Recomendaciones para el tamizaje del cáncer cervicouterino en mujeres mayores de 65 años. Revisión monográfica

Recommendations for cervico-uterine cancer screening in women older than 65 years. Monographic review

Antonio Gutiérrez-Ramírez, René Mandujano-Ocampo* y Juan Jiménez-Huerta

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

Resumen

Las recomendaciones de tamizaje para la detección y diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo riesgo, alto riesgo y adenocarcinoma invasor, así como su prevención, se basan en el cribado de la citología y de la prueba del virus del papiloma humano. En el presente estudio se obtuvieron resultados similares a los hallazgos internacionales, concluyendo que esta forma de tamizaje es de gran utilidad para su empleo en México. Los Servicios Preventivos Americanos señalan que la pesquisa debe discontinuarse a los 65 años, aunque para la Sociedad Americana de Cáncer la edad de discontinuación debe ser a los 70 años, si hay tres o más citologías negativas y ninguna prueba anormal en los 10 años anteriores.

Palabras clave: Citología. Lesiones intraepiteliales de bajo grado. Lesiones intraepiteliales de alto grado. Virus del papiloma humano. Adenocarcinoma. CaCu.

Abstract

Screening recommendations for the detection and diagnosis of squamous intraepithelial lesions of low risk, high risk and invasive adenocarcinoma and its prevention are based on cytology screening and testing of human papillomavirus. In this study, similar results to international findings were obtained. We concluded that this form of screening is useful for use in Mexico. The American Preventive services indicates that the investigation should be discontinued at 65 years of age, although for the American Cancer Society the age of discontinuations should be at age 70, if there are 3 or more negative Pap smears and no abnormal test in the previous 10 years.

Key words: Cytology. Low-grade intraepithelial lesions. High-grade intraepithelial lesions. Human papillomavirus. Adenocarcinoma. CC.

Introducción

El cáncer del cérvix (CaCu) es un problema de salud para las mujeres de todo el mundo, en el que constituye el segundo tipo de cáncer. Cada año ocurren

aproximadamente 400,000 nuevos casos, de los cuales el 80% son en países en vías de desarrollo. Anualmente mueren por lo menos un cuarto de millón de mujeres. América Latina es la segunda región más afectada por este problema de salud¹.

Correspondencia:

*René Mandujano-Ocampo

E-mail: mandujanoor@hotmail.com

1405-9622/© 2020 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 04-06-2020

Fecha de aceptación: 03-07-2020

DOI: 10.24875/RHJM.20000074

Disponible en internet: 13-11-2020

Rev Hosp Jua Mex. 2020;87(3):140-144

www.revistahospitaljuarez.com

El CaCu ha ocupado en México el primer lugar entre los tumores malignos en la población femenina, con una tasa de mortalidad de 18.3 por 100,000 mujeres de 25 y más años. El 24.4% del total de casos nuevos de neoplasias malignas corresponden a CaCu. De esta cifra, el 47% de los casos se presentaron en mujeres de 35 a 54 años de edad^{1,2}.

En los países desarrollados, la implementación de programas basados en la citología ha logrado reducir significativamente la incidencia y mortalidad por CaCu. Sin embargo en países latinoamericanos se han topado con algunas limitaciones, de las cuales las principales son: baja cobertura de mujeres tamizadas, bajo porcentaje de efectivamente seguidas y tratadas, y sensibilidad de la prueba entre moderada y baja^{3,4}.

El cribado tiene como objetivo detectar lesiones precursoras en el epitelio cervical que serían el antecedente del cáncer invasor. Sin embargo, por varias razones, en ningún programa se ha logrado erradicar totalmente la enfermedad^{5,6}.

La incidencia de CaCu invasor está relacionado con la edad, siendo la media de 47 años en EE.UU.

Se ha señalado que las pacientes con carcinoma *in situ* no tratadas progresan a carcinoma invasor en un 30% en los primeros 10 años de seguimiento y en alrededor del 80% en los 30 años después del diagnóstico^{7,8}.

