

DOI: <https://doi.org/10.56712/latam.v4i2.797>

Efectividad de los biomarcadores p16/ ki 67 en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado en el cuello uterino

Effectiveness of p16/ki 67 biomarkers in low- and high-grade squamous intraepithelial lesions in the cervix

Edith Jackeline Armijos Duchi

edith.armijos@est.ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0008-3634-6966>
Universidad Católica de Cuenca
Cuenca – Ecuador

Johela Estefanía Villavicencio Ledesma

johela.villavicencio@est.ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0003-6212-1000>
Universidad Católica de Cuenca
Cuenca – Ecuador

Zoila Katherine Salazar Torres

z.salazart@est.ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-7663-8049>
Universidad Católica de Cuenca
Cuenca – Ecuador

Artículo recibido: 22 de junio de 2023. Aceptado para publicación: día mes 2023.
Conflictos de Interés: Ninguno que declarar.

Resumen

La infección persistente por virus del papiloma humano (VPH) que lleva al desarrollo de cáncer cuello uterino, mediante la búsqueda de herramientas de alta sensibilidad y especificidad como los biomarcadores p16/ki-67 para la detección temprana de neoplasia intraepitelial cervical. Objetivo: Determinar la efectividad de los biomarcadores P16/Ki-67 en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado en el cuello uterino. Se trata de un estudio observacional tipo revisión sistemática. La información se recolectó de artículos publicados desde enero 2018 hasta abril del 2023, en bases de datos científicas (Scopus, PudMed, ScienceDirect y Taylor and Francis). Se consideraron finalmente para el análisis 15 artículos, para ello, se utilizaron las palabras clave: biomarcadores tumorales, gen p16, antígeno ki67, lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino, virus del papiloma humano. Además, se utilizaron operadores booleanos AND, OR y NOT. Se usó el método PRISMA. Las lesiones intraepiteliales son alteraciones de las células del epitelio del útero, si no son tratadas pueden evolucionar a un cáncer, se ha llegado a implementar diferentes métodos para su detección uno de ellos es la efectividad de biomarcadores como el p16/ki67, con una sensibilidad de 96,43 % y una especificidad del 60 % en la detección de las lesiones intraepiteliales. Se ha determinado que los biomarcadores p16 y ki-67 poseen una mejor sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado, por lo que se sugiere emplear estos biomarcadores como un complemento a la prueba de Papanicolaou.

Palabras clave: biomarcadores tumorales, gen p16, antígeno ki67, lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino, virus del papiloma humano

Abstract

Persistent human papillomavirus (HPV) infection that leads to the development of cervical cancer, through the search for highly sensitive and specific tools such as p16/ki-67 biomarkers for early detection of cervical intraepithelial neoplasia. To determine the effectiveness of the P16/Ki-67 biomarkers in low- and high-grade squamous intraepithelial lesions in the cervix. It is a systematic review type study. The information was collected from articles published from January 2018 to April 2023, in scientific databases (Scopus, PubMed, Science Direct, and Taylor and Francis). Finally, 15 were considered for analysis, for which the keywords were used: tumor biomarkers, p16 gene, ki67 antigen, squamous intraepithelial lesions of the cervix, human papilloma virus. In addition, AND, OR, and NOT Boolean operators were used. The PRISMA method was used. Intraepithelial lesions are alterations of the cells of the epithelium of the cervix, if they are not treated they can evolve into cancer, for which different methods have been implemented for their detection, one of them is the efficacy of biomarkers such as p16 /ki67, with a sensitivity of 96.43% and a specificity of 60% in the detection of low and high grade intraepithelial lesions. It has been determined that the p16 and ki-67 biomarkers have better sensitivity and specificity for the detection of low- and high-grade squamous intraepithelial lesions, so it is suggested to use these biomarkers as a complement to the Papanicolaou test.

Keywords: tumor biomarkers, p16 gene, ki67 antigen, squamous intraepithelial lesions of the cervix, human papillomavirus

Todo el contenido de LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades, publicados en este sitio está disponibles bajo Licencia Creative Commons . 

Como citar: Armijos Duchi, E. J., Villavicencio Ledesma, J. E., & Salazar Torres, Z. K. (2023). Efectividad de los biomarcadores p16/ ki 67 en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado en el cuello uterino. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades* 4(2), 2813–2831. <https://doi.org/10.56712/latam.v4i2.797>

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de papiloma humano (VPH) posee una alta prevalencia a nivel mundial en personas sexualmente activas. Es así que, la probabilidad de adquirir esta infección a lo largo de la vida es del 85 – 90%. Si bien, la mayoría de pacientes cursan con una infección asintomática o autolimitada, existen serotipos de VPH de alto riesgo (16 y 18) que predisponen al desarrollo de un carcinoma cervicouterino invasivo (1,2).

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino (CCU) constituye la cuarta causa de muerte en mujeres, siendo la mayoría de ellas, menores de 55 años. Entre los factores de riesgo para su desarrollo se encuentran: infección por VPH, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales e inmunosupresión. Los países en vías de desarrollo poseen las tasas más altas de incidencia y mortalidad por CCU dado que, el acceso a medidas de cribado y prevención es limitado; la prevalencia en Ecuador es de 37,9 % (3–5).

Se recomienda las pruebas de cribado para la detección del VPH cada tres años, a partir de los 21 años de edad, mediante la prueba de Papanicolaou o citología cervical, la cual, permite la detección de lesiones precancerosas con una sensibilidad del 70-80% y una especificidad del 60-95%. Sin embargo, poseen un porcentaje considerable de falsos negativos y, su capacidad para determinar la progresión de la infección a un CCU es limitada (6,7). Con la finalidad de detectar oportunamente lesiones epiteliales precancerosas, han surgido diversos estudios que valoran la utilidad de las pruebas inmunohistoquímicas, las cuales, se basan en la detección de biomarcadores implicados en la transformación neoplásica de células epiteliales escamosas del cuello uterino (7).

