en la adolescencia temprana, ya que la mayor efectividad se alcanza previamente a la exposición sexual al VPH, pudiendo utilizarse en un amplio rango de edad entre los 9 y los 45 años, recomendándose iniciar a los 11 o 12 años⁽¹⁰⁾. Considerando este rango es importante conocer la indicación según grupo etario, separándose entre pacientes de 9 a 26 años y pacientes de 27 a 45 años⁽¹¹⁾.

En el grupo de 9 a 26 años, se considera iniciar el esquema de vacunación desde los 13 años en adelante o en quienes no lo completaron previamente se recomienda la indicación de un *booster*⁽¹¹⁾.

Mientras que en el grupo de mayores de 27 años la indicación de un *booster* no se da de forma rutinaria. La decisión de indicarla o no es caso a caso⁽¹¹⁾. Lo anterior se debe a que los adultos se consideran ya expuestos, pero hay cierto grupo que está en riesgo de adquirir una infección por VPH⁽¹⁰⁾. Entonces, podrían beneficiarse de iniciar un esquema de vacunación o de completarlo los pacientes que no hayan tenido actividad sexual previa o que hayan tenido un bajo número de parejas sexuales y tengan deseos o planes de tener nuevas parejas sexuales⁽¹¹⁾. El tener antecedentes de un Papanicolaou alterado, verrugas genitales o infección documentada por VPH no es contraindicación para vacunarse⁽¹¹⁾.

Ya conociendo las formulaciones disponibles, la CDC en Estados Unidos recomienda la vacunación universal con la inmunización nonavalente⁽¹⁰⁾. En relación a los esquemas recomendados también se dividen según grupo etario⁽¹¹⁾:

- Inicio de esquema antes de los 15 años. Dos dosis: la primera a tiempo 0 y la segunda entre los 6 y 12 meses posteriores.
- Inicio del esquema a los 15 años o más. Tres dosis: la primera a tiempo 0, la segunda 1 o 2 meses después y la tercera a los 6 meses.
- Pacientes inmunocomprometidos. Tres dosis: la primera a tiempo 0, la segunda 1 o 2 meses después y la tercera a los 6 meses, independiente de la edad.

En nuestro país se garantiza a través del PNI la posología de 2 dosis separadas por 1 año en la etapa escolar, tanto a niñas como niños⁽¹⁴⁾.

TAMIZAJE CON DETECCIÓN DE VPH

Como se ha visto a lo largo de la guía, el VPH es un componente importante en la patogenia del CaCU, por lo que su detección en la práctica clínica sirve como tamizaje para esta importante patología⁽⁷⁾. Este *screening* busca detectar lesiones precursoras de cáncer para así poder ofrecer un tratamiento curativo antes de que se desarrolle un cáncer. Para esto hay tres opciones, detección VPH solo, citología o Papanicolaou (Pap) o una combinación de ambos o *cotesting*⁽¹⁵⁾.

Clásicamente se ha utilizado exclusivamente el uso de Pap como método único de tamizaje, el cual ha permitido disminuir la incidencia y mortalidad asociada a CaCU. A pesar de lo anterior este examen mantiene una baja sensibilidad (30-87%) cuando se usa de forma aislada, razón por la cual se ha intentado mejorar el tamizaje, asociándolo a la detección por VPH (*cotesting*), el cual posee una sensibilidad de 90% para lesiones de alto grado, con un valor predictivo negativo de 100%⁽¹⁶⁾.

Las guías internacionales recomiendan situar a la detección de VPH como el eje central del tamizaje, realizando cotest con Pap como método para decidir la derivación a colposcopia⁽¹⁷⁾.

Acorde a la evidencia revisada por la US Preventive Services Task Force al comparar el *screening* con detección VPH contra citología, es consistentemente superior la detección de lesiones NIE 3 con detección VPH en la primera toma. Por otro lado, al comparar cotest con Pap, éste no aumenta de forma significativa la detección de lesiones NIE 3 en la primera toma⁽¹⁸⁾. No se recomienda el tamizaje con detección VPH solo, dado que no hay una guía bien definida de manejo para los casos positivos, pudiendo aumentar el uso innecesario de tratamientos⁽¹⁹⁾.

Las sociedades relacionadas a CaCU en Estados Unidos recomiendan iniciar el tamizaje de CaCu a los 21 años independiente del inicio de actividad sexual o la presencia de otros factores de riesgo. En las pacientes menores de 30 años no se recomienda el *screening* con detección VPH, ya sea como método único o cotest. En estos grupos se recomienda el uso de citología convencional (Pap) o citología líquida cada 3 años⁽¹⁹⁾.

