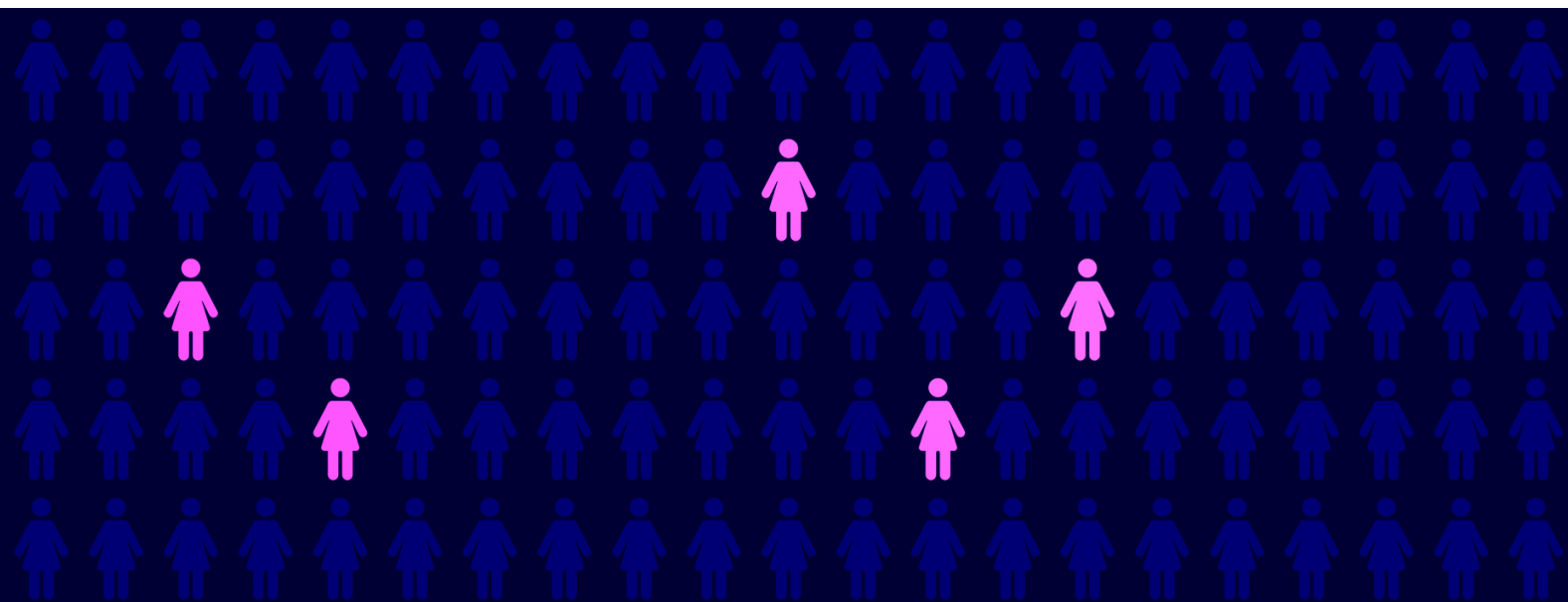


CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO



MÓDULO 4A

TRIAJE DE MUJERES VPH POSITIVAS Y CRIBADO BASADO EN RIESGO

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA DE LAS AUTORAS:

LAIA BRUNI, MD, PHD

Laia Bruni es médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública, Máster en Salud Pública, Máster en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud, y Doctora en Medicina por la Universidad de Barcelona. Dirige desde 2016 la Unidad de Información e Intervenciones en Infecciones y Cáncer en el ICO, reconocida por la Agencia Catalana de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación (AGAUR) como grupo de investigación consolidado.

Sus áreas de especialización son la epidemiología del VPH, las estrategias de prevención VPH, implementación y evaluación de programas de vacunación VPH y cribado del cáncer cervical, y la modelización matemática de la prevención del VPH. Su línea de investigación principal es la producción de indicadores de infección y carga de enfermedad por VPH, así como del impacto de las intervenciones para su prevención.

Desde hace más de 10 años coordina el ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, originalmente iniciado en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), y desde 2015 en consorcio también con la IARC. Es un centro referente internacional para la provisión de datos sobre la epidemiología del VPH y cánceres relacionados, así como sobre la prevención.

Ha colaborado con diversas agencias internacionales (OMS, OPS, IARC, ECDC). Actualmente está desarrollando varios proyectos con la OMS para la monitorización de las prácticas de vacunación y cribado cervical a nivel global para el plan de eliminación del cáncer de cuello cervicouterino. También presta apoyo científico y técnico al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya en todos los aspectos programáticos de la prevención VPH. Es la coordinadora científica de la Comisión Asesora del programa de detección precoz de cáncer cervical, coordinadora científica del nuevo protocolo de cribado cervical en Cataluña y del programa de evaluación y monitorización del impacto del cribado cervical y de las vacunas VPH. Ha sido investigadora en dos proyectos europeos del FP7 ("Comparing Health Services interventions for the prevention of HPV-related cancer (CoheaHr)"; "Health-economic modelling of PREvention strategies for HPV-related Diseases in European Countries. PREHDICT"). Actualmente continua en este mismo consorcio europeo con el proyecto RISCC "Risk-Based Screening For Cervical Cancer".

