

Artículo de Revisión

Evaluación del diagnóstico cito-histológico en screening para cáncer cérvico-uterino de mujeres con HPV-HR positivo: una experiencia institucional

**Dra. Leonor Adriana Castiblanco¹, Dr. Francisco Pérez¹, TM Carmen Ferone¹,
TM Angel Vergara¹, Dra. Yumay Pires¹.**

¹Unidad de Anatomía Patológica

Departamento de Laboratorio Clínico, Banco de Sangre y Anatomía Patológica

Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: acastiblanco@alemana.cl

Abreviaciones:

AIS: adenocarcinoma in situ.

ASC-US: células escamosas atípicas de significado incierto.

CaCu: cáncer cérvico-uterino.

HPV: virus papiloma humano.

HPV-HR: HPV de alto riesgo oncogénico.

HPV-HR+: muestras HPV-HR positivo.

LAG: lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

LBG: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

Resumen

El cáncer cérvico-uterino (CaCu) es la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo y la primera en Chile en mujeres de 20-44 años. El virus papiloma humano (HPV) de alto riesgo oncogénico (HR) es el agente etiológico en el 99,7% de las lesiones de alto grado y CaCu. Nuestro objetivo fue escribir los resultados del estudio molecular de HPV-HR en nuestra institución y evaluar la correlación de las muestras positivas (HPV-HR+) con el diagnóstico citológico e histológico.

Se analizaron retrospectivamente los casos HPV-HR+ de nuestra institución entre los años 2014-2016 realizados en la plataforma COBAS (Roche). Se identificaron los genotipos 16, 18 y otros HPV-HR. Se realizó correlación con los casos en que la biopsia estaba disponible.

Se evaluaron 104 pacientes mujeres con HPV-HR+. La prevalencia fue 62% para otros HPV-HR, 34% para genotipo 16 y 4% para genotipo 18. El 13,5% de las mujeres con HPV-HR+ no tuvieron alteraciones citológicas, el 79,8% presentaron ASC-US/LBG y el 6,7% LAG/AIS. Noventa pacientes (86,5%) presentaron alteraciones clasificadas como ASC-US+.

El estudio para HPV-HR es una herramienta útil para el tamizaje de CaCu. Nuestra experiencia fortalece la recomendación de realizar Co-test a mujeres ≥ 30 años.

Introducción

El cáncer cérvico-uterino (CaCu) es la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo, 270.000 mujeres mueren al año por este cáncer y el virus papiloma humano (HPV) es el agente etiológico en el 99,7% de los tumores⁽¹⁻²⁾. En Chile, es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres entre 20-44 años. Cada año se diagnostican 1279 casos nuevos y 587 mujeres mueren por este tipo de cáncer⁽³⁻⁴⁾. Las infecciones persistentes por HPV de alto riesgo oncogénico (HPV-HR), son responsables del desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIE-HG) y del CaCu. HPV 16 y el 18 son responsables del 71% de los CaCu invasores, y sumados el 31, 33, 35, 45, 52 y 58 causan el 91% de los carcinomas escamosos. Además, el 16, 18 y 45 causan el 94% de los adenocarcinomas cervicales⁽⁵⁻⁸⁾.

La evidencia muestra que los tests moleculares para HPV-HR (HPV test) en muestras cervicales y/o vaginales son mucho más sensibles y efectivos en pesquisar mujeres con mayor riesgo de desarrollar lesiones cervicales precancerosas⁽⁹⁾.

Además, el uso de HPV test en conjunto con la citología (Co-test), en mujeres de 30 años y más, es una estrategia de tamizaje que tiene un menor índice de falsos negativos que una prueba citológica sola¹⁰.

El objetivo del presente trabajo es describir los resultados del test molecular de HPV-HR realizados en nuestra institución en un periodo de 3 años y evaluar la correlación de las muestras HPV-HR positivas (HPV-HR+) con el diagnóstico citológico e histológico.

