

Tumoración de ovario secundaria a neoplasia apendicular con pseudomixoma peritoneal.

Reporte de un caso clínico

Ovarian tumor secondary to appendiceal neoplasia with peritoneal pseudomyxoma. Report of a clinical case

Josefina Mora¹, Sebastián Ben², Dahiana Sánchez³, Violeta Quintela⁴

Resumen

Los tumores secundarios de ovario representan el 10-25% de todos los tumores de ovario. Los ovarios son el sitio del aparato genital femenino que más frecuentemente presenta metástasis. Los tumores de apéndice cecal son poco frecuentes. El compromiso secundario del ovario puede ocurrir por diseminación peritoneal del pseudomixoma peritoneal.

Caso clínico: presentamos el caso clínico de una paciente de 51 años, portadora de una tumoración abdominopélvica bilateral y ascitis con CEA elevado. Con planteo de tumoración maligna de

ovario se realizó citorreducción completa con resección de tumoración mucinosa bilateral. Del intraoperatorio se destaca pseudomixoma peritoneal y apéndice cecal engrosado que se reseca. La anatomía patológica informó: neoplasia apendicular de bajo grado, con compromiso ovárico secundario bilateral que asocia pseudomixoma peritoneal. A los 10 meses presenta recidiva tumoral por lo que se realiza citorreducción secundaria y quimioterapia térmica.

Palabras claves: Neoplasia de ovario, Neoplasia apendicular, neoplasia mucinosa apendicular, pseudomixoma peritoneal.

1. Residente de Ginecología Clínica Ginecológica A
2. Prof. Adj. en Clínica Ginecológica A, Hospital Pereira Rossell
3. Ginecóloga. Ex residente Clínica Ginecológica A, Hospital Pereira Rossell
4. Ginecóloga. Asistente de la Clínica Ginecológica A, Hospital Pereira Rossell

Josefina Mora <https://orcid.org/0000-0002-8693-6023>
Sebastian Ben <https://orcid.org/0000-0001-7664-4687>
Dahiana Sanchez <https://orcid.org/0000-0002-8006-8667>
Violeta Quintela <https://orcid.org/0000-0002-4260-326X>

Autor corresponsal: Josefina Mora josefinamora93@gmail.com

Recibido: 30/04/2022 **Aceptado:** 30/5/2022

Abstract

Secondary ovarian tumors represent 25% of the total ovarian tumors

The ovary represents the most frequent site of methastasis. Tumors of the appendix are rare. The secondary ovarian compromise could appear after peritoneal dissemination caused by peritoneal pseudomixoma

Clinical case: a 51 year old woman with bilateral abdominopelvic masses and ascitis. The CEA tumoral marker was elevated.

A complete cytoreduction surgery was performed.

Bilateral mucinous masses were found in the surgery as well as pseudomixoma peritonei and enlarged appendix which was removed.

The pathology informed a low grade neoplasm of the appendix with secondary ovarian bilateral compromise in association with a pseudomixoma peritonei

After 10 months free she presented new tumor with secondary cytoreduction and hyperthermic chemotherapy.

Key words: Ovarian Neoplasms, Appendiceal Neoplasms, Appendiceal mucinous neoplasm, peritoneal pseudomyxoma.

INTRODUCCIÓN

Los tumores secundarios de ovario representan el 10-25% de todos los tumores de ovario. Es el órgano del aparato genital que más frecuentemente es sitio de metástasis.¹

La incidencia varía de acuerdo con diferentes estudios, lo que podría explicarse por factores geográficos, edad de las pacientes, métodos de laboratorio utilizados en el diagnóstico y experiencia del anatomopatólogo que examina las muestras.^{2,1}

El pronóstico de los tumores secundarios de ovario es generalmente malo ya que en todos los casos estamos ante una etapa avanzada de la enfermedad primaria. Las tasas de sobrevida reportadas dependen fundamentalmente del origen del tumor primario. Se plantea que la tasa de sobrevida a 5 años es mayor en los tumores de origen colorrectal en contrapartida con el tumor primario de mama o de origen gástrico, repor-

tándose en este último las menores tasas de sobrevida.³

Los tumores metastásicos de ovario se pueden dividir como tumores de Krukenberg y tumores no Krukenberg; cada uno de ellos con características particulares en cuanto a incidencia según zona geográfica, edad de presentación y pronóstico.¹