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, 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.

INTRODUCCIÓN

La prueba del VPH sola o en co-test se está implementando en muchos países de renta alta como alternativa al cribado con citología (**MÓDULO 3**). Sin embargo, su menor especificidad implica que algunas mujeres con resultados positivos en el cribado podrían ser derivadas a un seguimiento innecesario y, por tanto, es necesario el triaje.

No disponemos de marcadores que indiquen que una infección por VPH es persistente o que va a progresar a precáncer o cáncer. Las pruebas de triaje intentan identificar alguna característica de la infección que sugiera una evolución hacia la carcinogénesis, pero no existe una prueba que permita confirmar una evolución adversa. No existe, pues, ninguna prueba ideal de triaje. Por el momento, se utilizan aproximaciones, como por ejemplo y entre otros, identificar tipos de VPH con un mayor potencial carcinogénico, o identificar vías genéticas silenciadas (metilación) que están asociadas a procesos oncogénicos. En este modulo se describen las distintas pruebas que, en menor o mayor medida, se están aplicando para confirmar una primera prueba de cribado positiva. Lo más relevante del proceso de cribado y triaje es identificar qué conducta clínica (o manejo) debemos de tomar frente al conjunto de resultados. Para ello y a modo de ejemplo, se describe el modelo de conducta clínica basada en la evaluación del riesgo que tiene una mujer de desarrollar un precáncer en función de los resultados del cribado, triaje e historia previa.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Al término de este curso, los participantes podrán:

- Identificar las distintas aproximaciones de triaje y sus limitaciones.
- Conocer la validez diagnóstica y pronóstica de las estrategias de triaje más utilizadas.
- Conocer las opciones de seguimiento a corto plazo de mujeres VPH positivas pero triaje negativo.
- Identificar nuevas opciones de triaje, actualmente en estudio.
- Identificar los beneficios y los efectos nocivos de la colposcopia.
- Conocer el enfoque de cribado basado en el riesgo.

TRIAJE EN MUJERES VPH-POSITIVAS

UNIDAD 1

INTRODUCCIÓN

La prueba del VPH sola o acompañada de citología se está implementando en muchos países de renta alta como alternativa al cribado con citología (Para más información, consultar el **MÓDULO 3**). En un futuro próximo, es probable que el paradigma del cribado del cáncer de cuello uterino pase del cribado citológico al virológico. Sin embargo, la mayoría de las infecciones por VPH de alto riesgo son inofensivas y se requieren pruebas adicionales para identificar a las mujeres con infecciones evolutivas o precáncer [1].

Aunque la positividad por VPH de alto riesgo predice un mayor riesgo de desarrollar CIN2+ y CIN3+ en el futuro (incluso si la enfermedad no está presente en el momento de la prueba de cribado inicial [2]), la menor especificidad transversal (mujeres sin enfermedad en el momento de la prueba pero con un resultado positivo) implica que algunas mujeres con resultados positivos en el cribado se someterían innecesariamente a seguimiento. Por tanto, es necesario realizar un triaje de las mujeres positivas por VPH de alto riesgo y así limitar la carga del seguimiento y evitar en la medida de lo posible el sobrediagnóstico y el sobretratamiento.

En términos generales, el principio es derivar a las pruebas de confirmación a todas las mujeres que tengan mayor riesgo de tener un precáncer actual o incipiente, dirigir al cribado sistemático a aquellas que tengan un riesgo bajo y mantener bajo vigilancia a las que tengan un riesgo intermedio [3].



Los métodos de triaje recomendados actualmente para el cribado primario del VPH incluyen el genotipado del VPH 16 y VPH18 y la citología. Otras alternativas que hoy se están evaluando son la citología con tinción dual p16/Ki-67, las pruebas de metilación del huésped o del virus, y la inspección visual en entornos con recursos limitados. Estos métodos pueden usarse en distintas estrategias de triaje:

Pueden utilizarse solos.

Pueden utilizarse combinadas en un mismo evento de cribado, de modo que las mujeres con un resultado negativo en una primera prueba de triaje se someten a una segunda prueba de triaje al momento o en un breve período de tiempo.

Puede realizarse un seguimiento a los 6 meses o al año a aquellas mujeres con un resultado negativo en la prueba única o combinada de triaje inicial.

