



EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

*Dr. Arturo Raúl Arévalo B., **Dra. Dory E. Arévalo Salazar. ***Dr. Carlos J. Villarroel Subieta

Datos publicados por los organismos de salud para el Control y la Prevención de Enfermedades infecciosas, establecen que la población de adolescentes está siendo vacunada en cifras decepcionantemente pobres, con algunas tasas de inmunización de adolescentes que no sobrepasan el rango del 2 por ciento.

En nuestro país se debería tener la costumbre de realizar estudios de investigación y presentarlos en conferencias de prensa sobre el tema de vacunaciones, tampoco, se debe de forma periódica publicar datos de logros o deficiencias. A la fecha no se tiene realizadas encuestas que ilustren en que porcentaje se encuentra el nivel de conciencia, el nivel de apatía, sobre la vacunación, para desarrollar de forma planificada conciencia de salud con nuestra población de escolares, adolescentes y adultos mayores.

La inmunización de rutina de los niños en nuestro país ha salvado cientos de miles de vidas y se han impedido millones de casos de enfermedades, pero en esta época las vacunas no son sólo para los niños, también deben ser protegidos los adolescentes, los adultos mayores.

En estos tiempos seguimos pensando como país subdesarrollado sin darle verdadera importancia a la prevención como una de los pilares más importantes de salud, mientras que en los llamados países desarrollados sus Comités Consultivos sobre Prácticas de Inmunización de los CDC recomiendan más de una docena de vacunas para adultos, incluyendo contra herpes

zóster, hepatitis A y hepatitis B, varicela, gripe, el tétanos, la difteria, tos ferina. Las mujeres de 18 a 26 años deben beneficiarse de la nueva vacuna contra el cáncer de cuello uterino del virus del papiloma humano, las personas de edad avanzada deben ser vacunadas contra la gripe y la enfermedad neumocócica.

Se incorpora la vacunación contra el VPH a partir de nuestras/os escolares y adolescentes y de forma incomprensible se levantan voces en contra de esta medida de prevención.

Mientras sigamos pensando de esa manera las tasas de inmunización de la población objetivo serán bajísimas, en definitivamente un grave desafío, por lo que desde estas líneas instamos a los trabajadores de la salud a continuar con su vacunación contra la gripe, la hepatitis B, más allá del comienzo de la temporada de la gripe, los mensajes de las amenazas muy reales y graves a la salud de la gripe deben continuar difundiéndose en todo el sistema de salud.

Es apropiado recordar que el riesgo de herpes zóster aumenta a medida que la gente envejece y casi todos los que desarrollan la enfermedad pueden sufrir gran dolor, muchas veces dolor duradero y debilitante que puede alterar Sustancialmente la calidad de vida de una persona. Afortunadamente, existe una nueva vacuna que puede reducir el riesgo de herpes zóster en más de la mitad y si se usa como se recomienda, eliminaría miles de casos de herpes zóster anualmente. Debido a su efectividad, esta vacuna debe ser

* Médico Pediatra, sub especializado en SIDA

** Médica Cirujana General. Diplomado en Atención al Enfermo Grave.

*** Médico Cirujano General. Correspondencia: luar999@hotmail.com

agregada al formulario de salud de los SEDES.

Es necesario realizar investigaciones del tipo de encuestas para saber de forma adecuada el nivel de preocupación sobre las enfermedades prevenibles, además de saber su nivel de comprensión sobre lo que saben de la seguridad de las vacunas. ¿Aunque es poco comprensible que los mismos trabajadores en salud no se encuentran vacunados, y esto empeora cuando un trabajador administrativo de un centro de salud quiere vacunarse y le dicen “que no hay vacunas”, o no se ha dispuesto la vacunación del personal administrativo?

Es cuestión de saber hacer bien la tarea y no empeñarnos en filosofías baratas que no nos permiten aunar esfuerzos, para el bien general, por ejemplo cáncer (CA) de cuello uterino está en el ranking de todo el mundo (nos incluye a Bolivia) en el tercer lugar como la enfermedad maligna más común entre las mujeres.

En Bolivia sigue siendo una de las principales causas de muerte relacionada con el cáncer. En cambio, en los países tecnológicamente desarrollados, el CA cervical es comparativamente poco común.

ETIOLOGÍA

Con raras excepciones, el cáncer de cuello uterino es el resultado de una infección genital con el VPH, que es un carcinógeno humano conocido. [1, 2,3, 4]. Aunque las infecciones por VPH pueden transmitirse a través de rutas no sexuales, la mayoría es resultado del contacto sexual. En consecuencia, los principales factores de riesgo identificados en los estudios epidemiológicos son los siguientes:

- Sexo a una edad temprana
- Múltiples parejas sexuales
- Parejas masculinas promiscuas
- Historia de las enfermedades de transmisión sexual

La infección por VIH (veremos más abajo con detalle) está asociado con un incremento de 5 veces en el riesgo de CA cervical, probablemente debido a una respuesta inmune alterada a la infección por VPH. [5]

La exposición al dietilestilbestrol (DES*) in útero se ha asociado con un mayor riesgo de CIN grado 2 o superior. [5]

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Virus papiloma humano (VPH) es una partícula química de ADN de doble cadena sin envoltura y pertenece a la familia Papovaviridae. [16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58] VPH tiene una predilección para la diferenciación de epitelio escamoso, donde infecta y transforma células huésped. Aberraciones celulares relacionadas con el VPH en las mujeres se concentran en la región escamocolumnar del ectocérvix, haciendo de este lugar ideal región para el muestreo de diagnóstico.