Los tumores de Krukenberg descritos en 1896 por Friedrich Krukenberg como "*fibrosarcoma ovarii mucocellulare carcinomatodes*" se caracterizan por un componente de células mucosecretoras en anillo de sello (mayor al 10%). Puede constituir hasta un 30-40% de los cánceres metastásicos de ovario, siendo el origen más común el cáncer gástrico (70%).²

Los tumores no Krukenberg son aquellas metástasis ováricas que no cumplen con la definición histopatológica del tumor de Krukenberg.² Pueden tener su origen a nivel del tracto gastrointestinal, mama y origen ginecológico, más comúnmente: estómago, colon-recto, vía biliar, mama y endometrio; otros sitios primarios menos frecuentes son intestino delgado, apéndice cecal, páncreas, cuerpo uterino, cérvix, vejiga y pelvis renal.¹

El pseudomixoma peritoneal es una condición clínica poco común que se caracteriza por la presencia de ascitis mucinosa. Se estima una incidencia de 1-4/1.000.000. El sitio de origen más frecuente es el cáncer de apéndice cecal.

El diagnóstico de estos tumores es un verdadero reto para el equipo de salud, requiriéndose en ocasiones estudios de inmunohistoquímica para poder identificar el sitio del tumor primario. Desafortunadamente, a pesar de una evaluación diagnóstica exhaustiva, el tumor primario permanece desconocido en aproximadamente un 15% de los casos.⁴ No existen pautas específicas para el

manejo de estas pacientes, y sus características evolutivas y pronósticas están determinadas por el comportamiento biológico del tumor primario y no tanto por la presencia de enfermedad metastásica en el ovario.¹

Nuestro objetivo es reportar el caso clínico de una paciente con un tumor metastásico de ovario con origen primario a nivel de apéndice cecal en el Hospital Pereira Rossell, y realizar una revisión bibliográfica no sistematizada al respecto.

CASO CLÍNICO

Paciente de 51 años. Sana, sin antecedentes familiares a destacar. Antecedente obstétrico de 3 gestaciones previas, 3 partos vaginales. Consulta en puerta de emergencia por cuadro de distensión abdominal de 2 meses de evolución, acompañada de repercusión general y plenitud precoz. Al examen físico buen estado general. Del examen abdominal se destaca abdomen distendido, indoloro a la palpación, con elementos clínicos de ascitis sin elementos clínicos de mala tolerancia. Del examen genital se destaca en fondo de saco vaginal derecho y fondo de saco de Douglas ocupado por polo inferior de tumoración de aprox 15 cm de diámetro que presenta surco de separación con el útero. La misma ocupa todo hemiabdomen inferior y llega hasta cicatriz umbilical, ovoidea, e irregular, poco móvil con sectores que impresionan quísticos, no dolorosa. Al tacto rectal presenta la tumoración descrita por delante del recto

La ecografía ginecológica muestra, a nivel parauterino derecho y en fondo de saco de Douglas, imagen heterogénea de 189 mm de diámetro mayor, de bordes irregulares, contenido trabeculado, múltiples tabiques finos y más de 10 papilas. No vascularización

Doppler color. Colección de líquido de ascitis en goteras.

Se realiza tomografía computarizada de abdomen y pelvis que informa moderada - severa cantidad de líquido libre de distribución difusa. Tumoración ovoidea abdomino-pélvica lateralizada a derecha de 16 cm de diámetro mayor, con múltiples septos, de probable origen anexial. Para aproximación a la naturaleza de la tumoración se solicitaron marcadores tumorales séricos: Ca 125: 31.6 (N), CA 19-9: 25,2 (N), HE 4: 39,6 (N) CEA: 20 (Elevado).

Score de IOTA 93 % malignidad, 75.1% borderline, 6.8% benignidad.

Con planteo de tumoración de ovario, de probable estirpe epitelial por frecuencia y por sus características, de probable origen mucinoso, se solicitó estudio digestivo mediante fibrogastroscoopia y fibrocolonoscopia para descartar tumor metastásico de origen gastrointestinal, ambos estudios completos y normales. Caso clínico discutido en ateneo de coordinación quirúrgica, se decide realizar laparotomía exploradora con anexectomía bilateral y estudio extemporáneo. Del intraoperatorio se destaca la presencia

Figura 1.

