

## Prevención del cáncer de cuello uterino

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es una neoplasia indicadora de disparidad social, con prevalencia en países en vías de desarrollo y poblaciones con escaso acceso a los servicios de salud. Según datos de la IARC (*International Agency for Research on Cancer*), el número de muertes estimadas para la Argentina por cáncer de cuello uterino en 2018 es de 2231, mientras que su incidencia se estima en 4484<sup>1</sup>. En nuestro país, la mortalidad por este cáncer varía en las diferentes provincias, con un máximo en Corrientes, Chaco, Formosa y Misiones, con tasas ajustadas por edad entre 11 y 15/100 000 habitantes y un mínimo en CABA, Córdoba, La Pampa, Mendoza y Tierra del Fuego entre 3 y 6/100 000 habitantes<sup>2</sup>.

Recientemente, en un artículo publicado en *Medicina (B Aires)*, Aragona y col.<sup>3</sup> alertaron sobre la baja supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino menores de 35 años. Según indica este informe (realizado en mujeres provenientes, en su mayoría, del área metropolitana de Buenos Aires), el 48% falleció dentro de los 5 años siguientes al diagnóstico. Si bien la edad promedio fue de  $46.7 \pm 12.5$ , se encontró un subgrupo definido menor de 35 años que comprendía el 19%. En este grupo ocurrió un 27% del total de las muertes, un valor muy superior al descripto anteriormente. Por otro lado, esta investigación destaca que, considerando toda la cohorte, más de la mitad de las enfermas acudieron a la consulta con tumores mayores a 4 cm y un cuarto con tumores mayores de 6 cm. El tamaño tumoral representa una variable determinante en el tratamiento y la evolución de la enfermedad<sup>3</sup>.

Las altas tasas de incidencia y mortalidad, y esta publicación, nos llevaron a reflexionar sobre la situación de vacunación contra el virus del papiloma humano (HPV) y el tamizaje de cáncer de cuello uterino en nuestro país.

Según recomendaciones del Instituto Nacional del Cáncer, las formas de prevención del mismo son fundamentalmente tres: vacunación contra el HPV, el test de Papanicolaou (PAP) y el test de detección del HPV<sup>4</sup>.

De los 120 genotipos de HPV identificados, 40 son capaces de infectar el tracto anogenital. Los considerados de bajo riesgo, como los HPV-6 y HPV-11, están asociados a manifestaciones no malignas, tales como verrugas anogenitales. Trece genotipos de HPV están categorizados como de alto riesgo, siendo los más importantes HPV-16 y HPV-18, que son responsables de más del 70% de los cánceres cervicales<sup>5</sup>.

En nuestro país la vacuna cuadrivalente protege tanto contra los genotipos de bajo riesgo como los de alto riesgo ya mencionados. La vacuna es gratuita y obligatoria para los preadolescentes (11 años), momento donde se observa la mejor respuesta inmunitaria. Son necesarias 3 dosis para conseguir la máxima protección. En un trabajo recientemente publicado en *Medicina (B Aires)* se realiza un extenso estudio acerca de dicha vacunación. Se calculó en ese informe que con el nivel actual de tamizaje y una cobertura de alrededor del 60% para las niñas de 11 años en por lo menos dos dosis, en nuestro país llevará alrededor de 25 años reducirlo significativamente y 50 eliminarlo. Extendiendo la vacunación a los niños, tal como se hace actualmente, este tiempo se reduciría<sup>6</sup>.

Por otra parte, solo con la vacunación femenina, sin un programa de detección, tomaría alrededor de 100 años eliminar este cáncer en la población local. Por lo tanto, el sistema de tamizaje es hoy en día un engranaje clave para lidiar con este problema de salud pública. El PAP es una manera sencilla y efectiva de prevenir el cáncer de cuello uterino. Este test surgió de un trabajo realizado por los Dres.

George Papanicolaou y Herbert Traut del *Weill Medical College* en 1941, que se expandió rápidamente por su sencillez y bajo costo. Aquellas poblaciones que implementaron fuertes programas de tamizaje por esta técnica experimentaron una significativa disminución en la incidencia de cáncer de cuello uterino respecto de aquellas poblaciones que no lo hicieron (revisado en<sup>7</sup>). El PAP facilita la detección de lesiones precancerosas en el cuello del útero, permitiendo su tratamiento antes de que progresen a estadios invasivos. La supervivencia global a los 5 años de las mujeres con estadios tempranos es aproximadamente del 80%, mientras que para los estadios más avanzados la supervivencia baja significativamente (42% a 22% dependiendo del estadio)<sup>8</sup>.

En los países desarrollados la implementación de programas de salud basados en la citología, han logrado reducir significativamente la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. Sin embargo, en muchos países en desarrollo han surgido impedimentos para alcanzar esos objetivos. Las limitaciones se asocian a la baja cobertura de mujeres tamizadas y al bajo porcentaje de mujeres con PAP anormal que son efectivamente seguidas y tratadas. La infraestructura, los recursos humanos, el material fungible, el seguimiento y la vigilancia que requieren los programas de tamizaje representan grandes costos que deben ser tenidos en cuenta por el sistema de salud pública.

La Liga Argentina de Lucha Contra el Cáncer (LALCEC) y el Instituto Nacional del Cáncer, recomiendan la vacunación contra el HPV antes del inicio de la actividad sexual, la visita periódica al ginecólogo y, para las mujeres sexualmente activas y/o mayores de 25 años, la realización del PAP y colposcopia anual. Si durante 2 años seguidos el PAP da negativo, se puede espaciar a 3 años<sup>4,9</sup>. Las ventajas del PAP son su bajo costo y sencillez y puede además detectar otros cánceres (especialmente de endometrio), así como microorganismos (candida, tricomonas y herpes), inclusive la presencia de HPV, aunque no puede determinar su genotipo. Su mayor inconveniente es la baja sensibilidad, que aumenta con el agregado de la colposcopia.