La p16 proteína que se codifica por el “gen supresor CDKN2A” se encuentra en el “cromosoma 9p21”, funciona como “inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas” logró desacelerar el ciclo celular, se da una inactivación en el funcionamiento del “complejo cdk4” y el “complejo cdk6” las son ciclinas D (8). El Ki67 marcador de proliferación celular se utiliza en muestras para biopsias de tejidos del cérvix uterino y en estudios citológicos como la “inmunohistoquímica e inmunocitoquímica” (8). Actualmente, estas pruebas se emplean en Canadá, Europa y Australia y, han demostrado mejorar la sensibilidad y especificidad de la prueba de Papanicolaou (8–11).

La valoración de P16 / Ki-67 contribuye a la diferenciación de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL), lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) y, neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Varios estudios mencionan que, la presencia simultánea de estos biomarcadores en una misma célula posee una mayor sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones precancerosas y cancerosas de cuello uterino (12–14).

Por lo mencionado, el objetivo de la presente revisión sistemática es determinar la efectividad de los biomarcadores P16/Ki-67 en las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado en el cuello uterino.

METODOLOGÍA

Esta revisión observacional de tipo sistemática, se realizó mediante los parámetros establecidos por las directrices del Preferred Reporting in Systematic Reviews and Meta-Analyses PRISMA metodológica de esa manera se identificaron las bases de datos, además los estudios fueron seleccionados con base a la inclusión y exclusión de los criterios que permitieron la evaluación de la calidad y confiabilidad de los análisis que fortuitamente permite responder a la pregunta de investigación planteada. Se manejó la estrategia PICO para edificar la pregunta de investigación, debido a que mejorar la especificidad y claridad conceptual de los problemas clínicos a analizar, así como en realizar las búsquedas con mayor eficacia y exactitud para responder a la pregunta establecida

Pregunta de Investigación

De acuerdo al tipo de revisión establecida para la investigación, se estableció la estrategia PICO que se muestra en la Tabla 1, dando como resultado la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la efectividad de los biomarcadores p16/ki67 en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado en el cuello uterino?

Tabla 1

Pregunta de investigación

Componentes	Descripción
P Problema	Lesiones intraepiteliales del cérvix
I Intervención	Biomarcadores p16/ki67
C Comparación	Biomarcadores p16/ki67
O Resultados	Efectividad

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Artículos originales, revisiones sistemáticas, meta-análisis, serie de casos, guías de práctica clínica, artículos de revisión, artículos dentro del rango de tiempo de enero del 2018 hasta abril del 2023, acerca de la efectividad de los biomarcadores p16/ki67 en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado en el cuello uterino, publicados en idioma inglés, español y portugués.

Criterios de exclusión

Artículos duplicados, artículos incompletos, artículos de pago, resúmenes de congresos, cartas al editor.

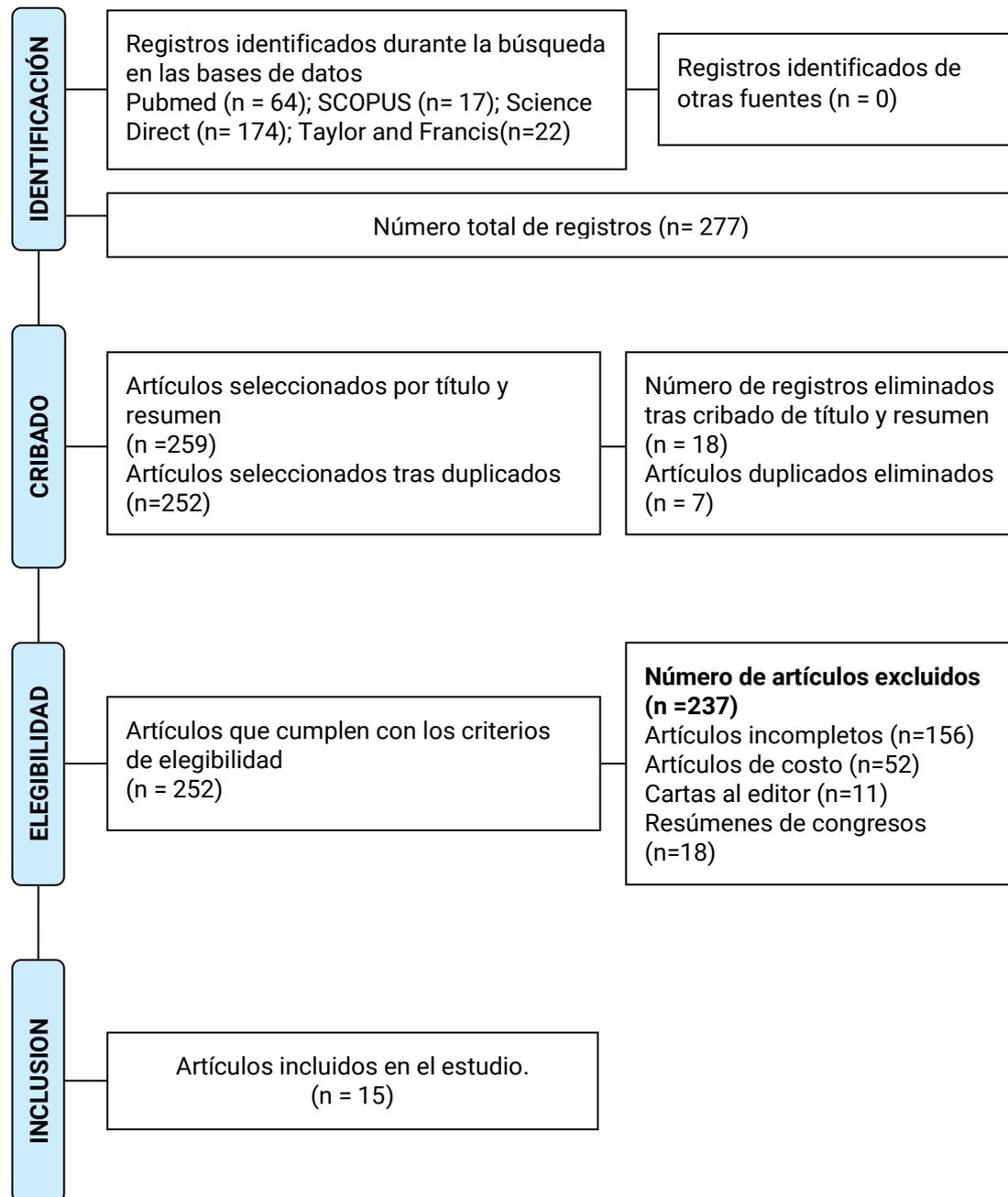
Fuente de información: Base de datos de buscadores científicos Scopus, PubMed, ScienceDirect y Taylor and Francis mediante estrategia de búsqueda con descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS/MeSH): "biomarcadores tumorales", "gen p16", "antígeno ki67", "lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino", "virus del papiloma humano"; "tumor biomarkers", "p16 gene", "ki67 borderline", "squamous intraepithelial lesions of the cervix", "human papillomavirus"; "biomarcadores tumorais", "gen p16", "antígeno ki67", "lesões escamosas intraepiteliais do colo do útero", "papilomavírus humano"; además de los diferentes booleanos AND, OR y NOT.

