



## NOTICIAS DE LA SEAP

# Simposio Sociedad Española de Anatomía Patológica-Sociedad Española de Citología: detección de virus del papiloma humano en programas de cribado de cáncer cervical

## Sociedad Española de Anatomía Patológica-Sociedad Española de Citología symposium: Detection of human papillomavirus in cervical screening programmes

Director del simposio: Dr. Francesc Alameda Quittllet  
6 de febrero, 2014

### Presentación del simposio

Francesc Alameda

Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona, España.

[falameda@hospitaldelmar.cat](mailto:falameda@hospitaldelmar.cat)

Como es sabido, el cáncer de cérvix ha disminuido en el primer mundo en los últimos años debido a la implementación más o menos sistemática de la citología cérvico-vaginal. Dada la relativamente baja sensibilidad de la citología para CIN2+, el éxito del cribado con citología se basa en la repetición anual y en 2 hechos importantes que hoy en día conocemos: 1) la mayoría de HSIL se desarrollan entre 5 y 10 años después de la infección por VPH (Shiffman et al. Lancet. 2007;370:890-907), y 2) el tiempo entre HSIL y el cáncer invasivo es al menos de 10 años y, en algunos casos, más de 30. Ello explica por qué el cribado ha sido efectivo (McCredie et al. Lancet. Oncol. 2008;9:425-434).

Gran cantidad de conocimientos se han adquirido acerca del papel del VPH en la génesis y el desarrollo de estas neoplasias, así como de su historia natural. Estos conocimientos han llevado a plantear, por un lado, la prevención primaria con vacunas y, por otro lado, cambios en el cribado del cáncer de cérvix. En este sentido, se han desarrollado distintos programas de cribado en las distintas comunidades autónomas. Ello queda bien reflejado en el *Libro blanco de la anatomía patológica* del 2013, en el apartado de «Situación del cribado del cáncer de cérvix en España», donde se concluye que existe una gran heterogeneidad, que en ninguna comunidad se encuentra implantada la determinación de VPH en solitario como técnica de cribado, que en algunas

comunidades se realiza citología convencional combinada según resultados (> ASCUS) o pertenencia a población de riesgo y, lo más importante para nosotros, a mi parecer, es que el test de VPH se realiza en menos del 30% en los servicios de Anatomía Patológica.

El propósito de este simposio es repasar los conocimientos prácticos acerca del cribado del cáncer de cérvix y del papel del VPH en la clínica.

### Epidemiología. Cáncer de cuello uterino en España

Silvia de Sanjosé

Unidad de Infecciones y Cáncer, Programa de Investigación de Epidemiología del Cáncer, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España. [desanjose.silvia@gmail.com](mailto:desanjose.silvia@gmail.com)

Se estima que cada año se diagnostican en España unos 1.948 casos de carcinoma de cérvix infiltrante. De estos, aproximadamente morirán en un año 712 mujeres. El cáncer de cuello uterino se sitúa en el 11.º lugar en importancia y se considera pues que España es un país de incidencia moderada-baja cuando se compara con otros países. Sin embargo, la detección de casos nuevos (incidencia) por año es de 8 por 100.000 mujeres, siendo el doble de la incidencia registrada en países nórdicos, donde la actividad de prevención secundaria es muy importante desde hace más de 40 años (Ferlay et al., 2010; HPV Information centre <http://www.hpvcentre.net/>).

Se estima que de la totalidad de mujeres sexualmente activas en España, aproximadamente un 14%, presentan una infección detectable por VPH (Castellsague et al., 2012). La detección de VPH es más importante en mujeres hasta los 25 años para descender progresivamente hasta alcanzar una meseta que se sitúa entre el 5 y el 6% a partir de los 40 años. El tipo viral de alto riesgo es el VPH 16 en mujeres sin anomalías cervicales (HPV Information Centre:

<http://www.hpvcentre.net/>). En mujeres con cáncer invasivo, los tipos virales más frecuentes son el VPH 16 (60,2%), el VPH 18 (5,4%), el VPH 33 (5,3%) el VPH 31 y el VPH 45 (3,2%) (Alemany et al., 2012). En los últimos 40 años, no se identifican variaciones significativas en la contribución relativa de VPH 16 y de VPH 18 en el conjunto de los tumores invasivos (Alemany et al., 2014).

El cribado en España es variable según la comunidad autónoma. Existen variaciones en las edades diana, el intervalo y la metodología aplicada para la prevención secundaria (Puig-Tintore et al., 2010). Sin embargo, las recomendaciones mayoritarias son las de un cribado en el grupo de edad de 25 a 65 años, con una periodicidad que va de anual, bianual o trianual. Generalmente, se recomienda la citología de Papanicolaou, aunque alguna comunidad ya utiliza la determinación del VPH como adyuvante a la citología. Las coberturas de cribado cervical en España (periodicidad de 3 años) se estima en aproximadamente un 71% para las mujeres de 25-65 años si consideramos la práctica tanto pública como privada. Quedaría pues un 30% de mujeres en las que la práctica de cribado es prácticamente nula o inadecuada. Es en estas mujeres donde se detectará un alto riesgo de cáncer de cuello uterino.

En el análisis de más de 700.000 citologías realizadas en el entorno de Atención Primaria en Cataluña durante 2008-2011 se identifica un 3,7% de citologías con resultados anómalos. La mayoría de las alteraciones detectadas corresponden a ASC-US (44,8%) y LSIL (42,9%). El uso de la determinación de VPH concomitante a la citología en mujeres con una historia pobre de cribado detectó una sensibilidad muy superior de la prueba de VPH (90%) en la detección de lesiones de CIN2+ comparada con la citología (38%) (Ibáñez et al., 3.ª revisión). El VPH detectó a mujeres con citología que, en el transcurso de 3 años, terminaron con un riesgo elevado de CIN2+. Estos datos son concordantes con la revisión de la literatura (Arbyn et al., 2013; Ronco et al., 2013).

Desde 2008, en España se recomienda la vacunación VPH a niñas entre 9-14 años. En muchas comunidades autónomas, la vacunación se realiza a través de la estructura escolar, llegando a coberturas muy superiores a las observadas en comunidades autónomas sin un programa escolar. El promedio de cobertura en España se sitúa alrededor del 75%.

## Bibliografía recomendada

- Alemany L, de Sanjosé S, Tous S, Quint W, Vallejos C, Shin HR, et al.; on Behalf of the RIS HPV TT Study Group. Time trends of human papillomavirus types in invasive cervical cancer, from 1940 to 2007. *Int J Cancer*. 2013 Nov 28. doi: 10.1002/ijc.28636. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24382655.
- Alemany L, Pérez C, Tous S, Llombart-Bosch A, Lloveras B, Lerma E, et al.; Spanish study group RIS HPV TT. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. *Gynecol Oncol*. 2012;124(3):512-517. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.11.024. Epub 2011 Nov 23. PubMed PMID: 22119990.
- Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al.; CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human

papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol*. 2012;84(6):947-956. doi: 10.1002/jmv.23282. PubMed PMID: 22499018. HPV Information centre <http://www.hpvcentre.net/>.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>

Ibáñez R, Moreno-Crespi J, Sardà M, Autonell J, Fibla M, Gutiérrez C, et al. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ (CIN2+) using HPV DNA testing after a diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis*. 2012;12:25. doi: 10.1186/1471-2334-12-25. PubMed PMID: 22280073; PubMed Central PMCID: PMC3332282.

Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés J, Roura E, et al. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: Results from the AFRODITA study: A population-based survey in Spain. *J Low Genit Tract Dis*. 2008;12(2):82-89. Doi: 10.1097/LGT.0b013e3181599c16. PubMed PMID: 18369300.

**Métodos de cribado citología: citología convencional, citología en medio líquido, lectura automatizada, el nuevo laboratorio de citología**

Belén Lloveras

Servei de Patología, Hospital del Mar, Barcelona, España.  
[blloveras@hospitaldelmar.cat](mailto:blloveras@hospitaldelmar.cat)

## Citología convencional

La citología ginecológica ha sido, desde su introducción a mitad del siglo xx, el arma más poderosa en la prevención del cáncer de cuello uterino mediante el diagnóstico precoz de lesiones malignas y premalignas. Su introducción ha sido la responsable del descenso del cáncer de cérvix en los países con protocolos de cribado organizado en las últimas décadas (Gustafsson 1997). La citología cervicovaginal realizada con garantía de calidad detecta lesiones premalignas y carcinomas; sin embargo, la sensibilidad es variable (Castle 2010, ALTS 2003, Chen 2012, Arbyn 2013). El éxito de los programas de cribado basados en la citología debe asegurar una amplia cobertura de la población, ya que la mayor parte de los cánceres detectados se dan en mujeres sin historia de cribado citológico.

Sabemos que la sensibilidad de la citología para CIN2 o más, se sitúa, en general, alrededor del 50%, no superando el 80% en las mejores condiciones de calidad, y alrededor de un 40% menos que las pruebas clínicamente validadas de detección de VPH (Arbyn 2012). Esta sensibilidad relativamente baja se debe a la variabilidad del material obtenido en la toma, de la calidad de la extensión y la preservación de la muestra, de la distinta capacidad de detección e interpretación de las características microscópicas por parte de los profesionales y la variabilidad del estado de atención y, por tanto, de la habilidad y la experiencia de quienes intervienen en todo el proceso. Se considera que las 2 terceras partes de los «errores» diagnósticos en citología ginecológica son debidos a problemas en la toma y una tercera parte restante son debidos a la interpretación microscópica.

La baja sensibilidad de una única citología ha sido compensada en muchos programas aumentando frecuencia de realización de la prueba y ello ha sido posible dado el relativo bajo coste de la misma. Por otra parte, la especificidad de la citología es mayor que la de la determinación del VPH, dado que el diagnóstico citológico es un diagnóstico morfológico de lesión y no de la infección subclínica que aparece con anterioridad y puede no comportar alteraciones celulares. Sin embargo, esta especificidad puede verse afectada en función de la cantidad de diagnósticos indefinidos (atípias de significado indeterminado/ASCUS) que emita cada laboratorio (Castle 2010).

## Citología en medio líquido

Uno de los problemas de la citología convencional es que las extensiones realizadas manualmente usualmente no permiten o dificultan mucho la visualización de todas las células. En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten obtener extensiones celulares en una sola capa de células, la llamada citología en monocapa, capa fina o en medio líquido. La diferencia fundamental es que el material obtenido es conservado inmediatamente tras su extracción en un conservante líquido, normalmente de base alcohólica, que permite su almacenaje y transporte pero que requiere que la extensión se realice en el propio laboratorio.

En la literatura se han publicado distintos estudios y todos coinciden en que este tipo de citología disminuye los casos inadecuados para diagnóstico, en otras palabras, los casos en que hay que repetir la muestra. Un metaanálisis demuestra una sensibilidad ligeramente mejor en la detección de CIN2+ para la citología líquida estadísticamente no significativa y una especificidad similar a partir de un diagnóstico de LSIL pero inferior partiendo de ASC-US (Arbyn 2008). En los laboratorios, la introducción de la citología en medio líquido supone un incremento de las horas de trabajo de procesamiento técnico pero disminuye hasta un 40% el tiempo de estudio microscópico por parte de los citotécnicos y sobre todo ofrece una interpretación más sencilla de la morfología celular, una vez se ha adquirido experiencia, gracias a la disminución de los artefactos respecto a las extensiones de citología convencional (sangre, inflamación, defecto de fijación). Esta mejor calidad de la extensión ha permitido también aplicar lectura automatizada con sistemas basados en análisis de imagen.

Un valor añadido de la citología en medio líquido es la posibilidad de utilizar el material remanente para realizar técnicas adicionales, moleculares como la determinación de VPH, o de inmunocitoquímica como la detección de p16/KI67, evitando así una nueva toma y, por tanto, una visita de la paciente.

## Sistemas de lectura automatizada

La citología en medio líquido ha permitido desarrollar sistemas de lectura automatizada que aplica análisis de imagen de características morfométricas como por ejemplo la densidad de tinción de los núcleos o la relación núcleo/citoplasma. Actualmente, existen 2 sistemas de lectura aprobados por la FDA, el Focal Point de Becton Dickinson y el Thinprep Imager de Hologic. Estos sistemas son de

gran ayuda para citotécnicos, ya que facilitan la localización de las células atípicas durante el proceso de cribado que requiere gran atención (Joste 2013). La automatización implica un cambio de forma de trabajar de los citotécnicos, de manera que deben fijarse en aquellos puntos que han sido previamente seleccionados por el sistema de lectura automatizada y deben decidir si es posible establecer un diagnóstico en los campos preseleccionados. Si en un caso concreto deciden que esto no es posible, deben proceder a un examen microscópico convencional de toda la preparación. Su mayor ventaja es, por tanto, una mayor eficiencia y, como consecuencia, aumentaría la sensibilidad gracias a una atención más sostenida por la disminución de los campos microscópicos a estudiar. Sin embargo, no todos los estudios han podido comprobar esto último y los datos son contradictorios, probablemente dependiendo de la calidad del cribado previo a la introducción de la automatización. El sistema puede utilizarse como herramienta de control de calidad de la citología y permite obviar el estudio manual con el microscopio de hasta un 25% de extensiones citológicas con uno de los sistemas.

La introducción de un sistema de lectura automatizada se justifica en términos económicos y de eficiencia (disminución de un 40% del tiempo de microscopio) cuando se alcanza la máxima capacidad del sistema utilizado (BD Focal Point o Hologic ThinPrep Imaging System); sin embargo, el aumento de la sensibilidad no ha quedado demostrado en todos los estudios realizados (dalla Palma 2013).

## El nuevo laboratorio de citología

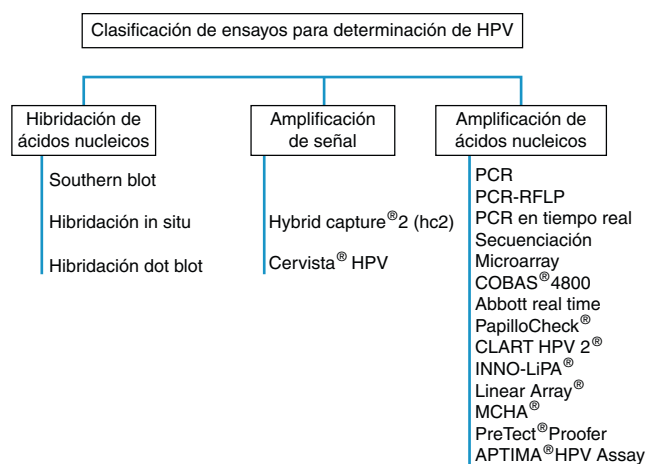
Se está aproximando un cambio sustancial en la manera de trabajar de los laboratorios de citología (Juste 2013). En estos momentos, hay que pensar en la adaptación progresiva del personal y de los recursos a una nueva era donde posiblemente los test moleculares, la automatización y la estandarización se sitúen como ejes de la prevención del cáncer de cérvix. Los conocimientos morfológicos no van a dejar de ser útiles pero se complementarán con otras pruebas de detección de alteraciones moleculares asociadas a procesos oncogénicos, como ocurre en otras áreas de la oncología. El desarrollo de los sistemas automáticos conllevará una estandarización de todos los procesos, incluida la interpretación de las alteraciones morfológicas y la posibilidad de trabajar con imágenes de referencia o con expertos a distancia (telepatología). Los procesos de control de calidad, la integración de los datos y la monitorización nos aportarán la base para futuros cambios.

