

ONCOLOGÍA**PREVENCION DE CANCER CERVICAL**

Gustavo Adolfo Vega Ulate*

SUMMARY

The cervical cáncer is one of the most frequently in women, being the Human Papillomavirus the most importante risk , and they high risk subtypes 6,11,16 and 18 for the development in the transformation zone, being the Cervical Intraepithelial Neoplasm precursors. Through the smears and the news vaccines against Human Papillomaviruses prevention is performed, its management depends on the result, being the colposcopy the basis for managing the most of the lesion found it.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervical representa a nivel mundial el 10% de los canceres, siendo el tercero diagnosticado más frecuentemente (7). Aproximadamente el 75% a 80% de los canceres cervicales son carcinomas de células escamosas (6). Los adenocarcinomas representan más del 25% restante (6).

FISOPATOLOGÍA

El tejido cervical está compuesto de diferentes células epiteliales, la mitad superior del canal cervical está compuesto de

epitelio columnar secretor de moco (7). En la parte baja del tracto genital femenino, la vagina y el ectocervix están compuestos por epitelio escamoso, La unión escamocolumnar es el punto donde se une las células columnares y las células escamosas(7). Típicamente se encuentra entre el centro del ectocervix y la parte baja del canal cervical, pero la localización varía a lo largo de la vida de la mujer, desde el desarrollo fetal hasta la menopausia (7). Durante la niñez la unión escamocoloumnar está localizada cerca del Os externo. Durante la pubertad

* Médico General. Código 10762.

Cancer cervical, Virus Papiloma Humano, Neoplasia intraepitelial Cervical, Lesiones Escamosas Intraepiteliaes de Bajo Grado, Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Alto Grado

Key words: Cervical Cancer, Human Papillomavirus, Cervical Intraepithelial Neoplasia, Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions, High-Grade Intraepithelial Lesions.
E-mail: nltavo@hotmail.com. Celular: 8817-3139

y embarazo, la exposición al aumento de estrógenos causa eversión del epitelio columnar del canal endocervical a una forma que se llama ectropión (9). Cuando el tejido columnar evertido (ectoprión) esta expuesto al ambiente vaginal ácido (9), más mecanismos de irritación, inducen el proceso de metaplasia escamosa, resultando en una nueva unión escamocolumnar (7), en un proceso que se llama “metaplasia escamosa” (9). La metaplasia escamosa es un proceso irreversible (9). Las células columnares no se transforman en células escamosas; son remplazadas por la proliferación de células cuboidales subcolumnares(9). La metaplasia es la transformación de un tipo celular maduro hacia a otro, cuando está ocurriendo siempre hay un potencial neoplásico (7).

FACTORES DE RIESGO

Las infecciones por el VPH primariamente afectan a mujeres jóvenes (7). Las mujeres adolescentes es uno de los grupos de más riesgo para la infección de VPH (4), con un pico de edad en menores de 25 años. Estudios recientes han demostrado que la mitad de las mujeres que comienzan una vida sexual temprana adquirirán VPH en 2 a 3 años (4). Los subtipos 6, 11, 16 y 18 son considerados de alto riesgo, y son conocidos agentes

etiológicos en el desarrollo de cambios neoplásicos en la zona de transformación del cérvix. Los subtipos 6 y 11 son responsables del 25% de todas las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y el 90% de todos los condilomas anogenital (7). Infección con los subtipos 16 y 18 son responsables el 25% de todos los NIC 1 y 70% de todos los NIC 2 y NIC 3. Los subtipos 16, 18, 31, 33 y 45 son encontrados en el 63% a 97% de los cánceres cervicales invasivos. La mayoría de las infecciones por el VPH desaparecen o se suprimen en 1 o 2 años de la exposición (9). Una lesión clínicamente importante es la persistencia de una infección que continúan por más de 1 a 2 años, estando esta fuertemente ligada con un diagnóstico de pre cáncer (9). Otros factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical son: multiparidad, tabaquismo, factores nutricionales y dietarios, edad temprana en la primera relación sexual, historia familiar de cáncer de cérvix, historia de clamidia, herpes o tricomonas, inmunodeficiencia, HIV, uso de anticonceptivos orales, infección persistente por VPH (7).

