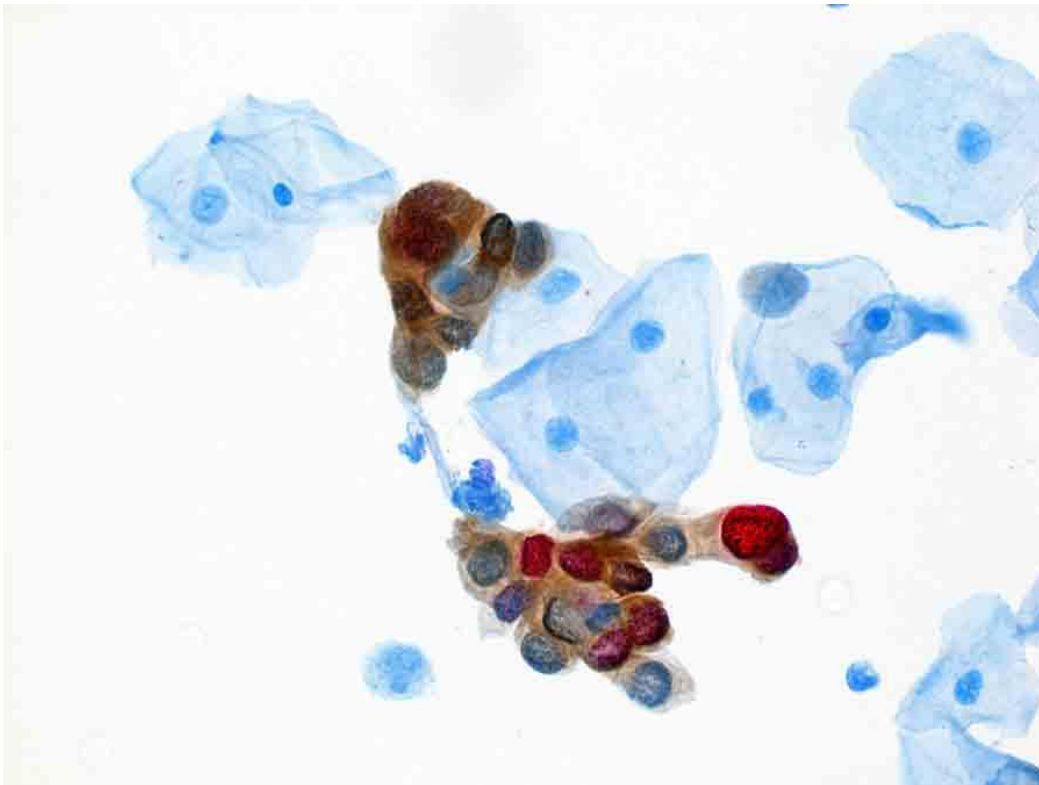


## Para mujeres con infección por VPH, prueba puede guiar exámenes de seguimiento para detección del cáncer de cuello uterino

8 de noviembre de 2018 por Equipo del NCI



La prueba de tinción doble en muestras de la prueba de Pap identifica la presencia de dos proteínas: p16 (color café) y Ki-67 (color rojo).Crédito: Instituto Nacional del Cáncer

Un estudio dirigido por el NCI indicó que una nueva prueba puede mejorar la atención clínica de mujeres con resultados positivos de infección por el virus del papiloma humano (VPH) de las pruebas de rutina de detección del cáncer de cuello uterino.

La prueba, denominada tinción doble de p16/Ki-67, predijo con mayor precisión si una mujer con el VPH presentará precáncer de cuello uterino en los siguientes 5 años, en comparación con la prueba de Pap, el método convencional actual para la atención de mujeres con el VPH.

A medida que las pruebas del VPH se vuelven más centrales en la detección del cáncer de cuello uterino, "el desafío que tenemos ahora es cómo mejorar los controles médicos, o los criterios de clasificación, de las mujeres con el VPH", dijo el investigador principal doctor Nicolas Wentzensen, de la División de Epidemiología y Genética del Cáncer (DCEG) del NCI.

La prueba de tinción doble detecta la presencia de dos proteínas específicas, p16 y Ki-67, en muestras de pruebas de Pap. Estudios previos indicaron que es mejor la combinación de estos dos marcadores para identificar a mujeres con el VPH que presentan precánceres que el uso de pruebas de Pap.

La investigadora principal del estudio, doctora Megan Clarke, quien trabaja también en la DCEG, dijo que responde un interrogante fundamental: "¿con qué frecuencia e intervalo de tiempo deberán repetir la prueba de detección las mujeres con el VPH que tuvieron resultados negativos de la prueba de tinción doble?"

