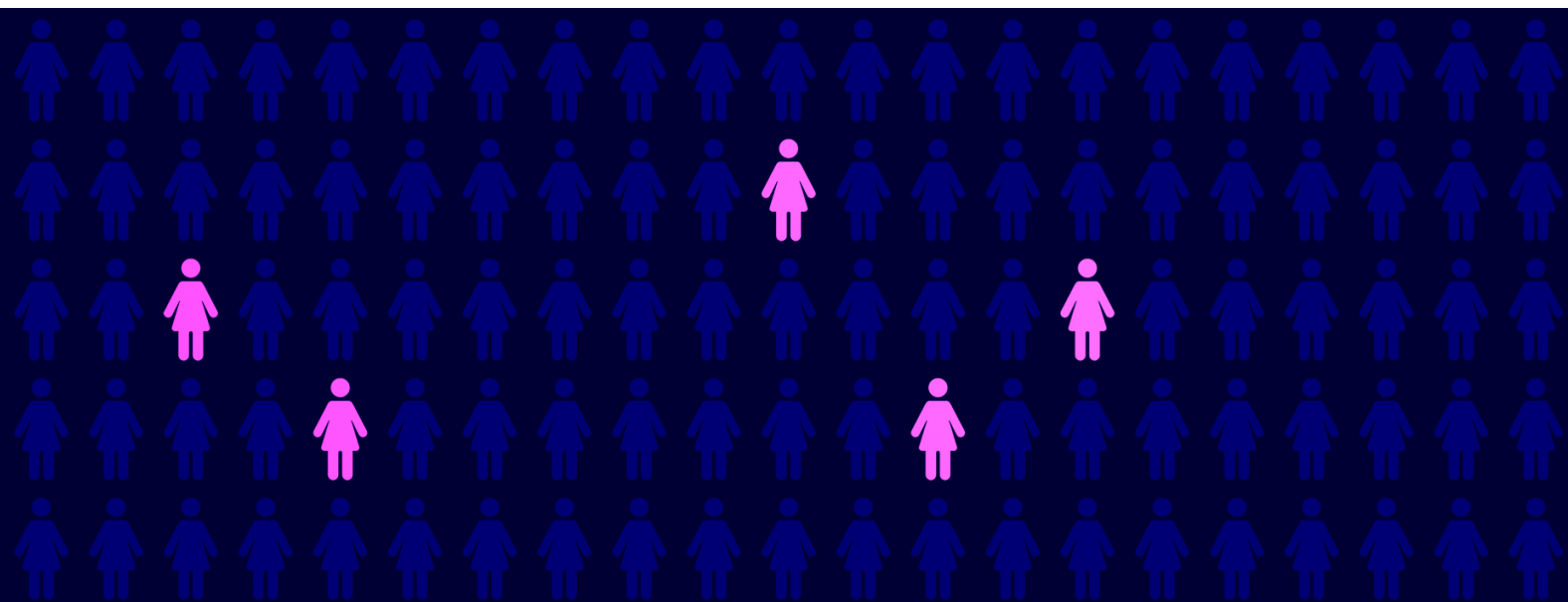


CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO



MÓDULO 7

DETECCIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA DE LA AUTORA:

HELEN KELLY, PHD

La Dra. Helen Kelly es epidemióloga en el Instituto Nacional de Cáncer (NCI), División de Epidemiología y Genética del Cáncer, en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido, y en el Instituto Catalán de Oncología (ICO), España. Su investigación se centra en comprender la epidemiología de la infección por VPH y la enfermedad anogenital asociada en personas con VIH. Su investigación tiene como objetivo contribuir a la comprensión de las intervenciones adecuadas para controlar y prevenir las enfermedades relacionadas con el VPH en personas con VIH, incluida la función de la terapia antirretroviral en la infección por VPH y las lesiones precursoras, así como la evaluación de los métodos de detección actuales e innovadores para la detección y el tratamiento temprano de las lesiones de alto grado.

REVISORES:

PHILIPPE MAYAUD, MD, MSC

Professor of Infectious Diseases & Reproductive Health, Department of Clinical Research, Faculty of Infectious & Tropical Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, United Kingdom.

GARY CLIFFORD, PHD

Group Head of the Infections and Cancer Epidemiology Group, International agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France.

INTRODUCCIÓN

Las mujeres infectadas por el VIH (MIVIH) y las mujeres inmunodeprimidas —es decir, las mujeres no infectadas por el VIH que reciben terapia inmunosupresora por trasplante de órganos sólidos, trasplante de células madre hematopoyéticas y enfermedades autoinmunes— también tienen un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino en comparación con la población general. En consecuencia, en estas mujeres se requieren pautas específicas para la detección y tratamiento del cáncer de cuello uterino.

En este módulo revisaremos la epidemiología del VPH y del cáncer de cuello uterino, así como la efectividad y precisión diagnóstica de las estrategias de cribado para estas dos poblaciones de mujeres.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Al término de este curso, los participantes podrán:

- Comprender los mecanismos fisiopatológicos que hacen que las personas inmunodeprimidas tengan un riesgo mucho mayor de infección persistente por VPH y cómo esta puede afectar a la enfermedad cervical asociada.
- Comprender la epidemiología de la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino en MIVIH y mujeres inmunodeprimidas no infectadas por el VIH.
- Comprender la efectividad y validez diagnóstica de las estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino en poblaciones inmunodeprimidas.

UNIDAD 1

VPH Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN MUJERES CON VIH Y OTRAS MUJERES INMUNODEPRIMIDAS

Las mujeres infectadas por el VIH (MIVIH) que reciben terapia inmunosupresora y otras mujeres inmunodeprimidas con trasplante de órganos sólidos, trasplante de células madre hematopoyéticas y enfermedades autoinmunes también presentan un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino (CCU) en comparación con la población general.

En concreto, en comparación con las mujeres VIH negativas, las MIVIH tienen:

- Un riesgo 2 veces mayor de contraer una nueva infección por VPH-AR [1].
- Un riesgo 1,4 veces mayor de persistencia de la infección por VPH-AR [1].
- Un riesgo 5 veces mayor de incidencia de lesión escamosa intraepitelial escamosa (SIL, del inglés *squamous intrepitelial lesion*) o lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL, del inglés *high grade SIL*) [2],[3].
- Un riesgo 6 veces mayor de CCU invasivo [4]. El CCU aparece como una de las neoplasias más comunes en MIVIH y se considera una enfermedad característica del SIDA [5].
- Un riesgo 3 veces mayor de recurrencia de HSIL tras el tratamiento [6].
- Peor supervivencia después del tratamiento de lesiones precancerosas de cuello uterino y CCU en comparación con las mujeres VIH negativas [7].
- Menor edad en el momento del diagnóstico de CCU. La edad media de diagnóstico de cáncer cervical varía de 40 a 44 años entre las MIVIH [8],[9], [10],[11],[12],[13],[14], en comparación con la edad media en la población general que es de 53 años [15].

En una revisión reciente de la literatura, Moscicki et al. [16] llegó a la conclusión de que las mujeres inmunodeprimidas pero VIH negativas tienen un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino en comparación con las mujeres de la población general, siendo mayor el riesgo entre las mujeres con trasplante de órganos sólidos.



Dada la pobre respuesta de la inmunidad humoral a la infección por VPH, es decir, desarrollo deficiente de anticuerpos o títulos bajos de anticuerpos después de una infección natural que no previenen contra la reinfección [17], la respuesta del huésped para eliminar la infección por VPH se basa en la respuesta inmune innata o celular. El aumento del riesgo de CCU en MIVIH y otras mujeres inmunodeprimidas se basa en el deterioro del control inmunológico celular de la infección por VPH asociado a la infección por VIH y a los medicamentos inmunosupresores después de un trasplante y enfermedades autoinmunes.

En este módulo se presenta la evidencia sobre las estrategias de cribado para estas poblaciones de alto riesgo.

