



Recomendaciones de uso de marcadores inmunohistoquímicos p16/Ki67 para el cribado y diagnóstico de lesiones de cérvix uterino

(Recommendations for using p16/Ki67 immunohistochemistry markers for the screening and diagnosis of uterine cervix lesions)

Iván Enrique Naranjo Logroño^{(1)*}, <http://orcid.org/0000-0002-4292-6499>, inaranjo@esPOCH.edu.ec
Jessica Magali Herrera Abarca⁽¹⁾ <http://orcid.org/0000-0001-9066-3278>, magali.herrera@esPOCH.edu.ec
Anthony Alfonso Naranjo Coronel⁽²⁾ <http://orcid.org/0000-0002-2526-1886>, aacnaranjo@udlanet.ec
Alison Tamara Ruiz Chico⁽³⁾, <http://orcid.org/0000-0002-7216-2151>, alison.ruiz@esPOCH.edu.ec
Cristian Alberto Zumárraga Pozo⁽³⁾ <http://orcid.org/0000-0002-1755-593X>, cristian.zumarraga@esPOCH.edu.ec

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

(2) Colpomed - Centro Hospital del Día, Riobamba, Ecuador

(3) Hospital IESS Riobamba, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Dr. Iván Naranjo Logroño, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Panamericana Sur Km ½ ECU60155, Riobamba, Ecuador, correo electrónico: inaranjo@esPOCH.edu.ec

Recibido el 06.06.2020. Aceptado el 30.05.2021

RESUMEN

Introducción: Las lesiones del cérvix uterino representan un problema de salud pública a nivel mundial y en la región de las Américas. Es imprescindible su reconocimiento precoz antes de la progresión y malignización. **Objetivo:** Determinar el uso de biomarcadores p16/Ki67 y la sobreexpresión de ellos como apoyo al diagnóstico histológico y su utilidad para reducir la variabilidad diagnóstica de lesiones cervicales pre-invasivas e invasivas del cérvix uterino. **Método:** Revisión no sistemática en la literatura que recopila y sintetiza evidencia científica de actualidad en idioma inglés y español; obtenida en bases de datos como PubMed, Elsevier, Academic Google, Scopus, UpToDate, Scielo, Science direct utilizado como descriptores de búsqueda: cáncer cervical, biomarcadores, p16/Ki67, virus papiloma humano. **Resultados:** Se seleccionan 68 artículos en la base documental del archivo y en cuya data bibliográfica se incluyen 36 artículos entre estudios originales de revisión sistemática y repositorios institucionales de los últimos 5 años. **Discusión:** Las infecciones por VPH oncogénicos se asocian a la expresión de algunas moléculas celulares (p16/Ki67) que pueden utilizarse como biomarcadores de lesión y/o de progresión que aumentan la concordancia diagnóstica en estas lesiones y con una sensibilidad y especificidad próximas al 90 y 80%. **Conclusión:** La citología cervical tiene una sensibilidad limitada y no proporciona una especificidad mayor respecto a la aplicación y uso de biomarcadores como p16/Ki67. El uso de esta técnica dual ha mostrado ser más prometedor para reconocer lesiones cervicales pre-malignas.

Palabras clave: Biomarcadores, p16, Ki67, virus papiloma humano, cáncer cervical

ABSTRACT

Introduction: Lesions of the uterine cervix represent a Public Health problem worldwide and in the region of the Americas. Early recognition is essential before progression and malignancy. **Objective:** To determine the use of the P16 / Ki67 biomarkers and the overexpression of them to support the histological diagnosis and its usefulness to reduce the diagnostic variability of pre-invasive and invasive cervical lesions of the uterine cervix. **Method:** Non-systematic review of the literature that collects and synthesizes current scientific evidence in English and Spanish; obtained in databases such as PubMed, Elsevier, Academic Google, Scopus, UpToDate, Scielo, Science direct used as search descriptors: cervical cancer, biomarkers, p16 / Ki67, human papillomavirus. **Results:** 68 articles were selected in the documentary base of the archive and in whose bibliographic data 36 articles are included between original studies of systematic review and institutional repositories of the last 5 years. All those that do not meet the criteria of interest to the objective of the review are excluded. **Discussion:** Oncogenic HPV infections are associated with the expression of some cellular molecules (p16 / Ki67) that can be used as biomarkers of injury and / or progression that increase diagnostic concordance in these injuries and with a sensitivity and specificity close to 90 and 80%. **Conclusion:** Cervical cytology has limited sensitivity and does not provide greater specificity regarding the application and use of biomarkers such as P16/Ki67. The use of this dual technique has shown more promise for recognizing premalignant cervical lesions.

