

ORIGINAL

Recibido: 23 de agosto de 2017
Aceptado: 18 de junio de 2018
Publicado: 2 de octubre de 2018

ESTUDIO DE PIEZAS DE CONIZACIÓN TRAS CINCO AÑOS DE CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX CON CO-TEST

Rosa Oncins Torres (1), M^a Ángeles Aragón Sanz (2), Eduardo Clemente Roldán (3), M^a Dolores Comes García (1), Gorka Muñiz Unamunzaga (1), Lorena Guardia Dodorico (2) y Víctor Vallés Gallego (3)

(1) Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Barbastro. Barbastro. Huesca. España.

(2) Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Barbastro. Barbastro. Huesca. España.

(3) Atención Primaria del Sector de Barbastro. Barbastro. Huesca. España.

RESUMEN

Fundamentos: El cribado del cáncer de cérvix uterino (CCU) ha cambiado con la introducción del test del virus del Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-AR) y es necesaria su evaluación. El objetivo de este estudio fue analizar la eficacia del cribado del CCU con las actividades orientadas a la detección y tratamiento precoz para modificar la historia natural del proceso y mejorar su pronóstico.

Métodos: Se realizó un cribado con citología y VPH-AR (co-test) según el protocolo SEGO de 2010 entre los años 2011 y 2015 con seguimiento hasta 2017. El test de ADN VPH-AR fue Captura de Híbridos HC2 (Digene®) al inicio (16,1% de los casos) y Cobas 4800 (Roche®) después. La población diana fue el Área de salud de Barbastro. El tratamiento inicial fue la conización con asa (LLETZ). Se estudió la sensibilidad y el valor predictivo positivo de los test, así como la asociación entre variables demográficas y patológicas.

Resultados: Se detectaron 238 displasias de alto grado (HSIL) o mayor con una media de edad de 37,9±10,3 años y el 60,0% fueron positivas a los genotipos 16 y/o 18. Se conizaron 220 pacientes (92,4%) y en 25 (11,4%) se precisó reconización o histerectomía. Se diagnosticó HSIL en 220 pacientes (92,4%) y carcinoma invasor en 18 (7,6%), 7 microinvasores (2,9%). En el 14,4% de los conos no se halló HSIL (conos blancos) y el 83,2% tuvo bordes libres. El 52,0% tenía afectación en un solo cuadrante y el tamaño tuvo de media 3,5±3,1mm. Sólo 14 pacientes (6,7%) continuaban enfermas (VPH-AR positivo) tras tratamiento. Se halló, en nuestros casos, asociación estadísticamente significativa entre bordes afectados y edad mayor de 45 años (p=0,005).

Conclusiones: El co-test ha detectado lesiones preinvasoras, pequeñas, localizadas en un solo cuadrante y carcinomas microinvasores. La conización con asa fue eficaz logrando la curación del 93,3% de las pacientes.

Palabras clave: Conización, Cribado, Neoplasia intraepitelial cervical, Virus del papiloma humano, Co-test, Margen.

ABSTRACT

Study of conizations of the cervix after five years of cervical cancer screening with co-testing

Background: Uterine Cervical Cancer (UCC) screening has changed with the introduction of the High Risk Human Papilloma Virus test (HR-HPV) and its evaluation is necessary. The objective of this study is to analyze the effectiveness of UCC screening with activities aimed at early detection and treatment to modify the natural history of the process and improve its prognosis.

Methods: Cytology and HR-HPV (co-testing) were performed according to the SEGO protocol of 2010 between 2011 and 2015 with follow-up until 2017. The HR-HPV DNA test was HC2 Hybrid Capture (Digene®) at the beginning (16.1% of the cases) and Cobas 4800 (Roche®) afterwards. Target population: Barbastro's health area. The initial treatment was conization with loop (LLETZ). Sensitivity and Positive Predictive Value of tests were studied, as well as the association between demographic and pathological variables.

Results: 238 high-grade dysplasias (HSIL) or more (CIN2+) were detected with a mean age of 37.9±10.3 years and 60.0% were genotype 16 and/or 18 positive. 220 patients (92.4%) underwent conization completed thereafter with reconization or hysterectomy in 25 cases (11.4%). HSIL was diagnosed in 220 cases (92.4%) and invasive carcinoma in 18 (7.6%), 7 microinvasive (2.9%). 14.4% of cones had no HSIL (negative cone) and 83.2% got free margins. 52.0% had involvement in a single quadrant and the mean horizontal extension was 3.5±3.1mm. Only in 14 (6.7%) patients the disease (HR-HPV positive) persisted after treatment. A statistically significant association was found in our cases between affected borders and age over 45 years (p=0.005).

Conclusions: The co-test has detected small preinvasive lesions, localized in a single quadrant and microinvasive cancers. Loop conization was effective, achieving the cure of 93.3% of the patients.

Key words: Conization, Screening, Cervical intraepithelial neoplasia, Human papillomavirus, Co-testing, Margin.

Correspondencia:

Rosa Oncins Torres
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital de Barbastro
Ctra Nacional 240 s/n
22300 Barbastro (Huesca)
roncins@salud.aragon.es

Cita sugerida: Oncins Torres R, Aragón Sanz MA, Clemente Roldán E, Comes García MD, Muñiz Unamunzaga G, Guardia Dodorico L, Vallés Gallego V. Estudio de piezas de conización tras cinco años de cribado de cáncer de cérvix con co-test. Rev Esp de Salud Pública. 2018;92:2 de octubre 201810045.

INTRODUCCIÓN

La presencia necesaria del virus del Papiloma humano (VPH) para el desarrollo del cáncer de cérvix uterino (CCU)⁽¹⁾ ha llevado a las sociedades científicas a incluir el test del virus del papiloma de alto riesgo (VPH-AR) en el cribado, combinado o no con la citología ginecológica. Se denomina co-test (doble test) a la realización conjunta de la citología y test del VPH-AR⁽²⁾.