A principios de la década del 80 Harald zur Hausen determinó que el HPV, especialmente las cepas de alto riesgo 16 y 18, causan aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales. Por esa razón, en 2008 fue galardonado con el premio Nobel de Medicina y en base a su trabajo se han desarrollado tecnologías que permiten detectar la presencia de HPV de alto riesgo oncogénico en las células del cuello del útero. La bibliografía que recomienda el tamizaje primario de HPV incluye más de 1.2 millones de mujeres de 6 países, con un seguimiento entre 3 y 12 años. Estos estudios determinaron que el tamizaje primario de HPV provee mejor protección contra la aparición de neoplasia intraepitelial CIN3 o mayor que la citología o el co-examen, y permite espaciar los exámenes (revisado en<sup>7</sup>). Existen puntos importantes a discutir sobre aplicar como único método de detección el test de HPV. Uno de ellos es el sobretratamiento de lesiones insignificantes, tanto por exceso de procedimientos como el costo extra. Otro aspecto es que se ha descrito un porcentaje significativo de casos de cáncer de cuello que no están relacionados causalmente con una infección por HPV o no dan positivo al HPV con los métodos actuales. Esto podría pasar por alto lesiones clínicamente significativas (revisado en<sup>7</sup>). En un reciente estudio realizado en Suecia con 4254 casos confirmados, encontraron que aquellas pacientes que eran positivas para HPV poseían un pronóstico significativamente mejor (39%) que aquellas que no, independientemente de la edad, el estadio y el tipo histológico<sup>10</sup>.

En nuestro país, en las provincias en las que se aplica el test de HPV se realiza una toma doble: la toma para HPV y un PAP, que solo se leerá en caso de que el test de HPV sea positivo. El PAP brinda información sobre si el HPV provocó o no lesión en el cuello del útero. La población blanco para el tamizaje de HPV son las mujeres de entre 30 y 64 años, fundamentado en el pico de prevalencia de infección por HPV en menores de 30 años. La indicación del test de HPV en menores de 30 años llevaría a un sobrediagnóstico y sobretratamiento de lesiones transitorias, ya que se sabe que el HPV muestra una resolución espontánea en el 90% de los casos al cabo de tres años.

El Congreso Internacional de FIGO (*Federation of Gynecology and Obstetrics*), que tuvo lugar en Río de Janeiro en octubre de 2018, emitió una declaración indicando que las acciones prioritarias para la erradicación del cáncer de cuello uterino a nivel internacional son: a) la introducción e incremento de la vacunación contra HPV con alta cobertura para las niñas de hasta 15 años, b) la introducción o extensión del tamizaje de los ensayos de HPV para las mujeres de más de 30 años y c) el aumento del acceso al diagnóstico y tratamiento, asegurando cuidados paliativos. En nuestro país probablemente esta acción deba centrarse en aquellas provincias y estratos sociales más vulnerables, incrementando especialmente el tamizaje por PAP recomendado por el Instituto Nacional del Cáncer y LALCEC.

Compartimos finalmente el énfasis puesto por Aragona y col.<sup>3</sup> sobre la falta de publicaciones oficiales sobre supervivencia de mujeres con cáncer cervical en nuestro país y la problemática planteada de la baja supervivencia en mujeres menores de 35 años.

Isabel A. Lüthy<sup>1</sup>, Ariana Bruzzone<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Biología y Medicina Experimental, IBYME-CONICET, Buenos Aires,

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Bioquímicas Bahía Blanca, INIBIBB-CONICET,

Prov. de Buenos Aires, Argentina

e-mail: isabel.luthy@gmail.com

1. GLOBOCAN. Globocan 2018: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. 2018; En: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>; consultado octubre 2018.
2. Macías G, Limardo L, Abriata MG. Atlas de mortalidad por cáncer. Argentina 2011-2015: Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Argentina; 2017, p 258-61.
3. Aragona A, Soderini A, Moschen H, Bonavia E, Garrido R, Cuneo N. Elevada mortalidad por cáncer cérvico-uterino en mujeres jóvenes del área metropolitana de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2018; 78: 234-42.
4. Instituto Nacional del Cáncer, Secretaría de Salud de Argentina. Cáncer de cuello de útero. 2018; En: <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/cancer-de-cuello-de-utero/>; consultado octubre 2018.
5. Steben M, Tan Thompson M, Rodier C, et al. A review of the impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: 10 years of clinical experience in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; Oct 16. pii: S1701-2163(18) 30462-6. [Epub ahead of print]
6. Borracci RA, Segal SV, Mendez JH. Epidemiological dynamic modeling of human papillomavirus-related diseases to assess vaccination strategies in Argentina. *Medicina (B Aires)* 2018; 78: 315-28.
7. Flanagan MB. Primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening in the United States: Is it time? *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 688-92.
8. Shen L, Yu H, Liu M, et al. A ten-long non-coding RNA signature for predicting prognosis of patients with cervical cancer. *Oncotargets Ther* 2018; 11: 6317-26.
9. Liga Argentina de Lucha Contra el Cáncer. Info sobre cáncer de cuello de útero. 2018. En: <http://www.lalcec.org.ar/utero/>; consultado octubre 2018.
10. Lei J, Ploner A, Lagheden C, et al. High-risk human papillomavirus status and prognosis in invasive cervical cancer: A nationwide cohort study. *PLoS Med* 2018; 15: e1002666.