Hasta la fecha, se han identificado y clonado más de 115 genotipos diferentes de VPH. Un gran estudio multinacional de cáncer de cuello uterino encontró que más del 90% de todos los cánceres de cuello uterino en todo el mundo son causados por 8 tipos de VPH:

Los tipos 16, 18 y 45 están incriminados en el 94% de los adenocarcinomas cervicales. [6]

El VPH tipo 16 puede plantear un riesgo de cáncer que es un orden de magnitud mayor que el que presentan otros tipos de VPH de alto riesgo. [6]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reunido los tipos de VPH del género alfa mucoso trópico de acuerdo con la evidencia que apoya su asociación con el cáncer de cuello uterino (ver Tabla 1). [6]

FISIOPATOLOGÍA

Para que ocurra la infección y se produzca el CA de cuello uterino el VPH debe estar presente.

Las mujeres sexualmente activas tienen un alto porcentaje de desarrollar

la infección por VPH. Pero, el 90% aproximadamente de las infecciones por VPH desaparecen por sí solas en aproximadamente meses a pocos años y no dejan secuelas, aunque en algunos los informes citológicos a los 2 años siguientes de ocurrida la infección pueden mostrar una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

En promedio, sólo el 5% de las infecciones por VPH resultará en el desarrollo de lesiones grado 2 o 3 de

CIN (el precursor del cáncer cervical reconocido) dentro de los 3 años de la infección. Sólo el 20% de las lesiones CIN 3 progresan a cáncer cervical invasivo dentro de los 5 años, y sólo el 40% de las lesiones CIN 3 progresan a cáncer cervical invasivo con 30 años.

Se han involucrado otros factores en el proceso de carcinogénesis, porque sólo una pequeña proporción de las infecciones por VPH progresa al cáncer.

Factores que se han postulado para influir en el desarrollo de las lesiones CIN 3			
El tipo y la duración de la infección viral, con alto riesgo de tipo VPH y la infección persistente predice un mayor riesgo de progresión; Los tipos de VPH de bajo riesgo no causan cáncer cervical	Condiciones de que comprometen la inmunidad (por ejemplo, estado nutricional deficiente, inmunodepresión e infección por el VIH)	Los factores ambientales (por ejemplo, el tabaquismo y las deficiencias vitamínicas)	La falta de acceso al cribado de citología de rutina

Factores ginecológicos	
Edad temprana de la primera relación sexual	Mayor número de parejas sexuales.

La posibilidad de existir una posible interacción directa entre los anticonceptivos orales y la infección por VPH no ha sido contradicha. [8]

De todas maneras el uso de anticonceptivos orales durante o más de 5 años se ha asociado con un mayor riesgo de CA útero, y el mayor riesgo puede darse a mayor eventos de infección por VPH en las mujeres sexualmente activas.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

La susceptibilidad genética es menor del 1% de los cánceres cervicales. Las mujeres con un pariente biológico en primer grado con CA tienen un riesgo relativo de 2 veces de desarrollar un tumor. [14, 15]

Los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) están implicados de diversas maneras. Algunas anomalías de los genes HLA se asocian con un mayor riesgo de infección por VPH

progresando al cáncer, [25, 26] otros con un efecto protector. [27, 28] El Receptor de Quimiocina-2 (*CCR2*) de genes en el cromosoma 3p21 [29, 30] y el *Fas* gen en el cromosoma 10q24.1 [26,31] también pueden influir en la susceptibilidad genética al cáncer cervical, mediante la interrupción de la respuesta inmunológica al VPH.

Los cambios genéticos en varias clases de genes se han relacionado con el cáncer cervical. Los factores *TNFA-8*, *TNFA-572*, *TNFA-857*, *TNFA-863* y *TNF G-308A* se han asociado con una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino.

Polimorfismos en otro gen implicado en la apoptosis y la reparación de genes, *Tp53*, se han asociado con un aumento de la tasa de infección por VPH progresando a cáncer de cuello uterino.

El gen *CASP8* (también conocido como *FLICE* o *MCH5*) tiene un

polimorfismo en la región promotora que se ha asociado con un menor riesgo de cáncer cervical. [32]

Las modificaciones epigenéticas también pueden estar implicadas en el cáncer cervical. La metilación es el mejor entendido y probablemente el mecanismo más común del modelado epigenético del ADN en el cáncer. Los patrones aberrantes de metilación del ADN se han asociado con el desarrollo del cáncer de cuello uterino y pueden albergar pistas importantes para el desarrollo del tratamiento. [30, 32]

La susceptibilidad genética a los cánceres de cuello uterino causados por la infección por VPH se ha identificado a través de estudios en gemelos y en otros familiares de primer grado, así como estudios de asociación en todo el genoma.

Los VPH que infectan el cuello uterino humano se dividen en dos grandes categorías de riesgo:

Los tipos de bajo riesgo (por ejemplo, HPV 6 y 11) están asociados con condilomas y un número muy pequeño de lesiones epiteliales escamosas de bajo grado (SIL), pero nunca se encuentran en el cáncer invasivo.