El cribado del CCU en las décadas anteriores ha llevado a una disminución de la incidencia y mortalidad por este tumor debido a su generalización, aunque haya sido oportunista. Entre los test de cribado del VPH-AR los que detectan el ADN del virus (ADN VPH-AR) son los recomendados por la guía ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)⁽³⁾. La enfermedad preinvasora se denomina lesión de alto grado (HSIL)⁽⁴⁾ equivalente al de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) grado 2 ó 3. El tratamiento de los HSIL es la conización, habitualmente con asa de diatermia (*“loop electrosurgical procedure”*, LEEP) que logra controlar la enfermedad en la mayoría de los casos⁽⁵⁾. Por tanto, el cribado va a identificar y tratar estadios tempranos para disminuir el riesgo de cáncer invasor. Son de utilidad en el seguimiento la colposcopia, la citología y el test VPH-AR^(2,5) para confirmar la curación. El objetivo de este estudio fue describir la eficacia del cribado de CCU con co-test, diagnóstico precoz y tratamiento con conización de todas las pacientes con lesiones preinvasoras o invasoras atendidas durante los cinco años, en el área adscrita al Hospital de Barbastro para mejorar su pronóstico.

SUJETOS Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de los HSIL y cánceres invasores; diagnosticados desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2015 y su seguimiento hasta el 30 de junio de 2017.

La población del sector sanitario de Barbastro, situado en la zona oriental de la provincia

de Huesca, es de 107.428 habitantes (52.535 mujeres) mayoritariamente rural, envejecida y dispersa y se atiende en 15 equipos de Atención Primaria. El cribado del área sanitaria atendida por el Hospital de Barbastro fue oportunista organizado. La población diana del cribado de CCU fue de 27.401 entre 25 y 64 años. La población inmigrante supone un 14%. Se siguió el Protocolo de la Sociedad Española de Ginecología (SEGO) de 2010⁽²⁾. A las mujeres menores de 30 años se les hizo cribado con citología cada 3 años y se realizó el test de ADN VPH-AR y citología ginecológica cada 5 años a las pacientes entre 30 y 64 años. Ver *figura 1a* para la indicación de citología, test VPH o co-test. Las matronas de Atención Primaria realizaron la toma de citología convencional y del test de VPH y se enviaron al servicio de Anatomía Patológica del Hospital. Este servicio ha estado acreditado con las normas ISO 15185 para la citología convencional desde 2011 y posteriormente para el test de ADN VPH-AR y para la citología líquida. El resultado de la citología se informó según el sistema Bethesda^(6,7). El test de ADN VPH-AR se realizó con HC2 (Quiagen®) que informaba sobre resultado positivo o negativo, durante los 10 primeros meses (16,1% de los casos); y cobas 4800 (Roche®) el resto del tiempo, que nos informa de los resultados para el genotipo 16 y el 18 y del grupo de otros 12 genotipos (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68). La toma de muestra y la aplicación del protocolo se han descrito ya en otros artículos^(8,9). Las pacientes en las que se detectó lesión en su primera prueba de cribado se identificaron como “diagnóstico en la primera prueba” y se diferenciaron del grupo de pacientes que acudían al programa de forma regular, identificadas como “diagnóstico de cribado”. El grupo de “diagnóstico por seguimiento” correspondió a las pacientes cribadas que se seguían por una citología anormal o/y VPH positivo (*figura 1b*).

El tratamiento de los HSIL fue la conización con asa de diatermia (LEEP) que se completó con reconización e hysterectomía con o sin doble anexectomía según el diagnóstico

de la conización y de otros diagnósticos benignos de la paciente.

La pieza de conización se recibió en fresco en Anatomía Patológica, orientada con un punto de seda a las 12 horas. Se pintó el borde de resección con tinta china y se tomaron secciones según las horas del reloj. Se recibió también el legrado endocervical realizado posteriormente a la conización. Como técnica complementaria se empleó la p16^{INK4a} para el diagnóstico o para la evaluación de los bordes de resección en los casos con artefacto o con dudas diagnósticas.

El tratamiento de los casos invasores se derivó al hospital de referencia para la cirugía radical y radioterapia. La quimioterapia se administró en nuestro propio hospital.

Se recogieron las siguientes variables: Edad (posteriormente agrupada en ≤ 45 años y mayores de 45); nacionalidad (agrupada en españolas y extranjeras); resultado de la citología (agrupada en lesión intraepitelial de bajo grado -LSIL- o menos y lesión intraepitelial de alto grado -HSIL- o más, según el sistema Bethesda); resultado del test de VPH (agrupados el virus 16 y/o 18, solos o asociados a multiinfección con el grupo otros virus) que se identificaron como virus de riesgo y el resultado histológico de la biopsia que se diagnosticó como neoplasia intraepitelial (CIN), clasificada en tres grados (CIN 1, 2 y 3) y reclasificada según la terminología LATS⁴ en LSIL (CIN1) y HSIL (CIN2/3). CIN3 incluye el adenocarcinoma in situ (AIS). Posteriormente se agruparon como CIN2+ los casos HSIL o mayor (cáncer invasor). El resultado de la conización fue benigno, LSIL, HSIL o invasor; además se recogieron los cuadrantes afectados (agrupados en un cuadrante frente a más de uno); el tamaño (extensión horizontal máxima expresada en mm), agrupados en menores de 1mm frente a 1mm ó más; y el estado de los bordes de resección. Se consideraron bordes libres cuando la lesión no llegaba a la tinta china. Si el legrado endocervical era valorable y se hallaba libre tras una afectación de los bordes el caso se consideró como bordes libres. Los bordes fueron

indeterminados cuando la displasia se seguía de una ulceración que llegaba al borde de resección sin apreciarse mucosa sana entre la lesión y el borde, éstos se consideraron como afectados en el seguimiento. Los bordes se reagruparon finalmente en libres y afectados. Se recogió la fecha de diagnóstico, de conización, de primer control post-tratamiento y de último control. En los tumores invasores se recogió además el estadio, y fecha de último control o de fallecimiento.