RESULTADOS

Los criterios de elegibilidad se determinaron siguiendo el orden establecido en la metodología mediante el desarrollo de cada una de las fases del diagrama de flujo PRISMA.

Gráfico 1

Selección de estudios. Método PRISMA



Fase de Inclusión

La selección se realizó luego de la lectura de los títulos y los resúmenes de los artículos, y fueron analizados en su totalidad con una lectura completa, aplicando criterios que permitieron una selección que, así, permitió obtener aquellos que responden claramente a la pregunta planteada. La selección correspondió a una muestra final de 15 artículos.

Tabla 2

Estudios seleccionados

BUSCADOR	REVISTA	TÍTULO	AÑO DE PUBLICACIÓN	CUARTIL DE LA REVISTA EN EL AÑO DE PUBLICACIÓN DEL ARTÍCULO	DISEÑO	OBJETIVO	CONCLUSIÓN
PUBMED	Journal of Cancer Research and Therapeutic	Asociación de P16, Ki-67 y CD44 expresión en escamosas de alto grado neoplasia intraepitelial y de células escamosas carcinoma de cuello uterino	2023	Q3	Artículo Original	El objetivo es la evaluación de p16/ki67 y CD44 como inmunohistoquímica en lesiones intraepiteliales escamosas normales de alto grado y el carcinoma de células escamosas del cuello uterino.	Como resultado de la expresión de los biomarcadores p16/ki67 y CD44 estas han aumentado conforme las lesiones progresan de ser normales La expresión de p16, Ki-67 y CD44 aumenta a medida que la lesión progresa de normal a lesión intraepitelial de alto grado a carcinoma del cuello del útero HSIL a carcinoma de cuello uterino.
	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	Tinción dual P16/Ki-67 en pruebas positivas de ADN del virus del papiloma humano para el diagnóstico predictivo de lesiones cervicales anormales en mujeres del noreste de Tailandia	2022	Q3	Artículo de Investigación	El objetivo es la detección del cáncer de cervix, basado en citología mediante la tinción de p16/ki67 evaluando las estrategias de clasificación para el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales cervicales en Tailandia.	Como resultado de la citología de doble tinción de los biomarcadores p16/ki67 en pacientes femeninas positivas de VPH, son un método eficaz para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales cervicales anormales, considerándose así útil para el manejo de dichas pacientes para evitar el uso innecesario de la colposcopia.

	Turkish Journal of Pathology	Evaluación del rendimiento de CinTec® PLUS en muestras cérvico-vaginales de base líquida SurePath™	2021	Q3	Artículo Original	El objetivo es acerca de la importancia de la coexpresión p16INK4a/ki67 en la detección del cáncer de cérvix	Como resultado la inmunotinción entre los biomarcadores p16/ki67 es un método de ayuda para la detección temprana de lesiones intraepiteliales de cuello uterino en comparación con la citología normal, por lo tanto, sirven como método de diagnóstico y clasificación en caso indeterminados.
	IRANIAN JOURNAL OF PATHOLOGY	Utilidad de P16/INK4a y Ki-67 en Lesiones Preneoplásicas y Neoplásicas de Cuello Uterino	2018	Q3	Artículo Original	El objetivo es mediante la investigación histológica y morfológica de las lesiones del cuello uterino intraepiteliales e invasoras estimando la importancia como método diagnóstico de P16INK4a/ki67 correlacionando la inmunodepresión con el tipo y grado histológico.	Se determinó la identificación de biomarcadores en las neoplasias cervicales para poder distinguir entre las de bajo y alto grado para así poder evitar un procedimiento excesivo o ineficaz. la relación entre estos marcadores biológicos entre la preneoplásica y neoplasia de cérvix mostró una elevada expresión de la p16 y ki67
	Acta Cytologica Gynecologic Cytopathology	Expresión dual de p16 y Ki-67 en muestras citológicas de cuello uterino de base líquida en comparación con hallazgos de citología de Papanicolaou, biopsias y pruebas de VPH en la	2018	Q2	Artículo Original	El objetivo fue comprobar la sensibilidad y especificidad en la inmunocitoquímica dual de p16/ki67 para la detección de lesiones intraepiteliales, esto en comparación con la biopsia y la prueba de VPH.	Como resultado el estudio de la inmunohistoquímica de los dos biomarcadores presentó una elevada especificidad y una probabilidad condicional de padecer la enfermedad si la prueba diagnóstica es positiva (VPP)