En el estudio prospectivo, las mujeres con el VPH que tuvieron resultados negativos en la prueba de tinción doble presentaron un riesgo bajo de padecer precáncer de cuello uterino en los siguientes 5 años, informaron los investigadores el 11 de octubre en la revista *JAMA Oncology*. Estas mujeres, concluyeron los investigadores, pueden esperar sin peligro 3 años antes de someterse a la siguiente ronda de pruebas de detección.

"Este es un estudio muy importante", dijo el doctor Mark Stoler, director adjunto de Patología Quirúrgica y Citopatología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Virginia. Este es el primer estudio realizado en los Estados Unidos, continuó el doctor Stoler que "brinda realmente la seguridad de que [la tinción doble] es una prueba mejor para realizar la clasificación" que la prueba de Pap.

### **Pruebas de detección de cáncer de cuello uterino en los EE. UU.**

Existen varios tipos de VPH de transmisión sexual, aproximadamente 12 de los cuales se sabe que causan cáncer de cuello uterino y otros cánceres. Las infecciones por el VPH son muy comunes, pero la mayoría son controladas por el sistema inmunitario y no causan cáncer. Sin embargo, cuando una infección persiste durante muchos años, puede causar alteraciones en las células que a la larga se convierten en cáncer.

En la actualidad, como manera de detectar esos cambios tempranos, se recomienda como método convencional la realización de pruebas de las células del cuello uterino para saber si hay infecciones por el VPH; debido a ello, los investigadores están buscando maneras de distinguir entre las infecciones por el VPH que es probable que causen cáncer (y por lo tanto requieran procedimientos de seguimiento), y las infecciones que pueden controlarse sin peligro. Los procedimientos de seguimiento incluyen colposcopias, durante las cuales se realizan biopsias de las áreas anormales del cérvix. Los precánceres confirmados por biopsia pueden extirparse por medio de varios métodos diferentes.

Las directrices actuales para las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino recomiendan que se lleve a cabo uno de los tres métodos siguientes: solo la prueba de Pap, solo la prueba de detección del VPH o una combinación de estas dos pruebas, lo que se conoce como prueba

conjunta del VPH y de Pap. De acuerdo con la Brigada de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF), las mujeres entre 30 y 65 años de edad con riesgo promedio de padecer cáncer de cuello uterino, pueden con toda seguridad hacerse cada 5 años con una prueba de detección del VPH o una prueba conjunta del VPH y de Pap.

Tradicionalmente, la prueba de Pap redujo en gran manera la incidencia del cáncer de cuello uterino en todos los países donde se pusieron en práctica programas de detección. Cuando se sumó la prueba del VPH se mejoró aún más la precisión de la detección. Pero este enfoque tiene algunas limitaciones.

Por ejemplo, las mujeres que tienen un resultado positivo en la prueba del VPH y tienen anomalías menores en una prueba de Pap, generalmente se las remite para una colposcopia de inmediato. El doctor Wentzensen explicó que, solo un porcentaje menor de anomalías se identifica como cáncer o precáncer de cuello uterino, lo que significa que la mayoría de esas mujeres se habrá realizado una colposcopia que fue innecesaria.

Debido a estas limitaciones, "se hacen grandes esfuerzos para encontrar mejores marcadores que nos permitan clasificar de manera más eficiente a las mujeres con el VPH, dijo el doctor Wentzensen.

El doctor Stoler dijo que, el método de tinción doble ha estado bajo estudio por más de una década. La expresión de p16 está altamente vinculada a la infección por el VPH, y se usa a Ki-67 como biomarcador de la división celular rápida que se observa en precánceres y cánceres.

En términos de los posibles enfoques de clasificación para las mujeres con el VPH, la prueba de tinción doble "probablemente es el método disponible más avanzado", agregó la doctora Clarke. Este nuevo estudio se suma al conjunto de pruebas ya existente, dijo la doctora.

### **Búsqueda de una mejor prueba de clasificación para mujeres con el VPH**

A fin de realizar el estudio, los investigadores hicieron seguimiento de 1549 mujeres de 30 años de edad o mayores con resultado positivo de la prueba de detección del VPH cuando se hicieron pruebas conjuntas de rutina del VPH y de Pap en Kaiser Permanente Northern California, entre enero y mayo de 2012.

A las mujeres con resultado normal, o negativo, de la prueba de Pap, se les recomendó repetir la prueba conjunta al año siguiente, mientras que a las mujeres con resultado anormal, o positivo, de la prueba de Pap se las remitió para hacerse una colposcopia de inmediato. Los resultados de una

colposcopia pueden revelar una variedad de estadios de enfermedad, desde resultados normales, a precáncer y cáncer de grado bajo a grado alto.