El seguimiento hasta 2015, según protocolo SEGO 2006⁽⁵⁾ fue controlado con co-test a los 3 meses si bordes afectos y a los 6 con bordes libres. Si ambos test eran negativos el seguimiento continuó con citología anual durante 2 años. A partir de enero 2015 se actualizó el seguimiento según el nuevo protocolo de la Oncoguía⁽¹⁰⁾ con co-test a los 6 meses, segundo control a los 24 meses y tercero a los tres años si bordes libres. Cuando los bordes estaban afectados se realizó el primer control a los cuatro meses, el segundo control al año y el tercero a los dos años. En el estudio se han unificado los criterios y se ha recogido la variable: primer control, segundo y tercero; también se ha especificado si había estudio de VPH y la fecha del último test.

La paciente se consideró curada cuando la última citología y/o test de VPH fueron negativos y enferma cuando la última citología fue ASC-US o mayor y/o el test de VPH positivo. En el caso de que la biopsia fuera negativa tras citología con lesión se consideró curada si el VPH fue también negativo. Cuando el segundo o tercer control de VPH fue positivo tras el primero negativo se consideró reinfección.

Los datos se extrajeron de la base de datos de Anatomía Patológica y del conjunto de datos mínimo (CMBD) hospitalarios. Posteriormente las pacientes se anonimizaron con códigos numéricos. El estudio estadístico se realizó con SPSS. Se estudiaron las variables continuas con medias, desviación estándar, mínimo, máximo e intervalo de confianza al 95% (IC95%). Las variables categóricas con frecuencias y porcentajes.

Se estudió la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la citología y del test de VPH, que se expresaron en porcentajes con intervalos de confianza. La sensibilidad de la citología se calculó: $VP/VP+FN$, donde VP (Verdaderos Positivos) fueron las citologías anormales (LSIL, HSIL, carcinoma –se excluyeron ASC y AGC-) con biopsia CIN2+ y los FN (Falsos Negativos) correspondieron a las biopsias CIN2+ con citología negativa en los 3 últimos años. La sensibilidad del VPH se calculó de la misma forma, los resultados positivos del test fueron verdaderos positivos cuando se correlacionaban con biopsias CIN2+ y FN fueron los test negativos con biopsia CIN2+. El Valor Predictivo Positivo (VPP) se calculó mediante la fórmula $VPP=VP/VP+FP$, donde VP (Verdaderos Positivos) fueron las citologías anormales (LSIL, HSIL, carcinoma –se excluyeron ASC y AGC-) con biopsia CIN2+. Los FP (Falsos positivos) fueron las citologías anormales con biopsia negativa. Como la citología es una prueba de cribado, necesitaría una prueba de confirmación diagnóstica, que sería la colposcopia con biopsia de las lesiones, para clasificar adecuadamente los resultados de la citología y evitar los sesgos asociados a la prueba de referencia (sesgos de verificación). Sin embargo por motivos éticos y económicos se realizó la colposcopia sólo a los resultados anormales de la citología⁽¹¹⁾.

Los casos positivos con HC2 se incluyeron en el estudio de la sensibilidad y VPP del test de VPH. Se excluyeron sólo cuando se precisaba el genotipo.

Se utilizó el test t de Student y el chi-cuadrado (χ^2), para el estudio de la asociación entre las variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. Se determinó que existían diferencias estadísticamente significativas si p era menor a 0,05. Todas las variables fueron analizadas mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar su normalidad.

RESULTADOS

El número de pruebas realizadas en los 5 años de estudio es de 22.743 citologías y de

17.111 test de VPH-AR. Se diagnostican 238 casos CIN2+, de ellos 220 casos intraepiteliales y 18 invasores.

En la **tabla 1** se recogen las características epidemiológicas, clínicas e histológicas de todos los casos. La nación extranjera de origen más frecuente es Rumanía con 31 pacientes (13,7%) seguida de Colombia con 5 (2,21%). Las pacientes extranjeras de origen europeo son 45 (19,91%) y de origen latinoamericano 17 (7,52%). De los 37(15,5%) casos seguidos por VPH positivo con citología normal sólo una paciente fue menor de 30 años (en el grupo de CIN2+ hay un total de 53 casos menores de 30 años, 22,3%). La sensibilidad de la citología es de 79,4 (IC 95%: 71,9-82,9) y la del test del VPH de 98,7 (IC95%: 95,5-99,3). El VPP: 78,8 (IC 95%: 73,9-83,1). Se estudian con p16^{INK4a} 112 casos (50,9%).

En la **figura 2** se aprecia que la cobertura del cribado mejora progresivamente. En la **tabla 2** se presentan los datos de tratamiento y seguimiento de las lesiones HSIL y de los carcinomas microinvasores. Se tratan inicialmente con conización 213 de las 220 pacientes diagnosticadas de lesiones intraepiteliales (96,8%) y todas las pacientes con carcinoma microinvasor. Las pacientes que no se tratan es debido a su elección de seguimiento por la edad y/o a sus deseos de gestación. No se realiza conización a ningún caso con diagnóstico en la biopsia menor de HSIL y tampoco hay ninguna histerectomía como tratamiento de elección de los HSIL. Se hallan restos de HSIL en 4 casos reconizados y en 5 histerectomías. 14 pacientes intervenidas por HSIL (6,7%) tienen persistencia de la enfermedad. El carcinoma microinvasor se diagnostica tras las reconizaciones o histerectomías ya que se halla infrarrepresentado en la biopsia y en la conización. Ninguna de las pacientes con carcinoma microinvasor tiene enfermedad en el seguimiento, en parte debido a que a la mayoría (a 6 de las 7 pacientes) se les realiza una histerectomía.