		detección del cáncer de cuello uterino: un estudio de precisión diagnóstica					
	The Journal of Obstetrics and Gynecology of India	Papel de los biomarcadores de cáncer de cuello uterino p16 y Ki67 en frotis citológico de cuello uterino anormal	2020	Q3	Artículo Original	El objetivo de investigación es el cribado combinado de citología cervical y el uso de biomarcadores p16 /Ki-67, que beneficiaría a determinar la clasificación de una prueba de Papanicolaou anormal.	Como resultado de la inmunotinción con p16/Ki67 puede ser un método beneficioso para la clasificación del grupo ASC-US y LSIL considerando los altos valores de sensibilidad y especificidad.
	BMC cancer	El papel del ARNm de HPV E6/E7 combinado con inmunocitoquímica P16/ki67 en el diagnóstico de células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS)	2019	Q1	Artículo de Investigación	El objetivo es la investigación acerca del valor diagnóstico del E6/E7 del VPH en correlación con la inmunohistoquímica del p16/ki67 en lesiones escamosas atípicas	Como resultado fue la tinción inmunocitoquímica de HPV E6/E7 y P16/ki67 donde se determinó el gran beneficio para el diagnóstico de las lesiones además mejoró la sensibilidad y la especificidad.
	Clinica Chimica Acta	Rendimiento de la tinción dual P16/Ki67 en el triaje de la población positiva para el VPH de alto riesgo durante la detección del	2018	Q1	Artículo Original	El objetivo de este estudio es la evaluación del desempeño de los biomarcadores P16/Ki67	Como resultado del estudio se demostró que la tinción de ambos biomarcadores p16/ki67 son método muy eficiente para la detección de las lesiones cancerígenas, donde este puede reducir el uso de las colposcopias.

		cáncer de cuello uterino en las mujeres más jóvenes					
SCOPUS	Diagnostic Pathology	Los grados de NIC que poseen diferentes patrones de ubicación del ARN del VPH y el RNAscope es una herramienta útil para distinguir lesiones intraepitelial escamosas en casos cervicales difíciles	2023	Q2	Artículo de Investigación	Este estudio tuvo como objetivo explorar las estrategias conocidas para la clasificación de las NIC.	Debido a su patrón de ubicación distinto, HPV RNAscope tiene ventajas obvias sobre la prueba de ADN-VPH y, combinado con P16/Ki67 IHC, puede ayudar a los patólogos a clasificar correctamente la NIC. Por lo tanto, HPV RNAscope es una valiosa prueba de diagnóstico auxiliar para evitar el sobretratamiento y el subtratamiento de las lesiones CIN.
	Diagnostics	¿Es el VPH primario con doble tinción secundaria de p16/Ki67 una estrategia alternativa de detección de riesgo de HSIL en el cribado de cáncer de cuello uterino en mujeres menores de 30 años?	2021	Q2	Artículo de Investigación	El objetivo del estudio es si la detección primaria de VPH con triaje de casos positivos de VPH con el biomarcador p16/Ki67 puede ser una estrategia de detección alternativa a la detección basada en citología en mujeres jóvenes menores de edad. 30 años.	Se mostró que, en mujeres menores de 30 años, el modelo de detección de cáncer de cuello uterino basado en la prueba primaria de VPH con triaje de tinción dual p16/Ki67 de mujeres VPH positivas puede ser un enfoque de detección eficaz para detectar pre cánceres de cuello uterino y proporcionar un valor de diagnóstico superior en comparación con la citología primaria con VPH reflejo o modelos de citología primaria sola.

	Cells	Lesión intraepitelial estratificada productora de mucina (SMILE) del cuello uterino: predominio del genotipo vph de alto riesgo e inmunofenotipo p40	2021	Q1	Artículo de Investigación	El objetivo fue determinar los genotipos de VPH, el fenotipo inmunohistoquímico y la presencia de mucina en SMILE.	Se concluyó que SMILE mostró presencia variable de mucina y diferenciación escamosa positiva para p40, lo que sugiere diversidad fenotípica en lesiones precancerosas cervicales infectadas por un único VPH.
	Archives of Medical Science	Genotipificación del VPH y la prueba p16/Ki-67 mejora significativamente la tasa de detección de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado	2019	Q2	Artículo de Investigación	El propósito de este estudio fue evaluar la precisión diagnóstica de LBC, la prueba hrHPV y la prueba p16/Ki-67 en el diagnóstico de lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado.	En este estudio indican que el genotipado de hrHPV es un buen biomarcador para el triaje de pacientes con un informe citológico anormal. En nuestra opinión, la prueba hrHPV alcanza el nivel más alto de sensibilidad, especificidad y precisión, y debe considerarse como una prueba diagnóstica crucial en el tamizaje cervical.
Taylor & Francis Online	OncoTargets and Therapy	Evaluación de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado: marcadores correlacionados como estrategia de clasificación para la colposcopia después de la prueba conjunta	2023	Q2	Artículo Original	El objetivo de este estudio es la evaluación del desempeño de los biomarcadores P16/Ki67	Como resultado del estudio se demostró que la tinción de ambos biomarcadores p16/ki67 son método muy eficiente para la detección de las lesiones cancerígenas, donde este puede reducir el uso de las colposcopias.

