

Pasado y futuro de la ablación preventiva de la unión escamocolumnar cervical

Silvia Franceschi

Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, 150 Cours Albert Thomas, 69372
Lyon cedex 08, Francia

Correspondencia a: Silvia Franceschi

Correo electrónico: franceschis@iarc.fr

Resumen

La vacuna contra el VPH tiene la capacidad de prevenir la gran mayoría de casos de cáncer cervical, pero el cribado de cáncer cervical sigue siendo la única estrategia de prevención en mujeres adultas sin vacunar. El rango de los tests de cribado primarios se ha ampliado para incluir, además de la citología, la inspección visual con ácido acético (IVAA), y el test de VPH. El test de VPH ofrece la mejor sensibilidad y valor predictivo negativo, y unos económicos tests de VPH pueden hacer posible el cribado del cáncer cervical a gran escala y con una alta calidad en países de renta media-baja (PRMB). Sin embargo, debido a su baja especificidad, el test de VPH obligaría a una carga adicional de selección de mujeres con VPH positivo (+) usando citologías, colposcopias, IVAA u otros tests no tan asequibles. Si los tratamientos poco invasivos que han demostrado su eficacia en las mujeres con VPH+, con lesiones de grado 2 y 3 intraepiteliales (CIN) cervicales, también redujeron el riesgo de cáncer cervical en mujeres con VPH+ sin lesiones, el tratamiento de todas las mujeres con VPH sería interesante en los PRMB en los que las revisiones se llevarían a cabo de forma tan poco frecuente como sea posible.

En la época anterior al cribado masivo, los ginecólogos practicaban de forma generalizada la ablación preventiva del epitelio columnar visible en el ectocérvix (ectopia) y de la unión escamocolumnar (UEC) con la esperanza de prevenir el cáncer cervical. Se han declarado efectos favorables, especialmente en Finlandia, pero no se lograron conclusiones definitivas por la inconsistencia de los métodos de estudio. El apoyo indirecto a la ablación preventiva viene dado por la hipótesis de que algunas células de origen embrionario derivadas de la UEC son la fuente del carcinoma CIN y cervical de alto grado y no se regeneran después de la ablación de la UEC. La eliminación de células de la UEC puede evitar la transformación neoplásica aunque no la infección por VPH. Si fueran posibles las mejores y más amplias pruebas controladas aleatorias, podría realizarse una evaluación del impacto de la ablación preventiva en el marco de amplios programas de cribado basados en VPH. El seguimiento

cuidadoso de las mujeres VPH+ sin lesiones proporcionaría mucha información necesaria sobre la relación de riesgos y beneficios en la ablación preventiva.

Palabras clave:

Cáncer cervical, VPH, cribado, ablación cervical preventiva, ectopia, unión escamocolumnar, células de la unión escamocolumnar.

Antecedentes

El cáncer cervical fue el primer tumor maligno que se convirtió en objeto de programas de cribado. Ya en los años 50, Papanicolaou demostró que la citología podía usarse para identificar lesiones precancerosas, cambiando de este modo el énfasis de la identificación de mujeres con carcinomas cervicales invasivos a la identificación y tratamiento de mujeres con los primeros indicios de cáncer. En la década de los 60, la citología cervical fue ampliamente adoptada en muchos países de alto nivel de rentas y gradualmente alcanzó un número mayor de poblaciones mundiales que cualquier otro tipo de cribado de cáncer. Es importante citar que los países con programas de alta calidad en el cribado cervical y en consecuencia, con la posibilidad de tratar de forma segura y efectiva las lesiones precancerosas, observaron una disminución tanto en la incidencia como en la mortalidad del cáncer cervical. Así, el cribado cervical se salvó del grado de controversia acerca del "sobrediagnóstico" que ha hostigado, por ejemplo, el cribado del cáncer de mama.

A lo largo de la última década ha habido un incremento en el número de tests disponibles para el cribado cervical, p. ej.: tests del virus del papiloma humano (VPH) e inspección visual con ácido acético, superando las limitaciones de la citología y abordando más de cerca las necesidades de las diferentes regiones del mundo. Una expansión global de la vacunación contra el VPH podría frenar el riesgo de cáncer cervical en más de un 70% en la generación de mujeres que se vacunaron en su adolescencia temprana. Sin embargo, no están disponibles vacunas terapéuticas o tratamientos médicos anti-VPH y la detección temprana y el tratamiento de las lesiones precancerosas son el único modo de evitar el cáncer en mujeres con VPH+. Entre las décadas de los 20 y los 70, los ginecólogos realizaban de forma generalizada la ablación del epitelio columnar y de la unión escamocolumnar (UEC) visible en el ectocérvix (para ser breves, en adelante se citará como ablación preventiva) en un intento de disminuir la vulnerabilidad de la mujer a la infección y al cáncer cervical.