Keywords: Biomarkers, p16, Ki67, Human papillomavirus, cervical cancer

1. Introducción

El cáncer de cérvix uterino constituye una de las principales causas de mortalidad por causa oncológica en mujeres; a nivel mundial ocupa el cuarto lugar entre las neoplasias malignas de mayor frecuencia.(1) Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2018, “un estimado de 570 000 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer cervicouterino y casi el 90% de las 311 000 mujeres que fallecieron por esta enfermedad, fueron de países de ingresos bajos y medios”.(2) A nivel nacional el cáncer de cérvix es el segundo cáncer más frecuente en mujeres, el cual tiene una relación estrecha con la infección por virus de papiloma humano (VPH). Este último se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo de esta neoplasia, tanto que incluso se habla de más de un 99% de detección de material genético DNA de VPH en casos de cáncer de cuello uterino.(3,4)

En la actualidad se conoce que las infecciones derivadas de VPH oncogénicos se asocian a la expresión de algunas moléculas intracelulares relacionadas con la replicación, transcripción, la reparación del ADN, la apoptosis, proliferación, invasión y la metástasis. Este conocimiento del ciclo vital del virus y de los cambios que inducen sus oncoproteínas integradas a la célula hospedera, originan múltiples transformaciones que alteran la genómica de la célula afectando a su ciclo celular y modificando la morfología y arquitectura de los epitelios del cérvix uterino como se observan en las lesiones precursoras del cáncer cervical. Este conocimiento aplicado a la biología molecular del VPH y su relación con la transformación y oncogénesis inducida, ha permitido identificar una variedad de marcadores celulares (p16-Ki67) que brindan utilidad clínica y diagnóstica y que han sido propuestos como biomarcadores de lesión y progresión oncogénica.(4)

Como test de cribado entendemos a una prueba previamente validada que se corresponde a una iniciativa de salud pública, aplicada a personas asintomáticas con el objetivo de clasificarlas como probable o improbable de sufrir una enfermedad y la finalidad de aplicarla es reducir la mortalidad derivada. En países en vías de desarrollo el tipo de prueba de cribado para el cáncer cervical es la citología convencional de

Papanicolaou, aun cuando sabemos se le atribuyen ciertas limitaciones e incapacidad de la misma de distinguir formas iniciales de neoplasias intraepiteliales cervicales y que por su nomenclatura utilizada; pudiesen llevarnos a interpretar cambios citológicos con errores diagnósticos en el cribado, mayor número de resultados falsos positivos y falsos negativos que interfieren en la actuación oportuna del personal de salud. (4)

Las pruebas de tamizaje y biomarcadores p16/Ki67 para el cribado del cáncer cervical constituyen hoy en día estrategias indispensables como medidas de salud pública para salvaguardar la salud de las mujeres. Ambos permiten el diagnóstico precoz de portadoras de lesiones intraepiteliales de alto grado y precursoras de cáncer cervical invasor, que a nivel mundial y particularmente en las Américas y el Caribe permitiría reducir las tasas de mortalidad por cáncer cervical. Por ese motivo es preciso conocer el uso y recomendaciones de estas técnicas de tamizaje para el diagnóstico y tratamiento precoz del cáncer de cérvix.(2,3)

2. Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura. La información se extrajo de datos como PubMed, Elsevier, Academic Google, Scopus, UpToDate, SciELO y Science direct. Se usó como descriptores de búsqueda: cáncer cervical, biomarcadores, p16, Ki67, virus papiloma humano. Los descriptores se gestionaron usando la Biblioteca Virtual de Infomed y la recopilación incluyó artículos originales y secundarios tipo revisiones sistemáticas en revistas científicas, repositorios académicos institucionales y de organizaciones internacionales como The National Cancer Institute/ OPS/OMS. Se incluyeron publicaciones de los últimos cinco años y de acceso abierto, tanto en idioma inglés y español.

3. Resultados

Los resultados de la búsqueda fueron organizados tomando en cuenta los puntos de interés considerados por los autores con el objetivo de determinar el uso de biomarcadores como herramientas útiles para la discriminación de la neoplasia intracervical y su relación con la progresión y gravedad de las lesiones pre invasoras

e invasoras del cérvix uterino. De este modo, inicialmente se identificaron 68 artículos, de los cuales 32 trabajos finalmente se incluyeron en base al criterio de los investigadores en cuanto a la relevancia de los hallazgos y la actualidad del tema.