Los tipos de alto riesgo (por ejemplo, VPH 16) varían en la prevalencia de acuerdo con el estado de la enfermedad cervical.

Tras la integración en el genoma humano, la alineación del ADN de alto riesgo del VPH coloca los genes E6 y E7 en una posición de replicación mejorada. E7 se une e inactiva la proteína Rb mientras que E6 se une a p53 y dirige su degradación, y la pérdida funcional de los genes *TP53* y *RB* conduce a resistencia a la apoptosis, causando el crecimiento celular no censurado después del daño del ADN. Esto finalmente resulta en la progresión a la malignidad.

La infección por el virus del papiloma humano debe estar presente para que se produzca el cáncer de cuello uterino.

La evaluación completa comienza con la prueba Papanicolaou (Pap).

Las siguientes son recomendaciones del cribado sobre detección emitidas para grupos de edad específicos, basadas en las directrices de la Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), Sociedad Americana del Cáncer (ACS), Sociedad Americana de Patología Clínica (ASCP), la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP), US Preventive Services Task Force (USPSTF), son las siguientes [4,5,6]:

- <21 años: No se recomienda el cribado
- 21-29 años: Citología (Papanicolaou) solo cada 3 años
- 30-65 años: Virus del papiloma humano (VPH) y citología cada 5 años (preferido) o citología sola cada 3 años (aceptable)
- > 65 años: No se recomienda el cribado si el cribado previo adecuado ha sido negativo y no existe alto riesgo

La afirmación de la acción en la infección del VPH en el cáncer de cuello uterino ha llevado a la recomendación de agregar en la detección en las pruebas de VPH a mujeres de 30 a 65 años de edad.

Es muy importante ante la presencia de síntomas de sospecha, pruebas de detección con reportes anormales, o incluso la presencia de una lesión macroscópica del cuello uterino debe ser valorada mediante la colposcopia y biopsia.

Los siguientes signos y síntomas nos deben hacer pensar en un CA de cuello uterino:

CLÍNICA

En muchas mujeres que se han examinado rutinariamente, el hallazgo más común es un resultado anormal de Papanicolaou (Pap), siendo lo más común que se encuentran asintomáticas.

Clínicamente, el primer síntoma de cáncer de cuello uterino es el sangrado vaginal anormal (generalmente postcoital), malestar vaginal, la

secreción maloliente y la disuria no son raros.

El tumor crece extendiéndose a lo largo de las superficies epiteliales, tanto escamosas como glandulares, hacia arriba de la cavidad endometrial, a través del epitelio vaginal y lateralmente a la pared pélvica. Puede invadir la vejiga y el recto directamente, dando lugar a estreñimiento, hematuria, fístula y obstrucción ureteral, con o sin hidroureter o incluso hidronefrosis.

El hallazgo más común en pacientes con CA de cuello uterino es un resultado anormal de Papanicolaou (Pap).

Examen físico:

- Los hallazgos al examen físico pueden ser relativamente normales.
- A medida que la enfermedad progresa, el cuello uterino puede volverse anormal en apariencia, con erosión gruesa, úlcera o masa. Estas anomalías pueden extenderse a la vagina.
- El examen rectal puede revelar una masa externa o sangrado por erosión tumoral.
- Los hallazgos de la exploración pélvica bimanual a menudo revelan metástasis pélvica o parametrial.
- La metástasis pulmonar por lo general es difícil de detectar en el examen físico a menos que el derrame pleural o la obstrucción bronquial aparezca.
- Si la enfermedad afecta al hígado, puede desarrollarse hepatomegalia.
- El edema de la pierna sugiere una obstrucción linfática o vascular causada por un tumor.

La tríada del edema de la pierna, el dolor y la hidronefrosis sugieren la participación de la pared pélvica.

Los sitios comunes para metástasis a distancia incluyen ganglios linfáticos extrapélvicos, hígado, pulmón y hueso.

Recordar entonces que los síntomas físicos del cáncer cervical pueden ser los siguientes:

- Hemorragia vaginal anormal
- Malestar vaginal
- Descarga maloliente
- Disuria

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:

- Cervicitis/infección, particularmente granulomatosa (lo cual es raro)
- Vaginitis
- Melanoma primario y enfermedad de Paget
- Cáncer vaginal
- Carcinoma endometrial
- Enfermedad pélvica inflamatoria
- CA primario ubicado en otra parte del cuerpo se ha metastizado al cuello uterino. (Raro)

ESTABLECIENDO EL DIAGNÓSTICO

1. La evaluación completa comienza con la prueba del Papanicolaou (Pap)
2. Los resultados positivos deben llevar a la colposcopia y las biopsias con ulterior estudio de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN), incluyendo procedimientos de escisión.
3. Si la evaluación patológica después de la escisión o conización electroquirúrgica de bucle sugiere cáncer invasivo con márgenes positivos, la paciente debe ser referido a un oncólogo ginecológico.
4. Las pacientes con lesiones cervicales sospechosas o muy anormales en el examen físico deben someterse a biopsia independientemente de los hallazgos citológicos.