En las mujeres de 30 a 65 años se recomienda como primera opción el *screening* con cotest cada 5 años y como segunda opción, mantener el *screening* con citología como método único cada 3 años. Al realizarse 2 exámenes como tamizaje se pueden dar distintas combinaciones de resultados⁽¹⁹⁾:

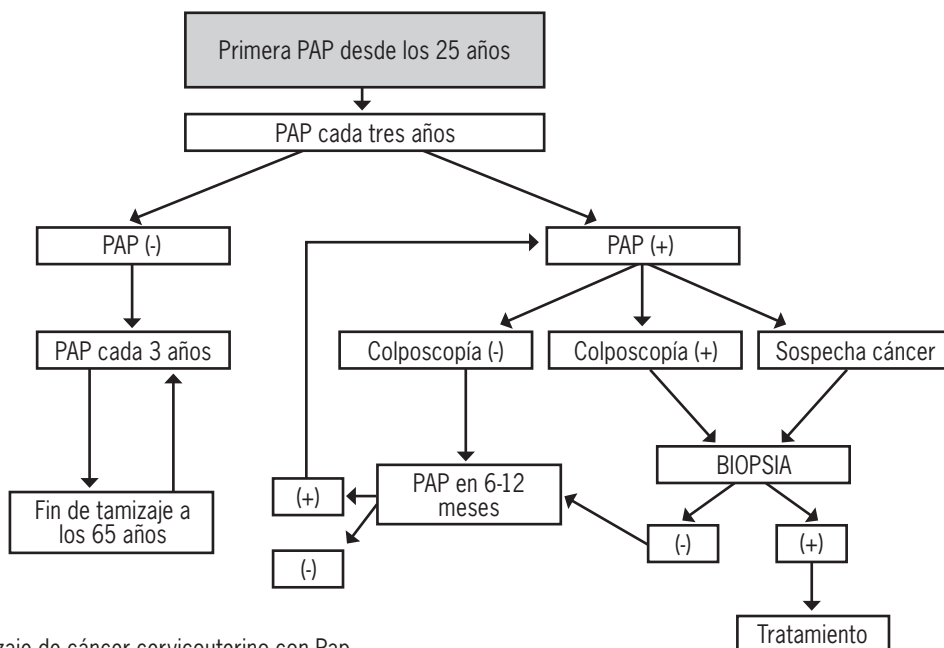
- VPH positivo con Pap negativo: se puede repetir el cotest a los 12 meses y, si alguno de ambos test resulta positivo, se debe realizar una colposcopia. Otra opción es genotipificar inmediatamente para VPH 16 solo o 16/18. De ser alguno positivo, se debe derivar de inmediato

a colposcopia; de resultar negativo, para estos genotipos se debe realizar un nuevo cotest en 12 meses.

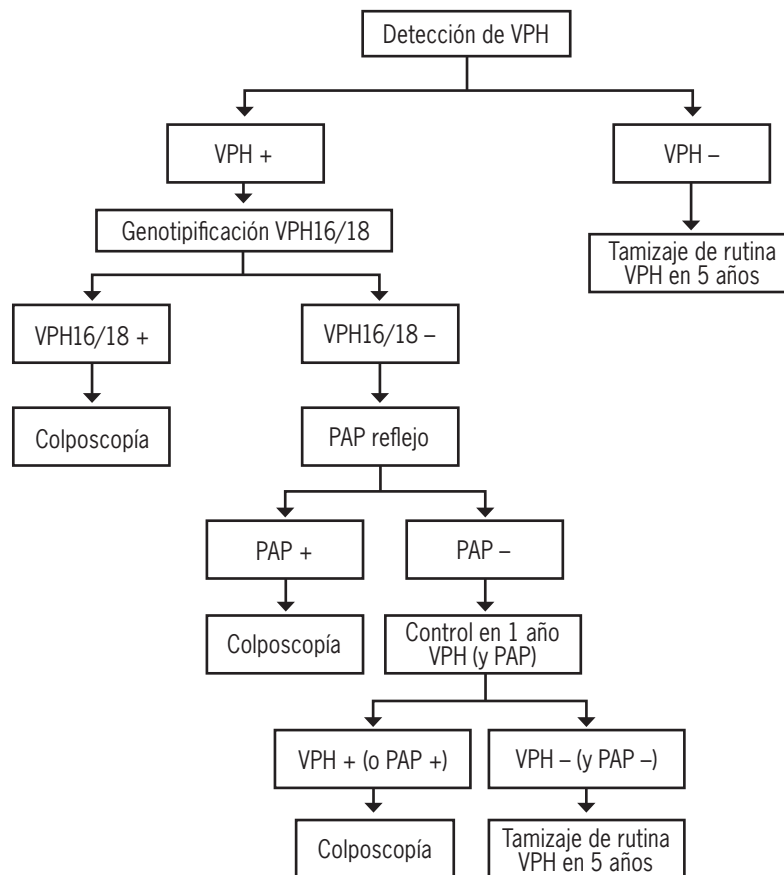
- VPH negativo y Pap ASC-US: deben continuar el *screening* habitual de acuerdo a su edad.