4. Discusión

Se ha identificado la asociación frecuente de infección por VPH como causante de las lesiones de cérvix, por lo que es sumamente importante la detección oportuna de esta infección como estrategia de cribado.(5,6) Las lesiones del cérvix uterino tienen la característica potencial de progresar hacia la malignidad, en un 1% para las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) y en un 34% para las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LIEAG). (6,7)

Una técnica muy usada como método de cribado para la detección de lesiones pre malignas y cáncer de cérvix es la citología convencional de Papanicolaou, que ha sido frecuentemente implementada en programas masivos y de bajo costo con el objetivo de detectar tempranamente alteraciones morfológicas y atipias celulares asociadas a las lesiones intraepiteliales del cérvix uterino. La población objetivo de este tipo de tamizaje está constituida por mujeres asintomáticas sexualmente activas entre los 25 – 65 años con un intervalo entre exploraciones de 3 a 5 años.

Sin embargo este método presente limitaciones, entre las cuales se nota, retrasos en el diagnóstico y tratamiento dada su baja especificidad con respecto a otras técnicas de cribado como lo son las pruebas de tipificación de virus VPH y el uso de biomarcadores para el diagnóstico histológico. Estas últimas aportan mayor sensibilidad y especificidad para detectar lesiones anormales del cérvix con alto potencial de progresión y de transformación, pero por su costo resultan ser menos asequibles.(5,6,8–10)

Existen más de 200 genotipos de virus de papiloma humano, de los cuales se reconocen aproximadamente 40 tipos que afectan al tracto genital inferior. Estas infecciones son muy comunes, tanto que casi todas las personas sexualmente activas se contagian en algún momento

de la vida con algún tipo de VPH. Sin embargo, no todos presentan síntomas, por lo que a estos individuos se los identifica como portadores asintomáticos debido a que pueden transmitir la enfermedad aun sin saber que la tienen.(11)

Es importante conocer que no todos los tipos de VPH son causantes de cáncer cervical, pero sí pueden ser responsables de un amplio espectro de lesiones comúnmente identificadas como lesiones verrugosas o condilomatosas que pueden localizarse en boca, ano, vulva, vagina y en el cérvix uterino. Los virus papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), considerados así por su potencial oncogénico incluyen: 16,18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82.(5) Los virus papiloma humano de bajo riesgo, con una menor frecuencia de asociación al cáncer de cuello uterino son: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81.(4)

3.1. Clasificación de las lesiones del cérvix uterino

Las lesiones cervicales se han clasificado de diferentes maneras según sus características y cuya nomenclatura reconocida, incluye en su reconocimiento algunas características identificadas así:

- Según la gravedad de la displasia pueden ser leve, moderada y severa.(5)
- Según Richard, quien introduce el término de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) las clasifica según el grado y riesgo de progresión en NIC 1, NIC 2 y NIC 3.(5)
- Según Bethesda, que se basa en la historia natural de la infección por VPH, clasifica a la lesión escamosa en lesión intraepitelial (LIE) de bajo grado (LIEBG) y de alto grado (LIEAG).(5)

3.2. Regulación del ciclo celular

Los puntos de control del ciclo celular son mecanismos que aseguran la fidelidad de la división celular. Cuando se detecta daños, los puntos de regulación utilizan mecanismos para detener el ciclo hasta la respectiva reparación, o en el caso que esto no se pueda, estos mecanismos destinaran a la célula a su apoptosis.(12) Los principales puntos de verificación

son a) punto de restricción (Punto R): ubicado al final de la fase G1; b) punto de verificación G2: ubicado al final de la fase G2; c) punto de verificación transición metafase – anafase: se da luego de la alineación de los cromosomas al huso mitótico.

El sistema de control del ciclo celular depende de ciertos grupos de genes y de las proteínas y enzimas que éstos codifican. Se describen tres grupos de genes que regulan el ciclo celular: a) genes que codifican proteínas para el ciclo; b) genes que codifican proteínas que regulan positivamente el ciclo (proto oncogenes). Las proteínas que codifican estos genes activan la proliferación celular. Estos genes codifican las proteínas del sistema de ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas (Cdk). Las ciclinas son proteínas reguladoras de vida corta; mientras que las Cdk son enzimas que activan o inactivan otras proteínas fosforilándolas.(12)

Los genes supresores de tumores o anti-oncogenes, por otro lado regulan el ciclo evitando que continúe la mitosis si se ha producido una alteración del proceso normal. Un importante regulador del ciclo celular lo constituye una proteína denominada p53, la misma que ejerce un control negativo frenando la división a nivel de G1, antes del punto R. la p53 hace que se expresen otros genes de proteínas reguladoras como la p16. Otra importante proteína reguladora de la proliferación celular es la Rb, derivada del gen Rb, que también es supresor de tumores.(12)