	International Journal of Women's Health	La aplicación de la detección citológica en base líquida para P16, la evaluación citológica y la prueba del virus del papiloma humano de alto riesgo en la detección del cáncer de cuello uterino: una evaluación clínica.	2022	Q2	Artículo Original	El objetivo de este estudio fue evaluar clínicamente la aplicación de la citología en base líquida P16, la evaluación citológica y la prueba del virus del papiloma humano de alto riesgo (HR-HPV) en la detección del cáncer de cuello uterino.	En comparación con el LBP+HPV tradicional, la aplicación de una prueba que detecta únicamente P16 o el método de detección combinado que implica la detección de P16 es más eficaz para identificar lesiones de alto grado.
ScienceDirect	Cancer Epidemiology	La exposición al humo del tabaco medida por los metabolitos de la nicotina en la orina aumenta el riesgo de coexpresión de p16/Ki-67 y neoplasia cervical de alto grado en mujeres con VPH positivo: un estudio prospectivo de dos años	2020	Q2	Artículo de Investigación	El objetivo de este estudio es examinar la relación entre la exposición al humo del tabaco, medida mediante las concentraciones de metabolitos de nicotina en la orina, y la coexpresión de p16/Ki-67 en frotis de cuello uterino y el riesgo posterior de desarrollar lesiones CIN2+/CIN3+ en mujeres con VPH positivo.	Este estudio demostró las mujeres VPH positivas expuestas al humo del tabaco corren un mayor riesgo de dar positivo en la coexpresión de p16/Ki-67. El riesgo de enfermedad de alto grado casi se duplica en mujeres expuestas al humo del tabaco.

Calidad de evidencia

La calidad de las revistas analizadas determinó que 3 artículos pertenecían a revistas con cuartil Q1, 7 revistas con cuartil Q2 y 5 revistas con cuartil Q3 identificadas en Journal of Science and Research.

Tabla 3

Impacto de las revistas

AUTORES	AÑO	REVISTA	CUARTIL
Xiaofen Zhan et. al	2019	BMC cáncer	Q1
Qiu-Ping Qiana et.al	2018	Clinica Chimica Acta	Q1
Margareta Strojan Flezar et.al	2021	Cells	Q1
Pringenzi KCK et.al	2018	Acta Cytologica Gynecologic Cytopathology	Q2
Ruichao Chen et.al	2023	Diagnostic Pathology	Q2
Martyna Trzeszcz et.al	2021	Diagnostic	Q2
Piotr Lewitowicz et.al	2019	Archives of Medical Science	Q2
Xiao Huo et.al	2023	Onco Targets and Therapy	Q2
Fang Zhao et.al	2022	International Journal of Womens Health	Q2
Christine M. White et.al	2020	Cancer Epidemiology	Q2
Hajra K. Mehdi et.al	2023	Journal of Cancer Research and Therapeutic	Q3
Sirinart Aromseree et.al	2022	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	Q3
Sharma P. et.al	2021	Turkish Journal of Pathology	Q3
Sangwaiy A. et.al	2018	Iranian Journal of Pathology	Q3
Yuanhang Zhu et.al	2020	The journal of Obstetrics and Gynecology of India	Q3

Tabla 4

Efectividad de los biomarcadores p16/ ki 67 en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado en el cuello uterino

	Título	Autor	Efectividad p16/ki67
01	Asociación de P16, Ki-67 y CD44 expresión en escamosas de alto grado neoplasia intraepitelial y de células escamosas carcinoma de cuello uterino	Hajra et al. (15)	La expresión del biomarcador p16 en lesiones intraepiteliales de alto grado con una positividad del 61.5% y en el carcinoma cervical uterino con un 92,3%, mientras que el ki67 tiene una inmunotinción en las HSIL como un 11,5% y en cáncer de cérvix con una 73,1%.
02	Tinción dual P16/Ki-67 en pruebas positivas de ADN del virus del papiloma humano para el diagnóstico predictivo de lesiones cervicales anormales en mujeres del noreste de Tailandia	Aromsere et al. (16)	La determinación de la tinción dual de los biomarcadores p16/ki67 tuvo como resultado en lesiones intraepiteliales de bajo grado con un porcentaje del 26,92%, mientras que en las lesiones de alto grado con un 63,16%.

03	Evaluación del rendimiento de CinTec® PLUS en muestras cérvico-vaginales de base líquida SurePathTM	Sharma et al. (17)	El valor positivo de la doble tinción de los marcadores biológicos p16/ki67 en lesiones intraepiteliales de alto grado con 90,1% con respecto a las lesiones de bajo grado con un 43% de efectividad.
04	Utilidad de P16/INK4a y Ki-67 en Lesiones Preneoplásicas y Neoplásicas de Cuello Uterino	Sangwaiya et al. (18)	La expresión del biomarcador p16/ki67 de la lesión pre invasora con un 86,20% y en casos de carcinoma se determinó un 95,23%.
05	Expresión dual de p16 y Ki-67 en muestras citológicas de cuello uterino de base líquida en comparación con hallazgos de citología de Papanicolaou, biopsias y pruebas de VPH en la detección del cáncer de cuello uterino: un estudio de precisión diagnóstica	Prigenzi et al. (19)	La expresión dual de los biomarcadores p16/ki67 en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado en un 97,2% con una edad de 30 años aproximadamente.
06	Papel de los biomarcadores de cáncer de cuello uterino p16 y Ki67 en frotis citológico de cuello uterino anormal	Gothwal et al. (20)	P16 tiene una expresión de 33% en los casos de lesiones intraepiteliales de bajo grado, mientras que el 100% se efectivizó en lesiones intraepiteliales de alto grado.
07	El papel del ARNm de HPV E6/E7 combinado con inmunocitoquímica P16/ki67 en el diagnóstico de células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS)	Zhu et al. (21)	La positividad de la inmunocitoquímica p16/Ki67 fue del 32,0 %, lo que indica que, si usamos la inmunocitoquímica p16/Ki67 en lugar del ensayo de ADN del VPH para clasificar ASCUS, reduciríamos la tasa de referencias de colposcopia en un 53,3 %. La sensibilidad y la especificidad de la inmunocitoquímica p16/Ki67 para la detección de CIN3 fueron del 90,6 % y 48,6 %, respectivamente.
08	Rendimiento de la tinción dual P16/Ki67 en el triaje de la población positiva para el VPH de alto riesgo durante la detección del cáncer de cuello uterino en las mujeres más jóvenes	Csizmár et al. (22)	La tinción dual de p16/Ki67 en la muestra de citología proporcionó un valor predictivo positivo del 86 % y un valor predictivo negativo del 96 %. La sensibilidad se acercó al 96,43 % con la tinción dual, con una especificidad del 60 % en la detección de HSIL. La tinción dual de p16/Ki67 mostró la mayor especificidad entre todas las combinaciones de métodos de detección que se intentaron.
09	Los grados de NIC que poseen diferentes patrones de ubicación del ARN del VPH y el RNAscope es una herramienta útil para distinguir lesiones intraepitelial escamosas en casos cervicales difíciles	Chen et al. (23)	Las pruebas de ADN del VPH tienen una especificidad insuficiente y la imposibilidad de aplicarse a las muestras FFPE. En cuanto a la IHC, la positividad de P16 y la alta expresión de Ki67 son generalmente adecuadas para el diagnóstico de lesiones de NIC.
10	¿Es el VPH primario con doble tinción secundaria de p16/Ki67 una estrategia alternativa de detección de riesgo de HSIL en	Trzeszcz et al. (24)	La especificidad para la detección de HSIL (CIN2+) del triaje primario de VPH con p16/Ki67 fue significativamente mayor desde el punto de vista