Una vez establecido el diagnóstico, se debe pedir un hemograma completo y químicas séricas de función renal y hepática para buscar anomalías de una posible enfermedad metastásica, y los estudios de imagen deben realizarse para fines de estadificación.

Las directrices de la Federación Internacional de Ginecología y

Obstetricia (FIGO), los procedimientos se limitan a lo siguiente ^[35]:

- Colposcopia
- Biopsia
- Conización del cuello uterino
- Citoscopia
- Proctosigmoidoscopia
- Rayos X de tórax

La cistoscopia y la proctoscopia se deben realizar en pacientes con un tumor primario voluminoso para ayudar a descartar la invasión local de la vejiga y el colon.

Los estudios de enema de bario se pueden utilizar para evaluar la compresión rectal extrínseca de la masa cervical.

Otros estudios radiológicos más complejos se hacen a menudo para guiar la elección de opciones terapéuticas. Estos incluyen la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET), así como la estadificación quirúrgica.

TRATAMIENTO EN ESTADIO

El tratamiento del cáncer cervical varía con la etapa de la enfermedad. Para el cáncer invasivo temprano, la cirugía es el tratamiento de elección. En los casos más avanzados, la radiación combinada con quimioterapia es el estándar actual de atención. En pacientes con enfermedad diseminada, la quimioterapia o la radiación proporcionan paliación de los síntomas.

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El papel de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la patogénesis del cáncer cervical no se entiende completamente. Sin embargo, se sabe que la infección por VIH suprime el ya bajo nivel de reconocimiento inmunológico de la infección producida por VPH, lo que produce que el VPH cause más daño que en las mujeres inmunocompetentes.

El cáncer de cuello uterino es al menos 5 veces más frecuente en las mujeres infectadas por el VIH, y este aumento de la prevalencia se ha mantenido esencialmente sin cambios con el uso de terapia antirretroviral altamente activa. ^[37] Los estudios han demostrado una mayor prevalencia de infección por VPH en mujeres seropositivas que en mujeres seronegativas y la prevalencia de VPH fue directamente proporcional a la gravedad de la inmunosupresión medida por el recuento de células T CD4 +.

PRONÓSTICO

El pronóstico en los pacientes con cáncer de cuello uterino depende de la etapa de la enfermedad. En general, las tasas de supervivencia a los 5 años son las siguientes:

- Etapa I - Más del 90%
- Etapa II - 60-80%
- Etapa III - Aproximadamente el 50%
- Etapa IV - Menos del 30%

La ACS estimó que 4220 mujeres morirían de cáncer cervical en los Estados Unidos en 2012. ^[24] Esto representa el 1,3% de todas las muertes por cáncer y el 6,5% de las muertes por cáncer ginecológico.

RECOMENDACIONES AL EQUIPO DE SALUD

Aprovechar cualquier oportunidad de contacto entre paciente y trabajador de salud para recomendar sobre el CA por causa del VPH, en los siguientes aspectos:

1. El cáncer de cuello uterino afecta a todos los grupos sociales en Bolivia.
2. Hacer comprender sobre el beneficio de la vacunación contra el VPH.
3. Es necesario desarrollar el nivel de conciencia sobre el beneficio de la prueba de Papanicolaou para la prevención del cáncer cervical entre las mujeres de estos grupos.
4. Es de vital importancia empoderar la información de que la vacunación no

sustituye a la detección periódica.

Estrategias para animar a las mujeres a someterse a la exploración cervical:^[19]

- Citas (fijas o abiertas)
- Comunicación mediante celular
- Llamadas telefónicas
- Recomendaciones verbales
- Peticiones
- WhatsApp

Los Grupos de trabajos para determinar la efectividad de las intervenciones prometedoras:

- Charlas en los colegios y barrios para hablar del tema
- Personal de salud que promocioe la salud
- Emplear a trabajadores sanitarios, estudiantes de las diferentes áreas de salud
- Realizar intensos intentos de reclutamiento de colaboradores en las zonas de los diferentes barrios

Prueba de Papanicolaou

Durante muchos años, la prueba de Papanicolaou ha sido el método estándar para el cribado del cáncer de cuello uterino. Los datos retrospectivos han demostrado que el cribado con una prueba de Papanicolaou reduce la incidencia de cáncer cervical en un 60-90% y la mortalidad en un 90%.

Debido a los falsos negativos, lo mejor que una prueba de Papanicolaou puede hacer es reducir la incidencia de cáncer de cuello uterino a 2-3 por 100.000 mujeres. Las pruebas falsas negativas se deben principalmente a un error de muestreo, que puede reducirse al asegurar que se extrae material adecuado del conducto endocervical y del ectocérvix. Los frotis sin células endocervicales o metaplásicas deben repetirse.

Las limitaciones de la prueba convencional de Papanicolaou incluyen sensibilidad limitada (51%) y una proporción significativa de especímenes inadecuados. Además, la interpretación

exacta de las pruebas convencionales de Papanicolaou se ve a menudo comprometida por la presencia de artefactos (por ejemplo, sangre, moco, inflamación oscura, material celular escaso o artefacto de secado al aire).