Factores de riesgo

Un factor de riesgo es aquel que aumenta las probabilidades de que una población padezca una enfermedad. A partir de la década de 1980 se ha identificado al virus del papiloma humano (VPH) como una causa para desarrollar la enfermedad. Hay informes de que el CaCu invasor se asocia con la presencia de VPH en el 99.7% de los casos. Y se ha notificado la existencia de más de 100 tipos de VPH, siendo las variantes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 las de más alto riesgo oncogénico, por encontrarse asociadas al CaCu en más del 95% de los casos. La mayoría de las infecciones por VPH son subclínicas, detectables por la citología o la colposcopia, o bien latentes, detectables únicamente por análisis de ADN viral. Solo el 1% de los adultos sexualmente activos presenta lesiones clínicas en forma de condilomas. En el 75% de los carcinomas *in situ* y el 100% de los carcinomas infiltrantes del cérvix se hallan ciertos tipos de VPH considerados de riesgo; de ellos, el 75% corresponde a los serotipos 16 (el más frecuente) o 18 (el más oncogénico)^{7,9,10}.

El tabaquismo es otro factor, ya que las fumadoras tienen el doble de probabilidades respecto a las no fumadoras de padecer CaCu.

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ocasiona daño al sistema inmunológico y provoca que las mujeres estén en mayor riesgo de infección por VPH.

Otro grupo de mujeres en riesgo del CaCu son aquellas que reciben medicamentos para suprimir sus respuestas inmunitarias en casos como enfermedad autoinmune o de un trasplante de órgano.

Otros factores de riesgo son: nivel socioeconómico bajo, inicio temprano de la vida sexual, antecedente de dos o más parejas sexuales, la edad temprana del primer embarazo, tres o más partos y el uso de anticonceptivos hormonales⁵.

Historia natural

Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección genital por VPH. La transmisión se produce por contactos sexuales y los órganos más susceptibles de infección con potencial de iniciar una transformación neoplásica son el cuello uterino (zona de transición) y la línea pectina del canal anal. Una de las razones por la que este tipo de infecciones ha cobrado un gran interés reside en la asociación etiológica de algunas de estas infecciones con el CaCu y con otros tumores del tracto anogenital masculino y femenino.

La prevalencia de VPH está asociada a la edad, siendo más alta en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales. En poblaciones donde el número de compañeros sexuales distintos y ocasionales es elevado, la prevalencia puede ser del 30 al 40% en los grupos de 15 a 25 años de edad. A esto sigue una disminución muy marcada en las edades intermedias (25 a 40 años). Las características de la historia natural de la infección por VPH están también relacionadas con el tipo viral relacionado. El grupo de VPH asociados a alto riesgo neoplásico (unos 15 tipos virales) tiende a establecer infecciones persistentes y a progresar con mayor frecuencia que el grupo de tipos de bajo riesgo. En un estudio de grandes dimensiones realizado en Guanacastle (Costa Rica) las infecciones por VPH de tipo 16 y 18 progresaron a lesiones de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) III, en un 17.2 y un 13.6% respectivamente, mientras que las infecciones por otros tipos virales de alto riesgo progresaron a un 3.0%. Las diferencias son estadísticamente significativas^{9,10}.

Tabla 1. Cribado con citología y test del ADN de VPH-AR (a partir de 35 años). Conducta según resultados

Citología	ADN-VPH-AR	Conducta 1	Conducta 2
Negativa	Negativo	Cribado a los 5 años	
	Positivo	Citología y ADN-VPH a los 12 meses	Ambas negativas: cribado Alguna ≥ ASC-US: colposcopia
ASC-US	Negativo	Citología al año	Si negativa: cribado a 5 años
	Positivo	Colposcopia	
LSIL*HSIL, ASC-H AGC-AIS	Negativo o Positivo	Colposcopia	
*Alternativa LSIL	Negativo	Citología a los 6 y 12 meses	Ambas negativas: cribado Alguna ≥ ASC-US: Colposcopia

VPH-AR: Cepas del virus del papiloma humano de alto riesgo; ASC-US: Atypical Squamous Cells of Indetermined Significance; LSIL: Low Squamous Intraepithelial Lesion; HSIL: High Squamous Intraepithelial Lesion; ASC-H: Atypical Squamous Cells High; AGC-AIS: Atypical Glandular Cells- Atypical Intraepithelial Squamous.