3.3. Uso de biomarcadores P16/Ki67

En los últimos años se ha identificado que las infecciones oncogénicas producidas por los VPH se asocian con la expresión de algunas moléculas celulares que están en relación con la replicación, transcripción, reparación del ADN, apoptosis, proliferación, invasión y metástasis; por lo que se ha propuesto que algunas de estas moléculas puedan ser usadas como biomarcadores tempranos de lesión e incluso para determinar la progresión de las mismas.(4)

Entre un 60 al 80% de las LIEBG/NIC 1 regresan espontáneamente y tan sólo entre un 5 – 10% progresan a LIEAG/NIC 2-3. A medida que aumenta la edad la capacidad de regresión es menor, por lo que el riesgo de transformación a

carcinoma invasor de las LIEAG/NIC2-3 es alto. De acuerdo a análisis virológicos el aclaramiento o disminución de la infección por VPH precede a la regresión de los cambios citológicos.(5)

El p16 y ki67, son marcadores inmunohistoquímicos utilizados para evaluar la progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o NIC 2. Y su principio se basa en que estos marcadores permiten la diferenciación entre una lesión con infección por VPH autolimitada con la transformación celular por células oncogénicas del VPH a una lesión que puede ser precursora de malignidad. (10,13,14)

Las oncoproteínas E6/E7 de los VPH-AR juegan un papel importante en la carcinogénesis cervical, pues el aumento de la expresión de dichas oncoproteínas se relacionan de manera directa con el crecimiento de las neoplasias intraepiteliales o lesiones displásicas, esto debido a la interacción de las mismas con proteínas reguladoras del ciclo celular.(7)

La oncoproteína E7 inactiva al retinoblastoma (pRb), cuya función es inhibir la transcripción del gen inhibidor de quinasa dependiente de ciclina p16 (INK4a).(15) El p16 es una proteína que pertenece a los inhibidores de la familia de la quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4) de la familia INK4a, su función es inhibir la formación del complejo ciclina D/CDK4 y 6, que son complejos que regulan el punto de control de la fase G1 del ciclo celular, es una proteína que estimula la proliferación. El p16 funciona también como un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina (CDKI) a través de la inhibición de la fosforilación inducida por CDK de pRb.(4,15).

Por lo que el aumento de los oncogenes virales en las células cervicales displásicas se reflejaría por el aumento de la expresión de p16, al verse inactivada la función del pRb, lo que permite a la célula entrar en fase S, que es una de las fases del ciclo celular en la que se produce la síntesis de ADN que lleva procesos de replicación del material genéticos que en este caso se encuentra ya alterado por el proceso viral.(10) El Ki67 es un antígeno que identifica la proliferación nuclear y es expresado en todas las fases del ciclo celular, considerado de valor pronóstico pues permite calcular el índice de la fracción de crecimiento celular(4,16). El aumento de los niveles

de Ki67 se da por la desregulación del ciclo celular causada por los oncogenes E6 y E7.(6) Los biomarcadores p16 y Ki67 se expresan en presencia del VPH, condición necesaria para la progresión de las lesiones precursoras de cáncer de cérvix uterino, estos podrían llevar a la identificación oportuna de estas lesiones.(16–18)

De acuerdo con estudios realizados por Areán-Cuns et.al en 2018 y Moreno et.al en 2017 en los que se comparó la eficacia de la citología versus la utilidad de los marcadores p16/ki67 en relación al diagnóstico de lesiones precursoras y cáncer cervical, se demostró que tanto la citología como los marcadores p16/ki67 tienen una sensibilidad similar, pero con respecto a la especificidad los marcadores poseen una marcada diferencia respecto a la citología.(19,20) En relación al primer estudio en las mujeres con NIC 2 + VPH, la citología mostró únicamente un 40,2 % de lesiones precursoras y cáncer cervical verdaderos, mientras que con p16/ki67 alrededor del 98 % calificó para derivación por colposcopia. (19,20) Por lo tanto la utilidad de los marcadores p16/ki67 es notoria, pues detecta más del doble de casos de lesiones precursoras y cáncer cervical (CC) verdaderos respecto a la citología. (19,21,22) Por lo tanto el uso de estos marcadores contribuye a reducir las derivaciones a colposcopías innecesarias.(23,24)

En un estudio realizado por Trutnovsky et. al, que tomó como población de estudio a un grupo de embarazadas, se evidenció que los casos positivos para los marcadores p16/ki67 mostraron en el estudio histopatológico posparto neoplasia intraepitelial (NIC); mientras que los pacientes negativos para p6/Ki67 mostraron una histología posparto negativa.(25)