Las nuevas tecnologías de prueba de Pap a base líquida están disponibles. Se realizó un estudio controlado aleatorizado en los Países Bajos donde compara la citología cervical convencional y líquida, la citología líquida redujo la proporción de muestras insatisfactorias del 1,1% al 0,3% y eliminó la sangre oscura, la fijación deficiente, la citólisis y la insuficiente extensión de las células Como causas de resultados insatisfactorios. ^[18]

Con la citología líquida, sin embargo, las mujeres mayores (sobre todo los 55-60 años de edad) eran más propensas a tener una muestra llamada insatisfactoria. Sin embargo, el seguimiento a los 18 meses mostró que las mujeres con resultados insatisfactorios por cualquiera de los dos métodos no estaban en mayor riesgo de anomalías cervicales. ^[41]

El test Thin Prep Papanicolaou (Citología en medio líquido (Thin Prep Pap Test [TPPT]) es un método novedoso de preservación y manejo de las muestras citológicas, que puede sustituir al método tradicional (citología convencional [CC]). El TPPT es el primer sistema aprobado por la Food and Drug Administration (FDA).

Las muestras de prueba para la prueba de Papanicolaou Thin Prep se recogen de la misma manera que las pruebas convencionales de Papanicolaou. Sin embargo, la muestra se coloca en una solución de conservante en lugar de en una placa de vidrio. Un procesador automatizado prepara la muestra y hace una diapositiva uniforme para su revisión. Mucus y sangre son eliminados en el proceso.

La citología en medio líquido (Thin Prep Pap Test) fue aprobada en 1996 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

(FDA) como una alternativa al frotis convencional tradicional.

Pruebas de Papilomavirus Humano

El ensayo Hybrid Capture II para HPV Hybrid capture 2 (HC2). (Este ensayo se basa en la hibridación con sondas de ARN complementarias de la secuencia genómica de 13 tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68), habiendo sido aprobado por la FDA en 2003 como un nuevo enfoque para el cáncer de cuello uterino. Esta prueba es útil para interpretar resultados equívocos de una prueba de Papanicolaou. Si una mujer tiene un resultado de prueba de Papanicolaou mostrando ASCUS pero una prueba posterior de VPH es negativa, puede ser reevaluada con la prueba de Papanicolaou en 3 años; Si la prueba de VPH es positiva, se indica un tratamiento adicional con una colposcopia. Las pautas de la AEC favorecen el uso de pruebas de VPH con citología en mujeres de 30 años o más. Si ambas pruebas son negativas, la siguiente prueba de Papanicolaou puede retrasarse durante 5 años.

Estudios de Imágenes para Metástasis

Radiografía de tórax de rutina para ayudar a descartar metástasis pulmonar. (Opcional para la enfermedad en la etapa IB1 o inferior).^[9]

Tomografía computarizada del abdomen y la pelvis busca metástasis en el hígado, los ganglios linfáticos u otros órganos y ayuda a descartar la hidronefrosis o la hidroureter.

La resonancia magnética nuclear o la tomografía por emisión de positrones (PET) es una alternativa a la tomografía computarizada; De hecho, ahora se recomienda la exploración PET para pacientes con enfermedad en estadio IB2 o superior.^[6]

Etapas quirúrgicas

Los protocolos clínicos de estadificación pueden dejar de demostrar la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y

aórticos en el 20-50% y el 6-30% de los pacientes, respectivamente. Por esta razón, la estadificación quirúrgica a veces se recomienda.

El estadio quirúrgico de pretratamiento es el método más preciso para determinar la extensión de la enfermedad. Sin embargo, hay poca evidencia que sugiera que la estadificación quirúrgica rutinaria produzca cualquier mejora significativa en la supervivencia global. Por lo tanto, la decisión de realizar una estadificación quirúrgica antes del tratamiento debe hacerse de manera individual después de un exhaustivo estudio no quirúrgico, incluyendo la aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos, no ha podido demostrar la enfermedad metastásica.

Hallazgos Histológicos

Las lesiones precancerosas del cuello uterino generalmente se detectan mediante una prueba de Papanicolaou. El sistema de clasificación de la prueba Pap ha evolucionado a lo largo de los años. Los informes estandarizados de la prueba de Papanicolaou surgieron de un taller de 1988 auspiciado por el Instituto Nacional del Cáncer. En la actualidad, citología cervical resultados se informó de acuerdo con el 2001 Bethesda sistema.^[40]

2001 Bethesda Sistema para reportar diagnósticos citológicos cervicales

La adecuación de las muestras puede ser el componente de asegurar la calidad más importante del sistema. Las clasificaciones de muestras son las siguientes:

- 1) Satisfactorio para la evaluación (presencia nota / ausencia de componente endocervical / zona de transformación)
- 2) Insatisfactorio para la evaluación (especifique la razón)
- 3) Especie rechazada / no procesada (especifique la razón)

4) Especie procesada y examinada, pero insatisfactoria para la evaluación de la anormalidad epitelial debido a (especifique la razón)

La categorización general (opcional) es la siguiente:

- 1) Negativos para lesión intraepitelial o malignidad
- 2) Anomalía de las células epiteliales
- 3) Otro

Posibles interpretaciones o resultados son los siguientes:

- 1) Negativos para lesión intraepitelial o malignidad
- 2) Los organismos observados (por ejemplo, Trichomonas, Candida , bacterias) y los cambios celulares consistentes con el virus del herpes simple son reportados
- 3) Informar otros hallazgos no neoplásicos (es decir, inflamación y atrofia) es opcional
- 4) Anomalías en las células epiteliales
- 5) Células escamosas
- 6) Las células escamosas atípicas (ASC)
- 7) ASCA
- 8) ASC donde no se puede excluir una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) (ASC-H)
- 9) Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)
- 10) Incluyendo HPV, displasia leve y CIN 1 (ver la primera imagen a continuación)
- 11) HSIL
- 12) Incluye displasia moderada y severa, carcinoma in situ, CIN 2 y CIN 3 (ver la segunda imagen a continuación)
- 13) Carcinoma de células escamosas (véase la tercera imagen a continuación)
- 14) Célula glandular
- 15) Células glandulares atípicas (AGC) (especifique endocervical,

endometrial, o no especificado de otra manera)

16) AGC que favorece neoplástico (especifique endocervical o no especificado de otra manera)

17) Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)

18) Adenocarcinoma

19) Células endometriales en una mujer de 40 años o más

20) Otros

Inmunización

La evidencia sugiere que las vacunas contra el VPH previenen la infección por VPH. [8] Las siguientes 2 vacunas contra el VPH son aprobadas por la FDA:

- La vacuna cuadrivalente está aprobada para niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad para prevenir el cáncer de cuello uterino (y también las verrugas genitales y el cáncer anal) causada por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH (Merck, WhitehouseStation, NJ); También se aprueba para varones 9-26 años de edad [9]
- Cervarix (GlaxoSmithKline, ResearchTriangle Park, Carolina del Norte): Esta vacuna bivalente está aprobada para niñas y mujeres de 9 a 25 años de edad para prevenir el cáncer cervical causado por los tipos 16 y 18 del VPH [10]

Las recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) para la vacunación son las siguientes:

- Vacunación de rutina de las mujeres de 11-12 años de edad con 3 dosis de HPV2 o HPV4
- Vacunación de rutina con VPH4 para niños de 11 a 12 años de edad, así como varones de 13 a 21 años de edad que no han sido vacunados previamente
- Vacunación con HPV4 en varones de 9 a 26 años de edad para la prevención de las verrugas genitales; Uso de rutina no recomendado

Nutrición

La nutrición adecuada es importante para los pacientes con cáncer cervical. Se debe hacer todo lo posible para estimular y proporcionar una ingesta de alimentos oral adecuada.

Los suplementos nutricionales se utilizan cuando los pacientes han tenido pérdida significativa de peso o no pueden tolerar alimentos regulares debido a náuseas causadas por radiación o quimioterapia. En pacientes con anorexia severa, se pueden prescribir estimulantes del apetito como el megestrol.

Para los pacientes que son incapaces de tolerar cualquier ingesta oral, los tubos de gastrostomía endoscópica percutánea se colocan para la suplementación nutricional. En pacientes con obstrucción intestinal extensa como resultado del cáncer metastásico, a veces se usa hiperalimentación.

Prevención de la infección por el virus del papiloma humano

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) suele transmitirse sexualmente, aunque se han reportado casos raros en las vírgenes. El uso del preservativo no puede impedir la transmisión. [23, 24].

Un estudio en un modelo de ratón por Roberts et al encontró que un espermicida vaginal ampliamente utilizado, nonoxynol-9, aumentó considerablemente la susceptibilidad a la infección por HPV, mientras que el carragenano, un polisacárido presente en algunos lubricantes vaginales, previno la infección.

El Comité Consultivo de Prácticas de Inmunización (ACIP) recomienda la vacunación de VPH de rutina de las niñas de 11-12 años con 3 dosis de vacuna contra el VPH. La serie de vacunación se puede iniciar tan pronto como los niños de 9 años. Se recomienda la vacunación anticonceptiva para las mujeres de 13 a 26 años que no hayan sido vacunadas previamente o que no hayan completado la serie completa. [8] La vacuna no valiosa (Gardasil 9) se puede ofrecer como una

serie de dos dosis para niños y jóvenes adolescentes de 9-14 años.

La detección del cáncer cervical debe continuar en las mujeres vacunadas, siguiendo las mismas pautas que en las mujeres no vacunadas. [6] Estas vacunas no proporcionan una protección completa contra el cáncer de cuello uterino; Los tipos de VPH oncogénicos distintos de 16 y 18 representan aproximadamente el 30% de los casos y la protección cruzada puede ser sólo parcial. Además, no todos los pacientes vacunados pueden montar una respuesta eficaz a la vacuna, particularmente si no reciben las 3 dosis o si reciben las dosis en intervalos de tiempo que no están asociados con la eficacia.

Finalmente, la duración de la protección con estas vacunas aún no ha sido determinada. La evidencia disponible sugiere que la inmunidad de la infección con los tipos de VPH cubiertos por estas vacunas se mantendrá durante al menos 6-8 años [39], pero un seguimiento continuo será necesario para determinar si la revacunación será necesaria.

La seguridad de las vacunas contra el VPH es un tema profundamente controvertido. El seguimiento de grandes poblaciones de pacientes que participaron en ensayos clínicos de fase 3 ha documentado que ambas vacunas aprobadas por la FDA son extremadamente seguras. Artículos en los medios populares, sin embargo, han detallado casos de mujeres jóvenes con enfermedades devastadoras atribuidas a las vacunas.