El mecanismo conocido como inducción neoplásica por VPH se produce a partir de la síntesis de las proteínas virales E6 y E7. Estas proteínas se ligan a las proteínas producidas por los genes supresores de tumores *P53* y *RB* respectivamente, agrandándolas e inutilizándolas funcionalmente. Esta interacción en células proliferativas, como las del cuello uterino, y especialmente de la zona de unión escamocilíndrica con un epitelio inestable, impide la correcta reparación del ADN, conduce a una inestabilidad genómica y aumenta la probabilidad de desarrollar mutaciones específicas, esenciales para la progresión a cáncer invasor (Tabla 1).

Estrategias de tamizaje

Se recomienda que el programa de pesquisa se inicie tres años después del inicio de vida sexual, pero nunca más tarde de los 21 años. También se señala que la pesquisa debe discontinuarse a los 65 años¹¹. Reportes previos han señalado que cuando una citología reporta una lesión escamosa intraepitel de alto grado (o HSIL, por sus siglas en inglés), el riesgo de enfermedad cervical es elevado. Un examen colposcópico en esos casos identifica CIN II o más en el 53 al 66% de los casos, y cuando se realiza una escisión electroquirúrgica se puede detectar CIN II en por lo menos el 84 al 97% de los casos¹². Aproximadamente un 2% de las pacientes con citología positiva de lesión

escamosa intraepitelial (LEI) de alto grado tiene cáncer invasor. Los hallazgos de este estudio se relacionan bien con estos reportes. Al hacer la colposcopia predominó el hallazgo. Esta incidencia se ha mantenido a lo largo de las últimas dos décadas¹³.

La incidencia pico para carcinoma *in situ* del cérvix es alrededor de 30 a 35 años, mientras que para el invasivo es cerca de los 50. Por esta razón los programas de tamizaje concentran su atención en el grupo de 30 a 50 años.

Se recomienda que se prioricen también las mujeres de mayor edad que nunca se hayan hecho la prueba de Papanicolaou, ya que más del 25% de los casos de CaCu invasivo ocurren en mujeres mayores de 65 años; y del 40 al 50% de mujeres que mueren de CaCu tienen más de 65 años¹⁴.

Se ha comprobado que la causa necesaria del CaCu es la infección por el VPH, cuya principal vía de transmisión es la sexual⁷. Existe una asociación de más del 99% entre el VPH y el CaCu^{8,9}. La prueba de VPH por captura híbrida es una tecnología de biología molecular que detecta la presencia de ADN de los 13 tipos de VPH considerados de alto riesgo oncogénico en las células del cuello del útero, por medio de un sistema de captura de híbridos (ensayo de hibridación de ácido nucleico). Estos 13 tipos detectados son de utilidad para el tamizaje de cáncer cervical y para muchos aspectos del manejo clínico de la prevención¹⁵.

La prueba de VPH es significativamente más sensible que la citología para detectar CIN II y tiene un alto valor predictivo negativo cercano al 100%¹⁶. Un estudio realizado en Italia demostró que la prueba de VPH es más efectiva que la citología para detectar CIN II en una primera ronda de tamizaje¹⁷. Esta evidencia sustenta la recomendación de ampliar el intervalo tamizaje con seguridad entre tres y cinco años. En México, el programa nacional de detección de CaCu establece un intervalo de frecuencia para la prueba de VPH negativa de cinco años¹⁸.

En mujeres con citología anormal y prueba de VPH positiva, la recomendación de la Organización Mundial de la Salud es la derivación a colposcopia y biopsia, y tratamiento posterior a la confirmación histológica¹⁹.

Las mujeres mayores de 65 años, con pruebas negativas de supervisión previa, y sin antecedentes de CIN II dentro de los últimos 20 años, no deberían hacerse la prueba de detección de CaCu en cualquier modalidad. Y una vez que el cribado es interrumpido, no se debe reanudar por cualquier motivo, incluso si la mujer informa que tiene una nueva pareja sexual²⁰.

Figura 1. Mecanismo de inducción neoplásica por virus de papiloma humano de alto riesgo. LSIL: Low Squamous Intraepithelial Lesion; HSIL: High Squamous Intraepithelial Lesion; VPH: virus del papiloma humano.

Figura 2. Cribado de cáncer cervical.