En este informe esbozaré brevemente algunos de los estudios de observación más amplios sobre la ablación preventiva y discutiré las posibles sinergias entre la introducción del control cervical primario basado en VPH, sobre todo en países de renta media-baja (PRMB), y la posibilidad de considerar el valor de la ablación preventiva.

Experiencia anterior con la ablación preventiva

Un gran número de estudios ha demostrado la eficacia y seguridad de la crioterapia y la extirpación de lazo de la UEC y de la zona de transformación en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o 3 (CIN 2/3). Sin embargo, en la época anterior a los controles masivos, los ginecólogos estaban preocupados por la vulnerabilidad a las infecciones y a las transformaciones neoplásicas del epitelio columnar visible en el

ectocérvix (una condición conocida como ectopia y muy frecuente en mujeres jóvenes e intentaban eliminarlo). La importancia de la cauterización para un cérvix sano se ha venido proponiendo desde los años 20. El objetivo fue acortar el tiempo psicológico de reemplazo del epitelio columnar por epitelio escamoso (metaplasia) desde varios años a unas pocas semanas. Un total de 13 897 mujeres que acudían a la consulta de ginecólogo privado en EE. UU. fueron evaluadas de forma retrospectiva en relación a los beneficios de la ablación preventiva. Cumplían los requisitos todas las pacientes con cérvix y que hubieran acudido a dos o más visitas. Para la ablación, se ha proporcionado desde 1937 coagulación con electrodiatermia como procedimiento ambulatorio. La prueba de Papanicolau comenzó a usarse en 1949 en mujeres de 35 años o más y desde 1965 en mujeres de cualquier edad. Se realizó la ablación preventiva a 6364 pacientes. Aproximadamente un 20% de las nulíparas y un 80% del resto tenían ectopia visible después de limpiar con ácido metacresol sulfónico con formaldehído. Entre las mujeres no tratadas, 81 desarrollaron después un carcinoma *in situ* o invasivo (27 por 1000 de las mujeres). En contraste con esto, en las mujeres tratadas se hallaron tres carcinomas *in situ* o ningún carcinoma (0,5 por 1000 de las mujeres). La displasia (sin grado declarado) ha sido diagnosticada solo desde 1960, pero la ablación preventiva ha mejorado los resultados en 67 mujeres con displasia. Peyton *et al.* se refirieron a algunos beneficios adicionales de la ablación preventiva, es decir, disminuir las secreciones vaginales, mejor tolerancia a los anticonceptivos orales y sorprendentemente, incluso un efecto favorable en los resultados reproductivos. En una correspondencia de varios autores que apareció con el estudio de Peyton *et al.*, otros ginecólogos plantearon algunas dudas sobre la óptima comparación de las mujeres tratadas y no tratadas, y por su propia experiencia, citaron casos de estenosis cervical. Algunos lamentaron la falta de evaluación histopatológica y citológica sistemática de lesiones cervicales en ese momento, pero, en general, se aceptó ampliamente la utilidad de la ablación preventiva.

Un poco después, la ablación preventiva también se usó en Italia, especialmente por parte de un equipo de Milán. Mario Sideri fue un miembro activo del equipo como estudiante y doctor junior, especialmente en estudios sobre ectopia en mujeres muy jóvenes. El equipo siguió a 4358 mujeres sin cáncer y principalmente jóvenes que habían asistido a la clínica de colposcopia entre 1964 y 1971. Se diagnosticó ectopia, con o sin áreas metaplásticas, a través de colposcopia cuando no había absorción homogénea de tinción de Lugol, p. ej.: cérvix con tinción débil. Un total de 3151 mujeres con cérvix de tinción leve se sometieron a la ablación preventiva. La colposcopia posterior al tratamiento se realizó en 1786 mujeres y mostró un retorno al cérvix de tinción severa en la amplia mayoría de mujeres tratadas (97%). Al final de un periodo de 15 años de seguimiento activo o pasivo, se declararon dos carcinomas de células escamosas y un adenocarcinoma en 3151 mujeres tratadas y tres carcinomas de células escamosas en las 1105 mujeres no tratadas (aquí se incluyen sin

embargo, 443 mujeres con cérvix de tinción severa en la base de partida). Los autores llegaron a la conclusión de que el cáncer cervical resulta ser un evento especialmente raro entre la mayoría de mujeres con buenos cribados en su estudio, la diferencia en el riesgo de cáncer por ablación preventiva no fue significativa ni libre del sesgo en la selección.