Intraoperatorio. Tumoración de ovario polilobulada y multitabuada

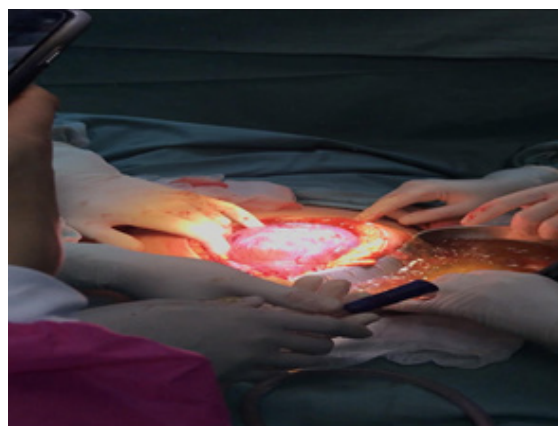
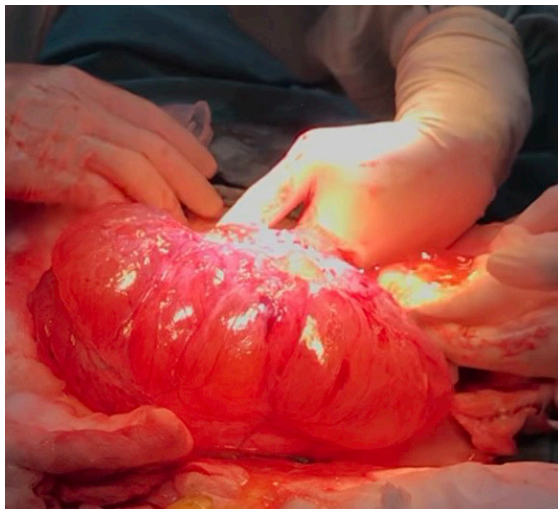


Figura 2.

Intraoperatorio. Ascitis mucinosa



de gran tumoración anexial derecha polilobulada y multitabicada (Figura 1). Se visualiza abundante mucina libre en cavidad (Figura 2). Se realiza anexectomía bilateral – AP extemporánea informa: tumoración quística de estirpe mucinosa borderline. Se realizó citorreducción completa, con histerectomía más omentectomía y resección de enfermedad macroscópica, impresiona implantes peritoneales a nivel de fondo de saco de Douglas y pared anterolateral del abdomen que se resecan de forma completa. Se realizó estudio citológico de cúpula diafragmática mediante cepillado. Apéndice cecal engrosado, por lo que se realizó apendicectomía.

La anatomía patológica definitiva informa: neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado con compromiso de ambos ovarios, asociando pseudomixoma peritoneal.

Buena evolución postoperatoria. Discutida en ateneo interdisciplinario se decide no realizar adyuvancia. A los 10 meses del tratamiento primario se diagnostica recaída peritoneal, índice carcinomatosis peritoneal 30. Valorada por equipo de cirugía general y oncología se plantea nuevo tratamiento quirúr-

gico. Se realiza citorreducción (peritonectomía y resección de implantes peritoneales) con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica con buena evolución.

Actualmente, en seguimiento con equipo de Oncología, con buena evolución.

DISCUSIÓN

Los tumores metastásicos de ovario representan un 10-25% de los tumores malignos que asientan en el órgano.² Representan un desafío diagnóstico y terapéutico, requiriendo un abordaje interdisciplinario para ofrecer el mejor tratamiento oncológico.⁵

En cuanto a la forma de presentación de los tumores secundarios de ovario, si bien pueden presentarse a cualquier edad, se observa frecuentemente en pacientes jóvenes. Su evolución clínica se caracteriza por el crecimiento rápido, a menudo acompañado de ascitis.^{1,6} En nuestro caso presentó una rápida evolución con distensión abdominal y repercusión general. La bilateralidad es una característica que ocurre en el 60 al 80% de los tumores secundarios de ovario², como ocurrió en nuestro caso. Es importante destacar que ante la presencia de un tumor maligno mucinoso bilateral la probabilidad de presentar un tumor metastásico es del 70%.¹