En la actualización de la guía ministerial chilena del 2015 se recomienda iniciar el tamizaje exclusivamente con citología desde los 25 años con un intervalo de 3 años entre exámenes. En relación a la detección VPH, recalca la alta sensibilidad (93%), pero también la baja especificidad (88% según series internacionales). En relación a lo anterior es que se observaría un mayor impacto en la detección de enfermedad, pero triplica el número de pacientes referidas a colposcopia. Concluye que la utilización de estas pruebas debe estar en directa relación con la disponibilidad del recurso. Por lo tanto, recomienda el tamizaje con detección VPH, si está disponible, asociado a citología o genotipificación VPH 16-18 a modo de *trriage* en mujeres de 30 a 64 años⁽¹⁶⁾ (Figura 1).

Figura 1. Flujograma guía MINSAL para cáncer cervicouterino.



A. Tamizaje de cáncer cervicouterino con Pap.



B. Tamizaje de CaCU con detección VPH.

En Chile comenzó durante el 2020 el proceso de transición hacia el uso de detección VPH como tamizaje con el objetivo de mejorar la sensibilidad en la detección de lesiones de alto grado (NIE II o superior) en aproximadamente un 40%. Secundario a esto se prevé una disminución en 3-5% de especificidad, con un aumento en las tasas de derivación a nivel secundario de 1% a 9% aproximadamente⁽¹⁷⁾.

PROYECCIÓN EPIDEMIOLÓGICA CACU

A base de la disponibilidad a nivel mundial de vacunación contra VPH y las nuevas técnicas de tamizaje, es que la OMS planteó metas para la eliminación del CaCU para el 2030 en cada país, conocidas como “metas 90-70-90”, las cuales son⁽²⁰⁾:

1. 90% de las niñas vacunadas totalmente con

una vacuna contra el VPH antes de cumplir los 15 años.

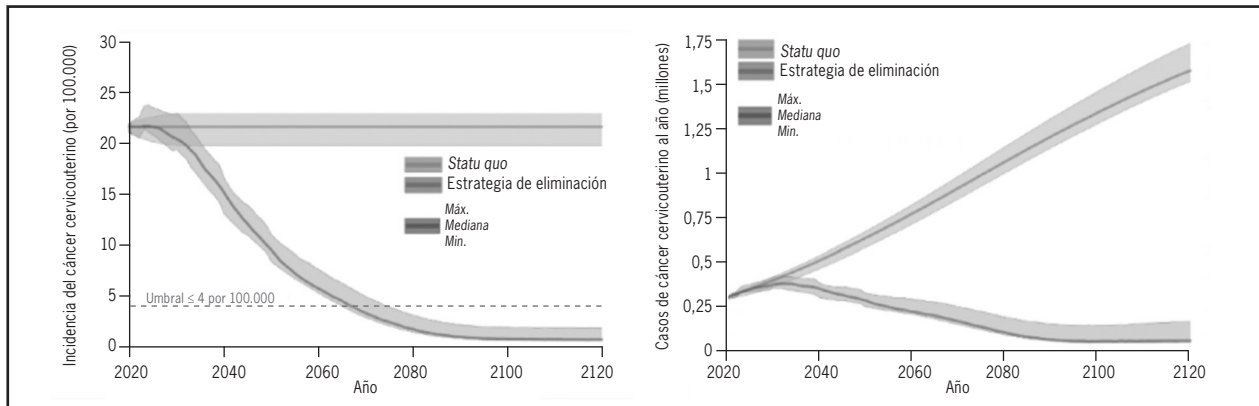
2. El 70% de las mujeres examinadas, mediante una prueba de alta precisión antes de los 35 años y de nuevo, antes de los 45 años.

3. El 90% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de cuello uterino reciben tratamiento:

- El 90% de las mujeres con lesiones precancerosas son tratadas.
- El 90% de las mujeres con cáncer invasivo son tratadas.