UNIDAD 2

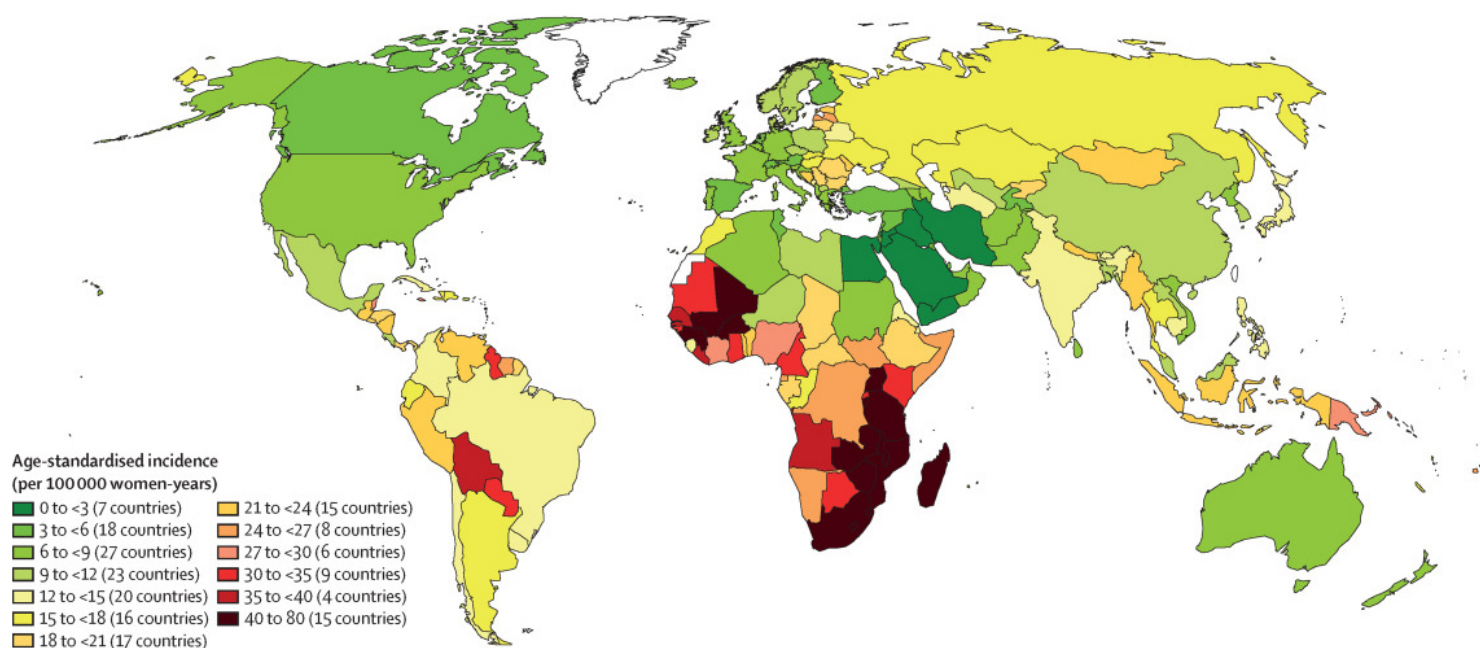
MUJERES INFECTADAS POR EL VIH

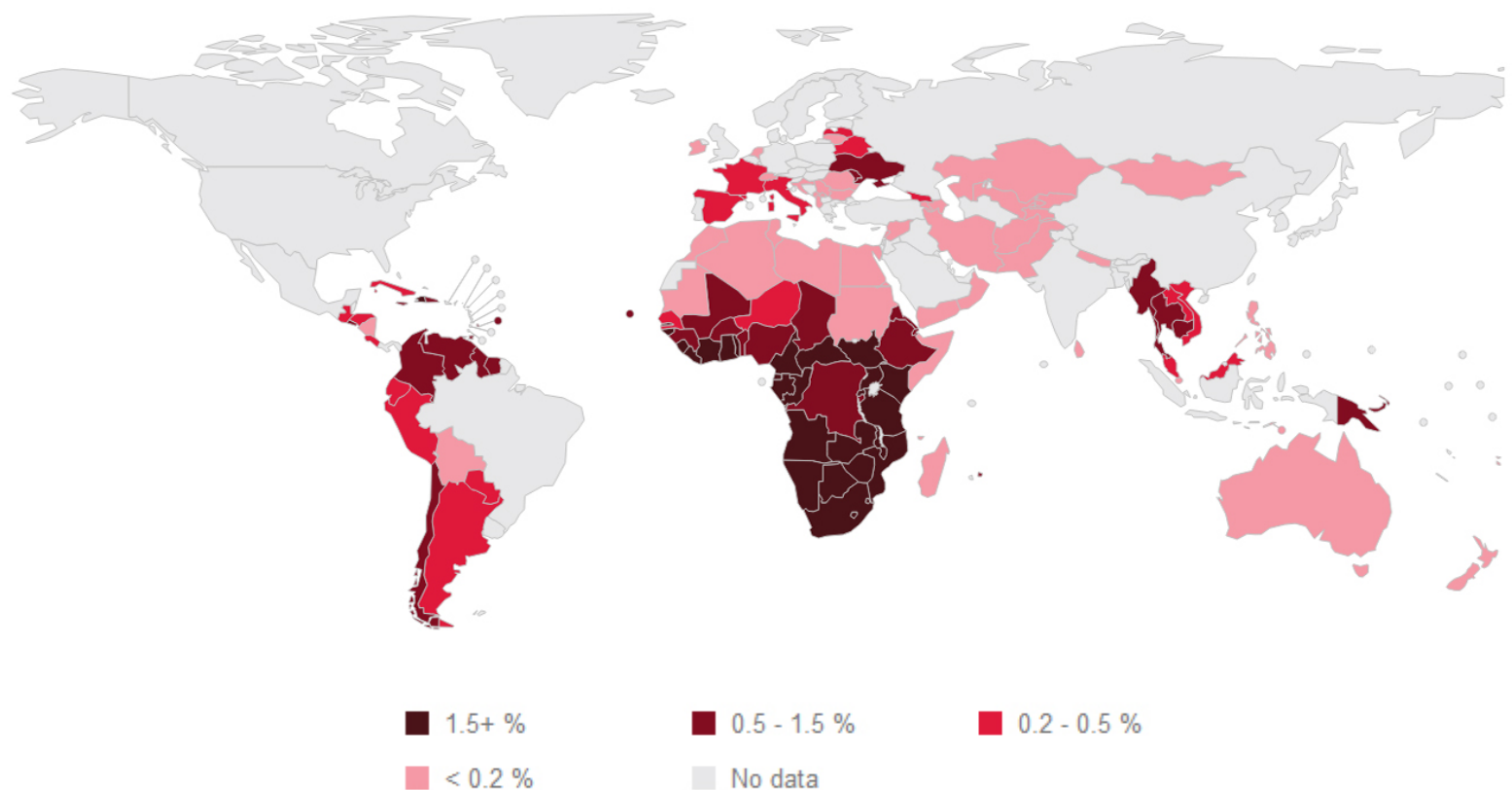
2.1 Epidemiología del VPH y cáncer de cuello uterino en las MIVIH

Las MIVIH tienen un riesgo 6 veces mayor de incidencia de CCU en comparación con las mujeres VIH negativas [4]. En África subsahariana, donde la prevalencia del VIH es más alta, la incidencia del CCU también es más alta (**FIGURA 1**).

Varios estudios realizados en África subsahariana también han observado que la edad media del diagnóstico de CCU en las MIVIH es inferior (rango medio de 40 a 44 años) [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14] en comparación con las mujeres VIH negativas (edad media de 53 años) [15].

FIGURA 1 INCIDENCIA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO (ARRIBA) Y PREVALENCIA DEL VIH (ABAJO) EN MUJERES ≥ 15 AÑOS. Fuente: Incidencia de cáncer de cuello uterino en 2018 (tasa de incidencia estandarizada por edad por cada 100.000 mujeres [15]; Prevalencia del VIH entre mujeres de 15 años o más (2019) [18].





De los 570.000 casos de CCU estimados a nivel mundial en el 2018, se estima que 33.000 (5,8%) fueron detectados en MIVIH, con una mayoría (70%) en África oriental y meridional [4]. La fracción atribuible de CCU entre los MIVIH varía drásticamente según la región y es más alta en África oriental y meridional, donde el 30% de los casos de CCU se pueden atribuir al VIH.

En el 2019, el 80% de los 19,2 millones de MIVIH estaban en África subsahariana (64% en África oriental y meridional), al igual que el 76% de las 760.000 nuevas infecciones por el VIH en mujeres [18].

La infección por VIH sigue siendo alta en algunas regiones de África, en particular entre las mujeres jóvenes de entre 15 y 19 años.

Las MIVIH tienen altas tasas de coinfección por el VPH debido a los perfiles de riesgo similares en la infección por VIH y VPH, incluyendo una baja frecuencia de uso de métodos anticonceptivos de barrera, la coexistencia de otras infecciones de transmisión sexual y otros factores de conducta sexual, como una edad temprana al inicio de relaciones sexuales y múltiples parejas sexuales.

Las MIVIH también tienen más probabilidades de estar infectadas con múltiples tipos de AR con una gama más amplia de genotipos de VPH [19], posiblemente debido a la disminución de la eliminación de la infección asociada a la inmunosupresión, pero también a una mayor probabilidad de adquirir nuevas infecciones. A pesar de la mayor prevalencia de coinfección múltiple por VPH-AR en las MIVIH la proporción de tipos de AR, incluyendo VPH16/18, detectados en biopsias de cáncer de cuello uterino invasivo es similar a la observada en mujeres no infectadas por el VIH [20].

La inmunosupresión asociada a la infección por VIH conlleva una menor capacidad para eliminar la infección por VPH. La persistencia del VPH-AR es frecuente en las MIVIH, las cuales tienen una probabilidad 2 veces menor para eliminar la infección en comparación con las mujeres VIH negativas [1]. El recuento bajo de linfocitos CD4+ en el momento del diagnóstico de VIH es uno de los predictores más potentes de infección por VPH-AR, de su persistencia y de la incidencia de CCU [21],[22].

¿LO SABÍAS?

La persistencia del VPH-AR podría estar asociada a la penetración viral en las células epiteliales basales, la expresión de los oncogenes E6 y E7 que inducen una proliferación de células basales anormales y la progresión de estas anomalías celulares en capas epiteliales superiores [23]. También se cree que la activación de la telomerasa, la inhibición de la apoptosis y la integración viral conducen a la carcinogénesis [24].

La respuesta inmune innata es la primera línea de reconocimiento y defensa contra la infección viral, aunque el papel de la respuesta inmune innata frente a la infección por el VPH aún es poco conocido. Los queratinocitos, la célula diana del VPH, pueden actuar como células presentadoras de antígeno (APC por sus siglas en inglés) para la presentación de antígenos en asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés) de clase 1. Los queratinocitos también pueden secretar citocinas y quimiocinas proinflamatorias y pueden activar las células T CD4+ y CD8+ [25]. La entrada de la cápside del virus del VPH suele ser una señal de activación de las APC del epitelio escamoso, las células de Langerhans. Una vez que el virus ha sido detectado, las APC secretan citocinas para promover una respuesta por parte de las células T contra la infección por VPH [26], incluyendo IFN- γ que es expresado por las células asesinas naturales (natural killer cells [NK] por sus siglas en inglés) y células T activadas (T-Cell). La protección via linfocitos contra una infección vírica, así como para el control tumoral, se cree mediada por las citoquinas Th1 (IL-2 y IFN γ) y por efectores celulares tales como las células T citotóxicas y las células natural killer (NK). Esta respuesta inmune se ve alterada por la citoquina Th2 y, de hecho, durante el desarrollo de CCU se observa un cambio en la respuesta mediada por Th2 [27]. Las células natural killer (NK) representan efectores celulares tempranos muy importantes para la respuesta inmune innata y participan en su regulación mediante la colaboración con células dendríticas (DCs) al inducir una respuesta inmune contra infecciones víricas y tumores [28].