Materiales y métodos

Se evaluaron retrospectivamente todos los casos con test HPV-HR+ realizados entre los años 2014 a 2016 en nuestra institución. Las muestras citológicas fueron procesadas con técnica automatizada ThinPrep y categorizadas de acuerdo al sistema Bethesda 2014. La determinación de HPV-HR se realizó en el laboratorio de Diagnóstico Molecular y Biomarcadores de la Unidad de Anatomía Patológica de Clínica Alemana, utilizando la técnica de PCR COBAS (Roche). Esta permite identificar los genotipos 16 y 18 (16+ y 18+), además de otros 12 genotipos de alto riesgo (otros HPV-HR+). Para la correlación diagnóstica se seleccionaron los casos HPV-HR+ que tenían evaluación histológica.

Resultados

Se evaluó un total de 104 pacientes mujeres con test HPV-HR+, con una edad promedio de 36 años. El 82,7% (n=86)

de los casos fueron realizados como Co-Test, mientras que el 17,3% (n=18) correspondieron a test reflejo. El genotipo prevalente en la población de estudio fue otros HPV-HR (62%), seguido por el genotipo 16 (34%) y el genotipo 18 (4%). No se detectaron diferencias en la genotipificación respecto a la edad de las mujeres, como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Genotipificación de casos HPV-HR+

Edad	16+	18+	Otros HPV-HR
<30 años	13 (33%)	2 (5%)	24 (62%)
≥30 años	31 (35%)	3 (3%)	56 (62%)
Todas las edades	44 (34%)	5 (4%)	80 (62%)

El 13,5% de las mujeres con HPV-HR+ no tuvieron alteraciones citológicas, el 79,8% presentaron alteraciones menores (ASC-US/LBG) y el 6,7% alteraciones mayores (LAG/AIS). Noventa pacientes (86,5%) presentaron alteraciones clasificadas como ASC-US+, como se detalla en la Tabla 2.

Tabla 2. Categorización de alteraciones citológicas en casos HPV-HR+

Blancos terapéuticos	N	%
Negativo	14	13,5
ASC-US	35	33,7
LBG	48	46,1
LAG	4	3,8
AIS	3	2,9
Total	104	100
ASC-US+	90	86,5

ASC-US: Células escamosas atípicas de significado incierto; LBG: Lesión de bajo grado (NIE1/HPV); LAG: Lesión de alto grado (NIE2+); AIS: Adenocarcinoma in situ.

De las mujeres sin alteraciones citológicas, el 22,2% (2 de 9) de las ≥30 años evidenciaron una lesión de alto grado en la biopsia, a diferencia de las <30 años las cuales presentaron solo lesiones de bajo grado (5 de 5), Tabla 3.

No se detectaron adenocarcinomas in situ en mujeres sin alteraciones citológicas, independientemente de su edad. La citología tuvo un 81% de exactitud diagnóstica y una sensibilidad de 86%.

Tabla 3. Correlación de diagnóstico cito-histológico de casos HPV-HR+

		Diagnóstico histológico								Total
		Negativo		LBG		LAG		AIS		
Diagnóstico citológico	Negativo	0	0	5	7	0	2	0	0	14
	ASC-US	0	4	8	19	2	2	0	0	35
	LBG	0	1	12	32	2	1	0	0	48
	LAG	0	1	0	0	1	2	0	0	4
	AIS	0	0	0	0	0	1	0	2	3
Edad (años)		<30 años	≥30 años	<30 años	≥30 años	<30 años	≥30 años	<30 años	≥30 años	
Total		6		83		13		2		104

Discusión

En Chile, los estudios de prevalencia de HPV han demostrado que los virus más frecuentemente encontrados en citologías cervico-vaginales (n=3691 mujeres) de un centro de atención primaria y de un hospital de referencia son variables de un 10 a 67% de muestras positivas para HPV-HR+, dentro de los cuales los subtipos más prevalentes fueron el 16, 66, 59, 31 y 58.⁵ En las muestras de nuestras pacientes, un 45,4% (208 de 458) resultaron HPV-HR+, y los subtipos más frecuentemente encontrados fueron los que pertenecen al grupo de otros HPV-HR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) dentro de los cuales encontramos los subtipos más prevalentes en la población chilena, seguidos por el HPV-16.