El ovario es un sitio de metástasis frecuente de tumores ginecológicos y no ginecológicos.¹ En pacientes jóvenes una de las hipótesis planteadas es la gran vascularización del ovario y la lesión de la superficie ovárica dada por la ovulación en mujeres en edad reproductiva, favoreciendo las metástasis a más temprana edad.^{1,2}

Los tumores de ovarios metastásicos son de histología adenocarcinoma mucinoso infiltrante o borderline. Ante la sospecha prequirúrgica de un adenocarcinoma mucinoso

de ovario debemos pensar en que pueda corresponder a un tumor secundario. Es así como se solicitó en nuestro caso clínico la valoración del tubo digestivo con fibrogastrosco-pía y fibrocolonoscopia que fueron normales. Los tumores epiteliales mucinosos malignos primarios de ovario, presentan una incidencia de 3 % del total de las neoplasias ováricas.⁷ A diferencia de los tumores secundarios, los tumores mucinosos primitivos del ovario suelen ser unilaterales, de gran tamaño, multiquísticos, con cápsula intacta y sin compromiso peritoneal.^{5,2}

En el caso clínico presentado, en el intraoperatorio encontramos un apéndice cecal engrosado por lo que se realizó la apendicectomía. Clásicamente, la apendicectomía era recomendada en la cirugía radical del cáncer de ovario mucinoso. Actualmente, esta conducta es discutida dado que es un evento muy raro que exista una patología apendicular cuando el apéndice cecal es macroscópicamente sano. Se recomienda en esos casos una valoración intraoperatoria minuciosa del apéndice cecal⁸; ante el hallazgo de un apéndice cecal macroscópicamente anormal⁸ o ante la presencia de pseudomixoma peritoneal, como en el caso de nuestra paciente, proceder a la apendicectomía.^{4,9}

Del análisis de los marcadores tumorales humorales en nuestra paciente se destaca antígeno carcinoembrionario (CEA) elevado. Este marcador se eleva en los tumores gastrointestinales, particularmente los colorectales.¹⁰ El CA19-9 se eleva en tumores primitivos de ovario de tipo mucinoso y en tumores de origen gastrointestinal como el de apéndice cecal. Los mismos pueden ser útiles tanto para el diagnóstico y planteo clínico, así como para el seguimiento. Las pacientes con marcadores tumorales aumentados

tienen mayor riesgo de recurrencia, así como también son un factor pronóstico y de predicción de una cirugía de citorreducción incompleta. Son útiles también para guiar el intervalo y la frecuencia del seguimiento.^{10,11}

El CA-125 suele elevarse tanto en tumores primitivos de ovario (en un 80 %) así como en tumores metastásicos (en un 70%) no siendo el mismo un marcador útil para orientarnos a la naturaleza del tumor.²

Como se nombró previamente, las metástasis ováricas pueden subdividirse según sus características histológicas en tumores Krukenberg y no Krukenberg.¹ Los tumores primarios que generan metástasis ováricas con mayor frecuencia, que no cumplen con la definición de tumores de Krukenberg, suelen originarse del tracto gastrointestinal (colorrectal y vía biliar), mama y endometrio. Otros sitios que más raramente generan metástasis ováricas son el apéndice, el sistema pancreatobiliar, intestino delgado, el cuerpo uterino, cérvix, vejiga y melanomas.^{1,7} En nuestro caso corresponde a un tumor no Krukenberg de origen apendicular.

Los tumores primarios del apéndice cecal son raros. Se clasifican en: epiteliales, no epiteliales y lesiones mixtas.¹² En nuestro caso presentó un tumor epitelial mucinoso. Estos son los más frecuentes y representan aproximadamente un 0.5% de todos los tumores gastrointestinales.⁷

Su diagnóstico es dificultoso dado que no presentan signos ni síntomas específicos, y su diagnóstico es por lo general tras hallazgos anatomopatológicos luego de apendicectomías secundarias a infección, hallazgos imagenológicos accidentales en estudios de imagen o compromiso metastásico, como en nuestro caso.⁷

En el caso clínico que reportamos el tumor apendicular presentó metástasis ová-

rica y pseudomixoma peritoneal. El pseudomixoma peritoneal es una condición clínica rara que se presenta 1-4 casos por millón/año.¹⁰ Se define por la presencia de ascitis mucinosa a nivel de la cavidad peritoneal. Las mujeres tienen mayor riesgo de presentarla que los varones.¹³ En nuestro caso se encontró una clara ascitis mucinosa con líquido gelatinoso.