	el cribado de cáncer de cuello uterino en mujeres menores de 30 años?		estadístico en comparación con la citología sola (47,8 % frente a 35,1 %), pero fue menor que para el cribado citológico con prueba refleja de VPH (61,9 %).
11	Lesión intraepitelial estratificada productora de mucina (SMILE) del cuello uterino: predominio del genotipo vph de alto riesgo e inmunofenotipo p40	Strojan et al. (25)	La inmunorreacción a p16 se consideró positiva cuando se observó positividad nuclear y citoplasmática de bloqueo difuso. Para las lesiones escamosas y SMILE, la expresión aumentada se observó positividad nuclear de células parabasales para Ki-67 en 94,1 %.
12	Genotipificación del VPH y la prueba p16/Ki-67 mejora significativamente la tasa de detección de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado	Lewitowicz et al. (26)	Para estimar la detección de HSIL, se detalla que la efectividad de la prueba p16/Ki-67 fueron los siguientes: 66 % de sensibilidad (95 % IC: 51,2–78,8 %), 87,8 % de especificidad (95 % IC: 75,2–95,4 %), 76,8 % de precisión (95 % IC: 67,2–84,7%) y OR = 13,9 (IC 95%: 4,9–39,2).
13	Evaluación de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado: marcadores correlacionados como estrategia de clasificación para la colposcopia después de la prueba conjunta	Huo et al. (27)	La sensibilidad, la especificidad y el índice de Youden de p16 combinado con Ki-67 para predecir CIN2+ fueron 62,1 %, 89,5 % y 51,6 %, respectivamente.
14	La aplicación de la detección citológica en base líquida para P16, la evaluación citológica y la prueba del virus del papiloma humano de alto riesgo en la detección del cáncer de cuello uterino: una evaluación clínica.	Zhao et al. (28)	La sensibilidad y el valor predictivo negativo de P16 para detectar lesiones cervicales HSIL+ fueron los más altos (98,45 % y 99,67 %, respectivamente).
15	La exposición al humo del tabaco medida por los metabolitos de la nicotina en la orina aumenta el riesgo de coexpresión de p16/Ki-67 y neoplasia cervical de alto grado en mujeres con VPH positivo: un estudio prospectivo de dos años	White et al. (29)	La sensibilidad y especificidad de p16/Ki-67 para detectar CIN2+ fue del 80,3 % (77,5–83,2) y del 80,4 % (77,9–82,9) respectivamente; para CIN3+ las cifras fueron 83,7 % (79,7–87,8) y 61,6 % (58,6–64,7).

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial. VPH: Virus de papiloma humano. CIN2+: neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. CIN3+: lesiones precancerosas avanzadas. HR-HPV: Virus del Papiloma Humano de alto riesgo. LSIL: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. HSIL: lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

DISCUSIÓN

La infección por el virus de papiloma humano, es muy frecuente en la población sexualmente activa a nivel mundial; el problema radica en que, esta infección puede desencadenar carcinoma cervical uterino a largo plazo. Hajra et al. (15) mencionan que, en un porcentaje significativo de pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado o cáncer de cuello uterino, se encuentra presente una infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-HR). En el estudio llevado a cabo por Gothwal et al. (20) en mujeres tailandesas se encontró que, el

serotipo de VPH-HR más frecuente fue el VPH 16, seguido del VPH 52 y el VPH 58. En tanto que, en el estudio realizado por Sangwaiya A et al (18) se obtuvo que, los serotipos de VPH de alto riesgo más frecuentes fueron el VPH 16, VPH 18 y VPH 31.

Varios estudios concluyen que, a pesar de que el cribado del cáncer cervical mediante citología cervical ha sido de gran utilidad para disminuir su incidencia, es insuficiente para determinar la presencia de lesiones precancerosas. Además, se relaciona con resultados falsos positivos hasta en un 20% de pacientes (20).

Según Zhu Y et al. (21), la identificación de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) en la citología cervical puede resultar en la realización innecesaria de colposcopias, puesto que, la mayoría de casos de ASCUS se relacionan con cambios cervicales inflamatorios. Por el contrario, el empleo de los biomarcadores p16 (proteína supresora tumoral) y Ki67 (marcador de proliferación celular), disminuye las tasas de colposcopia ya que, estos biomarcadores permiten la detección de NIC3 con una sensibilidad del 90,6% y, una especificidad del 48,6%.