En la **tabla 3** se describen los casos invasores desde el estadio IB. En la **figura 3** se muestran los casos positivos para el VPH por genotipos

Tabla 1
Características epidemiológicas de todos los casos diagnosticados en el programa de detección de cáncer de cérvix, y por separado los intraepiteliales (HSIL) y los invasores

VARIABLES		TODOS LOS CASOS CIN2+		HSIL		INVASOR	
Edad (años) (media, desviación estándar, mínimo y máximo)		37,9±10,3 (20-85)		37,0±8,7 (20-66)		49,1±18,7 (23-85)	
Tamaño de la lesión (mm) (media, desviación estándar, mínimo y máximo)		3,5±3,1 (0,5 a 15,0)		3,4±3,0 (0,5 a 15,0)		7,0±2,6 (1,0 a 10,0)	
VARIABLES		N	%	N	%	N	%
Edad agrupada (años)	≤45	185	77,7	176	80,0	9	50,0
	>45	53	22,3	44	20,0	9	50,0
	Total	238	100	220	100	18	100
Nº de CIN2+ por año	1º	38	16,0	35	15,9	3	16,7
	2º	45	18,9	40	18,2	5	27,8
	3º	49	20,6	46	20,9	3	16,7
	4º	57	23,9	53	24,1	4	22,2
	5º	49	20,6	46	20,9	3	16,7
	Total	238	100	220	100	18	100
Nacionalidad	Española	162	71,4	151	71,9	11	64,7
	Extranjera	65	28,6	59	28,1	6	35,3
	Total	227	100	210	100	17	100
Captación	Diagnóstico Cribado	102	45,0	54	46,3	7	43,7
	Diagnóstico primera prueba	43	18,9	35	16,6	8	50,0
	Sgto* citología anormal	45	19,8	45	20,5		
	Sgto* VPH positivo con citología normal	37	16,3	35	16,6	1	6,3
	Total	227	100	169	100	16	100
Test de VPH	VPH 16 y/o 18	111	60,0	100	57,8	11	91,7
	VPH otros no 16/18	74	40,0	73	42,2	1	8,3
	Total	185	100	173	100	12	100

HSIL: Lesión intraepitelial de alto grado. Sgto*: Seguimiento. N: Número de casos. %: Porcentaje; VPH: Virus del Papiloma; CIN: Neoplasias Intraepiteliales (CIN 2/3/AIS)

en los HSIL (figura 3a) y se aprecia que el 58% son positivos para los virus oncogénicos 16/18; representando en los invasores (figura 3b) un 87% y en el seguimiento un 49%. No se representan en la figura 3a treinta y tres casos y en la figura 3b dos casos en los que no se conoce el genotipo. Existen también 4 casos de VPH negativo: 2 preinvasores, negativos con cobas 4800® y con captura de híbridos, que tienen biopsia con positividad para p16^{INK4a}; y dos invasores, un carcinoma escamoso y un

adenocarcinoma. Este último es un verdadero negativo que tiene p16^{INK4a} negativa y estudio de VPH en biopsia por PCR (PGMY09/PGMY11 y GP5+/GP6+) también negativo. En la figura 3c se muestra la distribución de genotipos en el seguimiento y se puede ver que los genotipos de riesgo (16 y/o 18) se hallan menos representados que en los HSIL e invasores (48,8%).

El estudio bivariante se muestra en la tabla 4. Tienen mayor riesgo de bordes de

Tabla 2
Resultados de conizaciones y de seguimiento, por HSIL y microinvasores

DATOS DE CONIZACIÓN (N= 220)		HSIL		MICROINVASORES	
VARIABLES		N	%	N	%
Diagnóstico en el cono	CIN1/cervicitis	29	13,6		
	CIN2	39	18,3	1 ^(a)	14,3
	CIN3	143	67,2	2 ^(a)	28,5
	AIS	2	0,9		
	Carcinoma microinvasor ^(b)			4	57,2
	Total	213	100	7	100
Bordes del cono	afectados	24	11,8	5	71,4
	indeterminados	9	4,4		
	libres	150	76,4	2 ^(c)	28,6
	Afectados con LEC libre	15	7,4		
	Total	203	100	7	100
Cuadrantes con lesión	Uno	91	52,0	3	42,9
	Dos	51	29,1	1	14,3
	Tres	8	4,6	1	14,3
	Cuatro	25	14,3	2	28,5
	Total	175	100	7	100
Extensión de la lesión (media, DS, mínimo y máximo, intervalo de confianza 95%)		35±3,1 mm (<1-15) IC 95%: 2,8-3,8		6,8±1,2 mm (1-10) IC 95%: 3,6-10,0	
DATOS DE SEGUIMIENTO		HSIL		MICROINVASORES	
Reintervenciones		N	%	N	%
Reconización		7	28,0	1	14,3
HT/HTDA		18	72,0	6	85,7
Total		24	100	7	100
Pacientes curadas, N= 192; VPH negativo, citología negativa	Curadas en el primer control (N=207)	166	80,2	3	60
	Curadas en el segundo control (N=171)	135	78,9	4	80
	Curadas en el tercer control (N=90)	80	88,9	4	100
Pacientes con enfermedad residual al final del seguimiento (N=208)		14	6,7	0	0
Reinfecciones (N=208)		8	3,8	0	0

HSIL: Lesión intraepitelial de alto grado CIN: Neoplasia cervical intraepitelial; AIS: Adenocarcinoma in situ; LEC: Legrado endocervical. VPH: Virus del papiloma humano; HT/HTDA: Histerectomía o histerectomía con doble anexectomía; (a) Se diagnosticaron microinvasores en las reintervenciones, (b) Incluyen 1Carcinoma adenoescamoso microinvasor, 2 adenocarcinomas microinvasores y el resto carcinomas escamosos microinvasores, (c) En el seguimiento se detectó enfermedad y necesitaron reintervenciones.