### Métodos de determinación del virus del papiloma humano en el cribado de cáncer de cérvix

Beatriz Bellosillo

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Barcelona, España. [bbellosillo@hospitaldelmar.cat](mailto:bbellosillo@hospitaldelmar.cat)

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a un grupo diverso de virus ADN. Se han descrito cerca de 150 tipos de virus del papiloma que afectan a humanos; 40 de ellos se localizan en el tracto ano-genital. Muchas de las infecciones de VPH son transitorias y asintomáticas, y se solucionan sin tratamiento, mientras que otras persisten en el tiempo. La infección persistente por VPH se asocia al desarrollo de cáncer de cérvix, por lo que la determinación de la



**Figura 1** Clasificación de ensayos para determinación de VPH.

presencia del mismo se ha incluido en los programas de cribado de cáncer de cérvix.

La presencia de VPH se puede deducir de hallazgos morfológicos, serológicos y clínicos. Sin embargo, el diagnóstico de VPH se basa en técnicas de biología molecular que permiten su detección y tipificación. La detección de VPH tiene una elevada sensibilidad en la detección de lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado y un elevado valor predictivo negativo.

Existe una gran variedad de ensayos que permiten la detección del VPH. En función de la metodología en la que se basan, estos pueden clasificarse en 3 grupos: ensayos basados en hibridación de ácidos nucleicos, ensayos basados en amplificación de la señal y ensayos basados en la amplificación de ácidos nucleicos (fig. 1).

En la presentación, se revisarán las ventajas y los inconvenientes de los métodos más frecuentemente utilizados, especialmente de aquellos que han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) como técnicas de cribado.

#### Garantía de calidad de la citología

Francesc Alameda

Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona, España.

[falameda@hospitaldelmar.cat](mailto:falameda@hospitaldelmar.cat)

La garantía de calidad de un proceso debe analizar y tener en cuenta desde la formación de las personas que intervienen en este proceso, los aspectos técnicos y el resultado final, así como el control de calidad de estos resultados.

En la citología, intervienen los técnicos de laboratorio (TEAP), los citotécnicos y los citopatólogos.

La formación técnica de los TEAP es adecuada en cuanto a técnicas de laboratorio. Probablemente, no es adecuada en cuanto a técnicas moleculares pero cabe comentar que las técnicas de detección de VPH aprobadas por la FDA están lo suficientemente automatizadas y contienen controles de calidad internos, de manera que su implementación no debe representar un problema técnico.

Las recomendaciones internacionales respecto a los técnicos dicen solamente que en el laboratorio debe procesarse una cantidad suficiente de citologías/año para mantener los conocimientos necesarios para garantizar la calidad técnica y recomiendan que se procesen aproximadamente

15.000 citologías/año. Asimismo, realzan que los técnicos deben tener la capacidad de introducir y monitorizar tecnología nueva.

La legislación española contempla que los mismos TEAP deben formarse en la lectura de citología. En este sentido, y en el *Libro blanco de la anatomía patológica en España*, del 2013, se dice claramente que los estudios oficiales no son suficientes para afrontar el trabajo asistencial de un citotécnico, que se necesita más tiempo para formarlos y que la citotecnología debe configurarse como una especialidad dentro de los TEAP. En este sentido, cabe resaltar que todas las acciones que se han realizado por parte de las distintas sociedades en los distintos organismos administrativos, tanto estatales como autonómicos, para cambiar la situación de los citotécnicos en formación han resultado infructuosas. Cabe resaltar también el esfuerzo de algunas escuelas, tanto públicas como privadas, en la formación continuada de los citotécnicos. Asimismo, cabe comentar que la Academia Internacional de Citología (AIC) tiene un examen para acreditación de los citotécnicos, así como formación continuada para los mismos, y que sería deseable que se tuvieran en cuenta estos aspectos en el momento de la contratación de los citotécnicos.

Las recomendaciones internacionales respecto a los citotécnicos son las siguientes: preparación específica, formación continuada y titulación. Recomendable, título de la AIC; conocer todos los procedimientos administrativos y los procedimientos del laboratorio; son responsables del cribado inicial; deben usar la clasificación estándar (Bethesda) y deben tener tiempo suficiente para hacer un cribado completo. Respecto a las cargas de trabajo, también existen opiniones distintas. En algunos países, se recomienda no más de 30 citologías en una jornada laboral, mientras que en otros, no menos de 100. En Europa, se recomienda no más de 60 citologías en una jornada laboral, deteniendo el cribado media hora cada 2 h de cribado, lo que hace 6 h de cribado en una jornada laboral. Si se utiliza citología líquida con lectura automatizada, ello mismo supone un control de calidad pero no está claro el número de citologías que podría asumir un citotécnico. Probablemente, se situaría alrededor de 120 en una jornada laboral.

Asimismo, las recomendaciones internacionales incluyen la presencia de un citotécnico senior con funciones de supervisión de los demás citotécnicos, funciones de enlace con los citopatólogos e intervenciones en los mecanismos de control de calidad.

Por lo que respecta a los citopatólogos, los programas de formación de residentes en Anatomía Patológica contemplan entre 4 y 6 meses de rotación por las unidades de citopatología. En Europa y en EE. UU., la citopatología es una especialidad dentro de la Anatomía Patológica. De nuevos intentos de las sociedades para establecer una situación similar a la europea han resultado infructuosos.

Respecto a los controles de calidad de la citología, podemos establecer controles de calidad internos y externos. Los controles de calidad internos se realizan en el propio laboratorio de Citología y deben contemplar los siguientes ítems: tasa de falsos negativos como el aspecto más importante. Ello es difícil de establecer porque deberían revisarse todos los casos. Existen diferentes métodos de revisión: revisión rápida de todos los casos, revisión del 10% de casos negativos, casos negativos con sospecha clínica, primera



citología normal después de una citología anómala, frotis atróficos difíciles de clasificar, etc. En este sentido, puede ayudar la determinación de VPH dentro del propio laboratorio de Citología. El riesgo de lesión en los casos citología negativa, VPH negativo, es prácticamente nulo y, por tanto, se podría establecer una tasa de falsos negativos basada en la revisión de los casos citología negativa, VPH positivo.

Otras de los mecanismos de control de calidad de la citología es el cálculo de la razón ASCUS/SIL, que debe ser constante para cada laboratorio y no debe superar 2. Asimismo, la correlación citología-biopsia-conización es otro de los controles de calidad que deberían tenerse en cuenta.