El informe más amplio de base únicamente demográfica sobre la ablación preventiva fue un estudio de vínculos que incluía registros del Registro de Control Masivo Finés y el Registro Nacional de Cáncer. Un total de 429 832 mujeres se habían realizado un primer test citológico en el periodo de 1963 a 1972 dentro del marco de trabajo de un programa de cribado de cáncer cervical finés y 67 321 de estas mujeres (16%) presentaban un historial de ablación preventiva por coagulación con electrodiatermia. El porcentaje fue más alto (>20%) en mujeres con edades entre 25 y 39 años y un 3% en aquellas con edades superiores a 55. Las mujeres no sometidas a la ablación preventiva tenían 6 veces más de relación de prevalencia (RP) de cáncer cervical invasivo y 4 veces más de RP de cáncer *in situ* y displasia (ver tabla). Los datos publicados solo muestran el cálculo en bruto de RP e intervalos de fiabilidad del 95% pero una tabla clasificada por edad en el informe proporcionó la confirmación del efecto beneficioso de la ablación preventiva dentro de grupos de edad (de 30-34 a 50-54). Kauraniemi *et al.* terminaron su informe indicando que el potencial efecto de la electrocoagulación podría incluso superar al efecto de los programas de cribado.

En conclusión, estudios anteriores sobre la ablación preventiva ilustran el interés sustancial de acelerar el reemplazo del epitelio columnar con epitelio escamoso en el ectocérvix. Algunos estudios mostraron ciertos resultados favorables en la época anterior a los cribados masivos. No alcanzaron, sin embargo, resultados concluyentes a causa de la debilidad de los métodos de estudio, es decir, falta de pruebas controladas aleatoriamente, seguimiento suficientemente largo y bien estandarizado, y el ajuste de los correlatos del rendimiento de la ablación preventiva que puede haber producido o exagerado su valor en la prevención del cáncer cervical.

Cribado primario basado en VPH

La aparición del test de VPH en el cribado primario de cáncer cervical fue una mejora muy bien recibida. Un gran número de estudios en los que las mujeres eran controladas tanto con citologías como con tests de VPH y derivadas a una colposcopia si alguno de los test resultaba positivo mostraron que el VPH-ADN tenía mayor sensibilidad y valor predictivo negativo que la citología para detectar CIN2+. Tres de cada cuatro pruebas europeas controladas aleatoriamente que comparaban mujeres controladas con y sin test de VPH mostraban mayor detección de CIN2 y CIN3 con el test basado en VPH comparado con el control basado en citología en una primera ronda. Los cuatro estudios con datos

longitudinales mostraron unos pocos CIN2 y CIN3 en una segunda ronda de cribado (después de 3-5 años) en el grupo inicialmente controlado a través de VPH, comparado con uno cribado a través de citologías. Tomados juntos, estos dos resultados sugieren que el control basado en HPV en mujeres por encima de una edad de 30 o 35 años proporciona una detección temprana de lesiones cervicales que habrían persistido en una segunda ronda de cribados (es decir, lesiones clínicamente relevantes). La detección reducida de CIN en alto grado en la segunda ronda muestra que los intervalos prolongados de control son seguros en mujeres sin VPH y los intervalos cortos podrían estar desaconsejados para evitar sobrerreferencias para infecciones VPH recientes y a menudo regresivas. Como una prueba de principio, la combinación de los ensayos europeos demostraron, a pesar el bajo número de cáncer cervical invasivo en participantes de pruebas bien cribadas, una mayor protección significativa contra los cánceres cervicales invasivos para tests basados en HPV comparados con el control basado en citologías.

El inconveniente principal de usar tests de VPH en cribados es casi 2 veces más de mujeres con cribados positivos a causa de la menor especificidad de las pruebas disponibles de VPH en comparación a la citología. El problema de la baja especificidad obviamente se vuelve más severo en poblaciones en las que la infección por VPH es muy frecuente, p. ej. mujeres relativamente jóvenes, poblaciones de PBMR con alta prevalencia de VPH, y mujeres infectadas con VPH incluso si el valor predictivo positivo del test de VPH no se reduce en poblaciones de alta prevalencia. Existe un abanico de distintos enfoques en la selección de las mujeres cuyo test positivo por alto riesgo (AR) de tipos VPH incluyendo la repetición del test VPH, citología (mejor estándar), inmunotinción p16, genotipo HPV. La selección es necesaria para reducir el número de exámenes colposcópicos y hacerle frente con disponibilidad limitada de habilidades colposcópicas en muchos países y con la imprecisión de la técnica en algunas circunstancias, p. ej.: los hallazgos de falsos negativos que están asociados con epitelios delgados cervicales. Un novedoso test inmunocromatográfico que detecta oncoproteínas E6 en algunos tipos de VPH de alto riesgo y tests experimentales moleculares basados en la hipermetilación del ADN de ciertos genes relevantes en tumores en el cáncer cervical y lesiones cervicales precancerosas ofrecen esperanzas de programas de cribado completamente moleculares aplicables a muestras de células de recolección propia.