Figura 2
Evolución de la cobertura del programa y casos CIN2+ detectados durante los 5 años de estudio (mujeres de 25 a 64 años)

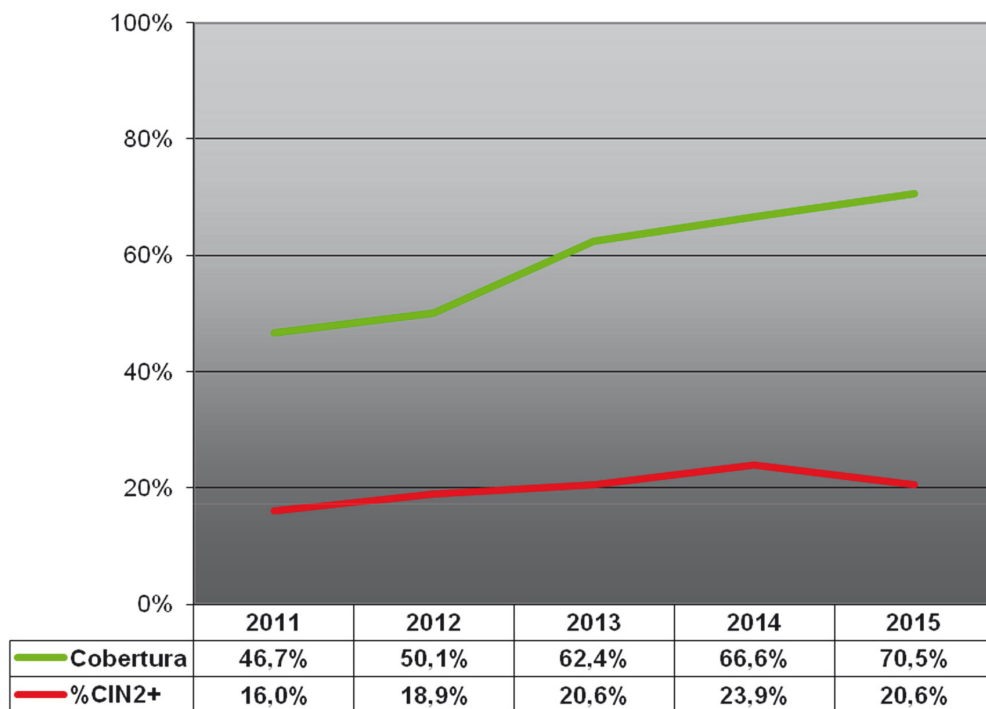


Tabla 3
Descripción de casos invasores estadios IB o más

Total de pacientes		11
Pacientes de 65 años o más (fuera de la edad del cribado)		4
VARIABLES		N (%)
Tipo histológico	Escamosos	8 (72,7)
	Adenocarcinomas	3 (27,3)
Estadio	IB	2 (18,2)
	II	4 (36,3)
	III	3 (27,3)
	IV	2 (18,2)
Tratamiento ^(a)	Cirugía con radio o/y quimioterapia	3 (27,3)
	Radio y quimioterapia	6 (54,6)
Supervivencia (meses)	media y rango de todas	21,0 (1,1 a 41,4)
	media y rango de fallecidas	9,8 (1,1 a 17,7)

^(a)1 caso no se trata por edad y 1 caso recibió sólo quimioterapia

Figura 3
Distribución de genotipos de VPH-AR en HSIL (3a), invasores (3b) y en el primer control de seguimiento tras la conización(3c)

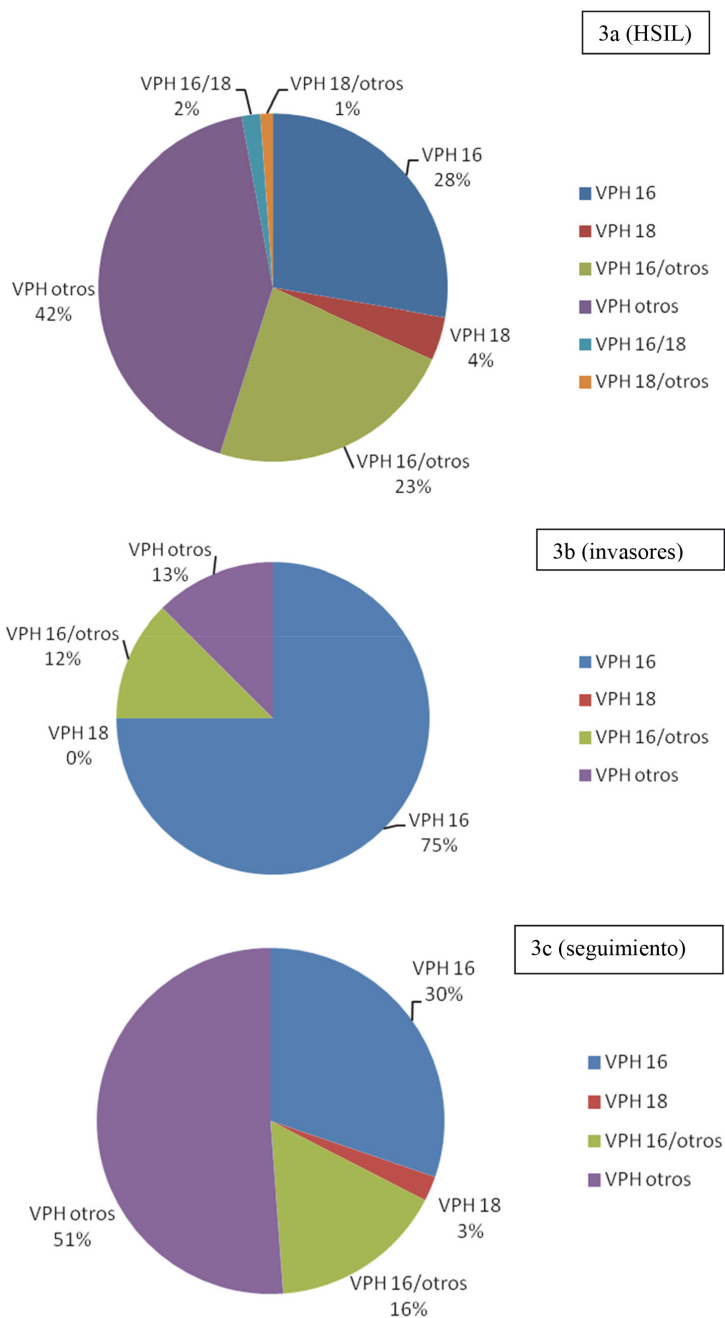


Tabla 4
Estudio bivalente del estado de los bordes, genotipo del VPH y estado post-tratamiento según características demográficas y patológicas; de todos los casos