Asimismo, Prigenzi et al. (19) evaluaron la eficacia de la detección conjunta de p16 y Ki-67 en muestras citológicas cervicales de base líquida para el cribado del cáncer cervical. Se observó que, la detección simultánea de p16 y Ki-67 tuvo una sensibilidad del 57,1% y una especificidad del 97,2% en la detección de lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC 2 y NIC 3).

En un estudio realizado por White C et al (29), se encontró una correlación significativa entre el consumo de tabaco y la expresión de p16/Ki67, lo cual concuerda con investigaciones anteriores que señalan al tabaquismo como un factor de riesgo importante en el desarrollo del cáncer de cuello uterino.

Csizmár et al. (22) evaluaron la eficacia de la tinción dual p16/Ki-67 en la detección de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado. Se obtuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 86%, un valor predictivo negativo (VPN) del 96%, una sensibilidad del 96.43% y una especificidad del 60%. Lewitowicz P et al. (26) también demostraron que, la expresión de p16 y Ki-67 contribuye a la detección de lesiones intraepiteliales de alto grado. No obstante, la sensibilidad y especificidad en este estudio fueron más bajas: 66% y 76,8%, respectivamente.

Huo X et al. (27) analizaron la utilización conjunta de múltiples biomarcadores (p16, Ki-67, SMAD3, YAP1 y RELA) en la detección de lesiones intraepiteliales escamosas. La combinación de p16 y Ki-67 tuvo una sensibilidad del 62,1% y, una especificidad del 89,5%, en tanto que, la efectividad fue mayor al combinar p16 con YAP1 o RELA, con una sensibilidad del 70,9% y una especificidad del 89,5%.

Chen, R. et al. (23) mencionan que, aunque los biomarcadores p16 y Ki67 presentan una sensibilidad y especificidad adecuadas en la detección de lesiones intraepiteliales escamosas, en algunas situaciones se asocian con resultados falsos positivos, puesto que, Ki-67 se puede expresar también en situaciones que simulan una lesión epitelial escamosa tales como la cervicitis crónica y el embarazo. De igual manera, la sobreexpresión de p16 puede observarse en casos de atrofia o metaplasia inmadura, ya que estos estados se relacionan con características morfológicas similares a las lesiones intraepiteliales de alto grado. Por este motivo, los autores recomiendan emplear el RNAscope en combinación con la tinción dual p16/Ki-67 para mejorar la efectividad del diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas.

Trzeszcz, M. et al. (24) sugieren realizar el cribado mediante inmunohistoquímica (P16 y Ki-67) en pacientes menores a 30 años pues, en su estudio se determinó que, la detección de estos biomarcadores presenta una alta sensibilidad en la identificación de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado. Por otra parte, los autores mencionan que, la sensibilidad y

especificidad es mayor cuando se emplean la prueba de Papanicolaou y los biomarcadores P16 y Ki-67 simultáneamente.

Finalmente, Zhao F et al. (28) establecieron que, la expresión de p16 presenta una sensibilidad más alta para la detección de lesiones intraepiteliales de alto grado en comparación con la prueba de Papanicolaou, mientras que, la prueba de Papanicolaou posee una mayor especificidad. La combinación de estos dos métodos de cribado aumenta la sensibilidad considerablemente (99,29%).

Todos los estudios revisados confirman la eficacia de los biomarcadores p16/Ki-67 en la detección de lesiones cervicales precancerosas y cancerosas. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han analizado una muestra poblacional pequeña, lo cual puede conducir a sesgos al interpretar los resultados. Por este motivo, es necesario realizar nuevos estudios que incluyan muestras poblacionales más grandes.

COMENTARIOS

El cáncer de cuello uterino es el segundo tipo de cáncer más común en mujeres a nivel mundial y está relacionado con una elevada mortalidad en países en vías de desarrollo debido a la falta de acceso a métodos de detección y prevención. Si bien, la implementación del cribado mediante la citología cervical ha resultado en una reducción en la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino, este método tiene ciertas limitaciones que conllevan a un sobrediagnóstico e infradiagnóstico. En este sentido, se ha determinado que los biomarcadores p16 (proteína supresora tumoral) y ki-67 (marcador de proliferación celular) presentan una mayor sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado, por lo que se sugiere emplear estos biomarcadores como un complemento a la prueba de Papanicolaou.

REFERENCIAS

Xing Y, Wang C, Wu J. Expression of geminin, p16, and Ki67 in cervical intraepithelial neoplasm and normal tissues. *Medicine* [Internet]. junio de 2017 [citado 25 de mayo de 2023];96(26). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5500055/>

Ehret A et al. Regression rate of high-grade cervical intraepithelial lesions in women younger than 25 years | SpringerLink [Internet]. Julio de 2022 [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-022-06680-4>

Sorto EMM, Iraheta FJH. Prevalencia de virus del papiloma humano en lesiones intraepiteliales de alto grado en mujeres que consultan en los sistemas sanitarios de América Latina. 2010-2019. 2021;

Molina M. Full article: Cervical cancer risk profiling: molecular biomarkers predicting the outcome of hrHPV infection [Internet]. [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737159.2020.1835472>

Chen Y et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. *BMC infectious diseases* [Internet]. Agosto de 2020 [citado 28 de mayo de 2023];20(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32842982/>

Koeneman MM, Kruitwagen RF, Nijman HW, Slangen BF, van Gorp T, Kruse AJ. Natural history of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a review of prognostic biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2015 Apr 3;15(4):527–46. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737159.2015.1012068>