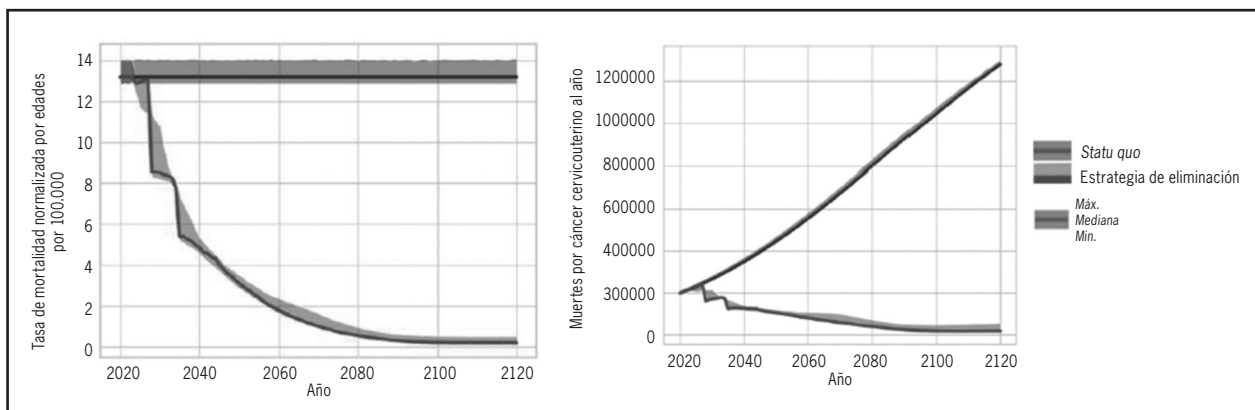
Alcanzar las metas para el 2030 significaría que la mediana de las tasas de incidencia de CaCU disminuiría en un 10%, un 70% y un 90% para 2030, 2045 y 2120, respectivamente, con lo que se evitarían 70 millones de casos⁽²⁰⁾ (Figura 2).

Figura 2A. Tasa de incidencia del CaCU y proyecciones de casos en 78 países de ingresos bajos y medianos 2020-2120, por estrategia de eliminación y con mantenimiento del status quo.



Puede acceder a esta imagen en color en: <https://bit.ly/30u9w4i>

Figura 2B. Tasa de mortalidad (normalizada por edades) del CaCU y proyecciones de muertes por CaCU en 78 países de ingresos bajos y medianos, 2020-2120, por estrategia de eliminación y con mantenimiento de status quo.



Puede acceder a esta imagen en color en: <https://bit.ly/30u9w4i>

REFERENCIAS

1. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334–6.
2. Guías clínicas GES. Cáncer Cérvico Uterino. MINSAL, Gobierno de Chile. Actualización 2020.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
4. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J *et al.* Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8:e191.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394.

6. SEER Cancer Stat Facts: Cervix Uteri Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html> (Accessed on February 11, 2017).
7. Palefsky JM. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations. Up to Date 2020. This topic last updated: Nov 21, 2019.
8. Avendaño LF, Ferrés M, Spencer E. *Virología clínica*. Editorial Mediterráneo, 2012;188-91.
9. Wang K, Zhou B, Zhang J, Xin Y, Lai T, Wang Y *et al*. Association of signal transducer and activator of transcription 3 gene polymorphisms with cervical cancer in Chinese women. *DNA Cell Biol* 2011;30:931.
10. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices *MMWR* 2019;68:698-702.
11. Cox JT, Palefsky JM. Human papillomavirus vaccination. Up to Date 2020. This topic last updated: Nov 21, 2019.
12. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Costa Rica Vaccine Trial Study Group Authors; PATRICIA Study Group Authors; HPV PATRICIA Principal Investigators/Co-Principal Investigator Collaborators; GSK Vaccines Clinical Study Support Group. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet Oncol* 2015;16:775-86.
13. Comité Asesor de Vacunas. Ficha técnica o resumen de las características de Gardasil 9. Asociación Española de Pediatría, 2016.
14. Programa Nacional de Inmunizaciones. Vacunación Virus Papiloma Humano (VPH). Minsal, Gobierno de Chile, 2020.
15. Feldman S, Crum C. Cervical cancer screening tests: Techniques for cervical cytology and human papillomavirus testing. Up to Date 2020. This topic last updated: Nov 21, 2019.
16. Guías clínicas GES. Cáncer Cérvico Uterino. MINSAL, Gobierno de Chile. 2015.
17. Altamirano R. Enfrentamiento, etapificación y factores pronósticos y flujos de derivación. Jornada Nacional de Cáncer Cervicouterino. Noviembre 2020.
18. Melnikow J, Henderson J, Burda B, Senger C, Durbin S, Weyrich M. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing. *JAMA* 2018;320:687.
19. Saslow D, Solomon D, Lawson H, Killackey M, Kulasingam S, Cain J *et al*. 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. *Am J Clin Pathol* 2012;137:516-42.
20. Organización Mundial de la Salud (OMS). Proyecto de estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer de cuello uterino como problema de salud pública. OMS 5/04/2020.

CORRESPONDENCIA



Dr. Tomás Neumann Finkelstein
 Unidad de Oncología
 Departamento de Obstetricia y Ginecología
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999
 Independencia, Santiago
 Fono: 569 5416 6634
 E-mail: rodrigoparram95@gmail.com