El 6,2% de todos los informes del Sistema de notificación de eventos adversos de la vacuna (VAERS, por sus siglas en inglés) describieron episodios adversos graves, incluyendo lesiones neurológicas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré) y 32 informes de muerte. En comparación con otras vacunas, las tasas de la mayoría de estos eventos adversos no fueron mayores que las tasas de fondo, pero hubo informes desproporcionales de síncope y eventos tromboembólicos venosos.

REFERENCIAS

1. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. La incidencia y la eliminación de la infección del virus del papiloma humano genital en los hombres (HIM): un estudio de cohorte. *The Lancet* . 2011 Mar 12. 377 (9769): 932.
2. Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, et al. Infección por el virus del papiloma humano con múltiples tipos: Modelo de la coinfección y el riesgo de enfermedad cervical. *J Infect Dis* . 2011 abril 1. 203 (7): 91
3. Becker TM, Piedra KM, Alexander ER. Infección por el virus del papiloma humano genital. Una preocupación creciente. *Gynecol Clin North A* .1987 .Jun 14 (2): 389-96.
4. Winer RL, SK Lee, JP Hughes, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Infección por el virus del papiloma humano genital: incidencia y factores de riesgo en una cohorte de estudiantes universitarias. *Am J Epidemiol* . 2003 febrero 1. 157 (3): 218-26.
5. Chuang TY. Condiloma acuminata (verrugas genitales). Un punto de vista epidemiológico. *J Am Acad Dermatol* . 1987 Feb. 16 (2 Pt 1): 376-84.
6. Chuang TY, Perry HO, Kurland LT, Ilstrup DM. Condiloma acuminado en Rochester, Minnesota, 1950-978. II. Anaplasias y los resultados desfavorables. *Arco Dermatol* . 1984 abril 120 (4): 476-83.
7. Nebesio CL, Mirowski GW, Chuang TY. Virus del papiloma humano: significado clínico y el potencial maligno. *Int J Dermatol* . . 2001 junio 40 (6): 373-9.
8. nsinga RP, Dasbach EJ, EH Elbasha. La historia epidemiológica natural y manejo clínico de los virus del papiloma humano (VPH) Enfermedad: una revisión crítica y sistemática de la literatura en el desarrollo de un modelo dinámico de la transmisión del VPH. *BMC Infectious Diseases* . 2009 julio 29. 9: 9.
9. Koutsky L. Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano genital. *Am J Med* . 1997 May 5. 102 (5A): 3-8.
10. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen Hz, de Villiers EM. Clasificación de los virus del papiloma (PV) sobre la base de 189 tipos de PV y propuesta de modificaciones taxonómicas. *Virología* . 2010 25 de Mayo 401 (1): 70-9.
11. Lee LA, Cheng AJ, Fang TJ, Huang CG, Liao CT, Chang JT, et al. Alta incidencia de transformación maligna de papiloma laríngeo en Taiwán. *Laringoscopio* . 2008 enero 118 (1): 50-5.
12. Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, Wiley DJ. Verrugas genitales externas: Informe de la Conferencia de Consenso de la Asociación Médica Americana. Panel de Expertos de AMA con las verrugas genitales externas. *Clin Infect Dis* . 1998 27 de octubre (4): 796-806.
13. Fleischer AB Jr, CA Parrish, Glenn R, Feldman SR. Condiloma acuminata (verrugas genitales): datos demográficos del paciente y médicos tratantes. *Sex Transm Dis* . 2001 de noviembre 28 (11): 643-7.
14. Cates Jr. W estimaciones de la incidencia y prevalencia de enfermedades de transmisión sexual en los Estados Unidos. Panel de American Social Health Association. *Sex Transm Dis* . 1999 Apr. 26 (4 Suppl): S2-7.
15. ACOG Practice Bulletin. Pautas para el manejo clínico de obstetricia y ginecología. Número 61, abril de 2005. Virus del papiloma humano. *Gynecol Obstet* . 2005 abril 105 (4): 905-18.
16. Peng TC, Searle CP tercero, Shah KV, Repke JT, Johnson TR. La prevalencia de la infección por papilomavirus humano en el embarazo a término. *Am J Perinatol* . 1990 Apr. 7 (2): 189-92.
17. Rando RF, Lindheim S, Hasty L, Sedlacek TV, Woodland M, Eder C. Aumento de la frecuencia de detección de ácido desoxirribonucleico del virus del papiloma humano en células cervicales exfoliadas durante el embarazo. *Am J Obstet Gynecol* . 1989 julio 161 (1):. 50-5.
18. Schneider A, Hotz M, Gissmann L. aumento de la prevalencia de virus del papiloma humano en el tracto genital inferior de las mujeres embarazadas. *Int J Cancer* . 1987 agosto 15. 40 (2): 198-201.
19. Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H, Abramson A. Frecuencia de parto por cesárea en casos de papilomatosis respiratoria de inicio juvenil. *Gynecol Obstet* . 1986 diciembre 68 (6): 795-9.
20. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. La prevalencia del virus del papiloma humano en cáncer cervical: una perspectiva mundial. Estudio biológico Internacional sobre el cáncer de cuello de útero (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* . 1995 junio 7. 87 (11): 796-802.
21. Parkin DM, Bray F. Capítulo 2: La carga de los cánceres relacionados con el VPH. La vacuna . El 31 de agosto 2006 24 Suppl 3: S3 / 11-25.
22. Syrjanen K, Syrjanen S. Epidemiología de las infecciones por el virus del papiloma humano y el cáncer genital. *Scand J Infect Dis Suppl* . 1990. 69: 7-17.
23. Pham TH, Nguyen TH, Herrero R, et al. Infección por el virus del papiloma humano entre las mujeres en el sur y el norte de Vietnam. *Int J Cancer* . 2003 Mar 20. 104 (2): 213-20.
24. Kjaer SK, Svare IE, Gusano AM, Walboomers JM, Meijer CJ, van den Brule AJ. Infección por el virus del papiloma humano en mujeres profesionales del sexo daneses. Disminución de la prevalencia con la edad a pesar continuamente alta actividad sexual. *Sex Transm Dis* . 2000 Sep. 27 (8): 438-