ESTADO DE LOS BORDES						
VARIABLES		Afectados		Libres		p
		N	%	N	%	
Edad agrupada (años)	≤45	25	61,0	140	81,4	0,005
	>45	16	39,0	32	18,6	
Nacionalidad	Española	22	55,0	115	72,8	0,024
	Extranjera	18	45,0	43	27,2	
Diagnóstico histológico	CIN	33	80,5	170	98,8	0,000
	Invasor	8	19,5	2	1,2	
Cuadrantes	1	24	68,6	60	43,8	0,009
	>1	11	31,4	77	56,2	
Extensión	<1mm	5	16,1	15	12,9	0,645
	≥1mm	26	83,9	101	87,1	
Genotipo VPH	16 y/o 18	18	60,0	81	58,7	0,895
	No 16 y/o 18	12	40,0	57	41,1	
GENOTIPO DE VPH						
VARIABLES		Genotipo 16/18		Genotipo no 16/18		p
		N	%	N	%	
Cuadrantes	1	38	54,3	17	34,0	0,028
	>1	32	45,7	33	66,0	
CURACIÓN						
VARIABLES		Enfermas		Curadas		p
		N	%	N	%	
Edad agrupada (años)	≤45	19	76,0	135	81,3	0,537
	>45	6	24,0	31	18,7	
Nacionalidad	Española	15	62,5	115	71,9	0,494
	Extranjera	9	37,5	45	28,1	
Diagnóstico histológico	CIN	24	96,0	159	95,8	0,960
	Invasor	1	4,0	7	4,2	
Cuadrantes	1	5	50,0	74	47,4	0,875
	>1	5	50,0	82	52,4	
Extensión	<1mm	4	18,2	18	81,8	0,319
	≥1mm	10	10,5	85	89,5	
Bordes	positivos	6	42,9	31	16,4	0,013
	negativos	8	57,1	158	83,6	
Genotipo VPH	16 y/o 18	12	66,7	75	58,6	0,513
	No 16 y/o 18	6	33,3	53	41,4	

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial. VPH: Virus del papiloma humano

resección afectados las pacientes mayores de 45 años, extranjeras o con afectación de un solo cuadrante; todos con significación estadística. No se encontró asociación con la extensión horizontal de la lesión ni con el genotipo 16 y/o 18 del VPH. Sin embargo, el genotipo 16 y/o 18 sí que muestra asociación significativa cuando la afectación es de un cuadrante frente a más de uno. La media del tiempo de seguimiento desde la conización es de 29,5 meses (IC 95%: 27,3-31,6).

DISCUSIÓN

El cribado con co-test ha detectado lesiones preinvasoras, pequeñas, localizadas en un solo cuadrante y carcinomas microinvasores. La conización con asa fue eficaz logrando la curación de la mayoría de las pacientes.

En nuestra serie destaca el gran número de HSIL con lesiones pequeñas y de carcinomas microinvasores. Los HSIL han aumentado considerablemente respecto a los años anteriores al cribado con co-test⁽¹³⁾ y se atribuye especialmente a la mayor sensibilidad del test de VPH frente a la citología⁽¹⁴⁾; favorecido además por el progresivo aumento de la cobertura, ya que el incremento de diagnósticos va paralelo al de la cobertura. En los carcinomas invasores un gran porcentaje de los casos se detectan en mujeres no cribadas, tal como hallan otros autores⁽¹⁵⁾ y en un rango de edad mayor que en los HSIL (se hallan fuera del intervalo de edad del cribado 4 pacientes). Los falsos negativos de la citología han sido fácilmente detectados por el test del VPH, resultados similares a los que obtiene Park⁽¹⁶⁾ que detecta un 16,5% tras un estudio de co-test (15,5% en nuestra serie). Los falsos negativos del test de VPH fueron detectados por la citología y comprobados con la biopsia y la técnica inmunohistoquímica de p16INK4a⁽¹⁷⁾. Se explican por genotipos poco comunes de VPH (de bajo riesgo o riesgo indeterminado)⁽¹⁸⁾ o por el umbral de sensibilidad de los aparatos. Esta técnica también ayuda a detectar los casos de CIN2+ ocultos, o mínimos, en casos con test de VPH positivo⁽⁴⁾; a precisar entre CIN2 y CIN3⁽¹⁹⁾ y a precisar el estado de los bordes

de resección en situaciones de erosión o artefacto en los bordes⁽²⁰⁾. Un diagnóstico preciso es muy importante porque el tratamiento puede dar lugar a problemas obstétricos posteriores y debe evitarse un sobretratamiento. CIN3 es para algunos la verdadera neoplasia intraepitelial de alto grado mientras que gran parte de los CIN2 regresan⁽²¹⁾. Sin embargo CIN2 es el umbral de tratamiento y nuestro estudio ha seguido esta clasificación⁽¹⁹⁾, aunque se muestran los resultados de CIN2 por separado para facilitar otras comparaciones.

En el estudio de la sensibilidad de los test el propósito es detectar los casos positivos en la población sana y tiene menos trascendencia el hallazgo de carcinomas invasores VPH negativos. La elección del test es importante para evaluar los resultados y su aplicación al futuro del cribado con un test de ADN VPH-AR como test de cribado primario⁽³⁾ y el genotipado de 16 y 18 como una elección apropiada para el triaje de los casos positivos para el papiloma⁽¹²⁾. El cambio de test de VPH fue debido a la comodidad de utilización del Cobas, el genotipado 16/18 en un solo paso y su aprobación por la FDA para co-test en el año 2011. Aunque es una limitación en el estudio estadístico de los casos genotipados, permitió comprobar la existencia de casos VPH negativos con ambos test. La sensibilidad del test de VPH fue superior a la de la citología aún con estos casos VPH negativos.