Los datos que se presentan en las siguientes unidades pretenden ser una versión simplificada y resumida de la literatura científica y un extenso número de metaanálisis del grupo de Arbyn et al. incluyendo un exhaustivo informe, no publicado, elaborado y proporcionado para la elaboración del módulo por Marc Arbyn et al. que contiene datos de varios metaanálisis de las diferentes opciones de triaje (de ahora en adelante referenciado como Arbyn et al. 2020). Otros recursos donde se han usado estos datos incluyen un artículo sobre triaje en Noruega [4], una comunicación oral en la conferencia de la International Papillomavirus Society [5] y un manuscrito resumen en preparación.

El manejo clínico de las mujeres con resultados del cribado de cáncer de cuello uterino está evolucionando hacia un conjunto de reglas en las que lo que determina la actuación clínica a seguir son los umbrales de riesgo y no los resultados de las pruebas individuales. Para ello, se han definido posibles umbrales de riesgo específicos para volver a realizar el cribado primario, repetir las pruebas, derivar a colposcopia o aplicar un tratamiento inmediato [6]. La elección de los algoritmos de las pruebas se basa en la comparación de las estimaciones de riesgo absoluto de las pruebas de triaje con los umbrales clínicos establecidos.

TRIAJE EN MUJERES VPH-POSITIVAS

UNIDAD 2

VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LAS ESTRATEGIAS DE TRIAJE EN MUJERES VPH POSITIVAS CON UNA ÚNICA PRUEBA

Los métodos de triaje pueden dividirse en tres grandes grupos:

PRUEBAS MORFOLÓGICAS

Estas pruebas se basan en la observación de cambios morfológicos a nivel celular, por lo que es necesario el uso de un microscopio y su interpretación depende del observador. Incluyen el uso de la citología y la tinción de p16 y/o Ki-67. Los nuevos enfoques apuntan a la introducción de la lectura automática de las láminas mediante programas basados en la inteligencia artificial con el fin de eliminar esta subjetividad.

PRUEBAS MOLECULARES

Se trata de pruebas objetivas basadas en la presencia o cuantificación de componentes víricos o cambios moleculares causados por el VPH. Incluyen pruebas de ADN y ARN del VPH, genotipado, carga vírica, marcadores proteicos (oncoproteínas E6 y/o E7) y metilación.

PRUEBAS DE INSPECCIÓN VISUAL

Estas pruebas implican la observación directa del cuello uterino con la ayuda de lentes de aumento o a simple vista. Incluyen el uso de la inspección visual con ácido acético (IVAA, VIA en inglés) o con solución de Lugol (IVSL, VILI en inglés). La colposcopia es también una técnica visual, aunque dadas sus características e importancia, se describe en un módulo aparte.



Un rápido recordatorio de la interpretación de los parámetros de las pruebas. La sensibilidad mide la capacidad de la prueba para identificar correctamente a las mujeres con la enfermedad; la especificidad mide su capacidad para identificar a las que no tienen la enfermedad; el valor predictivo positivo (VPP) mide la proporción de mujeres con un resultado positivo que realmente tienen la enfermedad; y el valor predictivo negativo (VPN) mide la proporción de mujeres con un resultado negativo que realmente no tienen la enfermedad.

TRIAJE EN MUJERES VPH-POSITIVAS

UNIDAD 2

VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LAS ESTRATEGIAS DE TRIAJE EN MUJERES VPH POSITIVAS CON UNA ÚNICA PRUEBA

2.1 Citología

La citología es una de las opciones de triaje más utilizadas en las mujeres positivas al VPH por varias razones:

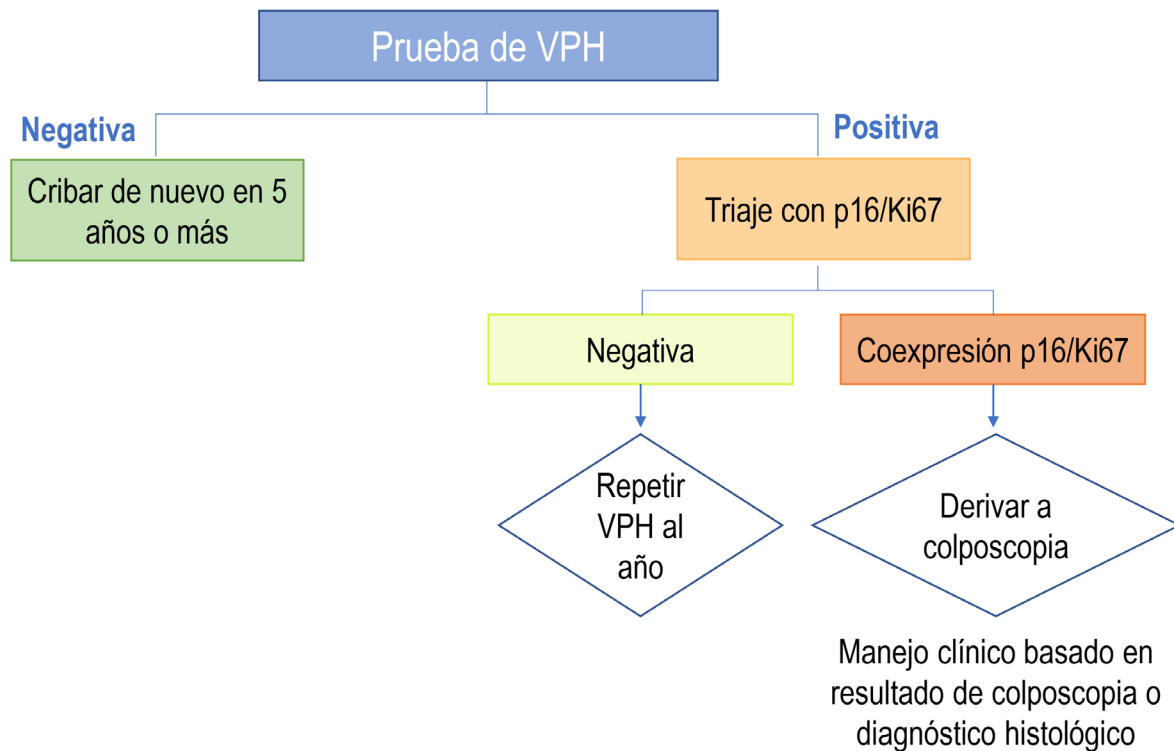
Tiene una **elevada especificidad**.