Según estudios internacionales la prevalencia de infección por HPV en mujeres con citología negativa se estima en un 10-12%^(8,12-13). En nuestra revisión de casos encontramos una prevalencia similar de 13,5% para las citologías negativas HPV-HR+. La asociación de un resultado positivo para HPV-HR 16 en una mujer con citología negativa tiene un 10% de posibilidad de tener una LAG histológica y este riesgo se eleva a un 30% si la citología simultánea es anormal⁽¹³⁻¹⁴⁾. En los casos que tenían citología negativa y que en el estudio histológico había una LAG, el resultado de la prueba fue HPV-16+ o HPV-18+. Esto se condice con la recomendación de enviar a colposcopia a las mujeres cuyo resultado de HPV-HR sea positivo para HPV-16 y/o HPV-18 por el mayor riesgo de CaCu.

La realización del estudio de HPV-HR en pacientes con citología ASC-US como un test reflejo también ha demostrado ser útil, porque permite estratificar el riesgo

que una mujer tiene de desarrollar una LAG. En las mujeres con resultado positivo para HPV-16/HPV-18 el riesgo es mucho mayor (24,4%), que si es positivo para otros HPV-HR (14 %) y es bajo cuando HPV-HR es negativo (0,8%)⁽¹³⁾. En los casos ASC-US de nuestra revisión el 11,4% tuvieron una LAG en la biopsia y el HPV reflex dio como resultados HPV16/HPV18+. Los casos ASC-US que tuvieron una LBG en la biopsia eran positivos para el grupo otros HPV-HR.

La mayoría de los casos corresponde a Co-test, consideramos que esto se debe a que se siguen las recomendaciones de la Sociedad Americana del Cáncer y del Colegio Americano de Gineco-obstetras de hacer Co-test a las mujeres de 30 hasta 65 años. Si bien esta prueba de tamizaje es más costosa, mejora la especificidad del estudio molecular y en una fase inicial permite familiarizar al médico y a las pacientes con este.

En los casos revisados, el Co-test mejoró la sensibilidad de la prueba citológica en pacientes ≥30 años ya que permitió identificar un 22,2% de mujeres que siendo negativas a la citología tenía una LAG en la biopsia. Esto constituye una herramienta útil para el tamizaje de CaCu. Nuestra experiencia fortalece la recomendación de realizar Co-test a mujeres ≥30 años en los centros donde se pueda contar con el test molecular.

La sensibilidad de la citología varía entre 30 y 87% y su especificidad entre 86 a 100%⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. En la tabla de contingencia para la correlación citohistológica en nuestro servicio la sensibilidad de una evaluación citológica es de 86%, superior a la reportada en otros centros del país⁽¹⁶⁾.

Referencias

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55:244–265.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(9):690-8.
3. Guías Clínicas AUGE Cáncer Cérvico Uterino. Ministerio de Salud (Minsal) 2015. Disponible en <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaCU.pdf>
4. Ministerio de Salud (Minsal). Mortalidad por causas 2000-2011. Disponible en: <http://www.deis.cl/defunciones-y-mortalidad-por-causas/>
5. Vergara N, Espinoza G, Balanda M, et al. Prevalence of Human Papillomavirus infection among Chilean women from 2012 to 2016. *J Med Virol.* 2017 Sep;89(9):1646-1653.
6. IARC Working Group. Human Papillomaviruses: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007:90.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17–27.
8. De Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: pp. 1048-1056.
9. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: A population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncology* 2011;12(7):663-672.
10. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103(5):368-383.
11. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366:991-98.
12. Ogembo RK, Gona P N, Seymour AJ, et al. Prevalence of human Papillomavirus genotypes among African women with normal cervical cytology and neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *PloSone*, 2015;10(4):1-22.
13. Wright Jr TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206:46.e1-46.
14. Wright Jr TC, Stoler MH, Sharma A, et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology negative results. *Am J Clin Pathol.* 2011;136:578-586.
15. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132 (10): 810-9.
16. Terrazas S, Ibáñez C, Lagos M, et al. Human papillomavirus testing in cervical cancer screening at a public health service of Santiago, Chile. *Rev Med Chil.* 2015; 143(1):56-62.