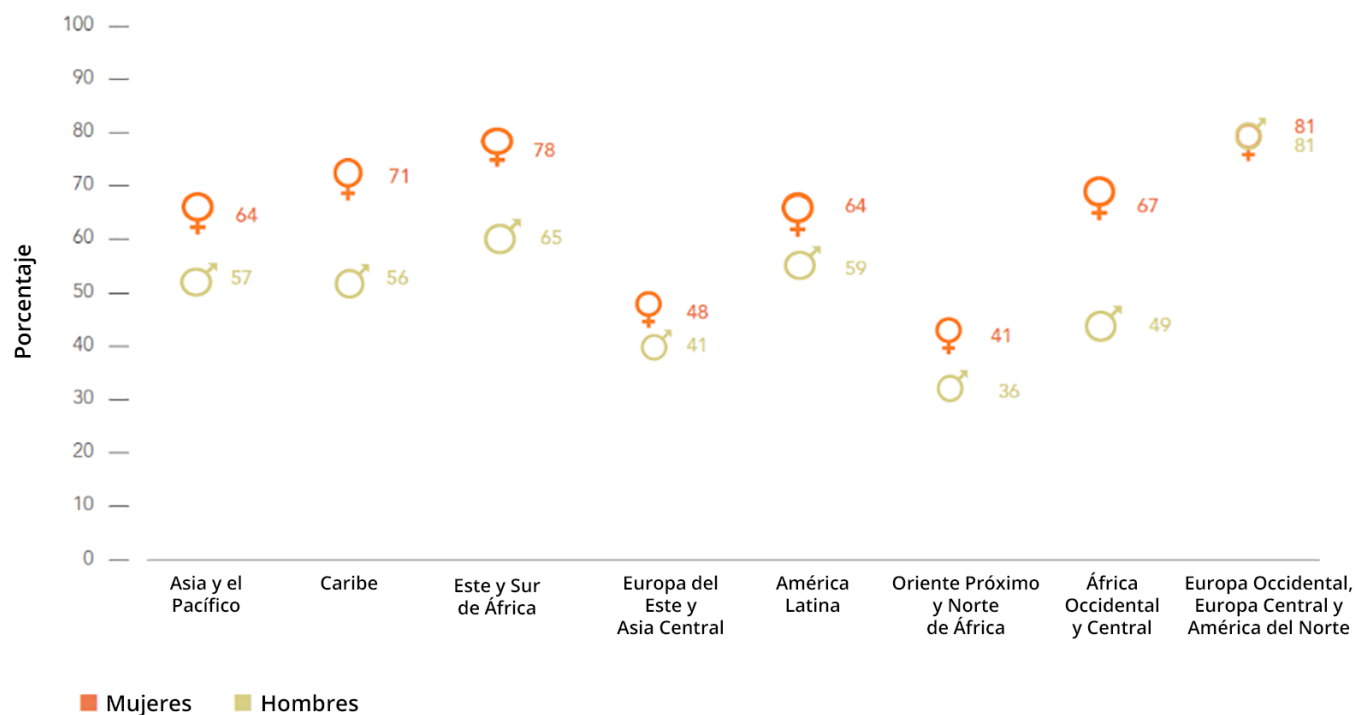
El VIH ataca y destruye las células CD4+ que desencadenan la respuesta inmunitaria contra la infección. Esta pérdida de células CD4+ dificulta la eliminación de infecciones y la prevención del desarrollo de ciertos cánceres. Se han descrito alteraciones en el número y las funciones de las células NK entre los pacientes con VIH que podrían influir negativamente en el curso y la gravedad de la enfermedad [29],[30]. Si bien no tenemos curación para el VIH ni una vacuna para proteger contra la infección, la infección por VIH es manejable actualmente como una enfermedad crónica en personas con acceso a la terapia antirretroviral (TAR), logrando una supresión viral sostenida del VIH (es decir, carga viral plasmática de VIH [PVL] <1000 copias/ml durante >6 meses). La TAR combinada consiste en la combinación de al menos tres medicamentos antirretrovirales (ARV) para suprimir el virus VIH y detener la progresión de la enfermedad del VIH. Se ha demostrado que el TAR se asocia con una reducción de la incidencia de la CCU, especialmente si se inicia con un nadir (recuento de CD4+ en el momento del diagnóstico) más alto de recuento de células CD4+ [22] y se utiliza durante períodos prolongados por los pacientes con buen cumplimiento del tratamiento[31]. Cuando se inicia con un nadir más bajo en el recuento de células CD4+, es posible que la inmunidad no se restablezca completamente. Sin embargo, gracias al TAR, la esperanza de vida de las mujeres y su probabilidad de desarrollar cánceres aumenta. Cuando se inicia la TAR antes de que se detecte una inmunodeficiencia severa, siempre y cuando se obtenga una buena adhesión al tratamiento, se puede lograr la supresión viral del VIH en los seis meses posteriores al inicio de la TAR. En este caso se observa un incremento sólido y sostenido en el recuento de células T CD4+, reduciendo el riesgo de comorbilidades asociadas al VIH. Sin una TAR eficaz, el VIH puede destruir gradualmente el sistema inmunológico y convertirse en SIDA.

Cuando se inicia la terapia antirretroviral (TAR) poco después del diagnóstico del VIH y con una supresión viral del VIH sostenida, se ha demostrado una reducción del riesgo de lesiones precancerosas de cuello uterino y de cáncer de cuello uterino [32]. Esta reducción probablemente se explica por el hecho de iniciar la TAR inmediatamente después del diagnóstico del VIH, permite una recuperación inmunitaria de la mucosa más temprana [33] y más completa. Esto facilitaría una eliminación más rápida del VPH de cuello uterino. No obstante, las mujeres que reciben una TAR con un recuento mínimo de células CD4+ bajo o desconocido siguen presentando un alto riesgo a pesar del uso de TAR.

Tras la creciente evidencia de que el inicio de la terapia antirretroviral (TAR) inmediatamente después del diagnóstico del VIH viene asociado a una reducción del riesgo de cáncer ocasionado por la infección, especialmente para el sarcoma de Kaposi y el linfoma de tipo no Hodgkin[34], en el 2014 tuvo lugar el lanzamiento de la estrategia ONUSIDA “90-90-90” con el objetivo de garantizar que, para el 2020, “el 90% de todas las personas infectadas con VIH (PIVIH) conozcan su estado serológico, el 90% de todas las PIVIH reciban terapia antirretroviral sostenida y el 90% de todas las personas que reciban terapia antirretroviral tengan supresión viral”[35]. Alcanzar la meta de 90-90-90 significaría que al menos el 73% de las PIVIH tengan la carga viral suprimida. A finales del 2019, el 81% de las PIVIH conocía

su estado serológico, el 67% recibía terapia antirretroviral y el 59% de las PVIH en todo el mundo presentaba una carga viral suprimida. A nivel mundial, y en casi todas las regiones descritas, existe un porcentaje mayor de mujeres que de hombres con acceso a la terapia antirretroviral (**FIGURA 2**) [18].

FIGURA 2 COBERTURA DE TAR EN MUJERES Y HOMBRES (A PARTIR DE 15 AÑOS), Y REGIONES MUNDIALES, 2019



UNIDAD 2

MUJERES INFECTADAS POR EL VIH

2.2 Estrategias de cribado en MIVIH



La variaciones regionales observadas en la incidencia de cáncer de cuello uterino en MIVIH se deben principalmente a un acceso diferencial al cribado de cáncer de cuello uterino y tratamiento eficaces y a su vez a un acceso diferencial a las TAR.

EJEMPLO

Las tasas de incidencia de CCU en MIVIH que iniciaron TAR entre 1996 y 2014 fueron altas en todas las regiones del mundo, pero se observó que eran 11 veces más altas en Sudáfrica y 2 veces más altas en América Latina en comparación con las observadas en Europa o América del Norte, regiones donde las mujeres pueden acceder más fácilmente al cribado temprano y atención médica del VIH [36]. Además, las altas tasas de incidencia de CCU en MIVIH de Sudáfrica fueron similares a las tasas de incidencia de CCU en MIVIH de los Estados Unidos a principios de la década de los 90, antes de que se pudiese aplicar la TAR y hubiese acceso a un mejor cribado y a un tratamiento más eficaz de las lesiones precancerosas de cuello uterino.

Las diferencias regionales entre las tasas de CCU en MIVIH, además de por las desigualdades de acceso al cribado, también podrían explicarse por:

Una mayor prevalencia del VPH, atribuible a una exposición mayor, en MIVIH en África subsahariana o América Latina en comparación con América del Norte o Europa [37], lo cual puede contribuir al aumento de CCU en estas regiones.

La MIVIH de América del Norte y Europa suelen iniciar la TAR con nivel de CD4+ más alto que el de las MIVIH de Sudáfrica y América Latina lo cual podría explicar las tasas mas altas de CCU observadas en estas últimas. Sin embargo, las diferencias regionales entre las tasas de CCU parecen persistir tras ajustar las tasas por el recuento de células CD4.

Las estrategias de cribado más frecuentemente utilizadas en las regiones donde viven la mayoría de las MIVIH incluyen la IVAA o la IVIL. La citología de cuello uterino o las pruebas de ADN del VPH son menos frecuentes.

IDEA CLAVE

Los estudios transversales realizados entre MIVIH muestran amplias variaciones en la sensibilidad y especificidad de las pruebas morfológicas para detectar CIN2 + / CIN3 +, incluidos los métodos de inspección visual y la citología cervical.

Las pruebas de ADN de detección del VPH tienen una especificidad variable y, a menudo, baja para descartar CIN2 + / CIN3 +. La especificidad de la prueba del VPH es una función lineal inversa de la prevalencia del VPH (consultar el **MÓDULO 3**).

El valor predictivo positivo (VPP) es una medida útil para ayudar a los médicos en la toma de decisiones sobre el manejo clínico de los pacientes. Sin embargo, se ve afectado por la prevalencia de enfermedad en la población de estudio. Dada la mayor prevalencia de CIN2+ / CIN3+, el VPP de las pruebas de cribado puede ser mayor entre las MIVIH en comparación con la población general de mujeres. Un mayor VPP indica que la positividad de la prueba identifica a las mujeres con mayor riesgo de CIN2 + / CIN3 +, siempre y cuando la prueba también tenga una alta sensibilidad para garantizar que todas las mujeres con la enfermedad son identificadas por la prueba.

INSPECCIÓN VISUAL MEDIANTE ÁCIDO ACÉTICO

La IVAA se puede integrar de fácilmente en los servicios de atención médica para el VIH, pero su sensibilidad y especificidad para la detección de CIN2+ son altamente variables y normalmente inferiores en MIVIH.

Se ha constatado que la sensibilidad de la IVAA varía ampliamente del 44% al 87% para la detección de CIN2+ y del 54% al 100% para la detección de CIN3+. La experiencia del equipo profesional y efectuar una buena supervisión y control de calidad pueden ser elemento que mejoren la precisión de la prueba. En algunos lugares la revisión de la imagen cervical digital tomada durante el procedimiento de la IVAA se utilizar como control de calidad y para mejorar la estandarización del procedimiento [43]. La especificidad para distinguir CIN2+ frente a < CIN2 es variable de forma similar (rango: 47% a 97%). La proporción de mujeres que dan positivo en la prueba también varía ampliamente, desde el 6% entre las PIVIH en Burundi [44] y el 56% entre las mujeres que viven con el VIH en Uganda [45], posiblemente debido a diferencias en la calidad de la IVAA. Como consecuencia, el VPP también varía de forma similar entre el 18% en Uganda [45] al 42% en Burundi [44].