Puede realizarse de forma **refleja** en muestras conservadas **en medio líquido**.

Permite el **reciclaje de citólogos/técnicos** en países o regiones donde existe un programa previo basado en la citología con un control de calidad adecuado.

Para más información sobre las características de la citología, consultar el **MÓDULO 3**.

FIGURA 1 POSIBLE ALGORITMO DE MANEJO CLÍNICO DE MUJERES VPH POSITIVAS CON CITOLOGÍA



En el metaanálisis de Arbyn et al. 2020, el uso de citología réflex con un valor de corte en ASC-US+ se tradujo en una tasa de derivación del 33% entre las mujeres positivas al VPH, es decir, que fueron derivadas a colposcopia o a otras pruebas de acuerdo con las recomendaciones existentes. La sensibilidad y la especificidad agrupadas o pooled para la detección de CIN2+ fueron del 71,5% y del 74,7%, respectivamente. Para detectar CIN3+, la sensibilidad y la especificidad agrupadas fueron del 77,5% y del 72,7%, respectivamente.

El rendimiento de la citología como prueba de triaje en las mujeres positivas al VPH varía en función **de si los citólogos conocen o no el resultado del VPH** [7]. En el grupo en el que los citólogos conocían el resultado del VPH, la sensibilidad para detectar CIN2+ fue mayor (81,0% frente a 66,1%) y la especificidad fue menor (60,3% frente a 80,3%) en comparación con el grupo en el que los citólogos no lo conocían. En el caso de CIN3+, las diferencias según si el citólogo conocía o no el estado del VPH fueron menores y no significativas.

No existen diferencias significativas en la validez diagnóstica para detectar CIN2+ o CIN3+ entre el uso de la **citología convencional** y los métodos de **citología líquida** utilizados en el triaje de mujeres VPH+ cuando se utiliza ASC-US+ para definir la anormalidad de la citología.

!

El triaje mediante citología requiere de personal cualificado y un control de calidad continuo para que su rendimiento sea óptimo. Esto es posible en los países de renta alta que cuentan con la infraestructura adecuada, pero incluso en este contexto, el paso al cribado primario del VPH supondrá una reducción considerable de la carga de trabajo global de la citología. En la era del cribado primario basado en la prueba del VPH, puede resultar difícil contratar, formar y conservar al personal encargado de las citologías, por lo que es necesario realizar todos los esfuerzos posibles para no disminuir la validez de la prueba.

TRIAJE EN MUJERES VPH-POSITIVAS

UNIDAD 2

VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LAS ESTRATEGIAS DE TRIAJE EN MUJERES VPH POSITIVAS CON UNA ÚNICA PRUEBA

2.2 Genotipado del VPH 16/18

Otro método de triaje muy utilizado es el genotipado del VPH 16/18 (es decir, la información diferenciada del VPH 16 y/o el VPH18), ya que está integrado en muchas tecnologías de detección del VPH y, por lo tanto, no requiere una prueba posterior.

La identificación selectiva de estos tipos de VPH se fundamenta en la alta carcinogenicidad de los mismos. En una amplia revisión de 9000 casos de cáncer de cuello uterino, los tipos 16 y 18 del VPH se detectaron y se consideraron la causa del 71% de los cánceres cervicouterinos invasivos [8].

En un metaanálisis de Arbyn et al. 2020, alrededor del 30% de las mujeres atendidas en una visita de cribado dieron positivas al VPH 16/18. La sensibilidad agrupada del genotipado del VPH 16/18 para el triaje de las mujeres positivas al VPH de alto riesgo fue del 53% para CIN2+ y del 61% para CIN3+, mientras que la especificidad agrupada para < CIN2 fue del 75%. El 18% de las mujeres que tuvieron un resultado positivo al VPH16 o al VPH18 se les confirmó un diagnóstico de CIN3+, lo que supone un valor predictivo positivo aceptable.

