

## Concordancia entre la biopsia y la prueba molecular para el diagnóstico de cáncer de cuello uterino. Reporte de caso

### Autor principal

Isabel Cristina Almonacid-Urrego<sup>1</sup>

### Coinvestigadores

b.1: Claudia Emilce Cifuentes-López<sup>2</sup>

b.2: Edwar Fernando Pinzón-Burgos<sup>3</sup>

b.3: Yenni Catherine García-López<sup>4</sup>

### Investigadores externos

c.1: Carmen Cecilia Almonacid-Urrego<sup>5</sup>

## 1. Introducción

El cáncer de cuello uterino es considerado una enfermedad de transmisión sexual (1). De acuerdo con Globocan, en 2020, ocupó la cuarta posición mundial en incidencia con 604000 casos y el tercer lugar en mortalidad con 342000 muertes por cáncer en mujeres (2), lo que representa alrededor del 8 % de las muertes en mujeres (1).

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) ha sido reconocida como el factor etiológico más importante para el desarrollo del cáncer de cuello uterino; en la actualidad, se

han descrito más de 120 genotipos. La tercera parte de ellos es capaz de infectar el epitelio del tracto genital femenino y otros epitelios, de tal manera que se ha estimado que el VPH es el responsable del 5.2 % de todos los cánceres en el mundo (3) (4). La infección persistente con los tipos oncogénicos ha sido demostrada como un factor necesario para el desarrollo y progresión de las lesiones preneoplásicas y el carcinoma invasor de cuello uterino (3) (4) y anogenital (4); por lo que una prueba positiva para este virus se ha convertido en parte integral de las nuevas estrategias de tamización (5).

La detección de ADN de VPH de alto riesgo (VPH-AR) por reacción de cadena de polimerasa (polymerase chain reaction, PCR) (4) y las nuevas tecnologías de ADN basadas en PCR múltiples que permiten la genotipificación de VPH-AR y bajo riesgo, a partir de citología líquida y tejidos en parafina (6), han demostrado tener una buena reproductibilidad con una alta sensibilidad, por lo que las mujeres sin infección viral tienen un riesgo muy bajo de cáncer de cuello uterino y no necesitan exámenes adicionales durante al menos 5 años (7). Todo este entendimiento ha permitido el desarrollo e implementación de programas de cribado para la detección temprana con base en citología de cuello uterino y pruebas moleculares que permitan captar las mujeres en riesgo de desarrollar la enfermedad (8).

Sin embargo, algunos estudios han demostrado que hasta el 19 % de las mujeres con cáncer pueden no ser detectadas con las pruebas de tamizaje, cuando se realiza solo la prueba molecular. Esto ha llevado a algunos países a recomendar las pruebas simultáneas de ADN-VPH y la citología cervicouterina para la detección del cáncer de cuello uterino en mujeres de 30 a 65 años (9). La anterior situación ha planteado la posibilidad de errores en la toma y análisis o la existencia de cánceres de cuello uterino no asociados al VPH (teoría de

1. Médico cirujano con especialidad en patología. Magíster en oncología molecular y en Ginecología oncológica ORCID: 0000-0002-0218-9367. Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca.
2. Bacterióloga, especialista en gestión pública, especialista Sistema de gestión de calidad. Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca.
3. Bacteriólogo y laboratorista clínico. Aspirante máster en ciencias básicas biomédicas Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca.
4. Bacterióloga y laboratorista clínico. Especialista en biotecnología agroambiental. Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca.
5. Bacterióloga y laboratorista clínica. Magíster en microbiología con énfasis en bioquímica. Ph. D. en biomedicina. Grupo de investigación ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Docente Dirección de Investigación e Innovación, Universidad Santo Tomás. Bogotá, Colombia.

“golpe y fuga”) (10), lo que hace necesario el desarrollo de nuevos estudios y la adopción de las dos pruebas de tamización en forma conjunta, que maximizan la detección de la enfermedad y minimizan los daños asociados al no diagnóstico y sobretratamiento (9).

Con el fin de aportar al conocimiento se evaluó la detección de VPH mediante técnicas moleculares, en una paciente con diagnóstico de carcinoma escamocelular (CEC) de cuello uterino detectado mediante análisis histopatológico del tejido fijado en formalina e incluido en parafina (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE).