Esta situación clínica fue descrita por Karl Rokitsky como mucocele del apéndice con degeneración mucinosa. En 1884, Werth introduce el término de pseudomixoma peritoneal.¹⁴

Clásicamente, se describe vinculada a la diseminación peritoneal de un tumor de ovario. Estudios posteriores con inmunohistoquímica y estudios genéticos sugieren que en la gran mayoría de los casos el pseudomixoma peritoneal se asocia a la diseminación de un tumor epitelial mucinoso apendicular. Se estima que el 10% de los tumores mucinosos de apéndice pueden presentar pseudomixoma peritoneal.¹⁰

La patogenia planteada para el pseudomixoma corresponde a la perforación del apéndice por células tumorales, con compromiso transcelómico e implantes en la cavidad peritoneal con secreción de la sustancia gelatinosa característica. La distribución de los implantes se corresponde con los fluidos de la cavidad peritoneal.¹⁰

Otros orígenes del pseudomixoma peritoneal son: colon, ovario, páncreas o el uraco.⁷ Estas últimas suelen tener un peor pronóstico que el pseudomixoma de origen apendicular.^{15,16}

Luego que ocurre la rotura mucinosa de la pared apendicular, la formación del pseudomixoma suele cursar de manera asintomática o paucisintomática. Se estima que el tiempo de evolución desde el tumor apendi-

cular al pseudomixoma peritoneal es entre 2-10 años.¹⁴ El síntoma más frecuente suele ser distensión abdominal, como sucedió en nuestra paciente. Otros síntomas menos frecuentes incluyen pérdida de peso o alteraciones a nivel del tracto gastrointestinal como dolor abdominal o plenitud precoz.^{2,7}

El tratamiento de estos tumores se basa en el estadio y la histología. Los tumores de bajo grado se tratan quirúrgicamente con resección del sitio primario en la enfermedad en estadio temprano o reducción peritoneal.¹⁷ Cuando se presenta con pseudomixoma peritoneal se plantea una estrategia combinada de una extirpación tumoral macroscópica completa (definida como cirugía citorreductora completa), combinado con quimioterapia intraperitoneal hipertrémica como sucedió en nuestra paciente.¹⁰

Los pacientes que logran una citorreducción completa tienen una supervivencia del 85% a los 5 años. Esto reafirma que la citorreducción completa es uno de los factores pronósticos más importantes. Una estrategia de seguimiento definitiva es importante para detectar las recurrencias precozmente en base a estudios de imagen y marcadores tumorales.¹⁰

CONCLUSIÓN

Los esfuerzos por lograr el diagnóstico es-
Presentamos un caso clínico con un tumor metastásico de ovario secundario a un cáncer de apéndice cecal de bajo grado con pseudomixoma peritoneal. Las metástasis ováricas representan un gran porcentaje de las tumoraciones malignas del ovario y se presentan en su mayoría de forma bilateral. Sus características clínicas, evolutivas y pronósticas están determinadas por el comportamiento biológico del tumor prima-

rio. La presencia de pseudomixoma peritoneal es una condición clínica rara, frecuentemente asociada al cáncer de apéndice cecal secundaria a la ruptura de este siendo de mal pronóstico.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

La editora, Dra. Natalia Pérez, aprobó la publicación de este artículo.