- 45.
25. Hippelainen M, Syrjanen S, Hippelainen M, et al. Prevalencia y factores de riesgo de las infecciones genitales por el virus del papiloma humano (VPH) en hombres sanos: un estudio sobre los reclutas finlandeses. *Sex TransmDis* . 1993 Nov-Dic. 20 (6): 321-8.
 26. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. Detección del VPH para el cáncer de cuello uterino en la India rural. *N Engl J Med* . 2009 abril 2. 360 (14): 1385-1394.
 27. Schiffman M, Wacholder S. De India al mundo - una mejor manera de prevenir el cáncer de cuello uterino. *N Engl J Med* . 2009 abril 2. 360 (14): 1453-5.
 28. Bruni L, M Diaz, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, la prevalencia del virus del papiloma humano de Sanjosé S. cervical en los 5 continentes: meta-análisis de 1 millón de mujeres con resultados citológicos normales. *J InfectDis* . 2010 Dec 15. 202 (12): 1789-1799.
 29. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. La prevalencia de la infección por VPH entre las mujeres en los Estados Unidos. *JAMA* . 2007 febrero 28. 297 (8): 813-9.
 30. Burk RD, Ho GY, Beardsley L, M Lempa, Peters M, características Bierman R. comportamiento sexual y la pareja son los factores de riesgo predominantes para la infección por el virus del papiloma humano genital en mujeres jóvenes. *J InfectDis* . 1996 octubre 174 (4): 679-89.
 31. Stoler MH. Los virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino: un modelo de carcinogénesis. *Int J GynecolPathol* . 2000 19 de enero (1): 16-28.
 32. Arima Y, Winer RL, Feng Q, Hughes JP, Lee SK, Stern ME, et al. Desarrollo de verrugas genitales después de la detección de incidentes de la infección del virus del papiloma humano en hombres jóvenes. *J InfectDis* . 2010 octubre 15. 202 (8): 1181-4.
 33. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, et al. Auto-colección de muestras vaginales para la prueba del virus del papiloma humano en la prevención del cáncer de cuello de útero (marzo): una basada en la comunidad ensayo controlado aleatorizado. *TheLancet* . 2011 noviembre 26. 378 (9806): 1868-1873.
 34. R. La FDA aprueba la prueba de ADN del VPH Nelson para el cribado del cáncer cervical primaria. *Medscape Medical News* . Abr 24 de 2014.
 35. El uso de 9-valente vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH): Actualización Recomendaciones de vacunación contra el VPH del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización. *MMWR Morb Mortal WklyRep* . 27 de marzo de 2015. 64 (11): 300-304.
 36. Lowes R. Just-aprobó Gardasil 9 Packs Más VPH / protección contra el cáncer. *Medscape Medical News* . Dec 10 2014.
 37. La FDA. La FDA aprueba Gardasil 9 para la prevención de ciertos cánceres causados por cinco tipos adicionales de VPH. Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos. Disponible en <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm> . Consultado: 18-dic de 2014.
 38. Gardasil 9 (virus del papiloma humano vacuna 9-valente, recombinante). WhitehouseStation, Nueva Jersey: Merck & Co, Inc. diciembre, 2015. Disponible en
 39. Joura E, et al. La eficacia y la inmunogenicidad de una nueva vacuna de partículas similares al virus HPV L1 9-valente en las mujeres de 16 a 26 años de edad. Resumen (SS 8-4) presentado en 2014 EUROGIN 5 de noviembre de 2013.
 40. Saslow D, el castillo de PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. Sociedad Americana del Cáncer Guía para el virus del papiloma humano (VPH) uso de la vacuna para prevenir el cáncer cervical y sus precursores. *CA Cáncer J. Clin* . 2007 Enero-Febrero. 57 (1): 7-28.
 41. Otorgamiento de licencias [Directrices] FDA de la vacuna contra el virus del papiloma humano bivalente (HPV2, Cervarix) para su uso en las mujeres y las recomendaciones de vacunación contra el VPH actualizados del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP). *MMWR Morb Mortal WklyRep* . 2010 mayo 28. 59 (20): 626-9.