¿lo sabías?

También se ha explorado usar selectivamente la detección del tipo VPH 16 para el triaje de las mujeres positivas al VPH, aunque se utiliza menos. En comparación con el genotipado de VPH 16/18, se traduce en un 6% menos de derivación a pruebas posteriores y en un 9% de aumento de la especificidad, aunque supone una reducción de la sensibilidad del 8-10%.

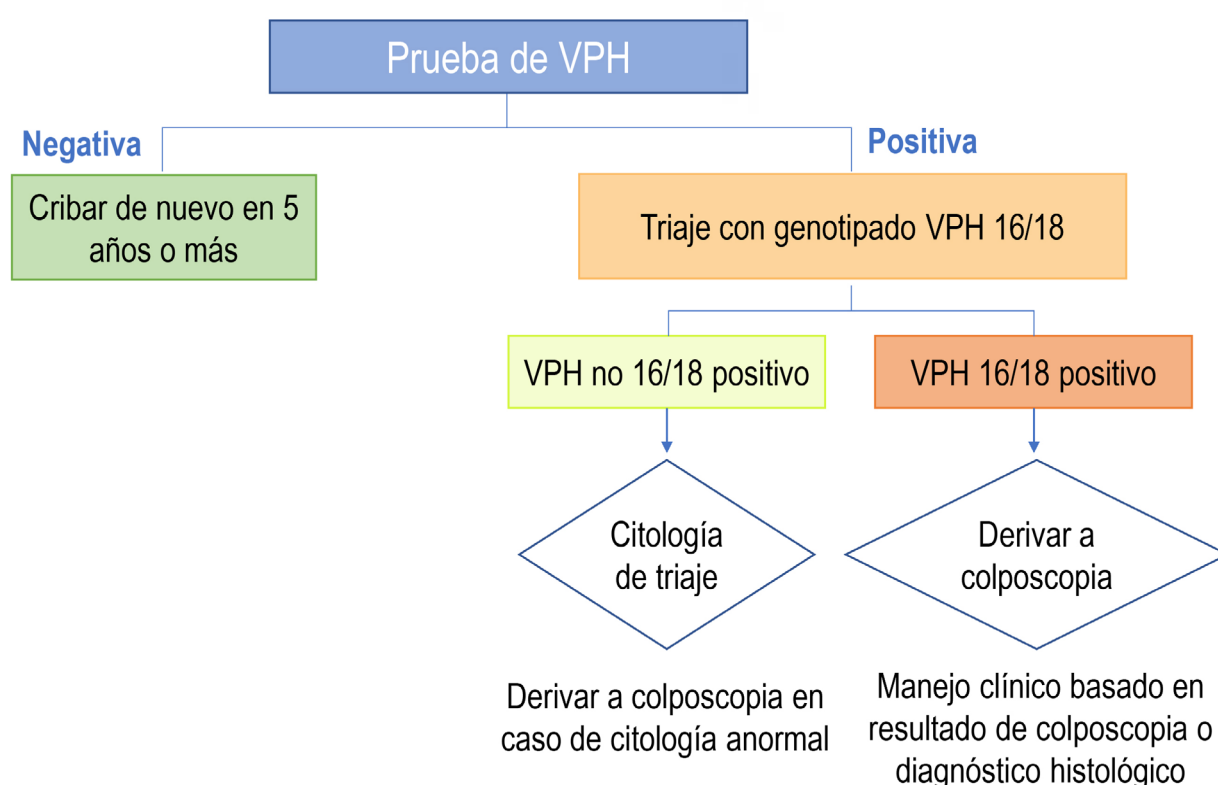
En comparación con la citología con el valor de corte en ASC-US+, el genotipado del VPH 16/18 resultó ser menos sensible, aunque igual de específica que la citología ASC-US+ para detectar CIN2+. En la detección de CIN3+, no hubo diferencias significativas en la validez diagnóstica entre el triaje por genotipado del VPH 16/18 y la citología réflex en ASC-US+. La ventaja del genotipado es que se realiza automáticamente en la misma prueba de cribado y que la información es objetiva y repetible en contra de los que es un resultado citológico de ASC-US o LSIL.

!

El genotipado del VPH rara vez se utiliza como prueba de triaje única, sino que suele combinarse con la citología para realizar un triaje adicional de las mujeres positivas al VPH por tipos de VPH distintos del VPH 16 o el VPH 18.

El triaje con el VPH 16/18 permite separar a la población de mujeres después de la prueba entre aquellas que son positivas al VPH 16/18 con un mayor riesgo (casi el 20%) de CIN3+, y aquellas que son negativas al VPH 16/18 con un menor riesgo (alrededor del 3%). Este último grupo suele someterse a un nuevo triaje con citología para diferenciar entre un riesgo de CIN3+ del 6,5% (citología ASC-US+) y < 2% (citología negativa).