La variable validez diagnóstica de la IVAA en las MIVIH también podría atribuirse a las diferencias en el control del VIH, ya que se ha apreciado que las mujeres con un recuento

bajo de CD4+ y/o una carga viral alta del VIH tienen lesiones acetoblanas de mayor grado, bien delimitadas y más fácilmente identificables [46]. Dicha diferencia también podría explicarse por la mayor prevalencia de otras ITS en el cuello uterino como *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamidia trachomatis* y el Herpes virus simplex 2 junto con cervicitis y inflamación de cuello uterino en MIVIH en comparación con las mujeres VIH negativas, lo cual podría afectar la visualización del cuello uterino.

Los métodos asistidos por ordenador que hacen uso de la evaluación visual automatizada (AVE, del inglés automatic visual evaluation) podrían mejorar la precisión y reproducibilidad de los métodos de inspección visual. La AVE aplicada a los cervigramas ha sido evaluada en mujeres VIH negativas en Costa Rica y ha demostrado tener una mayor precisión (Área bajo la curva [AUC]=0,91, IC del 95%: 0,89-0,93) en comparación con la citología convencional (AUC=0,71, IC del 95%: 0,65-0,77) [47], pero aún no se han estudiado en MIVIH, aunque se están realizando estudios. Para obtener más información sobre estos métodos de inteligencia artificial, consultar el **MÓDULO 5**.

CITOLOGÍA DEL CUELLO UTERINO

La citología de cuello uterino es menos utilizada en muchos países de ingresos medios y bajos (PIMB), y ha mostrado una validez diagnóstica variable. Estudios recientes han observado que cuando se usa un umbral de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado o superior (HSIL+), las estimaciones de sensibilidad (rango: 20% a 78%) y especificidad (rango: 58% a 99%) para la detección de CIN2+ son muy heterogéneas, y lo mismo ocurre para la detección de CIN3+ (rango sensibilidad: 27%-95%, rango especificidad: 57-99%).

Sin embargo, la citología tiene una buena combinación de sensibilidad y especificidad para la detección de CIN2+/CIN3+ en regiones con programas de citología consolidados y con una evaluación externa de la calidad [40],[49]. En este contexto y con una prevalencia de CIN2+ del 23-26%, tres estudios han mostrado que la citología HSIL+ tenía una sensibilidad para la detección de CIN2+ del 70.1%-78.4%, una especificidad del 81.6%-96.5% y un elevado VPP del 52.7%-86.8% [40],[50],[51].

PRUEBAS DE ADN DEL VPH

Los métodos de cribado que utilizan las pruebas de ADN del VPH se pueden adaptar fácilmente a países o entornos con recursos limitados.

En cuanto a la sensibilidad de las diferentes pruebas de ADN del VPH para 13-14 tipos de VPH-AR (Captura Híbrida 2 (HC2 por sus siglas en inglés), GeneXpert y CareHPV) para CIN2+ en MIVIH, muestran una alta sensibilidad constante, en un rango del 92% al 95%. No obstante, la especificidad para identificar CIN2+ frente a < CIN2 es baja (55% a 64%). El VPP también es bajo (rango: 13%-40%) [40],[51], con valores más altos se han obtenido en aquellos estudios en los que la prevalencia de CIN2+ era más alta.

La alta prevalencia del VPH y la coinfección con múltiples tipos de VPH-AR en MIVIH [37], muchas de las cuales pueden ser infecciones transitorias, se traducen en una especificidad baja de las pruebas de ADN del VPH para CIN2+, lo cual conduce a una derivación a

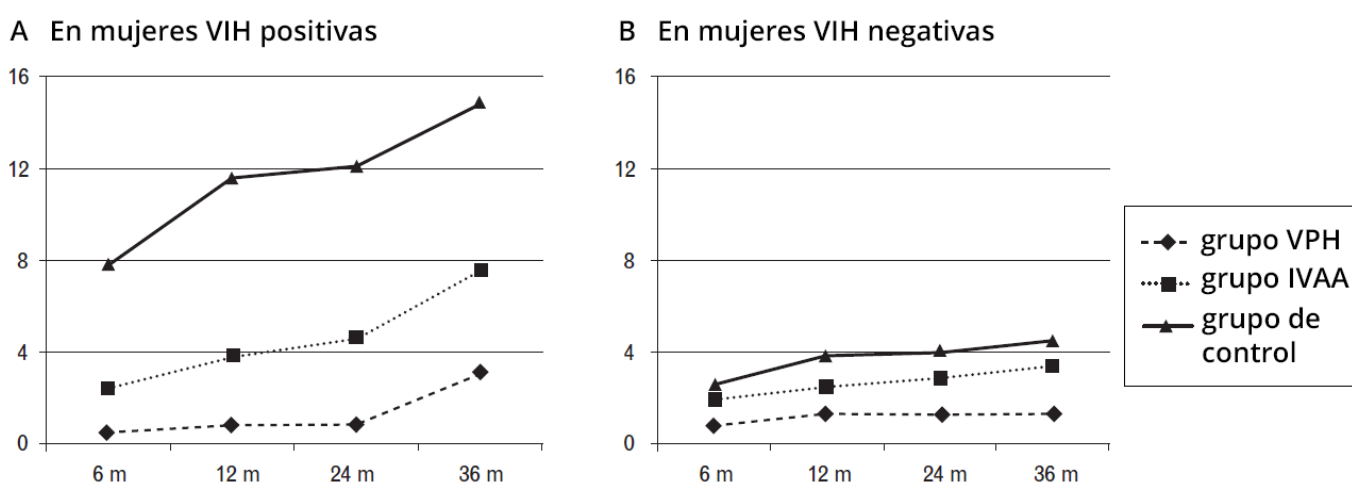
colposcopia y tratamientos innecesarios. En un meta-análisis de 20 estudios que evaluaban la relación entre la prevalencia de VPH-AR y la especificidad de la prueba del VPH HC2 para distinguir CIN2+ de < CIN2, se mostró que cuando la prevalencia de VPH-AR aumentaba en un 10%, la especificidad de la prueba del VPH disminuía en un 8,4% [52]. Se puede incrementar la especificidad mediante la modificación de las pruebas del VPH, aumentando el correspondiente umbral de positividad de la prueba a una mayor carga viral de VPH, así como restringiendo los genotipos que se detectan. Una detección de genotipos restringida a los 8 tipos de VPH-AR más asociados a CCU (VPH-16, -18, -31, -33, -35, -45, -52 o 58) [53] combinado con un umbral más alto para la positividad de la prueba de VPH usando la plataforma de GeneXpert, ha demostrado tener una mayor especificidad en comparación con las pruebas de ADN del VPH dirigidas a 13 tipos de AR (77% frente a 60%), con una reducción en la proporción de mujeres con resultado positivo y, en consecuencia, con menos mujeres derivadas innecesariamente a colposcopia o tratamiento, aunque existe cierta pérdida de sensibilidad [54].

Se ha demostrado que el cribado del cáncer de cuello uterino reduce el riesgo de CIN2+ en MIVIH, y se observan mayores reducciones si se utiliza la detección de VPH por ADN.

EJEMPLO

En un estudio realizado en Sudáfrica [55] entre el 2000 y 2002, con 6.555 mujeres, 956 de las cuales con VIH, se observó que el riesgo de CIN2+ fue mayor en MIVIH que en mujeres VIH negativas. En las MIVIH, el riesgo de CIN2+ durante 3 años fue 80% menor en aquellas mujeres que se sometieron al cribado mediante la prueba de ADN del VPH seguido de tratamiento inmediato con crioterapia ante un resultado de VPH positivo, y un 49% menor en aquellas mujeres cribadas mediante IVA seguido de tratamiento inmediato con crioterapia ante un resultado de IVA anormal en comparación a aquellas mujeres cuya evaluación o tratamiento se retrasó 6 meses (FIGURA 3). En las mujeres VIH negativas, la reducción de CIN2+ fue del 69% en el grupo VPH y tratar, pero no se observaron reducciones significativas en el grupo IVA y tratar.

FIGURA 3 INCIDENCIA ACUMULADA DE CIN2 O SUPERIOR (CIN2+) SEGÚN ESTADO DE VIH Y GRUPO DE ALEATORIZACIÓN.



Fuente: [55]; % de incidencia de CIN2+ en el eje "Y", tiempo en meses transcurridos desde el registro en el eje "X".

En diversos estudios longitudinales, el riesgo de incidencia de CIN2+ durante 18 meses también fue menor en las MIVIH con resultado negativo en la prueba de ADN del VPH en comparación con las mujeres con la IVAA o la citología normal [51,56,57].

De manera similar a lo observado en la población general, la prevalencia del VPH cuando se utilizan métodos de genotipado, es más alta en mujeres más jóvenes, con valores de hasta el 75% en mujeres de 25 a 29 años [49],[50] que disminuyen con la edad. La correspondiente prevalencia de CIN2+ y CIN3+ es inferior en mujeres jóvenes pero aumenta con la edad. El valor más bajo de VPP para las pruebas de VPH por ADN se observa en mujeres jóvenes por su mayor prevalencia de infecciones por VPH-AR que no necesariamente progresarán [50],[51]. Debido a la baja especificidad y bajo VPP de las pruebas de VPH por ADN, las pruebas de triaje podrían ser útiles en poblaciones más jóvenes.

La IVAA también se utiliza para el triaje de MIVIH de las mujeres cribadas con un test VPH y que tienen un resultado positivo. Desafortunadamente, la precisión del IVAA como prueba de triaje mantiene la misma variabilidad en la sensibilidad y la especificidad que en la IVAA como única prueba (rango de sensibilidad = 45% a 84%; especificidad: 45% a 95%).

IDEA CLAVE

Se ha demostrado que la prevalencia del VPH-AR es inferior en mujeres con el VIH controlado; es decir, con un uso prolongado de TAR, supresión viral del VIH prolongada y un recuento alto de CD4+ estable [32]. Como consecuencia, las pruebas de ADN del VPH presentan una mayor especificidad para descartar CIN2+ en estas mujeres. En la era de la universalización de la TAR, dado que más mujeres reciben TAR poco después del diagnóstico de VIH, las pruebas de ADN del VPH pueden ser útiles y superiores para el cribado. Existe la posibilidad de utilizar la información de los genotipos específicos como herramienta de triaje.

Diversos estudios con MIVIH han evaluado otros métodos de detección innovadores, ya sea para el cribado o el triaje de mujeres VPH positivas, incluida la metilación del ADN de genes del huésped y/o virus del VPH, tinción dual con p16/ki67 o la oncoproteína E6.