Bibliografía

1. Vázquez García, H., López Arias, A., Salazar Campos, J., Montiel, D., Villavicencio Valencia, V. and Cantú de León, D., 2016. Tumores metastásicos de ovario. Un reto diagnóstico y terapéutico. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15(1), pp.47-51.
2. Kubeček, O., Laco, J., Špaček, J., Petera, J., Kopecký, J., Kubečková, A. and Filip, S., 2017. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review. *Clinical & Experimental Metastasis*, 34(5), pp.295-307.
3. Ayhan, A., Guvenal, T., Salman, M. C., Ozyuncu, O., Sakinci, M., & Basaran, M. (2005). The role of cytoreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries. *Gynecologic oncology*, 98(2), 235-241.
4. Bruls J, Simons M, Overbeek LI, Bulten J, Massuger LF, Nagtegaal ID. Un estudio poblacional nacional proporciona información sobre el origen de las neoplasias malignas metastásicas en el ovario. *Arco de Virchow*. 2015; 467 (1): 79-86. DOI: 10.1007/s00428-015-1771-2.
5. Yemelyanova, A. V., Vang, R., Judson, K., Wu, L. S., & Ronnett, B. M. (2008). Distinction of primary and metastatic mucinous tumors involving the ovary: analysis of size and laterality data by primary site with reevaluation of an algorithm for tumor classification. *The American journal of surgical pathology*, 32(1), 128-138.
6. McGill, F., Ritter, D. B., Rickard, C., Kaleya, R. N., Wadler, S., & Greston, W. M. (1998). Management of Krukenberg tumors: an 11-year experience and review of the literature. *Primary care update for Ob/Gyns*, 5(4), 157-158.
7. Zhang, W., Tan, C., Xu, M., & Wu, X. (2019). Appendiceal mucinous neoplasm mimics ovarian tumors: Challenges for preoperative and intraoperative diagnosis and clinical implication. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 45(11), 2120-2125.
8. Kleppe, M., Bruls, J., Van Gorp, T., Massuger, L., Slangen, B. F., Van de Vijver, K. K., Kruse, A. J., & Kruitwagen, R. F. (2014). Mucinous borderline tumours of the ovary and the appendix: a retrospective study and overview of the literature. *Gynecologic oncology*, 133(2), 155-158.
9. Cheng, A., Li, M., Kanis, M. J., Xu, Y., Zhang, Q., Cui, B., Jiang, J., Zhang, Y., Yang, X., & Kong, B. (2017). Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecologic oncology*, 144(1), 215-222.
10. Mittal, R., Chandramohan, A., & Moran, B. (2017). Pseudomyxoma peritonei: natural history and treatment. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 33(5), 511-519.
11. Buell-Gutbrod, R., & Gwin, K. (2013). Pathologic diagnosis, origin, and natural history of pseudomyxoma peritonei. *American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting*, 221-225
12. Spanos C, M. Kaiser A. Appendiceal Neoplasms. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. 2016.
13. Costa R. G. (2009). Mucocoele de apêndice [Mucocoele of the appendix]. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, 36(2), 180-182.
14. Smeenk, R. M., van Velthuisen, M. L., Verwaal, V. J., & Zoetmulder, F. A. (2008). Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population-based study. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 34(2), 196-201.
15. Rouzbahman, M., & Chetty, R. (2014). Mucinous tumours of appendix and ovary: an overview and evaluation of current practice. *Journal of clinical pathology*, 67(3), 193-197.
16. Shariff, U. S., Chandrakumar, K., Dayal, S., Mohamed, F., Cecil, T. D., & Moran, B. J. (2020). Mode of Presentation in 1070 Patients with Perforated Epithelial Appendiceal Tumors, Predominantly with Pseudomyxoma Peritonei. *Diseases of the colon and rectum*, 63(9), 1257-1264.
17. Shaib, W. L., Assi, R., Shamseddine, A., Alese, O. B., Staley, C., 3rd, Memis, B., Adsay, V., Bekaii-Saab, T., & El-Rayes, B. F. (2017). Appendiceal Mucinous Neoplasms: Diagnosis and Management. *The oncologist*, 22(9), 1107-1116.

ROCHE OFRECE UNA SOLUCIÓN INTEGRAL PARA DETECTAR, CLASIFICAR Y DIAGNOSTICAR ENFERMEDADES DEL CUELLO DEL ÚTERO

La cartera de producto Roche para cáncer cervicouterino, simplifica la detección, la clasificación y el diagnóstico de las pacientes, lo que le permite diagnosticar la enfermedad antes, proporcionar respuestas más claras con mayor rapidez y aumentar la certeza de los resultados.

SCREENING

La detección del ADN del VPH identifica a las mujeres con riesgo de padecer cáncer de cuello de útero con mayor sensibilidad que la citología de Papanicolaou sola, y la detección con la prueba cobas HPV® no solo detecta una enfermedad de grado más alto que la prueba de PAP sola, sino que también ayuda a mantener la eficacia de la detección. Los resultados 3 en 1 simultáneos para HPV 16, HPV 18 y los otros 12 tipos de alto riesgo, permiten la estratificación del riesgo de HPV como una mejora frente a la mayor especificidad de la citología del PAP¹.