FIGURA 2 POSIBLE ALGORITMO DE MANEJO CLÍNICO DE MUJERES VPH POSITIVAS CON GENOTIPADO DE LOS TIPOS DE VPH16/18



Este ejemplo ilustra cómo el proceso de triaje puede estratificar eficazmente el riesgo de las mujeres según la presencia de CIN3+ subyacente. También ilustra con claridad la sensibilidad contextual y la forma en que la estratificación del riesgo inherente al proceso de triaje debe tener en cuenta, en definitiva, la carga subyacente de la enfermedad, así como la aceptabilidad local de los distintos niveles de riesgo (es decir, por ejemplo, qué umbral de riesgo se utiliza para derivar a las mujeres a colposcopia).

TRIAJE EN MUJERES VPH-POSITIVAS

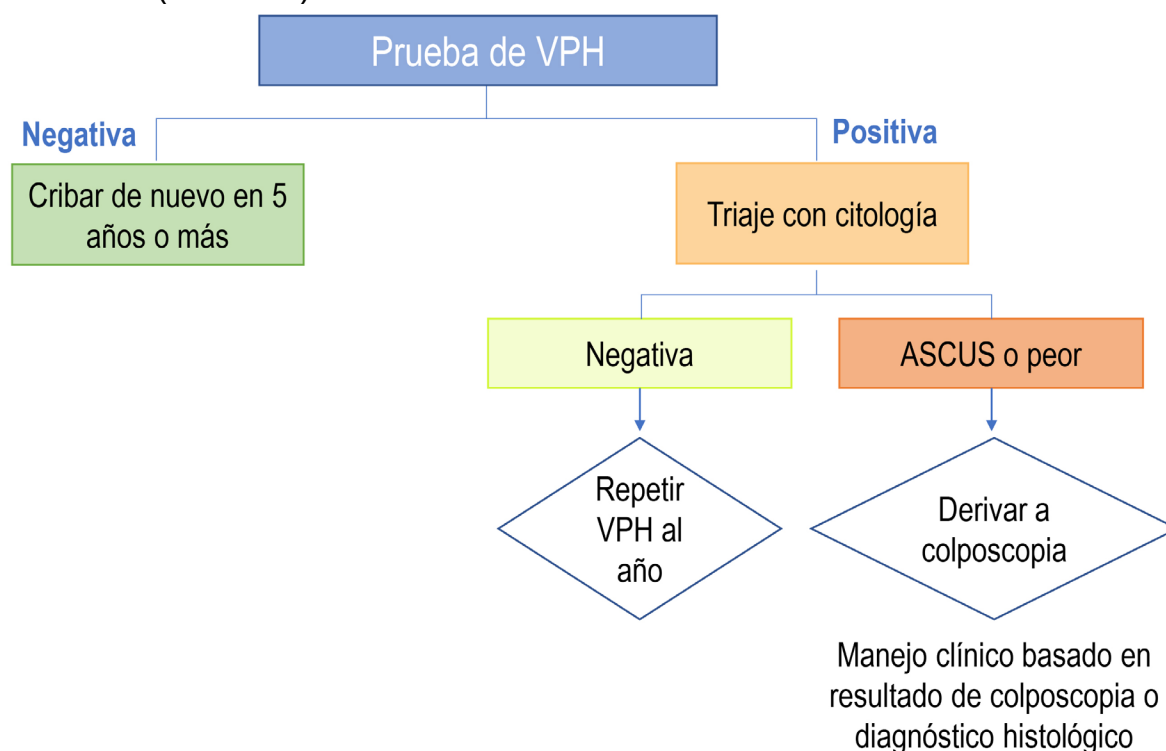
UNIDAD 2

VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LAS ESTRATEGIAS DE TRIAJE EN MUJERES VPH POSITIVAS CON UNA ÚNICA PRUEBA

2.3 Inmunocitoquímica de p16INK4a/ki67

Cada vez es mayor la evidencia de que la citología con tinción dual p16/Ki-67 puede utilizarse como biomarcador sustitutivo de la expresión de E6/E7.

FIGURA 3 POSIBLE ALGORITMO DE MANEJO CLÍNICO DE MUJERES VPH POSITIVAS CON TINCIÓN DUAL (P16/KI67)



La proteína celular p16INK4a (p16), evidencia la alteración de la vía del retinoblastoma E2F debido a la actividad del oncogén E7 del VPH. La prueba se realiza mediante un método inmunocitoquímico (o histoquímico), inicialmente como marcador único y en la actualidad como tinción dual con Ki67, un marcador de la proliferación celular, que confiere una especificidad adicional[9–11]. La co-expresión de p16 y Ki67 sugiere una desregulación del ciclo celular mediada por la infección por VPH de alto riesgo y predice la presencia de lesiones epiteliales cervicouterinas de alto grado.

¿lo sabías?