Las neoplasias intraepiteliales son típicamente de mujeres jóvenes y el cáncer invasor se desarrolla en la tercera década y en edades posteriores⁽¹⁾. En numerosos estudios se ha observado que la prevalencia del VPH baja gradualmente hasta un 2-8% en la población mayor de 40 años; y la persistencia en mayores de 50 años muestra a las pacientes portadoras de VPH con un riesgo de cáncer cervical más indeterminado en la mayoría de los estudios⁽¹⁾. La media de edad de los HSIL es unos 12 años menor que la de los invasores. Los 9 casos de carcinoma invasor en menores de 45 años hallados en nuestro estudio se refieren en su mayoría a casos microinvasores.

El hallazgo de que las pacientes extranjeras tienen más riesgo de CIN2+, especialmente las de origen rumano, se explica por la alta incidencia de cáncer cervical en Rumanía (39,4 casos por 100.000 habitantes y año)⁽²²⁾ y en otros países del este de Europa⁽²³⁾. La alta incidencia se atribuye al fallo de los programas de cribado en estos países, tanto organizados como oportunistas.

La conización con asa (LLEP) es el tratamiento más extendido y se hallan muy pocas diferencias con los casos tratados con bisturí frío⁽²⁴⁾. Los indicadores de calidad de la conización serían el hallazgo de CIN2+ en más del 85% de los casos tratados y bordes libres en más del 80% de las conizaciones^(5,10,25). No se precisa cómo se clasifican los conos con bordes ulcerados ni los conos con bordes afectados y legrado libre. En nuestro estudio los resultados muestran datos muy próximos al indicador propuesto en la Oncoguía de la SEGO 2014.

El número de pacientes con enfermedad residual tras tratamiento es bajo, tras una media de seguimiento de 29,5 meses y se halla dentro del intervalo citado en la referencia del protocolo que aplicamos⁽¹⁰⁾ (media 15% y rango entre 5 y 25%).

La asociación de la edad (mayores de 45 años) con bordes positivos que hemos hallado en nuestro estudio se refleja en otras publicaciones. Se ha publicado la asociación de la edad, tamaño tumoral y profundidad del cono con los bordes de resección positivos en el estudio de Bae⁽²⁶⁾. Tasci⁽²⁷⁾ lo asocia con la afectación de dos cuadrantes o más (hasta 80% de afectación de los bordes si hay más de dos cuadrantes afectados). Güdücü⁽²⁸⁾ halla asociación entre afectación de los bordes de resección (en las piezas con CIN3) y más de dos tercios de la pieza de conización con lesión, afectación endocervical y multicentricidad pero no halla asociación con la edad.

A la asociación “paradójica” que hemos hallado entre bordes positivos y afectación de un cuadrante no le hemos encontrado

explicación o se debe a la dificultad de localización de las lesiones pequeñas. Tampoco hemos hallado explicación al hallazgo de que el genotipo 16/18 se asocia con menor extensión de la lesión (afectación de un cuadrante frente a más de uno).

Otros autores hallan asociación entre el genotipo 16/18 frente al resto⁽²⁹⁾ y enfermedad residual. Este hallazgo sólo muestra una tendencia en nuestra serie sin llegar a ser significativa, probablemente por el menor tamaño de la muestra en el seguimiento. Kliemann⁽³⁰⁾ halla asociación entre la extensión de la lesión y los bordes positivos. Los tamaños que refiere son de 6,12±3,25mm vs. 10,6±4,45mm que claramente son mayores que los hallados en nuestro estudio (3,4mm en HSIL y 6,8mm en el invasor). Pirtea⁽³¹⁾ halla también asociación entre el genotipo 16 y la edad (mayor de 36,5 años) en el seguimiento de las pacientes conizadas por HSIL.

El seguimiento de las pacientes con el test de VPH, con o sin citología, se recomienda por su sensibilidad, especificidad y precisión de los resultados⁽³²⁾. También es conocido⁽¹⁰⁾ que los bordes de resección positivos se asocian a persistencia del virus postratamiento, como en nuestro estudio. La existencia de enfermedad residual a pesar de bordes libres puede atribuirse a la multifocalidad de la lesión y aparece en el 23% de los casos con bordes libres.

El número de casos invasores no ha disminuido en los últimos años y probablemente se explique por el aumento de la cobertura del programa y de pacientes extranjeras procedentes de países con programas de cribado poco eficaces, que han contribuido al aumento de carcinomas invasores (35,3% de los casos invasores son en extranjeras).

Las limitaciones de este estudio han sido, no incluir los hallazgos de la colposcopia, aun conociendo su utilidad, ni datos sobre la vacunación. La utilización de dos técnicas distintas para la determinación del VPH es otra limitación de este estudio.

El estudio muestra la aplicabilidad de las recomendaciones actuales y la eficacia del co-test en el diagnóstico y seguimiento. Además una ronda de co-test, monitorizada y apoyada en Atención Primaria nos sirve de referencia para aplicar futuros protocolos basados en el test primario con VPH-AR. El aumento de la sensibilidad se ha traducido en un aumento de las conizaciones con lesiones pequeñas y carcinomas microinvasores y ha conseguido la curación de la mayoría de las pacientes que es la finalidad del cribado.

La implementación del test DNA del VPH AR en el sector sanitario de Barbastro, ha supuesto un incremento en el número de HSIL detectados y en el caso de los invasores, que el 50% se hallen en estadio incipiente; atribuible a la mayor sensibilidad del test de VPH.