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

CARCINOGENESIS DEL VPH
Más de 100 subtipos de HPV se han caracterizado hasta la fecha.

Subtipos de VPH se distinguen por la diversidad genotípica en las regiones codificantes E6, E7 y L1, compartiendo no más del 90% de la similitud genética de estas regiones (2). Los genes E6 y E7 son los oncogénos importantes en el genoma del VPH. Los genes supresores de tumores p53 y RB son los objetivos de las proteína codificadoras E6 y E7. Normalmente, la proteína RB regula el ciclo celular, pero cuando se liga con la proteína E7 se convierte en disfuncional. Esto permite un crecimiento celular sin control. La proteína E6 interfiere con la función de la proteína p53, que detiene el ciclo celular después de que el daño del ADN ha ocurrido, ya sea por señales del p53 en reparación del ADN, células diana para mecanismos de reparación, o apoptosis. Los subtipos del VPH de alto riesgo son caracterizados por la alta afinidad de las proteínas E6 y E7 a sus respectivos objetivos (9).

SÍNTOMAS ASOCIADOS CON EL CÁNCER CERVICAL

Incluye sangrado vaginal anormal, sangrado poscoital, y descarga vaginal. Dolor pélvico o lumbar con irradiación a los miembros inferiores también es preocupante, así como la presencia de síntomas urinarios o intestinales (1).

DISPLASIA CERVICAL

La displasia cervical es causada por la infección del VPH (5). La infección por VPH de bajo grado podría resultar en displasia de bajo grado/ neoplasia intraepitelial cervical 1 (NIC1), la mayoría de las cuales regresa incluso si no se da tratamiento (5). Aproximadamente 30% de las lesiones de bajo grado se mantienen y 10% progresan de displasia de alto grado en 2 años (5). Hay dos sistemas que son usados para la clasificación de la displasia cervical: Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) y el sistema Bethesda (3). La alteración epitelial que define el NIC 1, 2 y 3 es bien definidas con células neoplásicas basaloides que involucra el tercio inferior, tercio inferior a dos tercios y dos tercios de todo el espesor escamoso (5). La neoplasia intraepitelial cervical se clasifica en un sistema de clasificación de tres niveles en función de la proliferación inmadura del epitelio escamoso, atipia citológica y actividad mitótica: Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Bajo Grado [Low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL)] / NIC 1 y Lesiones escamosas intraepiteliales de Alto Grado [high-grade intraepithelial lesions (HSIL)]/ NIC 2 y NIC 3. (5) LSIL/NIC 1 se caracteriza por la proliferación de células inmaduras escamosas basales/parabasales y

figuras mitóticas que se extiende no más allá que el último tercio del grosor del epitelio (5). NIC 1 no debe tener ninguna figura mitótica o mitosis por encima del tercio inferior del epitelio (5). HSIL/NIC 2 es caracterizado por aumento en la proliferación de células escamosas inmaduras basales que se extiende por encima del último tercio pero no mas allá de dos tercios del grosor del epitelio (5). HSIL/NIC 3 (carcinoma in-situ) es caracterizado por el compromiso más allá de los 2/3 del grosor del epitelio escamoso con células inmaduras basales (5). Estudios de la historia natural de NIC 3 sugiere que al menos 12% de los casos no tratados progresan a cáncer invasivo, dentro de 10 a 20 años (5).