La tinción con p16 también es útil para la estratificación de la enfermedad cuando se observa su distribución en lesiones intraepiteliales cervicouterinas clasificadas como de grado 2 (véase la clasificación LAST).

En el metaanálisis de Arbyn et al. 2020, alrededor del 37% de las mujeres positivas al VPH dieron positivo cuando se utilizó la tinción dual p16/Ki67 como prueba de triaje. La sensibilidad y la especificidad agrupadas para detectar CIN2+ en el triaje con tinción dual p16INK4a/Ki67 fueron del 81% y del 72%, respectivamente. Se observaron resultados similares en el caso de CIN3+, aunque con un VPP inferior.

En comparación con la citología con el valor de corte en ASC-US+, el triaje con p16/Ki-67 presentó una mayor tasa de derivación (37% frente al 34%), aunque fue la única estrategia de triaje como prueba única que logró una sensibilidad estadísticamente significativa más alta para la detección de CIN2+ que la citología (80,8% frente a 71,5%) sin pérdida de especificidad. La sensibilidad para CIN3+ no difirió.

idea clave

Recientemente se ha evaluado la interpretación automatizada de la tinción dual p16/Ki-67. Un algoritmo automatizado, basado en inteligencia artificial, para interpretar la doble tinción p16/Ki-67 (CYTOREADER) realiza un barrido total del portaobjetos o lámina, seguido por un algoritmo de aprendizaje automático (machine learning, en inglés) para detectar y cuantificar las células positivas por tinción dual.

En Estados Unidos, se comparó la validez diagnóstica para la detección de precáncer mediante tinción dual con interpretación automatizada con la interpretación por expertos en 602 mujeres derivadas a colposcopia [12]. En comparación con la interpretación de la tinción dual por expertos, el algoritmo de la tinción dual automatizada presentó una positividad marginalmente inferior (58% frente al 63%, respectivamente), una sensibilidad comparable para CIN3+ (87%, IC95%: 76-94 y 87%, IC95%: 76-94, respectivamente) y una especificidad marginalmente superior (46%, IC95%: 41-51 y 41%, IC95%: 36-46, respectivamente).

Es decir, que el algoritmo de la tinción dual automatizada llevó a una reducción sustancial de la derivación a colposcopia en comparación con la citología, así como a una mejor detección de la enfermedad y proporcionó una estratificación del riesgo adicional en comparación con la doble tinción manual, entre las mujeres positivas al VPH.

TRIAJE EN MUJERES VPH-POSITIVAS

UNIDAD 3

VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LAS ESTRATEGIAS DE TRIAJE EN MUJERES VPH POSITIVAS COMBINANDO VARIAS PRUEBAS DE TRIAJE

Cada vez es mayor la evidencia de que la citología con tinción dual p16/Ki-67 puede utilizarse como biomarcador sustitutivo de la expresión de E6/E7.

CITOLOGÍA CON GENOTIPADO DEL VPH 16/18

Actualmente, en algunos países europeos (España, Suecia, Holanda e Italia), se utiliza una estrategia combinada en la que las mujeres positivas por VPH 16/18 se derivan directamente a la colposcopia y aquellas que solo son positivas por otros tipos de VPH de alto riesgo realizan una citología y se derivan a colposcopia solo cuando la citología muestra ASC-US+.

Con esta estrategia, cerca de la mitad de las mujeres positivas al VPH son positivas en el triaje y, por lo tanto, se derivan a colposcopia. En el metaanálisis de Arbyn et al., esta estrategia mostró una sensibilidad del 83% y del 86% para CIN2+ y CIN3+, respectivamente, mientras que la especificidad para < CIN2 fue del 55%.

En comparación con la citología réflex ASC-US+ como prueba única, la combinación de la citología ASC-US+ con el genotipado del VPH 16/18 (es decir, derivar adicionalmente a las mujeres positivas al VPH 16/18 con una citología normal) resultó más sensible para CIN2+ y CIN3+, aunque los valores de especificidad resultaron más bajos.

En un análisis de la cohorte del ensayo clínico aleatorizado ARTISTIC de más de 24.000 mujeres, reclutadas entre 2001 y 2003, que acudieron al cribado de cáncer de cuello uterino en Inglaterra, y con seguimiento de las mujeres con un resultado de CIN3. El estudio identificó a través del registro nacional de cáncer todos los casos de cáncer de cuello uterino hasta diciembre de 2015. El estudio evaluó el riesgo a largo plazo de CIN3+ asociado a la citología y a las estrategias de triaje del VPH 16/18 para las mujeres positivas al VPH [13].

Para la **citología**: Mayores riesgos a medida que aumentaba la gravedad de la citología (5,7%, 12,1% y 54,9% para las mujeres con citología normal, de grado límite/bajo y moderada/grave al inicio del estudio, respectivamente).