La prueba con marcadores P16/Ki-67 demuestra una sensibilidad incluso del 100%, en el estudio realizado por Zhang et. al en 2019 para la detección de NIC 2. La especificidad de estos marcadores fue de 68.33% siendo significativamente más alta en comparación con la citología de base líquida (38.33%) y la prueba de papiloma virus humano de alto riesgo (HR-HPV) (21.67%). (24,26,27) Para el caso de células escamosas atípicas de significación indeterminada (ASC-US) y LIEBG la especificidad fue significativamente mayor con respecto a la prueba HR-HPV (66.67% frente a 3.70%, $p < 0.05$). No se encontraron di-

ferencias significativas en cuanto a la sensibilidad de p16/ki67, de citología de base líquida y de HR-HPV. (26) De acuerdo con una investigación realizada por Luttmer et. al la citología sobre tinción p16/Ki 67 mostró mayor especificidad que la genotipificación VPH 16/18. (28)

Los marcadores inmunohistoquímicos han cobrado gran relevancia con respecto a su utilidad para la derivación de las lesiones que ameriten colposcopías y de las que no. A más de la tinción dual p16/Ki67 se ha demostrado que la tinción dual Sec62/Ki67 resulta positiva para neoplasia intraepitelial cervical grado 2 y 3 (NIC 2, NIC 3) y cáncer cervical mostrando una especificidad de 84.09% y una sensibilidad de 94.37%. (16,29) Se ha evaluado también la utilidad de los marcadores inmunohistoquímicos de manera individual y se ha evidenciado mayor expresión de biomarcadores p16 y Ki67 en lesiones más graves, tales como LIEAG y cáncer cervical.(30,31)

Los beneficios de la tinción doble de p16/Ki67 consisten en el aumento de la eficacia de los métodos de detección y proporcionan un mejor criterio de derivación a procedimientos adicionales con riesgo alto de cáncer. Según Celewicz et. al en su estudio realizado en 2018, que consistió en evaluar la eficacia de los marcadores p16/Ki67 para la prevención de cáncer cervical, evidenció que los marcadores p16/Ki67 fueron positivos para los siguientes casos de lesiones:- resultados citológicos de ASC-US (3.59%), LIEBG (2.22%), ASC-H (21.92%), LIEAG (33.18%), carcinoma de células escamosas (CCE) (72.22%), negativo de malignidad para lesiones intraepiteliales (NMLI) (3.44%); y para resultados histopatológico de NIC 1 (2.13%), NIC 2 (19.93%), NIC 3 (23.22%), CCE (69.72%).(32,33)

Según el estudio realizado por Jurado Navarrete en 2016 los marcadores p16/Ki67 resultan positivos con mayor frecuencia en los casos de LIEAG, sobre todo si se ve afectado el borde endocervical.(34) La co-expresión de p16/Ki67 es de 85% en los diversos grados de NIC, presentándose con mayor frecuencia en NIC 2.(15) La citología de doble tinción p16/Ki67 en conjunto con pruebas de detección VPH (16/18) mejora la detección de cáncer cervical (14,35) debido a que aumenta la sensibilidad y especificidad de la citología utilizando los biomarcadores p16 y

Ki67 para la detección de las lesiones precursoras de cáncer cervical, en comparación al uso de la citológica convencional sola y se considera que estas técnicas junto con la histopatología en la actualidad son el nuevo estándar de oro para la identificación de lesiones premalignas secundarias a la infección y transformación generada por los VPH.(36)

5.Conclusiones

La identificación de las lesiones del cérvix uterino tiene una importancia crucial por el riesgo de progresión hacia la malignidad. Se necesitan técnicas adecuadas que permitan distinguirlas de forma oportuna, por lo que el método tradicional de Papanicolaou, aunque es de acceso universal no proporciona una especificidad respecto a la aplicación de biomarcadores como p16 / Ki67. La limitación e incapacidad de la citología para de forma clara y consistente distinguir las neoplasias intracervicales y sus ambigüedades diagnósticas, como de los que derivan a consecuencia de errores de interpretación inter e intraobservadores; pueden ser más proclives a generar falsos positivos y tratamientos innecesarios que dada las características de presentación de estas infecciones por VPH, muchas de ellas comúnmente en el tiempo remitirán más probablemente.