Sin embargo por ahora ninguno de los métodos de selección recomendados o prometidos puede seguirse o está a disposición en los países de rentas bajas debido al coste y la complicación de los tests de selección. Este problema amenaza a una de las grandes ventajas del test VPH sobre la citología, esto es, su aplicación potencial en los PRBM. En su máxima expresión, la citología puede ser casi tan buena como el test de VPH pero

mantener tal citología de alta calidad ha demostrado ser muy difícil incluso en países de rentas altas. Unas pocas pruebas amplias de controles basados en tests de VPH en África y Asia han demostrado consistentemente que el test de VPH ADN seguido de crioterapia reduce la incidencia del CIN2+ y la mortalidad por cáncer cervical y fue superior a la citología y a la inspección visual con ácido acético (IVAA)

La IVAA con o sin inspección visual con solución de Lugol (IVSL), es apoyado actualmente como un método de selección de positivos de VPH AR en los países de rentas bajas en los protocolos nacionales y por las directrices de la OMS. La IVAA se describe a menudo como un test con una sensibilidad razonable (79%) para CIN2+ al que le falta especificidad (85%) Sin embargo, con un mayor alcance incluso que la citología, el rendimiento de IVAA en el cribado primario puede variar enormemente y el control de calidad es difícil. La sensibilidad del margen de error corregido de IVAA para CIN2+ fue de < 45% en algunos estudios y contrariamente a los tests VPH, decrece a medida que las mujeres se van haciendo mayores. La sensibilidad de IVAA en la selección de mujeres con VPH en la China rural fue referida como un 46%. Las ventajas del test de VPH en términos de sensibilidad y valores predictivos negativos puede por lo tanto perderse si un método relativamente de baja sensibilidad como IVAA se usa para seleccionar a las mujeres que necesitan tratamiento. Eventualmente, la compensación de ventajas y desventajas de ofrecer algún tratamiento a la mayoría si no a todas las mujeres con VPH de alto riesgo depende de si dicho tratamiento puede disminuir el riesgo de desarrollar CIN2+ y, especialmente CIN3, entre las mujeres con VPH AR que dan negativo en IVAA.

Nueva justificación para la ablación preventiva

Recientemente se ha caracterizado una nueva población de células de origen embrionario que derivan de la UEC del cérvix (en adelante se hará referencia a ellas como células UEC) Estas células tienen una morfología única de cubo y expresan biomarcadores específicos, esto es, Krt7, AGR2, CD63, MMP7 y GDA. A diferencia del epitelio estratificado del cérvix y del tracto anogenital, las células UEC no son permisivas en lo que respecta al ciclo completo de VPH pero pueden albergar el virus durante extensos periodos de tiempo. Lo más importante, Herfs *et al.* han propuesto que las células UEC son la fuente de la mayoría, si no es de todos, los carcinomas cervicales, y que no se regeneran después de la ablación de la UEC y la zona de transformación.

En un esfuerzo por confirmar sus primeros hallazgos, Herfs *et al.* evaluaron los resultados del procedimiento de extirpación electroquirúrgico de lazo (PEEL) en 131 mujeres con CIN. La infección con HPV de alto riesgo al inicio (n=125) y CIN2 o 3 en la biopsia en cono (n=128) han sido detectadas en la gran mayoría de mujeres estudiadas. Duración del seguimiento (media: 89,5 semanas), se detectó CIN en 16 mujeres (12,2%) y se

distinguieron dos grupos: 1) Trastorno residual (4 mujeres): se encontró CIN2/3 en la primera visita de seguimiento después del PEEL y muy parecido al inicial CIN en grado, y tipo de infección VPH sugiriendo una extirpación incompleta y 2) Recurrencias retardadas (12 mujeres): lesiones que manifestaron en visitas posteriores, eran todas CIN1 y frecuentemente distintos tipos de VPH que aquellos detectados al inicio. Curiosamente, todos los CIN2/3 residuales salvo uno (también negativo al inicio del estudio) fueron positivos por marcadores de células UEC después de PEEL frente a ninguno del grupo CIN1 recurrente. Los hallazgos de Herfs *et al.* sugieren, por lo tanto, que la eliminación de células UEC, una consecuencia esperada de la ablación preventiva del epitelio columnar (con o sin metaplasia) y el UEC no previene la infección por VPH y su manifestación morfológica pero puede evitar transformaciones neoplásticas.