La **METILACIÓN ABERRANTE DEL ADN** de los genes supresores de tumores humanos y del virus VPH es un buen indicador temprano de la existencia de una enfermedad cervical, y puede ayudar a identificar las infecciones por VPH no progresivas de las que progresan hasta convertirse en cáncer. Aunque el rendimiento de la metilación de ADN de genes humanos está bien estudiado en la población general [58],[59], existen pocos estudios que evalúen estos métodos en las MIVIH. En un estudio con 321 MIVIH sometidas a pruebas de detección en Sudáfrica, la metilación del ADN de CADM1/ MAL/miR124-2 [60] tuvo una sensibilidad para CIN2+ del 78% y una especificidad del 52%, no superior a la prueba de VPH (79% y 73% de sensibilidad y especificidad respectivamente). Como prueba de triaje en mujeres VPH positivas, la metilación del ADN de CADM1/MAL/miR124-2 [61] y FAM19A4/miR124-2 [62] mantuvo una alta sensibilidad (72-73%) y una alta especificidad (70-76%).

En un estudio de 865 MIVIH en los EE. UU., el 95% de las cuales estaba recibiendo TAR con un recuento medio de células T CD4+ de 592 células/ μ L, y el 4% con lesiones precancerosas determinadas histológicamente (es decir, [i] CIN3+ o [ii] CIN2+ coexistente con HSIL) [63], el uso de la **CITOLOGÍA CON TINCIÓN DUAL p16/Ki-67 (CINTech +)**, tuvo una menor sensibilidad en la detección de lesiones precancerosas en comparación con la prueba de ADN del VPH (82% y 91% respectivamente), una mayor especificidad (88% y 73% respectivamente), el VPP más alto (20%) de todas las pruebas evaluadas, (para más información consultar módulo 5.1, "Triaje en las mujeres con resultado positivo en el cribado), pero resultó en un 13% de muestras defectuosas, superior a la proporción de otras pruebas (3% de citología y 2% de pruebas de VPH).

Dos estudios evaluaron OncoE6 (dirigido a las **ONCOPROTEÍNAS** E6 de HPV16/18) en 879 MIVIH en Zambia y Burundi [42],[44]. La sensibilidad de la prueba para CIN2+ y CIN3 + fue baja (31-42% para CIN2+, 47% para CIN3+) debido a la alta prevalencia de múltiples tipos de VPH-AR distintos de VPH16/18 relacionados con las lesiones de CIN2 y CIN3. La especificidad osciló entre 98% y 99%. La prueba de última generación dirigida a las oncoproteínas E6/E7 de 8 tipos de VPH 16/18/31/33/35/45/52/58 puede presentar una mayor sensibilidad para CIN2+, con una especificidad igualmente alta, como se ha demostrado en las mujeres VIH negativas (sensibilidad y especificidad del 100% y 86%, respectivamente en mujeres VIH negativas pero VPH positivas [64]), aunque todavía no existen datos disponibles sobre el rendimiento de la prueba en personas con VIH/SIDA.

IDEA CLAVE

Dada su alta sensibilidad para detectar CIN2+/CIN3 +, las Recomendaciones de la OMS 2021 para el cribado y tratamiento para prevenir el CCU recomiendan el uso de la prueba de ADN del VPH para la detección, cribado y tratamiento en MIVIH a partir de los 25 años con un intervalo de detección regular cada 3 o 5 años. Durante la transición a la prueba de ADN del VPH, la cual debe realizarse tan pronto como sea posible, los programas existentes con citología con control de calidad o IVAA con control de calidad deben continuar hasta que la prueba de ADN del VPH esté operativa. En el caso de cribado primario con citología o IVAA, se recomienda un intervalo regular entre pruebas de 3 años.

Se recomienda usar genotipado para VPH16/18, IVAA, citología o colposcopia para el triaje a tratamiento de mujeres con una prueba de VPH por ADN positiva.

Puesto que el CCU invasivo se diagnostica a edades más tempranas en MIVIH en comparación a la población general, las guías de cribado recomiendan iniciar el cribado a los 25 años en MIVIH (frente a los 30 años en la población general). Aunque la evidencia es limitada, un estudio transversal en Sudáfrica encontró prevalencias más bajas de CIN2/3 en MIVIH menores de 25 años (6.7% < 25 años vs 9.9% entre los 25-65 años) [65]. Sin embargo, se desconoce que proporción de estas lesiones CIN2/3 podrían regresar espontáneamente con el tiempo, especialmente en aquellas mujeres jóvenes que toman TAR. Los datos de incidencia de CCU en mujeres jóvenes es limitada. En un estudio multicohorte en el que se siguieron 64.231 MIVIH en Europa, Sudáfrica, Latinoamérica y Norte América durante 7 años, entre 2007 y 2014, se observó una incidencia de CCU entre el 66 por 100,000 mujeres-años en Europa y 447 por 100,000 mujeres-años en Sudáfrica [36]. De los 356 casos incidentes de CCU, el 11% ocurrieron en MIVIH entre 16 y 30 años.

¿LO SABÍAS?

La vacunación hoy en día contra el VPH en niñas (edad diana entre 9 y 13 años) puede proteger de la CCU a las generaciones futuras de mujeres infectadas por el VIH posteriormente en su vida, pero queda una generación de MIVIH mayores no vacunadas que podrían beneficiarse de la protección mediante una vacuna contra el VPH que incluya un amplio rango de tipos VPH-AR, como la vacuna nonavalente que incluye 7 tipos de alto riesgo (VPH16,18, 31, 33, 45, 52 y 58) y 2 de bajo riesgo (VPH6 y 11), que las MIVIH todavía no hayan contraído.

La relevancia de extender la vacunación contra el VPH a las MIVIH es de gran importancia para la salud pública dado su mayor riesgo de enfermedades evitables. Sin embargo, solo en muy pocos países existen programas de vacunación contra el VPH que incluyan a PIVIH. Por otro lado,

la vacunación contra el VPH en mujeres adultas (con evidencia de infección previa) puede suponer un beneficio adicional para las mujeres con alta probabilidad de re-infección por VPH [85].

Se ha demostrado que las vacunas contra el VPH son seguras e inmunogénicas en las PIVIH [86], pero faltan datos sobre su eficacia para prevenir la infección por VPH y las enfermedades relacionadas del cuello uterino en MIVIH. La vacuna contra el VPH nonavalente ofrece un mayor margen de protección en las MIVIH dada la alta prevalencia e incidencia de tipos de VPH distintos al VPH 16/18 en las MIVIH y la alta probabilidad de una variedad múltiple y más amplia de infección por VPH-AR [20]. Además, pocas MIVIH son infectadas simultáneamente por todos los tipos de infecciones y hay pruebas limitadas de que la inmunidad natural pueda proteger contra infecciones posteriores [17],[87].

Sin embargo, el impacto esperado para la salud pública puede ser inferior en una población ya expuesta a VPH, tal y como se ha observado en mujeres adultas de la población general en las que hay evidencia de infección previa [88]. Una posible estrategia podría ser ofrecer la vacunación a MIVIH recientemente diagnosticadas quizás antes de que puedan haber estado expuestas a múltiples genotipos de VPH-AR y a niñas y adolescentes con VIH que podrían haberse infectado perinatalmente antes de iniciar relaciones sexuales.

Si bien la vacunación de dosis única contra el VPH puede resultar una estrategia rentable y factible en los PIMB, se desconoce si menos de 3 dosis serían efectivas entre las PIVIH. Las guías actuales recomiendan 3 dosis en las PIVIH [89].

UNIDAD 2

MUJERES INFECTADAS POR EL VIH

2.3 Vigilancia durante el postratamiento en MIVIH tratadas por lesiones precancerosas de cuello uterino

Las MIVIH tienen mayor riesgo de fracaso post-tratamiento por lo que es necesario realizar seguimiento post-tratamiento de estas mujeres.

En dos metanálisis de estudios con MIVIH que evaluaban la prevalencia del fracaso de tratamiento, (definido como HSIL+ residual y/o recurrente verificado por citología, o CIN2+ verificado por histología), al menos 6 meses después del tratamiento [6], [66], se observó que el riesgo de que se vuelva a detectar CIN2+ después del tratamiento es:

- 3 veces mayor en MIVIH en comparación con mujeres VIH negativas.

- 1,7 veces mayor en MIVIH sometidas a crioterapia (21,6%) en comparación con LEEP (12,6%).

- 3 veces mayor en MIVIH con márgenes positivos en comparación con las MIVIH con márgenes negativos.

- Menor en mujeres que reciben TAR con carga viral suprimida y con inicio temprano del tratamiento.

La prueba de ADN del VPH mostró una alta sensibilidad (85-94%), una baja especificidad (36-54%), pero un VPN alto (94-96%) para la re-detección de CIN2+ 6 meses después de la crioterapia [67],[68].

Por lo tanto, la prueba de ADN del VPH puede ser útil como prueba de curación ("*test of cure*"), pero la mayoría de las MIVIH tendrán VPH-AR persistente 6 meses después del tratamiento, y un método basado en el VPH puede presentar una baja especificidad.

UNIDAD 2

MUJERES INFECTADAS POR EL VIH

2.4 Acceso al cribado e integración en la atención médica del VIH

La cobertura de las pruebas de cribado del CCU y la vinculación con la atención médica son bajas en los PIMB, donde los requisitos de infraestructuras y personal para la detección y tratamiento del cuello uterino suponen grandes exigencias a los sistemas de salud.

Una revisión sistemática con el fin de informar sobre la cobertura del cribado del CCU en 127 países de todo el mundo utilizando los datos de la literatura publicada y de las páginas web oficiales, indicó que el 38% de las mujeres de 30 a 49 años se han sometido a pruebas de detección al menos una vez en su vida; el 88% en países o entornos de ingresos altos en comparación con solo el 13% en países de ingresos medianos/bajos y el 15% en países de ingresos bajos (**FIGURA 4**) [69], lo cual está lejos del objetivo de la OMS de una cobertura de cribado del 70%, en particular en regiones con mayor incidencia combinada de CCU y prevalencia del VIH. Si bien la prueba de ADN del VPH o la citología eran en su mayoría una estrategia de detección común en países de ingresos altos, la IVAA fue la estrategia más utilizada en África subsahariana. La inspección visual es fácil de implementar en países con bajos recursos; cualquier profesional sanitario puede realizarla, una vez formado, con un espéculo vaginal y ácido acético (no requiere de laboratorio, no es cara). Puesto que el resultado se obtiene de forma inmediata es posible tratar al momento si el examen ha mostrado alguna anomalía en el cérvix, lo que facilita la opción de cribar y tratar.