Si los laboratorios de citología, o bien los laboratorios de Anatomía Patológica de los que forman parte, practican detección de VPH, deben tenerse en cuenta controles de calidad mixtos, como son la razón ASCUS/VPH y la razón ASC/VPH.

Los controles de calidad externos no son mandatorios pero son recomendables según las recomendaciones europeas. Asimismo se recomienda que los laboratorios de citología participen en controles de calidad externos.

Por fin, no se recomienda que los laboratorios de citología pasen normas de: calidad externa tipo ISO, independientemente de los laboratorios de Anatomía Patológica de los que forman parte.

## Bibliografía recomendada

Cervical cytology practice guideline. American Society for Cytopathology, 2000.

European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. International Agency for Research on cancer, 2008, 2010.

Libro blanco de la anatomía patológica 2009 (ISSN: 13:978-84-692-1562-3), 2013 (DL: M-14.463/2013).

Performance measures for Australian Laboratories reporting cervical cytology. National Pathology Accreditation Advisory Council, 2006.

Recomendaciones para la práctica de citología ginecológica. Sociedad de Citología de Hong Kong, 2002.

### Cribado del cáncer de cérvix. Resultados: Comunidad de Extremadura

Javier Sáenz de Santamaría, José Juan Fernández de Mera, Inmaculada Catalina-Fernández

Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario, Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de Extremadura, Badajoz, España. [JSAENZS@telefonica.net](mailto:JSAENZS@telefonica.net)

La citología ginecológica es una técnica tradicional de diagnóstico precoz del cáncer de cérvix. Una estrategia de cribado poblacional provoca descensos significativos en la incidencia y en la mortalidad por cáncer de cérvix (CC). La cobertura del cribado de CC en nuestro país en mujeres entre 18 y 65 años se ha estimado en un 75,6%, con amplias diferencias territoriales. En este sentido, la Comunidad de Extremadura se sitúa a la cola del *ranking* nacional (*Informe Afrodita*), con tan solo un 61% de cobertura. Este porcentaje disminuye aún más cuando la población estudiada se realiza entre los 40 y 70 años. En el año 2006, se realizó una encuesta a 6.852 mujeres con el objetivo de estimar

la cobertura de la citología cervical en España. Los resultados de esta encuesta vuelven a situar a nuestra Comunidad por debajo del resto (Puig-Tintoré LM, de Sanjosé S, Méndez C, et al. 4.<sup>a</sup> Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología, EMISA SEE, 2006, capítulo 7, p. 131-140). Esta desfavorable situación está provocada principalmente por la estrategia oportunista. El modelo de cribado oportunista, al menos en la Comunidad de Extremadura, penaliza la equidad, es ineficaz alcanzando coberturas insuficientes y es ineficiente.

De manera preliminar para este estudio, se han analizado cerca de 300.000 citologías ginecológicas en medio líquido (Hologic®) con lectura automatizada (Imager-Hologic®). Con la lectura automatizada, se obtuvieron una mayor sensibilidad para ASC-US, LSIL y HSIL, y una mayor especificidad para HSIL cuando se comparó con la lectura convencional. Las muestras citológicas se catalogaron de acuerdo con el Sistema Bethesda 2001 en: insatisfactoria para la evaluación (12.183 casos, 4%); negativa para lesión intraepitelial (277.546 casos, 92,74%); ASC-US (3.056 casos, 1,02%); ASC-H (262 casos, 0,08%); LSIL (5.260 casos, 1,75%); HSIL (868 casos, 0,29%); ca. escamoso (35 casos, 0,01%); células endocervicales atípicas indicativas de neoplasia (32 casos, 0,01%), y adenocarcinoma endocervical (20 casos, 0,006%).

Para este estudio, se analizó la presencia de ADN-VPH mediante PCR consenso en algo más de 6.000 casos catalogados como: con antecedentes de lesión intraepitelial y/o infección por VPH (1.081 casos); inflamatorio con/sin microorganismos (1.978 casos); ASC-US (873 casos); ASC-H (85 casos); LSIL (1.713 casos); HSIL (470 casos); ca. escamoso (22 casos), y adenocarcinoma endocervical (13 casos). Las muestras positivas para virus del papiloma humano se tipificaron mediante hibridación reversa (VPH Direct Flow CHIP. Master Diagnóstica®). En el 66,35% de las citologías analizadas se detectó ADN-VPH, siendo la prevalencia por tipos de VPH en orden descendente de frecuencia: 16 (32,58%); 31 (12,96%); 53 (11,14%); 66 (7,23%); 58 (6,60%); 52 (6,57%); 6 (6,02%); 18 (5,75%); 51 (5,63%); 33 (5,56%); 56 (4,98%); 42 (4,88%); 39 (4,86%); 68 (4,06%); 89 (3,92%); 45 (3,05%); 59 (2,49%); 35 (1,91%); 11 (1,89%); 44 (1,43%); 43 (0,48%), y otros (10,25%). Los tipos 16, 43, 35 y 33 se presentan en un mayor número de infecciones simples. El tipo de VPH más frecuente fue el 16, tanto en el total de los casos positivos como por grupo de edades (indica mayor capacidad para establecer infecciones persistentes): 35,46% (hasta 24 años); 38,12% (25-34 años); 38,31% (35-44 años) y 43,48% (mayores de 44 años). Respecto a la distribución genotípica de VPH por tipo de lesión, se advierte que en el 40,89% de los casos de HSIL se detecta VPH-16 frente al 17,39% de los LSIL. Asimismo, los tipos 33 y 52 presentan mayor prevalencia en lesiones de alto grado que en las de bajo grado. Del mismo modo, se ha estimado que un 6% de las mujeres con citologías negativas para lesión intraepitelial o malignidad (sin antecedentes de infección por VPH ni inflamación) fueron positivas para ADN-HPV, con la siguiente distribución por grupos de edades: hasta 24 años (12,50%); de 25-34 años (10%); de 35-44 años (5%); de 45-55 años (2,50%), y mayores de 55 años (0%), indicando que el porcentaje de casos positivos para VPH disminuye según aumenta la edad de las mujeres.

Para el control de la calidad de los resultados en la detección y tipificación de VPH, se ha participado en rondas de

calidad externa de VPH (WHO HPV LabNet) obteniendo un 100% de sensibilidad y especificidad.

En conclusión, el actual programa de cribado oportunista en nuestra Comunidad penaliza la equidad, es ineficaz e ineficiente. Según el estado actual de cosas, es necesario continuar con el cribado citológico, mientras que no se desarrolle una vacuna profiláctica multivalente de segunda generación capaz de prevenir, con pocas variaciones geográficas, la totalidad de las lesiones causadas por genotipos oncogénicos. Sin tener en cuenta la posibilidad de reacciones cruzadas de inmunización, en nuestro medio, la actual vacuna solo protege el 38,33% de las lesiones causadas por genotipos de alto riesgo.

#### **Cribado del cáncer de cérvix. Resultados: Comunidad de Castilla y León**

José Santos Salas Valián

Complejo Asistencial Universitario de León, León, España. [santos-salas@telefonica.net](mailto:santos-salas@telefonica.net)

El programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero comienza en Castilla y León en el año 1986 como «Programa de prevención de cánceres e infecciones ginecológicas», con una población diana entre 25 y 65 años. En el año 1993, el programa se implanta en toda la Comunidad Autónoma y en 1994 se incorpora en la Red Europea de Cribado de Cáncer Cervical.