COMO REALIZARSE EL PAPANICOLAU

Las pacientes deben de abstenerse de relaciones sexuales, duchas vaginales, uso de tampones, o colocación de medicamentos en la vagina durante 2 días antes de la prueba. La prueba puede realizarse si el paciente tiene una pequeña cantidad de sangrado menstrual; sin embargo, debe ser diferido durante el sangrado menstrual abundante (8). Un especulo se coloca en la vagina (una pequeña cantidad de agua o gel soluble en agua se puede colocar en el especulo) y el cérvix se ve

completamente. El dispositivo para la recolección de células (escoba o el cepillo mas espátula) se utiliza para recolectar células del endo y ectocervix, las cuales se van a extender sobre un portaobjeto de vidrio o en el medio líquido de recolección (8). Si se utiliza la espátula, la parte mas prominente debe ser colocado en el orificio externo del cérvix y se gira 360 grados para tomar una muestra del ectocervix. El cepillo luego se coloca en el canal endocervical hasta la base del cepillo y suavemente es girado 180 grados (8). Si se utiliza el dispositivo de escoba, se debe colocar la punta en el orificio cervical con una profundidad suficiente que la parte más exterior de las cerdas (más corta) hagan contacto con el ectocervix. La escoba se debe girar 360 grados cinco veces. Finalmente se extiende la muestra en un portaobjeto y se fija con un fijador de alcohol (8).

CITOLOGÍA BASADA EN LÍQUIDO VERSUS LA PRUEBA CONVENCIONAL DEL PAPANICOLAU (PAP)

La prueba convencional de PAP se realiza mediante la colección de células cervicales del ecto y endocervix, transfiriéndolos directamente a un portaobjetos de vidrio, fijándolos con un spray fijador o con alcohol etílico (10).

Problemas que pueden hacer difícil de interpretar con precisión de la prueba de PAP incluyen la aglutinación de las células epiteliales y la presencia de células inflamatorias y restos no celulares (8). Con la citología basada en líquidos minimiza o elimina estos problemas. El material celular tomado del cérvix es suspendido en un medio de transporte líquido. En el laboratorio, las células epiteliales, son separadas de las células inflamatorias y del material no celular por filtración o un gradiente difusión, y se coloca en una monocapa uniforme sobre un portaobjetos de vidrio (8).

La pregunta es si la citología basada en líquido es mas sensitiva que la citología convencional, no ha sido del todo resuelta. Algunos estudios han demostrado que la tecnología liquida diagnóstica más displasia que la prueba convencional (8).

SCREENING

Las recomendaciones apropiadas para los intervalos dependen de la edad y el método empleado (9). Debe iniciarse a los 3 años después de iniciado el debut sexual y no más tarde de los 21 años. Durante la 3 década de vida, la prevalencia de infecciones persistentes del VPH aumentan (9). Para mujeres menores de 30 recomiendan screening anual si se usa el PAP convencional. El ACS extiende

el intervalo cada 2 años si se usa la citología de base líquida. (9) Después de los 30 años de edad, los screening se puede espaciar cada 2 a 3 años en mujeres que han tenido 3 PAP negativo consecutivamente (9). El riesgo de una displasia significativa es baja, después de 3 citologías vaginales normales, lo que minimiza la posibilidad de que una displasia de larga evolución sea detectado por pruebas futuras (9).

DISCONTINUACION

Se recomienda interrumpir el screening a la edad de los 70 años para las mujeres que han tenido un adecuado screening, incluyendo 3 o mas citologías normales consecutivas, y no citologías anormales en los últimos 10 años (3). Se recomienda individualizar cada factor de riesgo antes de discontinuar el screening como lo que concierne a múltiples parejas sexuales o previas displasias (3).

SCREENING EN POBLACIONES ESPECIALES

-Mujeres infectadas por HIV

Las mujeres infectadas por el HIV tienen un riesgo de cáncer cervical de cuatro a seis veces comparado con las mujeres HIV negativas. Un recuento bajo de CD4 (<500) pone a las mujeres en situación de riesgo para la infección con un

tipo de VPH de alto riesgo, y una carga viral alta esta asociada con una disminución de la capacidad para eliminar la infección de un VPH. Se sugiere que la mujeres infectadas por el HIV se realicen el PAP cada 6 meses por el primer año después de diagnosticado o después de iniciado el tratamiento. Después de 2 PAP normales, el screening se podría realizar cada año. Sin embargo, estudio recientes muestran que no hay un aumento en la tasa de progresión de la infección con el cáncer en un intervalo de tiempo de 3 años en mujeres infectadas por HIV con una prueba de PAP inicial normal. En base a estos estudios, algunos investigadores creen que la detección de las mujeres infectadas con el HIV con un PAP inicial normal podría ser adecuado cada 2 a 3 años (9).