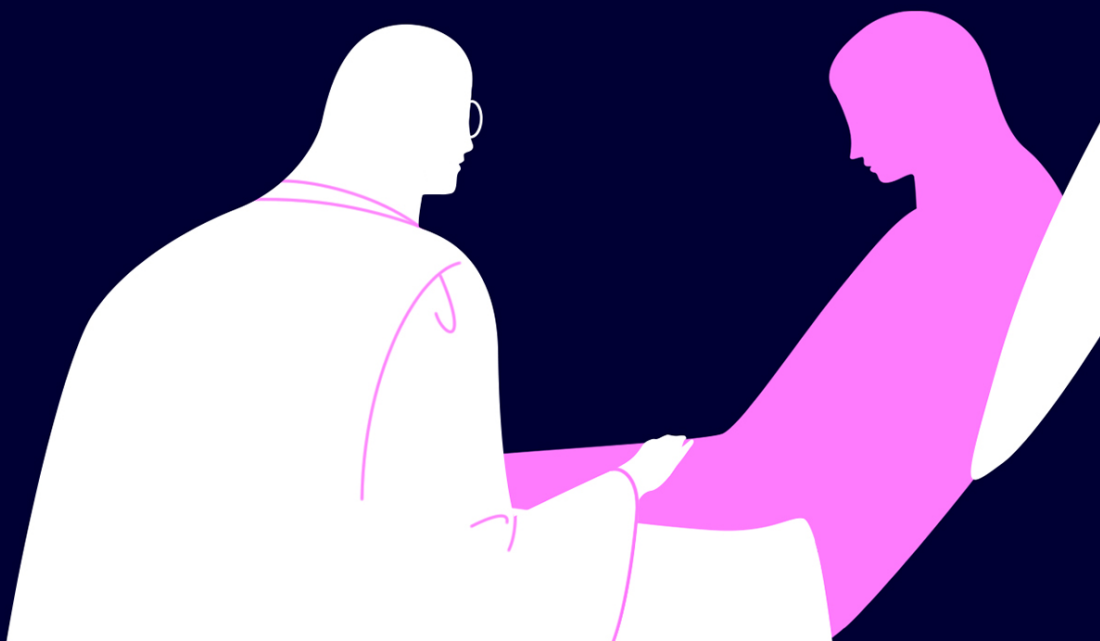
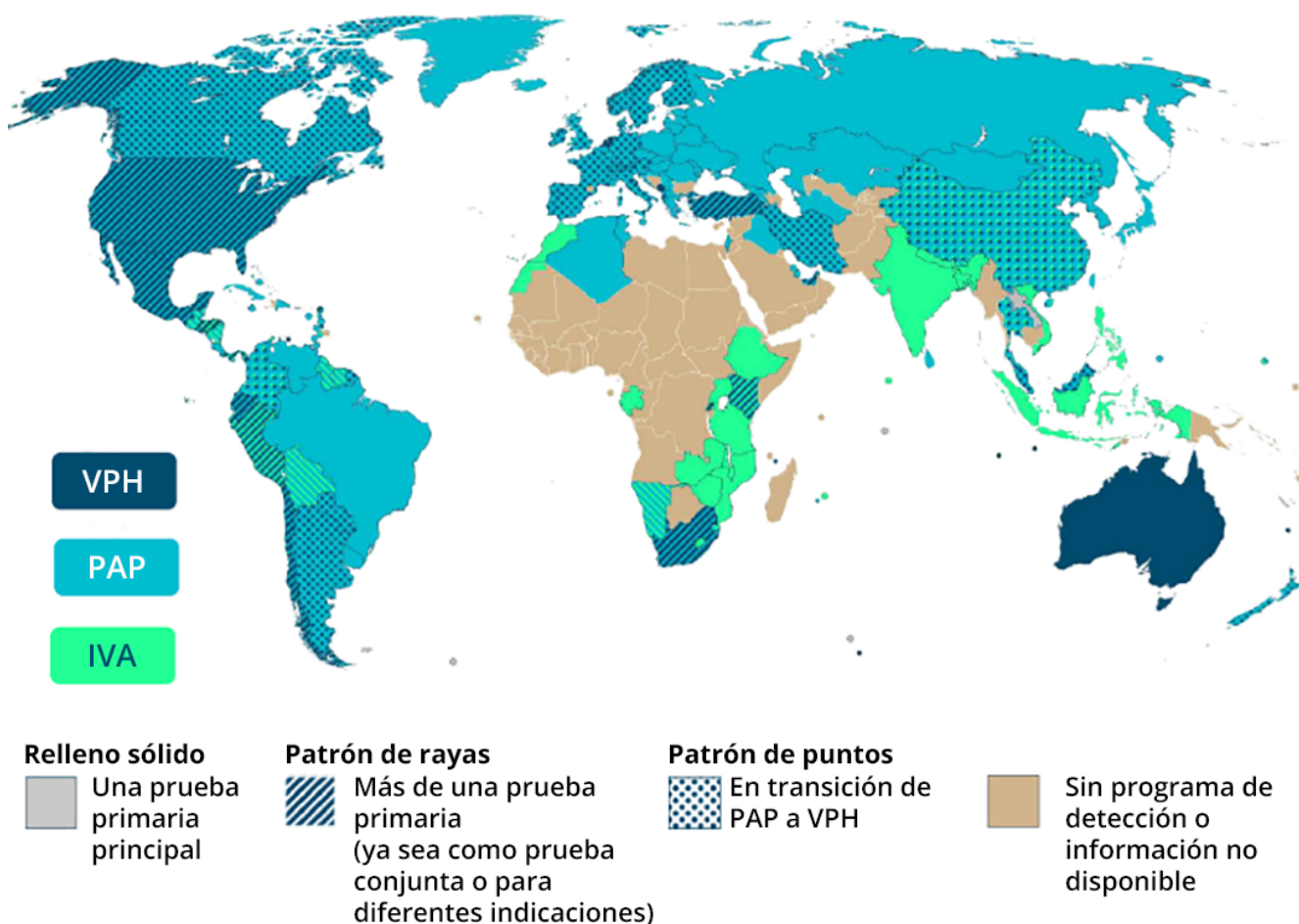


FIGURA 4 COBERTURA ESTIMADA DEL CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN 2019, MUJERES DE 30 A 49 AÑOS



IDEA CLAVE

Limitar el cribado a 1 o 2 ocasiones en la vida, como se propone en la estrategia mundial de la OMS para acelerar la eliminación del cáncer de cuello uterino, puede no ser suficiente para reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino en MIVIH. La limitada precisión de los métodos estándar de cribado y triaje para la detección de lesiones precancerosas y la progresión más rápida a lesiones de alto grado en MIVIH sugiere que limitar el cribado a 1 o 2 ocasiones en la vida podría no ser suficiente en esta población.

La falta de programas de cribado efectivos en los PIMB significa que esta enfermedad puede ser detectada de forma tardía ya en estadios avanzados de CCU invasivo y, en algunos casos, el tratamiento puede no estar disponible en el país debido al alto coste, los requisitos necesarios en cuanto a las infraestructuras y la escasez de médicos oncólogos, patólogos, radioterapeutas y otros profesionales sanitarios especializados, como cuidados paliativos o personal de enfermería, necesarios para la atención clínica del cáncer [70], y cuando están disponibles, el tratamiento de estas lesiones suele verse obstaculizado por las altas tasas de recurrencia.

Aunque el cribado del CCU no está ampliamente implementado en los PIMB, la integración de los servicios de cribado del CCU dentro de los servicios de tratamiento del VIH garantizaría que las mujeres con alto riesgo de desarrollar lesiones precancerosas de cuello uterino fuesen examinadas con un seguimiento y monitorización frecuentes, y conduciría a la continuidad en la prevención primaria, favoreciendo la detección precoz y el tratamiento de las lesiones en el cuello uterino asociadas al VPH con pérdidas mínimas durante el seguimiento [71]. Para que este enfoque logre la prevención deseada del CCU en las MIVIH, los medios para llevar a cabo los métodos de tratamiento ablativo (crioterapia, ablación térmica) y escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) deben estar disponibles en las instalaciones de cribado, y se deben establecer los mecanismos de derivación.

UNIDAD 2

MUJERES INFECTADAS POR EL VIH

2.5 Cáncer anal asociado al VPH y lesiones precancerosas en MIVIH

Las PIVIH tienen un riesgo más elevado de cáncer anal en comparación a la población general [72],[73].

En un meta-análisis reciente, las tasas de incidencia de cáncer anal por cada 100,000 personas-año fue de:

- 85 (intervalo de confianza del 95% [IC95%] = 82-89) en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) positivos por VIH.
- 32 (IC95% = 30-35) para hombres VIH positivos no HSH.
- 22 (IC95% = 19-24) para MIVIH con importantes variaciones según la edad:
 - 17 en < de 30 años.
 - 108 en mujeres ≥ 60 años que tienen sexo con mujeres (MSM) y VIH positivas.
- 19 (IC95% = 10-36) en HSH negativos por VIH.

Existen pocas guías oficiales para el cribado de cáncer anal en grupos de alto riesgo, incluidas las PIVIH [75], [76], [77], [78]. La citología y la anoscopia de alta resolución (HRA) se utilizan con frecuencia para detectar lesiones anales, pero a menudo subestiman la gravedad al compararla con el diagnóstico obtenido por la histología, (Gold Standard) [79],[80]. La HRA es similar a la colposcopia de cuello uterino, pero requiere una amplia formación y experiencia por parte del observador [81].

En un metaanálisis que incluyó 122 estudios realizados en todo el mundo [82], la prevalencia combinada de VPH-AR anal, ASCUS-neoplasia intraepitelial anal de grado 1 o superior (NIA1+) y HSIL-NIA2+ en MIVIH fue del 43,8%, 18,3% y 13,7% respectivamente. Entre los hombres que mantienen relaciones sexuales con mujeres (HSM), estas estimaciones fueron del 28,6%, 23,6% y 4,1% respectivamente, y entre los HSH las estimaciones respectivas fueron del 69,0%, 38,0% y 30,5%.