## 2. Metodología

Previo consentimiento informado, se realizaron 4 cortes de cuatro micras al bloque de parafina perteneciente a una paciente de 68 años con diagnóstico de CEC de cuello uterino. La extracción de ADN se realizó mediante la metodología manual de extracción de ácidos nucleicos por columna, con el Kit NukEx Pure RNA/DNA (Gerbion, GmbH, Kornwestheim, Alemania). Para la cuantificación del ADN obtenido del FFPE, se utilizó el equipo NanoPhotometer (Implen, Munich, Alemania). La genotipificación se realizó con el kit comercial INNO-LiPA HPV Genotyping Extra II (Fujirebio Europa, Gent, Bélgica).

## 3. Resultados

El ADN obtenido tuvo un rango de pureza (A260/280) de 1.87, lo que indica una adecuada recuperación del material genético del FFPE. La genotipificación del VPH, a partir del mismo, fue negativa.

## Conclusiones

- » La no detección del virus en esta paciente con diagnóstico confirmado de cáncer de cuello uterino, con la técnica molecular utilizada, está en concordancia con la teoría de “golpe y fuga” de los virus oncogénicos y plantea la necesidad de realizar de manera simultánea la citología de cuello uterino y la prueba VPH-ADN. Así mismo, en caso de ser necesario, se recomienda utilizar técnicas como la detección del virus en FFPE, que permite clasificar de forma adecuada a los pacientes con un enfoque basado en el riesgo y que, a pesar de verse limitada por la conservación del ADN (11), es un material de fácil acceso y útil para estudios moleculares retrospectivos de virus oncogénicos (12).
- » De igual manera y debido a que se ha demostrado que hasta el 19% de las mujeres con lesiones preneoplásicas y cáncer de cuello uterino son negativas para infección con la prueba molecular ADN-VPH, se hace necesario adelantar estudios que permitan comprender mejor el comportamiento del virus y revisar y actualizar las guías de tamización y diagnóstico implementadas en el país, con el fin de disminuir la mortalidad por esta causa.

## Referencias

1. Fernandes A, Viveros-Carreño D, Hoegl J, Ávila M, Pareja R. Human papillomavirus-independent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2022 en.;32(1):1-7. Disponible en: <https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/32/1/1.full.pdf>. DOI:10.1136/ijgc-2021-003014
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Can-

- cer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 my.;71(3):209-249. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21660>
3. Gutiérrez-Rojo R. Utilidad de las técnicas moleculares de detección de VPH en el control y prevención del cáncer cervicouterino. *Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior (AMAGTI)* [Internet]. 2011 oct.;5:16-23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/archivostgi/tgi-2011/tgi115c.pdf>
  4. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):342-350. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrc798>. DOI:10.1038/nrc798
  5. Lees BF, Erickson BK, Huh WK. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(4):438-443. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937815014520>. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.10.147
  6. Master diagnóstica. HPV Direct Flow CHIP Kit [Internet]. 2012. p. 1-13. Disponible en: [www.masterdiagnostica.com](http://www.masterdiagnostica.com)
  7. Arrossi S, Paolino M, Laudi R, Gago J, Campanera A, Marín O, et al. Programmatic human papillomavirus testing in cervical cancer prevention in the Jujuy Demonstration Project in Argentina: a population-based, before-and-after retrospective cohort study. *Lancet Glob Health.* 2019 Jun 1;7(6):e772-783. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2819%2930048-8>
  8. Diestro Tejeda MD, Serrano Velasco M, Gómez F, Nieto P. Cáncer de cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). *Oncología (Barc)* [Internet]. 2007;30(2):14-31. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/onco/v30n2/02.pdf>
  9. Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol.* 2015 May 1;123(5):282-288. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncy.21544>. doi: 10.1002/cncy.21544
  10. Ferreira DA, Tayyar Y, Idris A, McMillan NAJ. A "hit-and-run" affair-A possible link for cancer progression in virally driven cancers. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021 Jan;1875(1):188476. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188476>
  11. Biesaga B, Janecka A, Mucha-Matecka A, Adamczyk A, Szostek S, Stonina D, et al. HPV16 detection by qPCR method in relation to quantity and quality of DNA extracted from archival formalin fixed and paraffin embedded head and neck cancer tissues by three commercially available kits. *J Virol Methods.* 2016 Oct 1; 236:157-163. Disponible en: <https://www.sci-hub.se/10.1016/j.jviromet.2016.07.021>. doi: 10.1016/j.jviromet.2016.07.021
  12. Božić L, Jovanović T, Šmitran A, Janković M, Knežević A. Comparison of HPV detection rate in formalin-fixed paraffin-embedded tissues of head and neck carcinoma using two DNA extraction kits and three amplification methods. *Eur J Oral Sci.* 2020 Dec 1;128(6):501-507. DOI: 10.1111/eos.12746