Lagunas de conocimiento

Pueden existir vías alternativas y menos invasivas que la ablación preventiva para prevenir o revertir el proceso de transformación maligna a la que conduce el VPH en el cérvix, p. ej.: una vacuna terapéutica de VPH (no mencionada en el presente artículo) o una modulación hormonal. Una laguna importante de conocimiento en el historial natural de las células UEC y en general, en la carcinogenicidad cervical a la que conduce el VPH es el papel de las hormonas femeninas [38]. El cérvix es muy sensible a los cambios en los niveles de hormonas femeninas endógenas y exógenas durante la vida de una mujer [7]. El aumento de la actividad ovárica después de la menarquía estimula la metaplasia en el cérvix adolescente por el bajo pH y la estimulación directa de las células de reserva subcolumnar y su maduración en el epitelio escamoso [7]. Sin embargo, un estudio longitudinal de la infección incidental de VPH entre mujeres jóvenes [39] encontró una pequeña relación de infección entre aquellas cuya primera relación sexual era cercana a la menarquía, sugiriendo que se incrementa el tamaño de la ectopia o la vulnerabilidad a la infección de VPH en los años inmediatamente posteriores a la menarquía. Un estudio de seguimiento en mujeres de 13 a 21 años mostró que la rápida maduración del cérvix más que el tamaño de ectopia incrementaba el riesgo de infección de VPH16 [8]. Con respecto al cáncer cervical, las mujeres multíparas [40] y las usuarias de anticonceptivos orales a largo plazo [41] han demostrado tener un riesgo superior de cáncer cervical después del ajuste de los hábitos sexuales. Además, las relaciones de incidencia del trastorno en las poblaciones sin cribado ha demostrado que deja de crecer después de aproximadamente los 45 años de edad, es decir, cuando comienzan los cambios hormonales cercanos a la menopausia [42]. Tanto los embarazos llevados a término como los anticonceptivos orales incluyen la exposición a altos niveles de estrógenos y progesterona o progestinas, y no está claro cuál de los dos grupos de hormonas está asociado al cáncer cervical debido a la escasez de estudios relacionados

en mujeres [43]. Sin embargo, en ratones híbridos [44] y ratones transgénicos con VPH [45, 46], los altos niveles de estrógenos han demostrado que pueden incrementar el cáncer cervical. En ratones transgénicos con VPH, el cáncer cervical ha sido controlado con tratamientos de raloxifeno, un antagonista del receptor de estrógenos [47]. Los datos sobre la incidencia del cáncer cervical *in situ* e invasivo en las participantes de dos ensayos clínicos aleatorios sobre los efectos del raloxifeno y tamoxifeno (un agonista del receptor de estrógenos en el tracto genital) no resultaron concluyentes [48] debido a la bajísima incidencia de cáncer cervical en las mujeres de mediana edad con cribados correctos que participaban en los ensayos.

Evaluación conjunta de control basado en VPH y la ablación preventiva

Si los hallazgos de Herfs *et al.* [37] acerca de que la ablación de las células UEC reduce el riesgo de CIN2+ subsecuente en mujeres con VPH de alto riesgo se confirman en el caso de otros grupos y estudios más amplios, sería un importante incentivo para volver a evaluar la ablación preventiva, especialmente en PRMB en los que el éxito del cribado de cáncer cervical depende de poder realizarlo correctamente, aunque tan poco frecuentemente como sea posible (idealmente, una o dos veces en la vida). De hecho, el informe de Herfs *et al.* [37] termina con el ruego de comenzar pruebas controladas aleatorias para determinar los métodos más seguros de realizar la ablación preventiva y establecer su eficacia en más mujeres propensas al cáncer cervical (p. ej.: mujeres con compañeros sexuales múltiples o infectados de VIH).

Como en el pasado, un gran ensayo aleatorio de la ablación preventiva significaría un reto debido a las preocupaciones sobre los resultados adversos en el embarazo en mujeres que todavía desean tener hijos. Un meta-análisis [49] y un gran estudio prospectivo [50] de mujeres tratadas por CIN mostró una asociación del parto prematuro con bisturí frío o conización con láser pero proporcionó hallazgos reevaluables sobre la extirpación de lazo y la crioterapia. En el aspecto tranquilizador, no se encontró un incremento en la transmisión del VIH después de crioterapia en mujeres infectadas con el VIH que estaban bajo terapia antirretroviral [51].