El programa va sufriendo distintas revisiones y así, en el año 2003, se modifica la población diana, abarcando a mujeres entre 35 y 65 años, o fuera de esa edad si existen factores de riesgo. Posteriormente, en el año 2005, la población diana pasa a ser entre 30 y 65 años (de 20 a 29 años si presentan factores de riesgo).

A finales del año 2008, con objeto de aumentar la sensibilidad y poder espaciar las revisiones, se incluye la genotipificación de VPH (CLART® HPV2) en el programa de cribado, además de la citología cervical convencional, para mujeres entre 35 y 64 años. Se mantiene la citología cervical convencional en mujeres entre 20 y 34 años de edad.

La genotipificación de todas las muestras se centraliza en 5 plataformas, localizadas en los hospitales de Burgos, León y Salamanca, y 2 en Valladolid.

En el año 2012, se revisa el programa teniendo en cuenta los resultados previos, las evidencias científicas y la experiencia aportada desde la asistencia especializada. El programa se dirige a una población diana entre 25 y 65 años, sin sintomatología, dividiendo 2 grupos: 1) entre 25 y 34 años se realiza citología cervicovaginal convencional con intervalo de 3 años (las 2 primeras con intervalo de 12 meses), y 2) entre 35 y 64 años citología cervicovaginal y genotipificación de VPH con intervalo de 5 años.

Se obtienen 3 diagnósticos para el *grupo de 25-34 años*:

- Negativo: citología (-).
- No determinante: ASC-US, LSIL.
- Positivo: HSIL o mayor.

Se obtienen también 3 diagnósticos, combinando citología y genotipificación, para el *grupo de 25-64 años*:

- Negativo: ambas pruebas negativas.
- No determinante:
  - Citología (-) y VPH alto riesgo no 16-18.

- ASC-US, ASC-H, LSIL y VPH (-) en mujer menopáusica.
- Positivo:
  - Citología (+) cualquier alteración morfológica y VPH +/- en mujeres no menopáusicas.
  - Citología ASC-US, ASC-H, L-SIL y VPH (+) en mujeres menopáusicas.
  - Citología H-SIL o mayor y VPH +/- en mujeres menopáusicas.
  - Citología (-) y VPH 16-18 (+).

Los negativos siguen las revisiones del programa, los positivos se derivan a especializada y los no determinantes se repiten al año; si existe persistencia de VPH de alto riesgo, se deriva a especializada.

El análisis de los datos recogidos en el programa completo muestra que el 51,27% de la población diana en el año 2012 ha participado por lo menos una vez durante la vida del programa.

Durante el periodo 2009-2011, 230.946 mujeres han usado el programa y de ellas 6.793 (2,94%) obtuvieron un resultado positivo, siendo solo citología (+) 2.537 (1,10%), citología (+) y VPH (-) 1.221 (0,53%), citología (+) y VPH (+) 1.195 (0,52%), citología (-) y VPH 16-18 (+) 1.840 (0,80%).

El VPH con mayor prevalencia fue el VPH 16 (12,06%), seguidos del 53, 31, 51, 52, 61 y 58. El VPH 18 tuvo una prevalencia del 2,67, el VPH 6 del 2,25 y el VPH 11 del 0,68.

Disponemos de los resultados finales de 1.114 pacientes derivadas a atención especializada. De ellas, 368 tuvieron histología positiva, destacando 9 carcinomas, 3 de ellos adenocarcinomas, 56 carcinomas in situ y el resto displasias de distinto grado.

En el año 2013, a través del grupo técnico, en el que, además de los responsables del Servicio de Promoción de la Salud y Programas Preventivos de la Consejería de Sanidad de Castilla y León, intervienen responsables de Atención Primaria, Especializada, ginecólogos y patólogos de la Comunidad, se actualiza el árbol de diagnósticos y se consensúan y estandarizan algunos supuestos de Atención Especializada, como la persistencia de VPH 16-18, sin lesión colposcópica ni citohistológica o la vuelta al programa de las pacientes una vez completado el tratamiento.

#### **Conclusiones**

El porcentaje de mujeres positivas para el cribado en la primera fase, durante el trienio 2009-2011, con citología y/o genotipificación asciende al 2,94%, sobre un total de 230.946 mujeres.

La incorporación de la detección del VPH, junto con la citología, nos permite aumentar la sensibilidad, sin perder especificidad pudiendo espaciar las revisiones.

Dentro de la metodología de cribado, la genotipificación nos permite hacer un seguimiento de las pacientes con VPH de alto riesgo no 16-18, derivándolas a especializada si existe persistencia superior al año.

A nivel epidemiológico, la genotipificación nos permite conocer la prevalencia de los distintos tipos de VPH en la población general, compararlos con los observados en las distintas patologías y su posible variación con la introducción de las vacunas.

Los programas de cribado para el cáncer de cérvix deben revisarse periódicamente, adecuándose a las distintas necesidades sociales e incorporando las últimas evidencias

científicas, a la vez que dan solución a los problemas que surgen en el manejo de las pacientes, oyendo a los distintos profesionales implicados.

#### **Resultados de los distintos cribados: estudio piloto en el Hospital de Barbastro**

Rosa Oncins<sup>a</sup>, María Ángeles Aragón<sup>b</sup>, María Dolores Comes<sup>a</sup>, Víctor Vallés<sup>c</sup>, Ana Cortés<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Anatomía Patológica, <sup>b</sup>Ginecología, <sup>c</sup>Atención Primaria, <sup>d</sup>Medicina Preventiva, Hospital de Barbastro, Barbastro, Huesca, España. [roncins@hotmail.com](mailto:roncins@hotmail.com)

Los programas de cribado en España, donde la incidencia de cáncer de cérvix es muy baja, han sido poco eficientes y han dependido esencialmente de la especialidad de Ginecología. En el Hospital de Barbastro se formó en 2005 un equipo multidisciplinar integrado por Atención Primaria, Ginecología y Anatomía Patológica, con continuidad desde entonces. Se ha logrado desplazar la responsabilidad del cribado a Atención Primaria y mejorar la cobertura. Se decidió aplicar el test del VPH (VPH-AR) junto con la citología convencional como cribado primario a todo el sector en el año 2011 y se compararon los resultados con los del año anterior, 2010. En los años siguientes (2012 y 2013), se han seguido aplicando ambos test conjuntamente.

Descripción del sector Barbastro: población 108.631 habitantes (50.065 mujeres); población diana susceptible de cribado (25 a 64 años): 26.936 mujeres; población diana susceptible de cribado primario con citología y test de AR-VPH: 30 a 65 años. Periodo: del 1 de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2013.

Desde el año 2011, el test VPH-AR se realizó según las recomendaciones del protocolo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) de 2010, en el que se recomienda su utilización, si se dispone del mismo, entre los 30 y 65 años, conjuntamente con la citología ginecológica y espaciar los controles 5 años si ambos resultan normales. En el 2010, solo se practicó la citología ginecológica como test de cribado. Tras un resultado de atipias de células escamosas de significado incierto (ASC-US), se realizó el test del AR-VPH.

Se ha realizado la técnica de captura de híbridos de segunda generación (HC2, manual) en el 2011. Se empleó el sistema Cobas® 4800 (Roche) posteriormente. Es una técnica automática que en el mismo proceso determina separadamente el serotipo 16 y el 18.