Las mujeres con infección de cuello uterino por HPV16 o CCU tienen un alto riesgo de contraer HPV16 anal, HSIL anal positivo para HPV16 o HSIL anal independientemente de su estado de VIH y se han sugerido programas de detección de CCU para ayudar a estratificar el riesgo de cáncer anal en mujeres [83]. La European AIDS Clinical Society (Sociedad Clínica Europea del SIDA) recomienda realizar un examen rectal digital (con o sin citología anal) cada 1-3 años en MIVIH con displasia cervical [78] mientras que el estado de Nueva York (EUA) recomienda realizar anualmente un examen rectal digital junto con citología a todas las MIVIH con HSIL cervical [84]. Sin embargo, la efectividad de la detección y el tratamiento anal en mujeres y, en particular, en las MIVIH, sigue siendo incierta.

UNIDAD 3

EPIDEMIOLOGÍA DEL VPH Y EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN MUJERES INMUNODEPRIMIDAS NO INFECTADAS POR EL VIH

Las mujeres que reciben un TOS y las receptoras de trasplante de células madre hematopoyéticas aumentan su esperanza de vida y su calidad de vida, pero a costa de un mayor riesgo de neoplasias malignas, principalmente atribuidas al uso continuo y a largo plazo de medicamentos inmunosupresores, enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) e infecciones por virus oncogénicos.

Se sabe que los cánceres relacionados con el VPH aumentan entre las mujeres después del trasplante en comparación con las mujeres de la población general. La similitud del patrón de aumento del riesgo de cáncer tanto en los pacientes trasplantados como en las personas con VIH [72] sugiere que la inmunosupresión puede ser el predictor más fuerte del riesgo de cáncer en estas poblaciones puesto que otros factores de riesgo asociados a cáncer como fumar tabaco son muy diferentes entre las dos poblaciones [72].

Debido a que los cánceres asociados a VPH son el resultado de una infección persistente con un VPH-AR, se cree que los medicamentos inmunosupresores para prevenir el rechazo al injerto del trasplante podrían contribuir a la persistencia de la infección y/o a la reactivación de una infección latente de VPH, incluyendo los VPH-AR que podrían convertirse en infecciones persistentes y llegar a provocar lesiones de alto grado y cáncer [90],[91]. En un metaanálisis que examinó el riesgo de múltiples tipos de cáncer en más de 27.000 pacientes con TOS (97% de receptores de trasplante de riñón) de 5 estudios diferentes, la razón de incidencia estandarizada para el CCU en pacientes con trasplante fue del 2,1 (IC del 95%: 1,4-3,3) en comparación a la población general, mientras que en MIVIH fue de del 5,8 (IC 95%: 3,0-11,3) [72].

Las recomendaciones del American College of Obstetrics and Gynecology señalan que las mujeres inmunodeprimidas "pueden requerir pruebas más frecuentes de cribado de CCU a las recomendadas en las pautas de cribado en población general". Debido a la similitud en un mayor riesgo de CCU, las pautas de cribado más frecuente recomendadas para MIVIH han sido propuestas para mujeres inmunosuprimidas no infectadas por VIH [16].

La evidencia sugiere que las mujeres dentro de las siguientes categorías tienen un mayor riesgo de CCU que la población general, y las recomendaciones de cribado de los EE. UU. implementadas para las MIVIH deberían adoptarse para el cribado y la vigilancia de:

- | Receptoras de trasplante de órganos sólidos.
- | Receptoras de trasplantes de células madre hematopoyéticas; un nuevo diagnóstico de la enfermedad del injerto contra huésped (EICH) genital o crónica en mujeres después de un trasplante de células madre supone un mayor riesgo de CCU en comparación con la población general y debería dar lugar a un cribado y vigilancia más intensivos.
- | Mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con fármacos inmunosupresores.
- | Mujeres con lupus eritematoso sistémico, ya sea en terapia inmunosupresora o no.
- | Mujeres con artritis reumatoide que tomen fármacos inmunosupresores.

Algunos estudios sugieren que las mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal que no reciben terapia inmunosupresora, las mujeres con artritis reumatoide que no reciben terapia inmunosupresora y las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 no presentan un mayor riesgo y por lo tanto deben seguir las pautas de cribado para la población general.

BIBLIOGRAFÍA

- 01.** Looker KJ, Rönn MM, Brock PM, Brisson M, Drolet M, Mayaud P, et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25110.
- 02.** Hawes SE, Critchlow CW, Sow PS, Touré P, N'Doye I, Diop A, et al. Incident High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Senegalese Women With and Without Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) and HIV-2. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2006;98:100–9.
- 03.** Denslow SA, Rositch AF, Firnhaber C, Ting J, Smith JS. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review. *Int J STD AIDS* 2014;25:163–77.
- 04.** Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Khalil AI, Baussano I, Shah ASV, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *The Lancet Global Health* [Internet] 2020 [cited 2020 Nov 17];0. Disponible aquí .
- 05.** Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL, et al. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41:1–19.
- 06.** Debeaudrap P, Sobngwi J, Tebeu P-M, Clifford GM. Residual or Recurrent Precancerous Lesions After Treatment of Cervical Lesions in Human Immunodeficiency Virus-infected Women: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Failure. *Clin Infect Dis* 2019;69:1555–65.
- 07.** Dryden-Peterson S, Bvochora-Nsingo M, Suneja G, Efsthathiou JA, Grover S, Chiyapo S, et al. HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3749–57.
- 08.** Mudini W, Palefsky JM, Hale MJ, Chirenje MZ, Makunike-Mutasa R, Mutisi F, et al. Human Papillomavirus Genotypes in Invasive Cervical Carcinoma in HIV-Seropositive and HIV-Seronegative Women in Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;79:e1–6.
- 09.** Rudd P, Gorman D, Meja S, Mtonga P, Jere Y, Chidothe I, et al. Cervical cancer in southern Malawi: A prospective analysis of presentation, management, and outcomes. *Malawi Med J* 2017;29:124–9.
- 10.** van Aardt M, Dreyer G, Pienaar H, Karlsen F, Hovland S, Richter K, et al. Unique human papillomavirus-type distribution in South African women with invasive cervical cancer and the effect of human immunodeficiency virus infection. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:919–25.
- 11.** Kahesa C, Mwaiselage J, Wabinga HR, Ngoma T, Kalyango JN, Karamagi CAS. Association between invasive cancer of the cervix and HIV-1 infection in Tanzania: the need for dual screening. *BMC Public Health* 2008;8:262.
- 12.** Gichangi PB, Bwayo J, Estambale B, De Vuyst H, Ojwang S, Rogo K, et al. Impact of HIV infection on invasive cervical cancer in Kenyan women. *AIDS* 2003;17:1963–8.
- 13.** Moodley M, Mould S. Invasive cervical cancer and human immunodeficiency virus (HIV)

- infection in KwaZulu-Natal, South Africa. *J Obstet Gynaecol* 2005;25:706–10.
14. Moodley M, Moodley J, Kleinschmidt I. Invasive cervical cancer and human immunodeficiency virus (HIV) infection: a South African perspective. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:194–7.
 15. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, Sanjosé S de, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health* 2020;8:e191–203.
 16. Moscicki A-B, Flowers L, Huchko MJ, Long ME, MacLaughlin KL, Murphy J, et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J Low Genit Tract Dis* 2019;23:87–101.
 17. Beachler DC, Jenkins G, Safaeian M, Kreimer AR, Wentzensen N. Natural Acquired Immunity Against Subsequent Genital Human Papillomavirus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Infect. Dis.* 2016;213:1444–54.
 18. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDSinfo | UNAIDS [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 26]; Disponible aquí .
 19. Clifford GM, Gonçalves MAG, Franceschi S, HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006;20:2337–44.
 20. Clifford GM, de Vuyst H, Tenet V, Plummer M, Tully S, Franceschi S. Effect of HIV Infection on Human Papillomavirus Types Causing Invasive Cervical Cancer in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:332–9.
 21. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, Lang J-M, Rosenthal E, Costagliola D, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10:1152–9.
 22. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, Schöni-Affolter F, Lise M, Dehler S, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int. J. Cancer* 2016;138:1732–40.
 23. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:525–41.
 24. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat. Rev. Cancer* 2007;7:11–22.
 25. Black APB, Ardern-Jones MR, Kasproicz V, Bowness P, Jones L, Bailey AS, et al. Human keratinocyte induction of rapid effector function in antigen-specific memory CD4+ and CD8+ T cells. *European Journal of Immunology* 2007;37:1485–93.
 26. Moerman-Herzog A, Nakagawa M. Early Defensive Mechanisms against Human Papillomavirus Infection. *Clin Vaccine Immunol* 2015;22:850–7.
 27. Wu TC, Kurman RJ. Analysis of cytokine profiles in patients with human papillomavirus-associated neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:185–7.
 28. Langers I, Renoux V, Reschner A, Touzé A, Coursaget P, Boniver J, et al. Natural killer and dendritic cells collaborate in the immune response induced by the vaccine against uterine cervical cancer. *European Journal of Immunology* 2014;44:3585–95.
 29. Jacobs R, Heiken H, Schmidt RE. Mutual interference of HIV and natural killer cell-mediated immune response. *Mol Immunol* 2005;42:239–49.
 30. Kobayashi A, Greenblatt RM, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, Young M, et al. Functional attributes of mucosal immunity in cervical intraepithelial neoplasia and effects of HIV infection. *Cancer Res* 2004;64:6766–74.
 31. Chen Y-C, Li C-Y, Liu H-Y, Lee N-Y, Ko W-C, Ko N-Y. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of cervical neoplasia among HIV-infected women: a population-based cohort study in Taiwan. *AIDS* 2014;28:709–15.

32. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P, ART and HPV Review Group. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2018;5:e45–58.
33. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015;373:795–807.
34. Borges ÁH, Neuhaus J, Babiker AG, Henry K, Jain MK, Palfreeman A, et al. Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2016;63:1668–76.
35. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 90–90–90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 16]. Disponible aquí .
36. Rohner E, Bütikofer L, Schmidlin K, Sengayi M, Maskew M, Giddy J, et al. Cervical cancer risk in women living with HIV across four continents: A multicohort study. *Int J Cancer* 2020;146:601–9.
37. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer. *Clin Infect Dis* 2017;64:1228–35.
38. Huchko MJ, Sneden J, Sawaya G, Smith-McCune K, Maloba M, Abdulrahim N, et al. Accuracy of Visual Inspection with Acetic Acid to detect Cervical Cancer Precursors Among HIV-infected Women in Kenya. *Int J Cancer* 2015;136:392–8.
39. Bateman AC, Parham GP, Sahasrabuddhe VV, Mwanahamuntu MH, Kapambwe S, Katundu K, et al. Clinical Performance of Digital Cervicography and Cytology for Cervical Cancer Screening in HIV-infected Women in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67:212–5.
40. Firnhaber C, Mayisela N, Mao L, Williams S, Swarts A, Faesen M, et al. Validation of Cervical Cancer Screening Methods in HIV Positive Women from Johannesburg South Africa. *PLOS ONE* 2013;8:e53494.
41. Joshi S, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Kulkarni V, Somanathan T, Divate U. Screening of cervical neoplasia in HIV-infected women in India. *AIDS* 2013;27:607–15.
42. Chibwesha CJ, Frett B, Katundu K, Bateman AC, Shibemba A, Kapambwe S, et al. Clinical Performance Validation of 4 Point-of-Care Cervical Cancer Screening Tests in HIV-Infected Women in Zambia. *J Low Genit Tract Dis* 2016;
43. Fokom Domgue J, Valea FA. Is It Relevant to Keep Advocating Visual Inspection of the Cervix With Acetic Acid for Primary Cervical Cancer Screening in Limited-Resource Settings? *J Glob Oncol* 2018;4:1–5.
44. Ndizeye Z, Menon S, Van Geertruyden J-P, Sauvaget C, Jacquemyn Y, Bogers J-P, et al. Performance of OncoE6™ Cervical Test in detecting cervical precancer lesions in HIV-positive women attending an HIV clinic in Bujumbura, Burundi: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2019;9:e029088.
45. Bansil P, Lim J, Byamugisha J, Kumakech E, Nakisige C, Jeronimo JA. Performance of Cervical Cancer Screening Techniques in HIV-Infected Women in Uganda. *J Low Genit Tract Dis* 2015;19:215–9.
46. Sahasrabuddhe VV, Bhosale RA, Kavatkar AN, Nagwanshi CA, Joshi SN, Jenkins CA, et al. Comparison of visual inspection with acetic acid and cervical cytology to detect high-grade cervical neoplasia among HIV-infected women in India. *Int J Cancer* 2012;130:234–40.
47. Hu L, Bell D, Antani S, Xue Z, Yu K, Horning MP, et al. An Observational Study of Deep Learning and Automated Evaluation of Cervical Images for Cancer Screening. *J Natl Cancer Inst* 2019;11:923–32.

48. Mabeya H, Khozaim K, Liu T, Orango O, Chumba D, Pisharodi L, et al. Comparison of Conventional Cervical Cytology versus Visual Inspection with Acetic Acid (VIA) among HIV-Infected Women in Western Kenya. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:92–7.
49. Segondy M, Kelly H, Magooa MP, Djigma F, Ngou J, Gilham C, et al. Performance of careHPV for detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasia among women living with HIV-1 in Burkina Faso and South Africa: HARP study. *Br J Cancer* 2016;115:425–30.
50. Chung MH, McKenzie KP, De Vuyst H, Richardson BA, Rana F, Pamnani R, et al. Comparing Papanicolaou smear, visual inspection with acetic acid and human papillomavirus cervical cancer screening methods among HIV-positive women by immune status and antiretroviral therapy. *AIDS* 2013;27:2909–19.
51. Kelly HA, Chikandiwa A, Sawadogo B, Gilham C, Michelow P, Lompo OG, et al. Diagnostic accuracy of cervical cancer screening and screening–triage strategies among women living with HIV-1 in Burkina Faso and South Africa: A cohort study. *PLoS Med* [Internet] 2021 [cited 2021 Apr 27];18. Disponible aquí .
52. Giorgi-Rossi P, Franceschi S, Ronco G. HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Cancer* 2012;130:1387–94.
53. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048–56.
54. Kuhn L, Saidu R, Boa R, Tergas A, Moodley J, Persing D, et al. Clinical evaluation of modifications to a human papillomavirus assay to optimise its utility for cervical cancer screening in low-resource settings: a diagnostic accuracy study. *The Lancet Global Health* 2020;8:e296–304.
55. Kuhn L, Wang C, Tsai W-Y, Wright TC, Denny L. Efficacy of human papillomavirus-based screen-and-treat for cervical cancer prevention among HIV-infected women. *AIDS* 2010;24:2553–61.
56. Firnhaber C, Mayisela N, Mao L, Williams S, Swarts A, Faesen M, et al. Validation of Cervical Cancer Screening Methods in HIV Positive Women from Johannesburg South Africa. *PLOS ONE* 2013;8:e53494.
57. Joshi S, Muwonge R, Kulkarni V, Deodhar K, Mandolkar M, Lucas E, et al. Incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus (HIV) with no evidence of disease at baseline: results of a prospective cohort study with up to 6.4 years of follow-up from India. *Int. J. Cancer* 2018;
58. Kremer WW, Steenbergen RDM, Heideman D a. M, Kenter GG, Meijer C. The use of host cell DNA methylation analysis in the detection and management of women with advanced cervical intraepithelial neoplasia: a review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2021;128:504–14.
59. Kelly H, Benavente Y, Pavon MA, De Sanjose S, Mayaud P, Lorincz AT. Performance of DNA methylation assays for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2019;121:954–65.
60. Zummeren MV, Kremer WW, Aardt MCV, Breytenbach E, Richter KL, Rozendaal L, et al. Selection of women at risk for cervical cancer in an HIV-infected South African population. *AIDS* 2017;31:1945–53.
61. De Vuyst H, Franceschi S, Plummer M, Mugo NR, Sakr SR, Meijer CJLM, et al. Methylation Levels of CADM1, MAL, and MIR124-2 in Cervical Scrapes for Triage of HIV-Infected, High-Risk HPV-Positive Women in Kenya. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2015;70:311–8.
62. Kremer WW, Van Zummeren M, Breytenbach E, Richter KL, Steenbergen RDM, Meijer CJLM, et al. The use of molecular markers for cervical screening of women living with hiv in South Africa. *AIDS* 2019;
63. Strickler HD, Keller MJ, Hessol NA, Eltoun I-E, Einstein MH, Castle PE, et al. Primary HPV

- and Molecular Cervical Cancer Screening in US Women Living with HIV. *Clin Infect Dis* 2020;
64. Rezhake R, Hu S-Y, Zhao S, Xu X-Q, Zhao X-L, Zhang L, et al. Eight-type human papillomavirus E6/E7 oncoprotein detection as a novel and promising triage strategy for managing HPV-positive women. *Int J Cancer* 2019;144:34–42.
 65. McDonald AC, Tergas AI, Kuhn L, Denny L, Wright TC. Distribution of Human Papillomavirus Genotypes among HIV-Positive and HIV-Negative Women in Cape Town, South Africa. *Front Oncol* 2014;4:48.
 66. Atemnkeng N, Aji AD, de Sanjose S, Mayaud P, Kelly H. Antiretroviral therapy and detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) at post-CIN management follow-up among women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2020;
 67. Omenge Orang'o E, Liu T, Christoffersen-Deb A, Itsura P, Oguda J, Washington S, et al. Use of visual inspection with acetic acid, Pap smear, or high-risk human papillomavirus testing in women living with HIV/AIDS for posttreatment cervical cancer screening: same tests, different priorities. *AIDS* 2017;31:233–40.
 68. De Vuyst H, Mugo NR, Franceschi S, McKenzie K, Tenet V, Njoroge J, et al. Residual Disease and HPV Persistence after Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2/3 in HIV-Positive Women in Kenya. *PLoS One* [Internet] 2014 [cited 2021 Feb 16];9. Disponible aquí .
 69. National cervical cancer screening programs and coverage worldwide. [Internet]. Barcelona (online): 2020. Disponible aquí .
 70. Jemal A, Bray F, Forman D, O'Brien M, Ferlay J, Center M, et al. Cancer burden in Africa and opportunities for prevention. *Cancer* 2012;118:4372–84.
 71. Sigfrid L, Murphy G, Haldane V, Chuah FLH, Ong SE, Cervero-Liceras F, et al. Integrating cervical cancer with HIV healthcare services: A systematic review. *PLoS One* 2017;12:e0181156.
 72. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59–67.
 73. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:487–500.
 74. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer* 2021;148:38–47.
 75. New York State Health Department of Health AIDS Institute. Screening for Anal Dysplasia and Cancer in Patients with HIV [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 16]. Disponible aquí .
 76. Delfraissy J-F, Expert group. Management of patients infected by the human immunodeficiency virus (HIV). Report of an expert group. *Rev Pneumol Clin* 2002;58:312–40.
 77. Blanco JL, Blanco JR, Camino X, Curran A, Merchante A, Díaz A, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 16]; Disponible aquí .
 78. European AIDS Clinical Society Guidelines 2019, versión 10.0 [Internet]. 2019_ guidelines-10.0_final.pdf. Disponible aquí .
 79. Stewart DB, Gaertner WB, Glasgow SC, Herzig DO, Feingold D, Steele SR, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for Anal Squamous Cell Cancers (Revised 2018). *Dis Colon Rectum* 2018;61:755–74.
 80. Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer screening: key differences. *Cancer Cytopathol* 2011;119:5–19.

81. Neukam K, Milanés Guisado Y, Fontillón M, Merino L, Sotomayor C, Espinosa N, et al. High-resolution anoscopy in HIV-infected men: Assessment of the learning curve and factors that improve the performance. *Papillomavirus Res* 2019;7:62–6.
82. Kelly H, Chikandiwa A, Alemany Vilches L, Palefsky JM, de Sanjose S, Mayaud P. Association of antiretroviral therapy with anal high-risk human papillomavirus, anal intraepithelial neoplasia, and anal cancer in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2020;7:e262–78.
83. Lin C, Slama J, Gonzalez P, Goodman MT, Xia N, Kreimer AR, et al. Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:880–91.
84. NYS Guidelines recommendations on anal pap smears [Internet]. [cited 2021 Apr 27].
85. Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:119–32.
86. Toft L, Tolstrup M, Storgaard M, Ostergaard L, Søgaaard OS. Vaccination against oncogenic human papillomavirus infection in HIV-infected populations: review of current status and future perspectives. *Sex Health* 2014;11:511–23.
87. Kelly H, Faust H, Chikandiwa A, Ngou J, Weiss HA, Segondy M, et al. Human Papillomavirus Serology Among Women Living With HIV: Type-Specific Seroprevalence, Seroconversion, and Risk of Cervical Reinfection. *J. Infect. Dis.* 2018;
88. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F123-138.
89. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. 2nd ed. 2014.
90. Liao JB, Fisher CE, Madeleine MM. Gynecologic cancers and solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2019;19:1266–77.
91. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16086.