Una posible alternativa a los ensayos aleatorios puede ser una cuidadosa evaluación del impacto de la ablación preventiva en el marco de trabajo de amplios programas de cribado [4]. Las nuevas “Directrices de la OMS para la detección y tratamiento de lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervical” en PRMB [29] avala el cribado basado en VPH y el tratamiento con crioterapia en todas las mujeres con VPH mayores de 30 años o solo en aquellas que den positivo en el IVAA. Un cribado de detección aleatoria realizado en 6555 mujeres de 35 años o más en Sudáfrica [5] ha proporcionado algún

apoyo a la alternativa "tratar todo". El enfoque de detección y tratamiento basado en el VPH redujo significativamente las lesiones CIN2+ durante 36 meses tanto en VIH negativo (riesgo relativo=0,31; 95% de intervalo de confianza, IF: 0,20-0,50) como en las mujeres con VIH (riesgo relativo=0,20; 95% IF: 0,06-0,69) [52]. La relación de riesgos y beneficios del enfoque fue altamente favorable: había solo una complicación seria (sangrado que llevó a una transfusión en una mujer con VIH). Casi todas las participantes afirmaron que recomendarían este tipo de programa de cribado a sus amigos y familiares. La citología no fue evaluada en el ensayo y por lo tanto es altamente probable que una parte sustancial de mujeres con VPH+ que llevaron a cabo el tratamiento no tuvieran anomalías al inicio y de esta forma recibieron lo que hemos referido como una ablación profiláctica. Un punto interesante es que Kuhn *et al.* [52] mostraron que la incidencia de CIN1 después de la crioterapia no se redujo en mujeres con VIH. Esta observación es consistente con la hipótesis propuesta por Herfs *et al.* [37] y los hallazgos de Hwang *et al.* [8] sobre que la eliminación de las células de la UEC y ectopia en mujeres de alto riesgo puede proteger de la transformación neoplásica más que de una nueva infección VPH o reemergencia de la infección latente.

Conclusiones

Para avanzar en el conocimiento actual en la ablación preventiva, debería realizarse un estudio en el cual la crioterapia se realizara en un subconjunto de mujeres suficientemente amplio con VPH de alto riesgo que mostraran el epitelio columnar en el ectocérvix con o sin metaplasia pero sin evidencia de precáncer cervical o lesiones cancerosas en IVAA/IVSL o examen colposcópico. La edad ideal objetiva para la ablación preventiva necesita definirse pero aproximadamente sería de 30 o 35 a 40 o 45. Las mujeres que han evidenciado lesiones precancerosas o cancerosas deberían tratarse con protocolos bien establecidos [29]. En las mujeres sometidas a ablación preventiva o terapéutica, debería tomarse inmediatamente una biopsia antes de la crioterapia para confirmación diagnóstica *post-hoc*. La ablación profiláctica no debería realizarse en mujeres con metaplasia madura o en mujeres en las que la UEC no fuera visible. Hay que destacar que la distinción entre el cérvix maduro y el inmaduro es difícil usando VIA/IVSL, señalándose la utilidad adicional del examen colposcópico y la conveniencia de la mejora de habilidades colposcópica en los países desarrollados [53]. El seguimiento de las mujeres sin lesiones y la comparación de la incidencia de las lesiones precancerosas o cancerosas con otros grupos a través de tres grupos de estudio debería ayudarnos a aprender más sobre el papel de la ablación preventiva y posiblemente, de las células de la UEC. El estudio debería proporcionar mucha información que se precisa sobre la relación de riesgos y beneficios al tratar a las mujeres

con VPH+ en parámetros sobre los que son difíciles de establecer métodos laboriosos y caros de selección de un test de VPH.

Lista de abreviaturas usadas:

CIN: neoplasia intraepitelial cervical; VPH; virus del papiloma humano; ar: alto riesgo; PEEL: procedimientos de extirpación electroquirúrgica de lazo; PRMB: países con renta media-baja; RP: ratio de prevalencia; UEC: unión escamocolumnar; VIAA: inspección visual con ácido acético; IVSL: inspección visual con solución de Lugol (IVSL).

Conflictos de intereses:

El autor no ha revelado ningún potencial conflicto de intereses.

Agradecimiento: Agradezco a la señora Vanessa Tenet y a Susan Gamon por su habilidosa asistencia técnica.