El número de citologías por año fue de 4.770 en 2010 y hasta 5.241 en los años siguientes, con coberturas que pasaron del 41,9 al 60% en el último año. Las muestras procedían preferentemente de Atención Primaria: del 72,8% en 2010 se incrementaron hasta el 83,55%. Se detectaron un 1,57% de lesiones citológicas (LSIL más HSIL) en 2010, que se incrementaron al 2,57% en 2011, con incrementos similares en los años siguientes. El aumento fue tanto de LSIL como de HSIL. La tasa de ASC-US se ha mantenido siempre baja y por debajo del 3%.

El número de test VPH-AR realizados en 2010 fue de 784 y pasó hasta 3.560 en los años siguientes. Fueron positivos cada año entre el 7,5 y el 10,58% de los test.

Los casos de CIN2/3 (comprobados con biopsia) fueron 18 en 2010, 35 en 2011, 41 en 2012 y 46 en 2013. La mayoría se diagnosticó en pacientes sin antecedentes de lesión. Además, hay hasta 10 casos en el 2012 (24,39%) con citología

normal y VPH-AR positivo a quienes se realizó colposcopia y biopsia según el protocolo, con resultado de displasia de alto grado (CIN2/3). En los carcinomas invasores detectados (de 3 a 5 por año), destaca el diagnóstico de casos microinvasores: entre 1 y 3 por año, y de tipos histológicos raros: carcinoma neuroendocrino y adenocarcinomas. En el 2012 y el 2013, todos los invasores estudiados (7 de 8 casos) fueron del serotipo 16.

La aplicación de los distintos planes de mejora nos sugiere que todos han contribuido a mejorar el cribado y que indudablemente la implantación del test ha sido definitiva para hacer «aflorar» los casos latentes que no lograban detectarse solo con citología, bien por una extensión pequeña de la lesión o por su localización alta en el canal endocervical. La combinación del test del VPH con la citología nos da también una gran seguridad en los casos negativos para ambas pruebas, ya que el próximo control va a ser a los 5 años. El coste de este protocolo de citología y test de VPH conjuntos se ha hecho similar al de los protocolos anteriores, desplazando el gasto de las consultas evitadas al gasto del nuevo test.

#### **Presentación mesa redonda**

Francesc Alameda

Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona, España. [falameda@hospitaldelmar.cat](mailto:falameda@hospitaldelmar.cat)

Como hemos visto, los conocimientos actuales conducen al uso de la determinación de VPH para el cribado de cáncer de cérvix, eliminando el papel exclusivo de la citología. Teniendo en cuenta que la FDA no ha aprobado ningún método de detección de VPH como método *exclusivo* para cribado de cáncer de cérvix, sino asociado a la citología (New Eng J Med. 2013;369[24]:2324-2331), se plantean diversos escenarios, basados en informaciones diversas pero complementarias. Así, en EE. UU., y como enfermedad diana CIN3, se plantea el cotesting usando citología y determinación de VPH cada 5 años o bien la citología cada 3 años. Ello se basa en la fiabilidad que supone la negatividad de los 2 resultados y el distinto riesgo para cáncer que supone un diagnóstico citológico de positividad, con o sin demostración de la presencia de VPH de alto riesgo. Asimismo, se cree que el cribado oportunista sería suficiente para los americanos. En Europa, y como enfermedad diana cáncer, no CIN3, se aboga por el cribado poblacional con prueba de base citología. Los europeos abogan por los estudios piloto con pruebas de VPH en primera línea.

Ambos, los americanos y los europeos, están de acuerdo en 2 cosas: a) la finalización del cribado, a los 65 años siempre que se haya cumplido un cribado adecuado los últimos 10 años y haya sido negativo, y b) el cribado debe continuar durante años, a pesar de la vacunación.

#### **Papel de la colposcopia en el manejo de las alteraciones citológicas. Control de calidad de la colposcopia**

Aureli Torné

Servicio de Ginecología, Hospital Clínic, Barcelona, España. [atorne@clinic.ub.es](mailto:atorne@clinic.ub.es)

Desde la introducción de la colposcopia en 1925, esta técnica diagnóstica ha contribuido a salvar la vida de muchas mujeres con cáncer o lesiones premalignas cervicales. El objetivo principal de la colposcopia es dirigir la biopsia de las áreas anormales para su confirmación diagnóstica y diseñar el tipo de tratamiento en función de las

características lesionales. Para ello, la colposcopia informa del patrón arquitectural del epitelio, clasificándose cada imagen anormal según presente alteraciones mínimas (cambios menores o grado 1), severas (cambios mayores o grado 2) o muy severas (indicativa de carcinoma) de acuerdo con características definidas en la clasificación internacional de la IFCCP (Bornstein et al., 2012). La biopsia dirigida permite obtener un diagnóstico histológico de confirmación, siendo la combinación de colposcopia y biopsia la referencia para valorar la exactitud de la técnica.

La colposcopia es muy sensible para la detección de lesiones precursoras del cáncer de cérvix; sin embargo, es poco específica, ya que las imágenes colposcópicas anormales no siempre corresponden a lesiones intraepiteliales. Es imprescindible una formación específica en patología del tracto genital inferior y colposcopia, tanto desde el punto de vista teórico como práctico, para que dicha técnica presente la mayor eficacia y seguridad.

La Federación Europea de Colposcopia (EFC) tiene como uno de sus objetivos primordiales promover un elevado nivel de calidad en colposcopia. Para ello, ha centrado su atención en la elaboración de guías y determinación de indicadores y estándares de calidad que apoyen una práctica colposcópica satisfactoria en todos los países miembros.

Respecto a la formación, durante el año 2001, el Comité de Formación de la EFC, utilizando la técnica consultiva Delphi (solicitando el parecer de colposcopistas expertos de toda Europa), realizó un análisis de consenso con la finalidad de identificar estas competencias fundamentales. La lista de competencias fue presentada en la reunión científica de la EFC (Rodas, octubre del 2001), y fue aceptada como base para el diseño de los programas de formación de cada una de las sociedades afiliadas. En octubre del 2002 se aceptó un programa consensuado de 45 competencias esenciales que forman el núcleo del currículo en colposcopia.

En el programa específico de formación desarrollado por Comité de Formación de la EFC, basado en el adoptado por la Sociedad Británica de Patología Cervical y Colposcopia (BSCCP), destacan 4 objetivos básicos: 1) la definición de 45 competencias fundamentales ya comentadas; 2) la elaboración de una guía de estudios homogénea para toda Europa; 3) el establecimiento de una práctica clínica en colposcopia supervisada por formadores debidamente acreditados, y 4) una evaluación periódica que permita valorar la competencia real de los alumnos. Siguiendo estas normas, cada Sociedad Nacional federada deberá elaborar una guía de estudios para la formación en colposcopia, que complementa la formación clínica según las peculiaridades de su país.

La AEPCC y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), con el auspicio de la EFC, han desarrollado un nuevo programa intensivo de enseñanza en colposcopia en España, basado en congresos anuales, cursos presenciales, cursos on-line y atlas digitales con el objeto de homogeneizar y garantizar la formación continuada en colposcopia, como se está empezando ya a aplicar a nivel europeo.