Se hizo la prueba de tinción doble en las muestras de las pruebas de Pap de las participantes realizadas en el momento de la inscripción, y luego se hizo el seguimiento de las mujeres durante 5 años.

En general, 46 % de las mujeres en el estudio tuvieron un resultado positivo de la prueba de tinción doble y 51 % tuvieron un resultado positivo de la prueba de Pap. Los investigadores hallaron que, en comparación con las mujeres con resultados normales de la prueba de Pap, más mujeres con resultados anormales graves de la prueba de Pap tuvieron resultados positivos en la prueba de tinción doble.

Sucedió lo mismo con los resultados de las biopsias: durante el período de 5 años del estudio, se halló que entre las mujeres que tuvieron un resultado positivo de la prueba de tinción doble, 77 % presentaron precáncer de alto grado y 91 % tenían cáncer.

El equipo halló también que, en comparación con los resultados de las pruebas de Pap, los resultados de las pruebas de tinción doble fueron mucho más indicativos del riesgo de precáncer de cuello uterino a 5 años.

Por ejemplo, las mujeres con resultados negativos de la prueba de tinción doble tenían un riesgo menor de presentar precáncer de cuello uterino en los 5 años siguientes, en comparación con las mujeres que tuvieron resultados negativos de las pruebas de Pap. El doctor Wentzensen explicó que, esto significa que, en comparación con los resultados negativos de las pruebas de Pap, los resultados negativos de las pruebas de tinción doble brindan mayor seguridad de que no se presentará el precáncer durante los siguientes 5 años.

Por el contrario, las mujeres con resultados positivos de la prueba de tinción doble tuvieron un riesgo más alto de presentar precáncer de cuello uterino durante los siguientes 5 años que las mujeres con resultados positivos de la prueba de Pap. La doctora Clarke señaló que, ese hallazgo, junto con la baja cantidad relativa de resultados positivos de la tinción doble, indica que el uso de esta prueba para clasificar a las mujeres con el VPH puede llevar a que se realicen menos colposcopias innecesarias.

Basándose en los riesgos a 5 años de precáncer de cuello uterino, los investigadores determinaron que las mujeres con resultados negativos de la tinción doble pueden esperar 3 años para volver a hacerse la siguiente prueba de detección.

Es impactante el poder de la prueba de tinción doble de mejorar la sensibilidad de la prueba de Pap (es decir, identifica mejor a quienes tienen alto riesgo) y su especificidad (es decir, identifica mejor a quienes tienen bajo riesgo), dijo el doctor Stoler.

"Es muy difícil contar con una prueba que mejora la sensibilidad y la especificidad, pero eso es lo que hace la tinción doble debido a la biología detrás de la creación de esta prueba", dijo el doctor.

### **Más información sobre la tinción doble**

El doctor Stoler dijo que, la prueba de tinción doble ya se comercializa y se usa en varios lugares del mundo, como Canadá, Europa y Australia. Actualmente está en curso el estudio clínico que proporcionará los fundamentos para que la Administración de Alimentos y Medicamentos autorice el uso de la prueba de tinción doble en los Estados Unidos, agregó el doctor.

En el futuro, las pruebas del VPH seguidas de tinción doble para la detección de cáncer de cuello uterino primario pueden convertirse en una alternativa más eficiente que la prueba conjunta del VPH y de Pap, dijeron los doctores Wentzensen y Clarke.

En un estudio en curso, el fabricante de la prueba de tinción doble está analizando la formación de precáncer de cuello uterino en mujeres con el VPH que tienen un resultado positivo de las pruebas de tinción doble o de Pap. Además, el doctor Wentzensen y sus colegas están investigando los resultados de las pruebas de tinción doble en un grupo grande de mujeres, que incluye a muchas sin el VPH.

"Creo que habrá suficientes datos para cambiar la práctica clínica basándose en estos estudios de observación", dijo el doctor Wentzensen.

Los investigadores señalaron también que, además, puede ser que la prueba tenga pronto más cualidades atractivas. Una enorme ventaja de la prueba de tinción doble, dijo el doctor Wentzensen, es que las células anormales se destacan con una tinta de color y son, por lo tanto, más fáciles de detectar y cuantificar.

El doctor agregó que, "en la actualidad, la prueba de tinción doble se evalúa en forma manual, pero estamos trabajando en una evaluación automatizada de la prueba y tenemos resultados fascinantes". La automatización de la prueba de tinción doble mejorará su confiabilidad y simplificará su uso, dijo el doctor.

*"Para mujeres con infección por VPH, prueba puede guiar exámenes de seguimiento para detección del cáncer de cuello uterino publicada originalmente por el Instituto Nacional del Cáncer".*