Lista de referencias

1. Papanicolaou GN (1954) *Atlas of Exfoliative Cytology*. Boston: Massachusetts Commonwealth Fund University Press)
2. IARC (2005) *IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10: Cervix Cancer Screening*. Lyon: IARC Press)
3. Peyton FW, Peyton RR, Anderson VL and Pavnica P (1978) **The importance of cauterization to maintain a healthy cervix. Long-term study from a private gynecologic practice.** *Am J Obstet Gynecol* **131**, 374-380
4. Franceschi S.(2014) **Embryonic cells in the squamous-columnar junction of the cervix: scope for prophylactic ablation?** *Int J Cancer* Jul 3. doi: 10.1002/ijc.29057
5. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W and Wright TC, Jr. (2005) **Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial.** *JAMA* **294**, 2173-2181
6. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG *et al.* (2011) **Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study.** *Lancet Oncol* **12**, 441-450
7. Jacobson DL, Peralta L, Graham NM and Zenilman J (2000) **Histologic development of cervical ectopy: relationship to reproductive hormones.** *Sex Transm Dis* **27**, 252-258
8. Hwang LY, Ma Y, Shiboski SC, Farhat S, Jonte J and Moscicki AB (2012) **Active squamous metaplasia of the cervical epithelium is associated with subsequent acquisition of human papillomavirus 16 infection among healthy young women.** *J Infect Dis* **206**, 504-511
9. Huggins RR.(1929) **Problems associated with the cervix.** *Am J Obstet Gynecol* **17**, 589-596
10. Garsia S, Gallus G, Remotti G, Rizzi G, Bianco V and Vona A (1982) **[Initial results of a 15-year follow-up study of a group of patients with risk of carcinoma of the uterine cervix treated in a prevention program].** *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* **103**, 372-376
11. Remotti G, Bianco V, Gallus G, Vona A, Beolchi S, Rossi A *et al.* (1986) **Follow-up results of a prevention program for cervical cancer.** *J Reprod Med* **31**, 4-10
12. Gottardi G, Gritti P, Marzi MM and Sideri M (1984) **Colposcopic findings in virgin and sexually active teenagers.** *Obstet Gynecol* **63**, 613-615
13. Kauraniemi T, Rasanen-Virtanen U and Hakama M (1978) **Risk of cervical cancer among an electrocoagulated population.** *Am J Obstet Gynecol* **131**, 533-538
14. Franceschi S, Denny L, Irwin KL, Jeronimo J, Lopalco PL, Monsonogo J *et al.* (2011) **Eurogin 2010 roadmap on cervical cancer prevention.** *Int J Cancer* **128**, 2765-2774
15. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K *et al.* (2007) **Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer.** *N Engl J Med* **357**, 1589-1597

16. Bulkmans N, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke A, Bulk S *et al.* (2007) **Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial.** *Lancet* **370**, 1764-1772
17. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla PP, Del MA *et al.* (2010) **Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial.** *Lancet Oncol* **11**, 249-257
18. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B *et al.* (2009) **HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial.** *Lancet Oncol* **10**, 672-682
19. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M *et al.* (2014) **Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials.** *Lancet* **383**, 524-532
20. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A *et al.* (2008) **Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test.** *J Natl Cancer Inst* **100**, 492-501
21. Giorgi-Rossi P, Franceschi S and Ronco G (2012) **HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia.** *Int J Cancer* **130**, 1387-1394
22. Yang B, Pretorius RG, Belinson JL, Zhang X, Burchette R and Qiao YL (2008) **False negative colposcopy is associated with thinner cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3.** *Gynecol Oncol* **110**, 32-36
23. Qiao YL, Jeronimo J, Zhao FH, Schweizer J, Chen W, Valdez M *et al.* (2014) **Lower cost strategies for triage of human papillomavirus DNA-positive women.** *Int J Cancer* **134**, 2891-2901
24. Steenbergen RD, Snijders PJ, Heideman DA and Meijer CJ (2014) **Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions.** *Nat Rev Cancer* **14**, 395-405
25. Verhoef VM, Bosgraaf RP, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Heideman DA, Hesselink AT *et al.* (2014) **Triage by methylation-marker testing versus cytology in women who test HPV-positive on self-collected cervicovaginal specimens (PROTECT-3): a randomised controlled non-inferiority trial.** *Lancet Oncol* **15**, 315-322
26. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S *et al.* (2006) **Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening.** *Int J Cancer* **119**, 1095-1101
27. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM *et al.* (2009) **HPV screening for cervical cancer in rural India.** *N Engl J Med* **360**, 1385-1394
28. Binagwaho A, Ngabo F, Wagner CM, Mugeni C, Gatera M, Nutt CT *et al.* (2013) **Integration of comprehensive women's health programmes into health systems: cervical cancer prevention, care and control in Rwanda.** *Bull World Health Organ* **91**, 697-703