Para poder llevar a cabo un adecuado control de calidad, es preciso definir una serie de estándares e indicadores de calidad que aseguren una monitorización sistemática y una evaluación continua del colposcopista. Estos indicadores deberían cumplir los siguientes criterios: pertinencia, validación, reproducibilidad, eficiencia, viabilidad para

**Tabla 1** Indicadores de calidad

1. Porcentaje de tratamientos escisionales/conización con diagnóstico de CIN2+	> 85%
2. Porcentaje de casos con citología anormal que tienen estudio colposcópico previo a tratamiento	100%
3. Porcentaje de lesiones extirpadas/conizaciones con márgenes libres	>80%
4. Documentación de visualización de la unión escamo-columnar	100%
5. Número de colposcopias realizadas por un colposcopista al año por un resultado citológico de lesión de bajo grado	> 50
6. Número de colposcopias realizadas por un colposcopista al año por un resultado citológico de lesión de alto grado	> 50

llevarse a cabo y posibilidad de ser utilizados en todos los países miembros. Así mismo deberían ser aplicados a todos los colposcopistas independientemente de los programas de cribado instaurados en su medio y aplicables a cualquier sistema de salud, tanto público como privado.

Finalmente, se adjunta una tabla (tabla 1) con los indicadores de calidad en colposcopia de la EFC, identificados en la consulta Delphi (2013).

#### **Lesiones citológicas. Cáncer y control posconización**

Josep Maria Solé

Servei de Ginecologia, Hospital del Mar, Barcelona, España. [60694@parcdesalutmar.cat](mailto:60694@parcdesalutmar.cat)

Actualmente, podemos distinguir unas indicaciones bien establecidas y aceptadas para la determinación del VPH, otras en las que se propone como una alternativa válida de manejo y finalmente unas últimas que son más bien perspectivas de futuro. Existe así mismo su más que previsible indicación futura en el cribado de cáncer de cérvix, del que no hablaremos exceder del ámbito del escrito.

Entre las indicaciones asumidas desde hace años, encontramos su utilidad en el selección del ASCUS, en el control posconización y en los casos de cribado inadecuado.

En 2003 se publicaron los resultados del estudio ALTS (1), el cual comparó 3 estrategias de manejo para la citología ASC-US: control citológico, determinación de VPH o colposcopia. La determinación de VPH fue la estrategia que identificó más casos de CIN3 refiriendo menos casos a colposcopia. Bajo esta conducta, solo aquellas personas con VPH de alto riesgo positivo eran derivadas a colposcopia. No obstante, su indicación se limita a las pacientes mayores (en nuestro país por encima de los 25 años), dada la alta prevalencia de positividad para VPH en pacientes jóvenes sin lesión.

La segunda indicación incorporada a nuestros protocolos clínicos es en el seguimiento posconización. Sabemos que la sensibilidad de la determinación de VPH para identificar persistencia o recurrencia de CIN llega al 90% si se realiza a los 6 meses postratamiento, lo que contrasta con la sensibilidad de la citología, que es de un 70% (2). Es por este motivo que el manejo rutinario posconización incluye como primer control a los 6 meses no solo la realización de una citología cervical, sino también la determinación del VPH.



En las LSIL, actualmente la Asociación Americana de Patología Cervical y Colposcopia (ASCCP) acepta su uso como triage, si bien no es obligatorio. De utilizar la determinación de VPH tendría que ser en población con una edad de 25 años o más, ya que por debajo la prevalencia es tan elevada que no tiene utilidad alguna. De ser negativa su determinación, se propone un control al año con cotest, ya que la probabilidad de la presencia o evolución a lesión de alto grado es mínima. De ser positiva, sería necesario la realización de una colposcopia (al igual que si no disponemos de la información sobre el VPH).

Las displasias cervicales de alto grado son debidas casi siempre a VPH de alto riesgo, por lo que su determinación no estaría indicada.

Y, finalmente, la principal utilidad en el manejo del cáncer de cérvix sería en los casos de confusión con un cáncer de endometrio. A veces, de un adenocarcinoma puede ser difícil saber si es cervical o endometrial, ya que incluso puede tratarse de una afectación cervical por parte de un primario de endometrio. En estos casos, la positividad para VPH nos orientaría más a un origen cervical, con la importancia que tiene para su tratamiento y pronóstico.

Además de lo comentado hasta ahora, la posibilidad de conocer el genotipo de VPH que produce la lesión podría aportar información interesante. Así por ejemplo, la ASCCP ya acepta que de realizar cribado con cotest, la presencia de una citología normal con VPH 16 o VPH 18 aconsejaría la práctica de una colposcopia, mientras que la presencia de otros virus de alto riesgo permitiría un control con cotest al año.

Podemos imaginar un futuro similar para las LSIL. En un estudio reciente realizado en nuestro hospital sobre el valor de la genotipificación en las LSIL mediante la técnica COBAS, la presencia de HPV 16 comportaba un riesgo del 32,1% para CIN2+ a 2 años, mientras que para otros virus de alto riesgo, distintos del 16 o el 18, dicho riesgo fue del 5,8%. Además, ningún caso en los que no se detectó VPH evolucionó a CIN2+. Podemos pensar, por lo tanto, que quizá las LSIL con HPV 16 sí que serían susceptibles de realizar una colposcopia inmediata y ser seguidas de manera estricta, mientras que en el caso de otros virus distintos del 16 o el 18 quizás podríamos demorar la colposcopia. Además, la no detección de virus de alto riesgo podría plantear quizás un manejo crónico de la lesión con controles anuales.

Quizá en el manejo de las HSIL la genotipificación podrá tener un papel en el futuro, aunque es un ámbito más experimental y delicado que en las LSIL. En la serie citada anteriormente, todos los casos de CIN2+ diagnosticados por colposcopia sin la presencia de HPV 16 o HPV 18 fueron diagnosticados de CIN1 en la pieza de conización. Mientras que si la participación era del HPV 16, todos los casos fueron CIN2 o CIN3. El número de casos es muy escaso, pero hace plantear como mínimo su planteamiento en el ámbito de la investigación.

A modo de conclusión, se debe recordar que actualmente las indicaciones establecidas en nuestro país para la determinación del VPH son el triage de los ASC-US en pacientes de más de 25 años, en el cribado inadecuado y en el control posconización, si bien en el inmediato futuro otras indicaciones se añadirán a las mismas, incluyendo algunas la genotipificación del virus.

## Bibliografía recomendada

ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *YMOB*. 2003 Jun;188(6):1393-400.

Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Oct;197(4):340-5.

### Nuevas tecnologías en el cribado del cancer de cervix

Dr. F. Alameda

Servei de Patologia, Hospital del Mar, Barcelona, España

En los últimos años se ha experimentado una nueva técnica aplicable al cribado de cáncer de cérvix. Dicha técnica se basa en la citología, combinada con los conceptos moleculares adquiridos los últimos años. Referentes a la acción de las oncoproteínas que producen los VPH de alto riesgo, como son las oncoproteínas E6 y E7 que son moduladas por una tercera oncoproteína llamada E2. Cuando el virus infecta las células escamosas y pasa al núcleo de las mismas, produce estas oncoproteínas. E6 interacciona con p53 de manera que anula su acción. En consecuencia la célula no es capaz de chequear su ADN antes de la siguiente división. E7 interfiere con pRb, de manera que la célula prolifera constantemente expresando una proteína que se llama Mib1 o Ki67 y una segunda proteína llamada p16 que intenta frenar la división celular. Estas acciones en conjunto producen una célula que prolifera y no chequea su DNA por lo que en cada división acumula mutaciones, adquiriendo el fenotipo carcinogénico.