OMS. Cáncer cervicouterino [Internet]. Enero de 2022 [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>

McDowell J et al. Utility of routine cytology in detecting asymptomatic cervical cancer recurrence. *Journal of the American Society of Cytopathology* [Internet]. Junio de 2022 [citado 29 de mayo de 2023];11(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35074286/>

Instituto Nacional del Cáncer Para mujeres con infección por VPH, una prueba puede guiar los exámenes de detección de seguimiento - NCI [Internet]. Noviembre de 2018 [citado 28 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2018/doble-tincion-prueba-cuello-uterino-con-vph>

Olusola P et al. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells* [Internet]. 21 de junio de 2019 [citado 28 de mayo de 2023];8(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234354/>

Estrada Johanna, Ulloa Adriana. Diagnóstico del virus del papiloma humano en mujeres en edad fértil del área de salud No. 1 de Azogues, Ecuador. *Información científica* [Internet]. 2018 Feb;97. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinficie/ric2018/ric181d.pdf>

Liu J, Su S, Liu Y. The value of Ki67 for the diagnosis of LSIL and the problems of p16 in the diagnosis of HSIL. *Sci Rep*. Mayo de 2022;12(1):7613.

Darío Baena-Acevedo J, Adriana D, Cid-Arregui Á, Aristizábal-Gutiérrez F, Andrés Castañeda-Peláez D. SFRP1, Posible biomarcador en la progresión o regresión de lesiones de cérvix asociado al Virus del Papiloma Humano. 2021; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602796/>

Bergeron C, von Knebel Doeberitz M. The Role of Cytology in the 21st Century: The Integration of Cells and Molecules [Internet]. Vol. 60, Acta Cytologica. S. Karger AG; 2016. p. 540–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27788516/>

Mehdi H, Raju K, Sheela S. Association of P16, Ki-67, and CD44 expression in high-grade squamous intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the cervix. J Can Res Ther. 2023;19(8):260.

Aromseree S et al. P16/Ki-67 Dual Staining in Positive Human Papillomavirus DNA Testing for Predictive Diagnosis of Abnormal Cervical Lesions in Northeastern Thai Women. Asian Pac J Cancer Prev. 1 de octubre de 2022;23(10):3405-11.

Sharma P, Gupta P, Gupta N, Suri V, Rajwanshi A. Evaluation of the performance of cintecÂ® plus in surepath liquid-based cervico-vaginal samples. TJPATH [Internet]. 2020 [citado 25 de mayo de 2023]; Disponible en: <http://www.turkjpath.org/doi.php?doi=10.5146/tjpath.2020.01505>

Sangwaiya A, Gill M, Bairwa S, Chaudhry M, Sen R, Kataria SP. Utility of P16/INK4a and Ki-67 in Preneoplastic and Neoplastic Lesions of Cervix. 2018; .

Prigenzi K et al. Dual p16 and Ki-67 Expression in Liquid-Based Cervical Cytological Samples Compared to Pap Cytology Findings, Biopsies, and HPV Testing in Cervical Cancer Screening: A Diagnostic Accuracy Study. Acta Cytologica. 2018;62(2):104-14.

Gotwhal M et al. Role of Cervical Cancer Biomarkers p16 and Ki67 in Abnormal Cervical Cytological Smear. Journal of obstetrics and gynaecology of India [Internet]. Febrero de 2021 [citado 25 de mayo de 2023];71(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33814802/>

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. diciembre de 2019;19(1):271.

Csizmár S, Výbohová D, Mešťánová V, Krajňáková B, Kajo K, Kunertová L, et al. Expression of fascin in association with p16 and Ki-67 in cervical lesions: immunohistochemical study. pjp. 2022;73(3):208-14.

Chen R, Zhang R, Zhang M, Liu S, Xie M, Yang Z, et al. CIN grades possessing different HPV RNA location patterns and RNAscope is helpful tool for distinguishing squamous intraepithelial lesions in difficult cervical cases. Diagn Pathol. diciembre de 2023;18(1):1-12.

Trzeszcz M et al. Is Primary HPV with Secondary p16/Ki67 Dual-Stain an Alternative HSIL-Risk Detection Strategy in Cervical Cancer Screening for Women under 30 Years? Diagnostics. noviembre de 2021;11(11):2012.

Strojan M et al. Stratified Mucin-Producing Intraepithelial Lesion (SMILE) of the Uterine Cervix: High-Risk HPV Genotype Predominance and p40 Immunophenotype. Cells [Internet]. 8 de octubre de 2021 [citado 26 de mayo de 2023];10(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440808/>

Lewitowicz P, Nasierowska-Guttmejer A, Rokita W, Adamczyk-Gruszka O, Gluszek S, Chrapek M, et al. HPV genotyping and p16/Ki-67 test significantly improve detection rate of high-grade cervical squamous intraepithelial lesion. Archives of Medical Science : AMS. 2020;16(1):87.

Huo X, Sun H, Cao D, Yang J, Peng P, Kong L, et al. Evaluation of Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions-Related Markers as Triage Strategy for Colposcopy After Co-Testing. OncoTargets and therapy. 2021;14:2075.

Zhao F et.al. The Application of Liquid-Based Cytological Detection for P16, Cytologic Evaluation and High-Risk Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening: A Clinical Evaluation. *International journal of women's health* [Internet]. 28 de julio de 2022 [citado 26 de mayo de 2023];14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35924097/>

White C et al. Exposure to tobacco smoke measured by urinary nicotine metabolites increases risk of p16/Ki-67 co-expression and high-grade cervical neoplasia in HPV positive women: A two year prospective study. *Cancer epidemiology* [Internet]. octubre de 2020 [citado 26 de mayo de 2023];68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32841926/>

Todo el contenido de **LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades**, publicados en este sitio está disponibles bajo Licencia [Creative Commons](#) .