-Screening después de histerectomía

Mujeres quienes se les realizo la histerectomía con extirpación del cérvix por condiciones benignas podría descontinuarse la detección si no tiene historia de NIC 2 o NIC 3. Aquellos quienes tienen historia de NIC 2 o NIC 3 deben realizárselo anualmente hasta obtener 3 PAP consecutivos negativos . En mujeres quienes continúan con cérvix después de la histerectomía, se debe continuar con la detección (9).

-Mujeres con una historia de exposición a dietilestilbestrol

(DES).

Mujeres que han tenido historia de exposición en útero de dietilestilbestrol tienen riesgo de adenocarcinoma de células claras en el cérvix y en la vagina. Estas mujeres también tienen riesgo de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). Mujeres con historia de exposición en útero de DES requiere una citología cervical anual durante el tiempo que se encuentra con un buen estado de salud. Por lo tanto, una mujer mayor de 30 años de edad que ha tenido 3 citologías normales realizadas anualmente, y exámenes negativos por VPH, no se debe espaciar la citología cada 2 a 3 años. La inspección palpable y visual de la vagina y el cérvix son aspectos esenciales en la examinación. Un biopsia debe ser tomada en cualquier anormalidad visual o palpable, incluso teniendo citologías normales (9).

-Mujeres embarazadas

La detección durante el embarazo se realiza de forma rutinaria, la evaluación y el tratamiento de una citología anormal difiere un poco de las mujeres no embarazadas. Colposcopia y biopsias cervicales se pueden realizar de forma segura durante el embarazo. Sin embargo, el tratamiento de cualquier NIC debe ser retrasado hasta después del nacimiento, y procedimiento excisionales solo se recomiendan en presencia de cáncer invasivo (9).

MANEJO DE LOS PAP ANORMALES

El manejo conservador es recomendado en adolescentes con un PAP anormales, que en las mujer mayores o iguales a 21 años de edad. Esto debido a su alta frecuencia de infección por el VPH, el alto grado de remisiones espontaneas de displasia, y el bajo riesgo de cáncer en mujeres menores de 21 años de edad. Además, el tratamiento de la displasia con excisión o ablación de la zona de transformación cervical ha demostrado que se asocia con un alto riesgo de parto prematuro en embarazos subsecuentes (8).

**CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO
[ATYPICAL SQUAMOUS CELLS OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE (ASCUS)]**

En las citologías se reporta en un 5%, aunque el riesgo de tener cáncer es solo de 0.1 a 0.2% (8).

Hay tres métodos para realizar triage en mujeres con ASCUS:

1. Repetir las citologías en 6 y 12 meses.
2. Colposcopia inmediata
3. Test del VPH.

Si el test de VPH sale positivo por VPH de alto riesgo, se le indica colposcopia. Si se repite la citología a los 6 meses, y el

resultado es mayor o igual a ASCUS, el paciente debe ser referido a colposcopia; en caso que sea negativo, se vuelve a repetir la citología en 6 meses y si se obtiene los mismo resultados mayores o iguales se refiere a colposcopía, en caso negativo se sigue mismo seguimiento de screening de rutina (8).

CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS NO PUEDEN EXCLUIR DE ALTO GRADO DE LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL

La subcategoría para células escamosas atípicas tiene riesgo de NIC 2 o 3, similar aquellas encontradas en citologías como de HSIL.. Mujeres con este diagnóstico tiene que ser enviada inmediatamente para colposcopia. Si las biopsias son negativas para displasia, el seguimiento recomendado es realizar prueba del VPH en 1 año o seguimiento citológico a los 6 y 12 meses. Si el resultado del seguimiento del VPH es positiva para tipos de alto riesgo, o las citologías repetidas es mayor o igual a ASCUS, el paciente debe ser referido para colposcopia (8).

LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE BAJO GRADO. (LSIL)

Se recomienda la colposcopia para LSIL, excepto en adolescentes y mujeres posmenopáusicas. No se recomienda la prueba del VPH para LSIL excepto después de la menopausia debido a la tasa de pruebas positivas para VPH de alto riesgo en mujeres pre menopaúsiccas con LSIL es demasiado alta (aproximadamente 85%) para que sea práctico como prueba de triage. Si las biopsias dirigidas por colposcopia con LSIL no muestran NIC 2 o 3 o cáncer, el seguimiento cercano es importante. Es aceptable da seguimiento con la prueba de VPH en 1 año, o repetir la citología en 6 y 12 meses. Repita colposcopia si la prueba de VPH es positiva o si la citología de seguimiento es mayor o igual a ASCUS . Si el VPH es negativo para los tipos de alto riesgo o las dos pruebas de papanicolau de seguimiento son negativas el paciente puede regresar a la detección de rutina. (8).

ADOLESCENTES

Adolescentes, es definido como menores de 21 años. Lesiones ASCUS o LSIL debe dársele seguimiento cada año con citología durante dos años. Referencia a colposcopia no es necesaria por la baja incidencia de NIC 2 o NIC 3(10%) y el grado de regresión es alta (90%). Si el primer seguimiento anual

sigue siendo inferior o igual a LSIL, la prueba de Papanicolaou se programara en 1 año. Si el primer examen de seguimiento progres a HSIL, se indica la colposcopia .Si la segunda prueba de seguimiento de Papanicolaou sigue mostrando ASCUS o peor resultado, el paciente debe tener una colposcopia. Debido a la alta prevalencia de alto riesgo del VPH en adolescentes, las pruebas de ADN del VPH no se debe realizar en este grupo de edad, y si inadvertidamente ordenan, los resultados no deben influir en el manejo (8).

MUJERES POSMENOPÁUSICAS

La tasa pruebas negativas LSIL y VPH negativas aumentan con la edad, después de la menopausia tienen mayor tasa que las mujeres en edad reproductiva. Las opciones de manejo para pacientes posmenopáusicas con LSIL incluye la prueba VPH, repetir la citología a los 6 meses y al año, o la remisión inmediata a colposcopia. Si la prueba de VPH o resultados de la repetición de la citología es positiva o anormal, el paciente debe tener una colposcopia (8).

MUJERES EMBARAZADAS

Por encima de los 20 años con ASCUS o LSIL, debe ser referida

a colposcopia. Es aceptable diferir la colposcopia 6 semanas o más pos-parto (8).

LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRADO (HSIL)

En citología es un indicado que la displasia, especialmente de alto grado, probablemente esta presente. En colposcopia, más de la mitad de las mujeres con NIC 2 o peor, y si una escisión con asa se lleva a cabo, hasta el 97% tienen NIC 2 o peor. Las mujeres con HSIL deberán ser sometidas a colposcopia inmediatamente. La confirmación de HSIL (NIC 2 o 3) en la biopsia es indicación de tratamiento con resección o ablación en la zona de transformación cervical en todos los adolescentes y las mujeres jóvenes, que pueden ser observados con la citología y colposcopia semestral. Si HSIL no se encuentra en la colposcopia, la escisión con asa o conización es necesaria para descartar HSIL oculto. El método “ver y tratar”, o excusión con asa después de una citología que muestra HSIL, es también una opción aceptable excepto en embazo y mujeres adolescentes (8).

ADOLESCENTES

Adolescentes con HSIL deben ser referidas a colposcopia. Si

no se identifica NIC 2 o 3 en las biopsias por colposcopia, el manejo preferido es seguimiento con citología y colposcopia a intervalos de 6 meses (8).

CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS

Incluye células endocervicales atípicas , células endometriales atípicas, y células glandulares atípicas sin otra especificación(8). Estos diagnósticos citológicos están asociados con riesgo alto de neoplasia glandular y escamosa (8). El riesgo significante en mujeres con células glandulares atípicas es de 9% a 38%, y la localización de la enfermedad podría incluir el cérvix, endometrio, ovario, trompas de Falopio, mama y el tracto gastrointestinal (8). La evaluación inicial requiere colposcopia y una muestra endocervical (8). La muestra endometrial debe realizarse en mujeres mayores de 35 años de edad o en aquellas menores de 35 años con riesgo de enfermedad endometrial (8). Si no se descubre la enfermedad después de una cuidadosa evaluación inicial del exocervix, endocervix y endometrio, el seguimiento puede utilizarse citología cada 6 meses durante 2 años (8). Alternativamente, si se conoce el estado del VPH, el seguimiento podría realizarse con el test de VPH ADN en 6 meses

si inicialmente es positivo para tipos de alto riesgo o 12 meses si inicialmente es negativo (8).

VACUNA DEL PAPILOMA HUMANO

El reciente desarrollo de dos vacunas ha permitido la lucha contra el cáncer cervical para pasar de una prevención secundaria con citologías, y pruebas de ADN y con regímenes sensibles de seguimiento a prevención primaria. (8). La vacuna tetravalente esta disponible comercialmente que se dirige a los tipos oncogénicos del VPH 16 y 18, así como los tipos 6 y 11 (2), que son responsables del 90 % de las verrugas genitales.

La vacuna se administra con una inyección de 0.5ml intramuscular, preferiblemente en el músculo deltoides (8). Idealmente, el régimen de tres dosis se administra en el día 1 y al 2 y 6 mes (8). La primera y segunda dosis se puede administrar tan cerca como 4 semanas de separación, mientras que la segunda y la tercera deben estar separadas por al menos 12 semanas (8). Si la segunda dosis se retrasa mas de 2 meses, se le debe dar lo antes posible con la tercera dosis después de no antes de 12 semanas (8). La vacuna esta indicada para mujeres de 9 a 26 años para prevención del cáncer cervical y de otros canceres del tracto genital (3).

RESUMEN

El cáncer cervical es de los cánceres más frecuentes en la mujeres, siendo el factor de riesgo más importante el Virus del Papiloma Humano y sus subtipos 6,11,16 y 18 considerados de alto riesgo para el desarrollo de cancer cervical en la zona de transformación, siendo las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales lesiones precursoras. Por medio de las citologías y las nuevas vacunas contra el Virus del Papiloma Humano se realiza prevención del mismo, su manejo esta basado en el resultado de la misma, siendo la colposcopia base para la mayoría de las lesiones encontradas de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diaz María. Human Papilloma Virus-Prevention and treatment. Obstet Gynecol Clin N Am 2008, 35: 199-217.
2. Echelman D., et al. Management of Cervical Precancers: A Global Perspective. Hematol Oncol Clin N Am 2012, 26: 31-44.
3. Lea J., et al. Cervican Cancer. Obstet Gynecol Clin N Am 2012, 39: 233-253.
4. Moscicki A. Management of Adolescents Who Have Abnormal cytology and Histology. Obstet Gynecol Clin N Am 2008, 35: 633-643
5. Park K. Neoplastic Lesions Of The Cervix. Surgical Pathology 2011, 4: 11-86.
6. Safaeian M., et al. Cervical Cancer Prevention-Cervical Screening: Science in Evolution. Obstet Gynecol Clin N Am 2007, 34: 739-760
7. Warren J., et al. Cervical Cancer Screening and Updated Pap Guidelines. Prime Care Clin Office Pract 2009, 36: 131-149
8. Waxman A., et al. Preventing Cervical

- Cancer: The Pap Test and the HPV Vaccine. *Med Clin N Am* 2008, 92:1059-1082
9. Weinstein L., et al. Screening and Prevention: Cervical Cancer. *Prim Care Clin Office* 2009, 36: 559-574.
10. Wright TC, et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346-55