Figura 3. Citología anormal, conducta. ASC-US: Atypical Squamous Cells of Indetermined Significance; LSIL: Low Squamous Intraepithelial Lesion; ASC-H: Atypical Squamous Cells High; HSIL: High Squamous Intraepithelial Lesion; AGC: Atypical Glandular Cells; AIS: Atypical Intraepithelial Squamous; VPH: virus del papiloma humano.

Criterios para orientar la conducta terapéutica

	Observación	Tratamiento
Edad	< 35	> 35
Citología - biopsia	Concordante	Discordante
Colposcopia	Satisfactoria	Insatisfactoria
Cambios colposcópicos	Menores	Mayores
Extensión de lesión	Limitada	Extensa
Localización lesión	Periférica	Central
Endocérnix	Libre	Afectado
Seguimiento	Posible	Imposible
Persistencia > 2 años	No	Sí

Figura 4. Algoritmos de conducta terapéutica. VPH: virus del papiloma humano; LSIL: Low Squamous Intraepithelial Lesion; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

En las mujeres con edades mayores a los 65 años con antecedente de CIN II, CIN III o adenocarcinoma *in situ*, la periodicidad del *screening* debe continuar durante al menos 20 años más (Figs. 1-4).

Conclusiones

El CaCu es la segunda causa mundial de muerte por cáncer en mujeres entre los 35 y 64 años. Las principales limitantes son: el bajo porcentaje con resultados en la prueba de Papanicolaou anormal que son efectivamente seguidas y tratadas, y la sensibilidad de la prueba, entre moderada y baja.

La incidencia pico para el carcinoma *in situ* del cérvix es alrededor de 30 a 35 años, mientras que para el invasivo es cerca de los 50. Del 40 al 50% de las mujeres que mueren de CaCu tiene más de 65 años. Los servicios preventivos americanos recomiendan que el programa de pesquisa se inicie tres años después del inicio de la actividad sexual, pero nunca más tarde de los 21 años, y que la pesquisa debe descontinuar a los 65 años si hay tres o más citologías negativas y ninguna prueba anormal en los 10 años anteriores. La importancia del diagnóstico temprano se debe no solo

a la detección de lesiones preinvasivas, sino también a la enfermedad invasiva. La supervivencia de un paciente con cáncer invasivo del cérvix depende del estadio en el momento del diagnóstico. Esta es del 88% a los cinco años para mujeres con enfermedad localizada al momento del diagnóstico, pero se reduce a solo al 13% para aquellas con enfermedad distante.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: CANCER incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon: IARC; 2004.
2. Lewis MJ. Análisis de la situación del cáncer cérvico-uterino en América Latina y el Caribe [Internet]. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud; 2004. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/762>
3. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2014. Atlanta: American Cancer Society; 2014.
4. ACOG committee opinion. New PaP test screening techniques. Number 206, august 1998. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 1998; 63:312-4.
5. Guidelines for the prevention and Early Detection of cervical Cancer. (published online ahead of print March 14, 2012) CA Cancer J Clin. 2012;62(3). Doi: 10.3322/caac.21139.
6. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin no. 109: cervical cytology screening. Obstet Gynecol. 2009;114:1409-20.
7. 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.
8. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. The worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. J Natl Cancer Inst. 2006;98(5):303-15.
9. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst. 2005;97(14):1072-9.
10. De Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical HPV DNA in 169-341 women with normal cytology. A meta-analysis. Lancet Infectious Diseases. 2007;7(1):453-9.
11. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55(4):244-65.
12. Sawaya GF, Mc Connell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. N Engl J Med. 2003; 349:1501-9.
13. Zapka J, Tapplin S, Anhang Price R, Cranos C, Yabroff R. Factors in quality care - The case of follow-up to abnormal cancer screening test - Problems in the steps and interfaces of care. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;40:58-71.
14. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. BMJ. 2009;339:b2968.
15. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. N Engl Med. 2003;348:489-90.
16. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NWJ, Heideman DAM, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012; 13:78-88.
17. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ. 2008;337:a1754.
18. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5 year follow-up of a randomized controlled implementation trial. Lancet. 2007;370: 1764-72.
19. Wright T, Cox J, Massad L, Twiggs L, Wilkinson E. ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA. 2002;287:2120-9.
20. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. Am J Obst Gin. 2003;188:1393-400.