29. WHO. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. 2013. Geneva, WHO.
30. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa CG *et al.* (2008) **Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India.** *Int J Cancer* **123**, 153-160
31. Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, Cuzick J, Tsu V, Robles S *et al.* (2007) **Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru.** *Int J Cancer* **121**, 796-802
32. Li N, Shi JF, Franceschi S, Zhang WH, Dai M, Liu B *et al.* (2009) **Different cervical cancer screening approaches in a Chinese multicentre study.** *Br J Cancer* **100**, 532-537
33. Keita N, Clifford GM, Koulibaly M, Douno K, Kabba I, Haba M *et al.* (2009) **HPV infection in women with and without cervical cancer in Conakry, Guinea.** *Br J Cancer* **101**, 202-208
34. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, Wang X, Nucci MR, McLaughlin-Drubin ME *et al.* (2012) **A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer.** *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**, 10516-10521
35. Herfs M, Vargas SO, Yamamoto Y, Howitt BE, Nucci MR, Hornick JL *et al.* (2013) **A novel blueprint for 'top down' differentiation defines the cervical squamocolumnar junction during development, reproductive life, and neoplasia.** *J Pathol* **229**, 460-468
36. Banks L, Pim D and Thomas M (2012) **Human tumour viruses and the deregulation of cell polarity in cancer.** *Nat Rev Cancer* **12**, 877-886
37. Herfs M, Somja J, Howitt BE, Suarez-Carmona M, Kustermans G, Hubert P *et al.* (2014) **Unique recurrence patterns of cervical intraepithelial neoplasia following excision of the squamocolumnar junction.** *Int J Cancer* **May 16**. doi: 10.1002/ijc.28978,
38. Chung SH, Franceschi S and Lambert PF (2010) **Estrogen and ERalpha: culprits in cervical cancer?** *Trends Endocrinol Metab* **21**, 504-511
39. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Rollason T, Blomfield P, Young L *et al.* (2005) **Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: a longitudinal study.** *Int J Cancer* **114**, 498-500
40. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer.(2006) **Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies.** *Int J Cancer* **119**, 1108-1124
41. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer.(2007) **Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies.** *Lancet* **370**, 1609-1621
42. Plummer M, Peto J and Franceschi S (2012) **Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer.** *Int J Cancer* **130**, 2638-2644

43. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, Castellsague X, Overvad K, Kruger KS *et al.* (2011) **Endogenous sex steroids and risk of cervical carcinoma: results from the EPIC study.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **20**, 2532-2540
44. Allen E, Gardner W (1941) **Cancer of the Cervix of the Uterus in Hybrid Mice Following Long-Continued Administration of Estrogen.** *Cancer Res* **1**, 359-366
45. Brake T, Lambert PF (2005) **Estrogen contributes to the onset, persistence, and malignant progression of cervical cancer in a human papillomavirus-transgenic mouse model.** *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 2490-2495
46. Chung SH, Franceschi S and Lambert PF (2010) **Estrogen and ERalpha: culprits in cervical cancer?** *Trends Endocrinol Metab* **21**, 504-511
47. Spurgeon ME, Chung SH and Lambert PF (2014) **Recurrence of cervical cancer in mice after selective estrogen receptor modulator therapy.** *Am J Pathol* **184**, 530-540
48. Castle PE.(2011) **Do selective estrogen receptor modulators treat cervical precancer and cancer? Time to pool data from relevant trials.** *Int J Cancer* **128**, 997-998
49. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P *et al.* (2008) **Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis.** *BMJ* **337**, a1284
50. Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, Walker P *et al.* (2012) **Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study.** *BMJ* **345**, e5174
51. Chung MH, McKenzie KP, Richardson BA, John-Stewart GC, Coombs RW, De Vuyst H. *et al.* (2011) **Cervical HIV-1 RNA shedding after cryotherapy among HIV-positive women with cervical intraepithelial neoplasia stage 2 or 3.** *AIDS* **25**, 1915-1919
52. Kuhn L, Wang C, Tsai WY, Wright TC and Denny L (2010) **Efficacy of human papillomavirus-based screen-and-treat for cervical cancer prevention among HIV-infected women.** *AIDS* **24**, 2553-2561
53. Sellors JW, Sankaranarayanan R (2003) **Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia : a beginner's manual.** Lyon: International Agency for Research on Cancer)

Tabla: Relación de prevalencia de la neoplasia cervical por historial de coagulación con electrodiatermia, Finlandia, 1963-1972 Kauraniemi *et al.*, 1978 [13]

Tumor maligno	Coagulación con electrodiatermia	Coagulación con electrodiatermia	Relación de prevalencia ¹	95 %
	Sí N (%)	No N (%)		Intervalo de fiabilidad ¹
Normal	67 222 (99.9)	360 417 (99.4)	1.0 ²	-
Displasia leve	33 (0.05)	451 (0.12)	2.5	1.8-3.6
Displasia severa	25 (0.04)	554 (0.15)	4.1	2.8-6.2
Carcinoma <i>in situ</i>	34 (0.05)	791 (0.22)	4.3	3.1-6.1
Microinvasivo	0 (0.00)	60 (0.02)	∞	2.9-∞
Carcinoma invasivo	7 (0.01)	238 (0.07)	6.3	3.0-13.4
Total	67 321	362 511		

¹Calculado según la tabla IV en Kauraniemi *et al.*, 1978.

²Categoría de referencia