Las evidencias actuales y sus recomendaciones en el cribado primario con el test de VPH y el uso de biomarcadores de lesión y/o de progresión p16/Ki67 en el estudio de la patología cervical y particularmente en aquellas lesiones intermedias NIC2 en las que suele haber mayor discordancia diagnóstica; van aportando mejores resultados en la detección de lesiones intraepiteliales de alto grado con mayor sensibilidad y valor predictivo negativo comparado con la citología convencional sola.

En el ámbito clínico, las evidencias sobre la utilidad clínica del reconocimiento de la sobreexpresión de p16 en el diagnóstico de las lesiones pre invasoras e invasoras del cérvix uterino, puede convertirse en una herramienta muy útil no solamente para el diagnóstico de las lesiones del cuello uterino, sino por el valor agregado que su información provee para el posterior manejo clí-

nico y tipo de tratamiento a requerirse para la lesión identificada, siendo entonces altamente específica en las lesiones de alto grado y negativa en las lesiones solamente reactivas o inflamatorias.

La identificación de Ki67 usualmente utilizada como apoyo al diagnóstico histológico establece una relación directa ante la presencia de lesión o en ausencia de ella, también su grado y niveles de extensión en los estratos del epitelio cervical. El uso de estas técnicas para cribado poblacional permite establecer el diagnóstico de las lesiones precursoras y por tanto es un recurso diagnóstico valioso de las fases tempranas de evolución de las lesiones intraepiteliales premalignas y del cáncer cervical.

Se ha planteado en forma concluyente varias estrategias que incluyen pruebas de cribado para el diagnóstico precoz y tratamiento de lesiones precancerosas, así como también se ha promovido la introducción de la vacunación contra el VPH a niñas entre 9 y 14 años de edad como acciones de salud que han demostrado tener; una relación costo-efectivas y potencialmente destacadas en la prevención de esta patología tan frecuente pero que han sido tomadas como una normativa obligatoria en tan solo algunos países en los que centran sus objetivos de prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad.

Concluimos destacando que el impacto que producen estas acciones de salud como estrategias de cribado de las lesiones premalignas del cérvix uterino; aportan con mayor oportunidad a su diagnóstico y consecuentemente a la disminución de la morbilidad y mortalidad asociada al cáncer cervical.

Agradecimientos

Agradecemos a la Revista Científica CSSN de la Facultad de Salud pública de la ESPOCH y a su comité editorial por la oportunidad de brindarnos su apoyo para la publicación del presente trabajo de investigación, que pretende aportar y beneficiar con su información de actualidad al desarrollo de la academia y la educación continua de la comunidad médica.

Conflicto de interés

Los autores de este artículo declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Limitación de responsabilidad

Todos los enfoques mencionados en la presente revisión bibliográfica son de completa responsabilidad de los autores.

Fuentes de apoyo

Propias del grupo de autores de este artículo.

Referencias bibliográficas

- Small W, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer* [Internet]. el 1 de julio de 2017 [citado el 17 de junio de 2019];123(13):2404–12. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.30667>
- OPS/OMS | Virus del Papiloma humano y Cáncer Cervicouterino [Internet]. [citado el 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
- SOLCA. Diagnóstico Oportuno Cáncer de Cérvix [Internet]. [citado el 17 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.solca.med.ec/informacion-al-paciente/prevencion-de-cancer/diagnostico-oportuno-cancer-de-cervix/>
- Delgado R, Hernández J, Sánchez Á, Ordi J. Valor de p16 en el cribado y diagnóstico de las lesiones del cérvix uterino [Internet]. ROCHE; 2013. [citado el 17 de junio del 2019]; Disponible en: https://www.seap.es/documents/10157/287128/p16_cribado.pdf
- Rodríguez Trujillo A. Utilidad de la determinación VPH, genotipado y tinción dual p16/Ki67 en la prevención secundaria del cáncer de cuello de útero. el 3 de octubre de 2018 [citado el 17 de junio de 2019]; Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/126323>
- García González A, Alberto. Evaluación clínica del test de doble tinción p16 y ki67 en citología cervical con respecto a colposcopia e histología, según el tipo de lesión cervical. el 28 de noviembre de 2016 [citado el 17 de junio de 2019]; Disponible en: <http://biblioteca.galileo.edu/tesario/handle/123456789/449>
- Catalan Castorena O, Catalán Castorena O 470774. Expresión de lumican, a-sma y ciclina D1 y su asociación con E6 del VPH de alto riesgo en lesiones premalignas y carcinoma cervical. 2019 [citado el 17 de junio de 2019]; Disponible en: <http://ri.uagro.mx/handle/uagro/149>
- Pérez-Surio A, Fernández-Alonso E. Revisión de la evidencia científico-técnica disponible con respecto a citología líquida. [Internet] JNNPR. 2017. [citado el 17 de junio del 2019]. 2(6):245–59. Disponible en: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.1378> ;
- Torroba Carón MA. Patología cervical : valor predictivo de la técnica inmunocitoquímica p16/ki67 para detectar lesión CIN2+ subyacente. *Proy Investig* [Internet]. el 26 de junio de 2015 [citado el 17 de junio de 2019]; Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/45533>
- Rosado Flores MJ, Rosado Flores MJ. Utilidad del P16 y Ki67 en el manejo del NIC2. Centro Médico Oncomujer 2013 - 2015. Univ San Martín Porres – USMP [Internet]. 2016 [citado el 17 de junio de 2019]; Disponible en: <http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/handle/usmp/2609>
- Planned Parenthood. Virus del papiloma humano (VPH) [Internet]. [citado el 5 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.plannedparenthood.org/es/temas-de-salud/enfermedades-de-transmision-sexual-ets/vph>