La estrategia de screening co-testing utilizando test de HPV + PAP sigue siendo utilizada en muchos países, lo cual aumenta la baja sensibilidad del PAP aislado^{2,3}.

TRIAGE

Genotipificación

Los genotipos 16 y 18 del VPH representan casi el 70 % de todos los casos de cáncer de cuello de útero⁴. Centrarse en estos genotipos brinda al especialista, detalles útiles para ayudar en las decisiones de tratamiento. El genotipo 16 del VPH confiere mayor riesgo de tener lesiones precancerosas y cáncer de cuello de útero que otros genotipos, mientras que el genotipo 18 del VPH se encontró en el 31,6% de los casos asociados con adenocarcinoma de cuello uterino.⁵ Las células glandulares atípicas, precursoras del adenocarcinoma de cuello uterino, son más difícil de detectar con la citología de Papanicolaou.⁶

Biomarcador

Las pruebas de próxima generación se basan en la tecnología de biomarcadores de doble tinción buscando la expresión simultánea de p16 y Ki-67 en una sola célula, lo cual es indicador definitivo y objetivo de que una infección por VPH muestra signos de transformación oncogénica. Se puede usar para clasificar los resultados positivos de la prueba primaria de HPV y ayuda a resolver discrepancias en las pruebas de co-testing (HPV positivo/PAP normal), citología ASC-US (células escamosas atípicas de significado incierto) o LSIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado).

IMPACT (IMproving Primary Screening And Colposcopy Triage) fue un estudio clínico observacional prospectivo de detección de cáncer de cuello de útero que enroló a aproximadamente

35 000 mujeres, de 25 a 65 años de edad, que asistieron a 32 sitios clínicos en 16 estados de EE. UU. Basado en los resultados del estudio IMPACT, la FDA aprobó la prueba de citología CINtec PLUS para el triage de resultados positivos de la prueba cobas HPV en programas de detección primaria o pruebas conjuntas bajo la guía S3.⁷

DIAGNÓSTICO

Tinción de inmunohistoquímica (IHC) H&E + p16⁸

La interpretación conjunta de una tinción inmunohistoquímica de p16, junto con la H&E, aumenta la concordancia diagnóstica entre los patólogos. La prueba de histología CINtec® es el único biomarcador p16 aprobado por la FDA para uso clínico/IVD en la evaluación de muestras de biopsia cervical. Cuando los patólogos utilizan CINtec® Histology, se puede identificar un 23,8 % más de lesiones cervicales de alto grado en comparación con H&E (hematoxilina y eosina) aislada⁹.

Colposcopia

La colposcopia se realiza cuando los resultados de las pruebas de detección o triage del cáncer de cuello uterino muestran cambios anormales en las células del cuello uterino, o si una mujer tiene un resultado positivo para uno de los tipos de mayor riesgo: el genotipo 16 o 18 del VPH. Las pautas profesionales de ASCCP, ASCP y ACS sugiere que las mujeres con citología normal que son VPH 16 o VPH 18 positivas sean consideradas para una colposcopia inmediata.

REFERENCIAS

1. Wright TC, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189-97.
2. Kitchener HC, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, et al. "The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess.* 2014;18(23):1-196
3. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE, et al. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. *Jnci J National Cancer Inst.* 2017;110(5):501-8
4. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128(4):927-35.
5. Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Modern Pathol.* 2014;27(12):1559-67.
6. Zardo LMG, Thuler LCS, Zeferino LC, Horta NMSR, Fonseca RCSP. Performance of the cytologic examination for the diagnosis of endocervical adenocarcinoma in situ. *Acta Cytol.* 2009;53:558-64.
7. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-033OL.html>
8. Clinton LK, Miyazaki K, Ayabe A, Davis J, Tauchi-Nishi P, Shimizu D. The LAST Guidelines in Clinical Practice Implementing Recommendations for p16 Use. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(6):844-9.
9. Stoler et al. Routine Use of Adjuvant p16 Immunohistochemistry Improves Diagnostic Agreement of Cervical Biopsy Interpretation: Results From the CERTAIN Study. *Am J Surg Pathol.* 2018 Aug;42(8):1001-1009.