El genotipo 16 es el principal responsable de los carcinomas invasores y de la mayoría de los preinvasores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-265.
2. Cortés J, Martínón-Torres F, Ramón y Cajal JM, Gil A, Velasco J, Abizanda M, et al. Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva: recomendaciones para la práctica clínica. *Prog Obstet Ginecol* 2010;53 (supl 1):1-19.
3. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Shastri SS. Secondary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline Summary. Published online ahead of print October 12, 2016. *J Glob Oncol*. doi: 10.1200/JGO.2016.006577.
4. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al; Members of the LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32:76-115.
5. Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsague X, Torné A, Ordi J, de Sanjosé S et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol*. 2006;49 (Extraordinario 2).
6. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287:2114-2119.
7. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Acta Cytologica*. 2015;59:121-132.
8. Oncins Torres R, Aragón Sanz MA, Comes García MD, Vallés Gallego V, Cortés Ramas A. Evaluación de un nuevo protocolo de cribado de cáncer cervical con citología convencional y test del virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol*. 2014;57:14-19.
9. Comes MD, Oncins R, Clemente E, Aragón MA, Cortés A, Vallés V, et al. Prevalence of human papillomavirus and genotype distribution in women undergoing cervical cancer screening in the area of Barbastro, Spain. *Rev Esp Patol*. 2016;49:208-13.
10. Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
11. Queiro Verdes T, Puñal Riobóo J. Desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2013. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias: avaliat Núm. 2013/01. Métodos automatizados de lectura de citología cervical uterina. <http://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia-t201301Lecturaautomatizada.pdf>.
12. Luttmer R, Berkhof J, Dijkstra MG, Kemenade FJ, Snijders PJF, Heideman DAM, et al. Comparing triage algorithms using HPV DNA genotyping, HPV E7mRNA detection and cytology in high-risk HPV DNA-positive women. *J Clin Virol*. 2015;67:59-66.
13. Aragón Sanz MÁ, Vallés Gállego V, Clemente Rolán E, Oncins Torres R, Comes García MD, González Ballano I, et al. Estrategias para la implantación del cribado poblacional de cáncer de cuello uterino con test del virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol*. 2016;59(6):377-382.
14. Cuzick J, Clavel C, Petry K-U, Meijer C, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;119:1095-1101.
15. Ibáñez R, Alejo M, Combalia N, Tarroch X, Autonell J, Codina L, et al. Underscreened Women Remain Overrepresented in the Pool of Cervical Cancer Cases in Spain: A Need to Rethink the Screening Interventions. *Biomed Res Int*. 2015;2015:605375. doi: 10.1155/2015/605375. pmid:26180804.
16. Park IU, Wojtal N, Silverberg MJ, Bauer HM, Hurley LB, Manos MM (2015). Cytology and Human Papillomavirus Co-Test Results Preceding Incident High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *PLoS ONE*. 10(3): e0118938. doi: 10.1371/journal.pone.0118938.

17. Ordi J, García S, del Pino M, Landolfi S, Alonso I, Quintó L, et al. p16 INK4a immunostaining identifies occult CIN lesions in HPV-positive women. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28:90-97.
18. Petry KU, Cox JT, Johnson K, Quint W, Ridder R, Sideri M, et al. Evaluating HPV negative CIN2+ in the ATHENA trial. *International Journal of Cancer* 2016;138:2932-2939.
19. Reuschenbach M, Wentzensen N, Dijkstra MG, von Knebel Doeberitz M, Arbyn M. p16INK4a immunohistochemistry in cervical biopsy specimens: a systematic review and meta-analysis of the interobserver agreement. *Am J Clin Pathol.* 2014;142:767-72.
20. Kim TH, Han JH, Shin E, Noh JH, Kim HS, Song YS. Clinical Implication of p16, Ki-67, and Proliferating Cell Nuclear Antigen Expression in Cervical Neoplasia: Improvement of Diagnostic Accuracy for High-grade Squamous Intraepithelial Lesion and Prediction of Resection Margin Involvement on Conization Specimen. *J Cancer Prev.* 2015;20:70-7.
21. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol.* 2009;113:18-25.
22. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Romania. Summary Report 2016-02-26.
23. Arbyn M, Antoine J, Magi M, Smailyte G, Stengrevics A, Suteu O, et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *Int J Cancer.* 2011;128:1899-1907.
24. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;132:266-71.
25. Moss EL, Arbyn M, Dollery E, Leeson S, Petry KU, Nieminen P, et al. European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170:255-8.
26. Bae HS, Chung YW, Kim T, Lee KW, Song JY. The appropriate cone depth to avoid endocervical margin involvement is dependent on age and disease severity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92:185-92.
27. Tasci T, Turan T, Ureyen I, Karalok A, Kalyoncu R, Boran N, et al. Is there any predictor for residual disease after cervical conization with positive surgical margins for HSIL or microinvasive cervical cancer? *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19:115-8.
28. Güdücü N, Sidar G, Başsüllü N, Türkmen I, Dündar I. Endocervical glandular involvement, multicentricity, and extent of the disease are features of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Ann Diagn Pathol.* 2013;17(4):345-6.
29. Kang WD, Ju UC, Kim SM. A human papillomavirus (HPV)-16 or HPV-18 genotype is a reliable predictor of residual disease in a subsequent hysterectomy following a loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia 3. *J Gynecol Oncol.* 2016;27:e2. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e2.
30. Kliemann LM, Silva M, Reinheimer M, Rivoire WA, Capp E, Dos Reis R. Minimal cold knife conization height for high-grade cervical squamous intraepithelial lesion treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165:342-6.
31. Pirtea L, Grigoraş D, Matusz P, Pirtea M, Moleriu L, Tudor A, et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surgery.* 2016;16:70.
32. Mariani L, Sandri MT, Preti M, Origoni M, Costa S, Cristoforoni P, et al. HPV-Testing in Follow-up of Patients Treated for CIN2+ Lesions. *J Cancer.* 2016; 7(1):107-114. doi: 10.7150/jca.13503.