12. Russell A. La Regulación Del Ciclo Celular La Apoptosis y el Cáncer. *Recur Esc PUCMM* [Internet]. 2012;6:40–4. Disponible en: <http://www.pucmmsti.edu.do/websise/estudiante/materias/201220131/ST-BIO-112-T-002/04.REGULACION DEL CICLO CELULAR, APOPTOSIS Y CANCER.pdf>
13. Zhu Y, Ren C, Yang L, Zhang X, Liu L, Wang Z. Performance of p16/Ki67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS. *BMC Cancer* [Internet]. el 27 de diciembre de 2019 [citado el 17 de junio de 2019];19(1):271. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5492-9>
14. Para mujeres con infección por VPH, una prueba puede guiar los exámenes de detección de seguimiento - National Cancer Institute [Internet]. 2018 [citado el 20 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2018/doble-tincion-prueba-cuello-uterino-con-vph>
15. Nazario A., Jaime L, Obando-Corzo MF, Fabian-Manzano JE. CORRELACIÓN ENTRE EL GRADO DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL Y LA EXPRESIÓN DUAL DE p16 Y ki67, EN BIOPSIA DE CUELLO UTERINO EN EL HOSPITAL SANTA ROSA DE LIMA-PERU AÑO 2016 [Internet]. Vol. 6, *Revista Médica Panacea*. Nittoshoinhonsha; 2013 [citado el 17 de junio de 2019]. 90–93 p. Disponible en: <http://www.revpanacea.unica.edu.pe/index.php/RMP/article/view/208>
16. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Tovar-Rodríguez JM. Detección primaria del cáncer cervicouterino. *Cir Cir* [Internet]. el 1 de septiembre de 2015 [citado el 20 de junio de 2019];83(5):448–53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741115001218>
17. Einstein M. Human papillomavirus testing of the cervix: Management of abnormal results - UpToDate [Internet]. UpTo Date. 2017 [citado el 17 de junio de 2019]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-testing-of-the-cervix-management-of-abnormal-results?search=marcadores de inmunohistoquimica p16%20ki67&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9](https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-testing-of-the-cervix-management-of-abnormal-results?search=marcadores%20de%20inmunohistoquimica%20p16%20ki67&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9)
18. Hillemanns P, Friese K, Dannecker C, Klug S, Seifert U, Iftner T, et al. Prevention of Cervical Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. el 18 de febrero de 2019 [citado el 17 de junio de 2019];79(02):160–76. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0828-7722>
19. Areán-Cuns C, Mercado-Gutiérrez M, Paniello-Alastruey I, Mallor-Giménez F, Córdoba-Iturriagagoitia A, Lozano-Escario M, et al. Dual staining for p16/Ki67 is a more specific test than cytology for triage of HPV-positive women. *Virchows Arch* [Internet]. el 9 de noviembre de 2018 [citado el 17 de junio de 2019];473(5):599–606. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00428-018-2432-z>
20. Eugenia Moreno-Ramírez C, Aarón Curiel-Beltrán J, Román Cruz-Toraya O, Arisbeth-Villanueva M, Armando Morales-Flores E, Adolfo Castro-Herrera G, et al. Expresión de p16 y correlación citocolpohistológica en lesiones de cérvix en pacientes de Puerto Vallarta, Jalisco [Internet]. 2017 [citado el 17 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2017/rmq174b.pdf>
21. Fernandez M, Mora E, Perffeti A, Verdecchia D, Tellez R, Sosa E. Estudio de la expresión del p16 y Ki 67 en el diagnóstico de lesiones intraepiteliales de cabeza y cuello. *Rev Venez Oncol*. 2017;29(2):83–90.
22. Nuovo G, Schwartz Z, Magro C. A comparison of the detection of biomarkers in infections due to low risk versus high-risk human papillomavirus types. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. agosto de 2019 [citado el 17 de junio de 2019];41:57–61. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1092913419301649>

23. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, et al. Screening for Cervical Cancer Precursors With p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology: Results of the PALMS Study. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. el 15 de octubre de 2013 [citado el 17 de junio de 2019];105(20):1550–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096620>
24. Qian Q-P, Zhang X, Ding B, Jiang S-W, Li Z-M, Ren M-L, et al. Performance of P16/Ki67 dual staining in triaging hr-HPV-positive population during cervical Cancer screening in the younger women. *Clin Chim Acta* [Internet]. agosto de 2018 [citado el 17 de junio de 2019];483:281–5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898118302328>
25. Trutnovsky G, Kolovetsiou-Kreiner V, Reich O. p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology Testing May Predict Postpartum Outcome in Patients with Abnormal Papanicolaou Cytology during Pregnancy. *Acta Cytol* [Internet]. 2014 [citado el 17 de junio de 2019];58(3):293–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24642606>
26. Zhang R, Ge X, You K, Guo Y, Guo H, Wang Y, et al. p16/Ki67 dual staining improves the detection specificity of high-grade cervical lesions. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. noviembre de 2018 [citado el 17 de junio de 2019];44(11):2077–84. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jog.13760>
27. Uijterwaal MH, Witte BI, Van Kemenade FJ, Rijkaart D, Ridder R, Berkhof J, et al. Triaging borderline/mild dyskaryotic Pap cytology with p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: cross-sectional and longitudinal outcome study. *Br J Cancer* [Internet]. el 11 de marzo de 2014 [citado el 17 de junio de 2019];110(6):1579–86. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/bjc201434>
28. Luttmmer R, Dijkstra MG, Snijders PJF, Berkhof J, van Kemenade FJ, Rozendaal L, et al. p16/Ki-67 dual-stained cytology for detecting cervical (pre)cancer in a HPV-positive gynecologic outpatient population. *Mod Pathol* [Internet]. el 6 de agosto de 2016 [citado el 17 de junio de 2019];29(8):870–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27150161>
29. Takacs FZ, Radosa JC, Bohle RM, Bochen F, Juhasz-Böss I, Solomayer E-F, et al. Sec62/Ki67 dual staining in cervical cytology specimens: a new marker for high-grade dysplasia. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. febrero de 2019 [citado el 17 de junio de 2019];299(2):481–8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-018-4981-4>
30. Silva DC, Gonçalves AK, Cobucci RN, Mendonça RC, Lima PH, Cavalcanti G. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions – A systematic review. *Pathol - Res Pract* [Internet]. el 1 de julio de 2017 [citado el 17 de junio de 2019];213(7):723–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033816308202>
31. Nuovo G, Nicol A, de Andrade CV, Magro C. New biomarkers of human papillomavirus infection in epidermodysplasia verruciformis. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. junio de 2019 [citado el 17 de junio de 2019];40:81–7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1092913419301261>
32. Celewicz A, Celewicz M, Wężowska M, Chudecka-Głaz A, Menkiszak J, Urasińska E. Clinical efficacy of p16/Ki-67 dual-stained cervical cytology in secondary prevention of cervical cancer. *Polish J Pathol* [Internet]. 2018 [citado el 17 de junio de 2019];69(1):42–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29895125>

33. Nicol AF, de Andrade CV, Gomes SC, Brusadelli MG, Lodin HM, Wells SI, et al. The distribution of novel biomarkers in carcinoma-in-situ, microinvasive, and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. febrero de 2019 [citado el 17 de junio de 2019];38:115–22. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1092913418303848>
34. Jurado Navarrete IM. Utilidad del doble marcador inmunohistoquímico p16/Ki-67 en el tratamiento quirúrgico de lesiones preneoplásicas de cuello uterino. 2016 [citado el 17 de junio de 2019];1. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/dctes?codigo=151119>
35. Petry KU, Barth C, Wasem J, Neumann A. A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual papanicolaou cytology in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. mayo de 2017 [citado el 17 de junio de 2019];212:132–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28363186>
36. Desai F, Singh LS, Majachunglu G, Kamei H. Diagnostic Accuracy of Conventional Cell Blocks Along with p16INK4 and Ki67 Biomarkers as Triage Tests in Resource-poor Organized Cervical Cancer Screening Programs. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. el 1 de marzo de 2019 [citado el 17 de junio de 2019];20(3):917–23. Disponible en: http://journal.waocp.org/article_84283.html