Se ha desarrollado una técnica que es capaz, por medios inmunohistoquímicos, de detectar las dos proteínas, Ki67 y p16 en la misma célula (Tinción dual). Cuando estas dos proteínas son detectadas en la misma célula se sobreentiende que dicha célula esta infectada por VPH de alto riesgo y que esta célula está dañada bioquímicamente.

La experiencia desarrollada hasta el momento, es que aplicando esta doble tinción inmunohistoquímica sobre extendidos citológicos, la positividad de UNA SOLA CELULA, muestra la misma sensibilidad para CIN2+ que la detección de VPH con captura de híbridos, y la misma especificidad que la citología. Ello sucede en general y en las pacientes menores y mayores de 30 años. Asimismo puede usarse como triaje en casos de ASCUS dado que presenta la misma sensibilidad y mayor especificidad para CIN2 que la detección de VPH mediante HC2. Podría también usarse para triaje de LSIL, pero con menor eficiencia que para ASCUS.

Es una técnica que precisa de mayor exploración y experiencia para determinar exactamente su lugar de aplicación, pero en principio esta demostrado que puede ser útil para cribaje.

**Valor de HPV en patología no cervical: vulva, vagina, pene, ano, ORL**

Jaume Ordi

Department of Pathology, CRESIB (Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona) -Hospital Clínic, Faculty of Medicine-University of Barcelona, Barcelona, España

### VPH y cáncer no cervical

Los virus del papiloma humano (VPH) de tipo ano-genital o mucoso están asociados a diferentes neoplasias, pero son notables las diferencias en cuanto al grado de relación y a la proporción de lesiones premalignas y malignas causadas por el virus en cada una de las áreas. La asociación es prácticamente constante en el cérvix uterino, en el cual estudios recientes han demostrado la presencia de secuencias genómicas de VPH en casi el 100% de los carcinomas invasores y en todas las lesiones precursoras o premalignas. En la actualidad se considera que el VPH es una causa necesaria para el desarrollo de carcinomas del cérvix uterino.

Aunque en menor grado, los VPH han demostrado también su implicación en el desarrollo de neoplasias malignas en otras áreas anatómicas, situadas preferente, aunque no exclusivamente en la esfera genital. Entre ellas cabe citar la vagina, la vulva, el pene, el canal anal y el área otorrinolaringológica. No obstante, en todas estas áreas existen, junto a los tumores causados por VPH, una proporción variable de neoplasias originadas por otras vías independientes de la infección VPH. Así, mientras que en los carcinomas de vagina y del canal anal, el VPH se detecta en la inmensa mayoría de los tumores (80-90%), en la vulva y el pene los cánceres asociados a VPH representan un porcentaje relativamente bajo (20-40%). En el área otorrinolaringológica la implicación de VPH es muy variable según las distintas regiones: muy baja en laringe o cavidad oral, 30-50% de los tumores de la región oro-faríngea (en particular la amígdala) y un 15-20% de los tumores rino-sinusales. En todos los tumores no cervicales VPH16 es, con mucho, el tipo más frecuente, llegando a detectarse en el 70-80% de los casos.

### Características histológicas e inmunohistoquímicas

En todas estas localizaciones los tumores asociados a VPH son carcinomas escamosos y suelen presentar una morfología basaloide, no queratinizante o condilomatosa, lo que contrasta con los carcinomas no asociados a la infección VPH que suelen ser, en todas estas áreas, muy queratinizantes. No obstante, la morfología tiene grandes limitaciones para identificar los carcinomas asociados a VPH. Un porcentaje no desdeñable de carcinomas asociados a VPH son queratinizantes, mientras que algunos carcinomas no relacionados con el virus pueden presentar morfología basaloide.

En la mayoría de estas localizaciones, los tumores asociados con VPH se desarrollan sobre lesiones premalignas intraepiteliales que tienen características histológicas análogas a las de las lesiones precursoras del cérvix uterino. Recientemente se ha propuesto utilizar para estas lesiones, denominadas clásicamente de forma específica según la zona (VaIN [vagina], VIN [vulva], AIN [ano], PeIN [pene], PAIN [periné]) de forma idéntica al cérvix uterino, como lesiones escamosas intraepiteliales (SIL en sus siglas anglosajonas), utilizando, igual que en el cérvix dos grados, alto y bajo (HSIL y LSIL).

La tinción inmunohistoquímica para p16 se asocia muy claramente a la infección por VPH, siendo intensamente positiva en los tumores VPH positivos y negativa en la mayoría de los tumores no relacionados con el virus. Este marcador puede utilizarse, por tanto, como alternativa a la detección molecular del DNA del VPH en los laboratorios en los que no exista la posibilidad de realizar determinaciones

moleculares. Sin embargo, aunque p16 tiene una correlación muy buena con VPH, un número variable de tumores causados por VPH pueden ser negativos para p16, mientras que algunos tumores no relacionados con VPH pueden ser positivos.

### VPH y pronóstico en cáncer no cervical

Es interesante el hecho de que los carcinomas asociados a la infección por VPH han demostrado tener un pronóstico mejor que los tumores negativos para el virus. Esto se ha confirmado tanto en la región otorrinolaringológica (cáncer orofaríngeo y rinosinusal) como en la vagina. Por el contrario, en el cáncer de vulva, dicha asociación pronóstica no está clara.

### Bibliografía recomendada

Alonso I, Felix A, Torné A, Fusté V, del Pino M, Castillo P, et al. Human papillomavirus as a favorable prognostic biomarker in squamous cellcarcinomas of the vagina. *Gynecol Oncol*. 2012; 125:194-9.

Alonso I, Fusté V, del Pino M, Castillo P, Torné A, Fusté P, et al. Does human papillomavirus infection imply a different prognosis in vulvar squamous cell carcinoma? *Gynecol Oncol* 2011; 122:509-14.

Alos L, Moyano S, Nadal A, Alobid I, Blanch JL, Ayala E, et al. Human papillomaviruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favorable outcome. *Cancer* 2009; 115:2701-9.

De Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013; 49: 3450-61.

Del Pino M, Rodríguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2013; 62:161-75.

Fuste V, del Pino M, Perez A, Garcia A, Torne A, Pahisa J, et al Primary squamous cell carcinoma of the vagina: human papillomavirus detection, p16 (INK4A) overexpression and clinicopathological correlations. *Histopathology* 2010; 57: 907-16.

Larque AB, Hakim S, Ordi J, Nadal A, Diaz A, Pino MD, et al. High-risk human papillomavirus is transcriptionally active in a subset of sinonasal squamous cell carcinomas. *Mod Pathol*. 2013 Sep 13. [Epub ahead of print]

Moyano S, Ordi J, Caballero M, Garcia F, Diaz A, de Sanjose S, et al. Laryngeal squamous cell carcinoma in HIV-positive patients: lack of association with human papillomavirus infection. *HIV Med*. 2009; 10: 634-9.

Ordi J, Alejo M, Fusté V, Lloveras B, Del Pino M, Alonso I, et al. HPV-negative vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with basalioid histologic pattern: an unrecognized variant of simplex (differentiated) VIN. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1659-65.

Santos M, Landolfi S, Olivella A, Lloveras B, Klaustermeier J, Suárez H, et al. p16 overexpression identifies HPV-positive vulvar squamous cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1347-56.

Santos M, Montagut C, Mellado B, García A, Ramón y Cajal S, et al. Immunohistochemical staining for p16 and p53 in premalignant and malignant epithelial lesions of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 206-14.