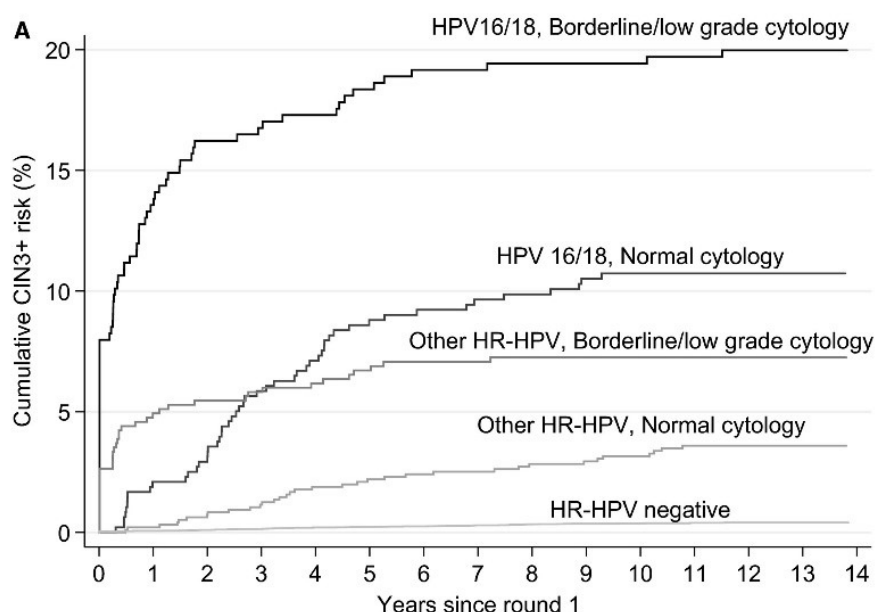
Para el **genotipado de VPH16/18** frente a otros tipos de VPH de alto riesgo, los riesgos fueron mayores entre las mujeres que dieron positivo al VPH 16/18 (25,6% frente al 7,8% en las mujeres positivas al VPH 16/18 y a otros tipos de alto riesgo, respectivamente).

Para la combinación de genotipado de VPH16/18 y citología, los riesgos acumulados a 10 años de CIN3+ fueron (**FIGURA 4**):

El mayor riesgo se observó en las mujeres con infección por VPH 16/18 y en aquellas con citología moderada/grave (63,6%), seguidas de las que presentaban una citología moderada/grave con otras infecciones por VPH de alto riesgo (40,2%).

El riesgo fue mayor entre las mujeres positivas al VPH 16/18, independientemente de los resultados de la citología (19,4% y 10,7% entre las mujeres con resultados de citología de bajo grado y normales, respectivamente), en comparación con otras mujeres positivas a otros VPH de alto riesgo, independientemente de la citología (7,3% y 3,2% entre las mujeres con resultados de citología de bajo grado y normales, respectivamente).

FIGURA 4 RIESGO ACUMULADO DE CIN3+ EN MUJERES POSITIVAS AL VPH CON CITOLOGÍA NORMAL O DE BAJO GRADO, POR TIPO DE VPH Y POR RESULTADO DE LA CITOLOGÍA



A partir de la estratificación de estos riesgos, este estudio sugiere que las lesiones de bajo grado pueden realizar seguimiento a corto plazo en lugar de ser derivadas inmediatamente a colposcopia para evaluar la necesidad de realizar estudio histológico. Los seguimientos a intervalos de 1 y 2 años están justificados en mujeres con citología normal positivas por VPH 16/18 u otros VPH de alto riesgo, respectivamente, y también podrían considerarse para las que tienen citologías limítrofes/de bajo grado.



El genotipado del VPH rara vez se utiliza como prueba de triaje única, sino que suele combinarse con la citología para realizar un triaje adicional de las mujeres positivas al VPH por tipos de VPH distintos del VPH 16 o el VPH 18.

TRIAJE EN MUJERES VPH-POSITIVAS

UNIDAD 4

SEGUIMIENTO DE MUJERES POSITIVAS PARA EL VPH CON UN RESULTADO NEGATIVO DE TRIAJE

Para completar una ronda de cribado, las mujeres positivas en el cribado y negativas en la prueba de triaje no deben ser derivadas directamente al cribado regular, sino que está indicado realizar un seguimiento a corto plazo en función del riesgo de desarrollar una lesión precancerosa. Los posibles algoritmos pueden depender de la prueba de triaje inicial utilizada en las mujeres con un resultado positivo de VPH.

La realización de pruebas adicionales en mujeres con un resultado positivo al VPH, pero negativo en el triaje en un periodo de tiempo más corto, es más sensible que volver a mandar a las mujeres al cribado habitual (es decir, se perderán menos mujeres con enfermedad), aunque suele suponer una pérdida de especificidad (es decir, se derivan más mujeres a pruebas innecesarias).

Encuanto a las recomendaciones anteriores, cuando se utiliza la citología como prueba de triaje, la repetición de la citología en el seguimiento es la única estrategia que resultó más sensible pero no supuso una pérdida significativa de especificidad respecto a no realizar seguimiento.

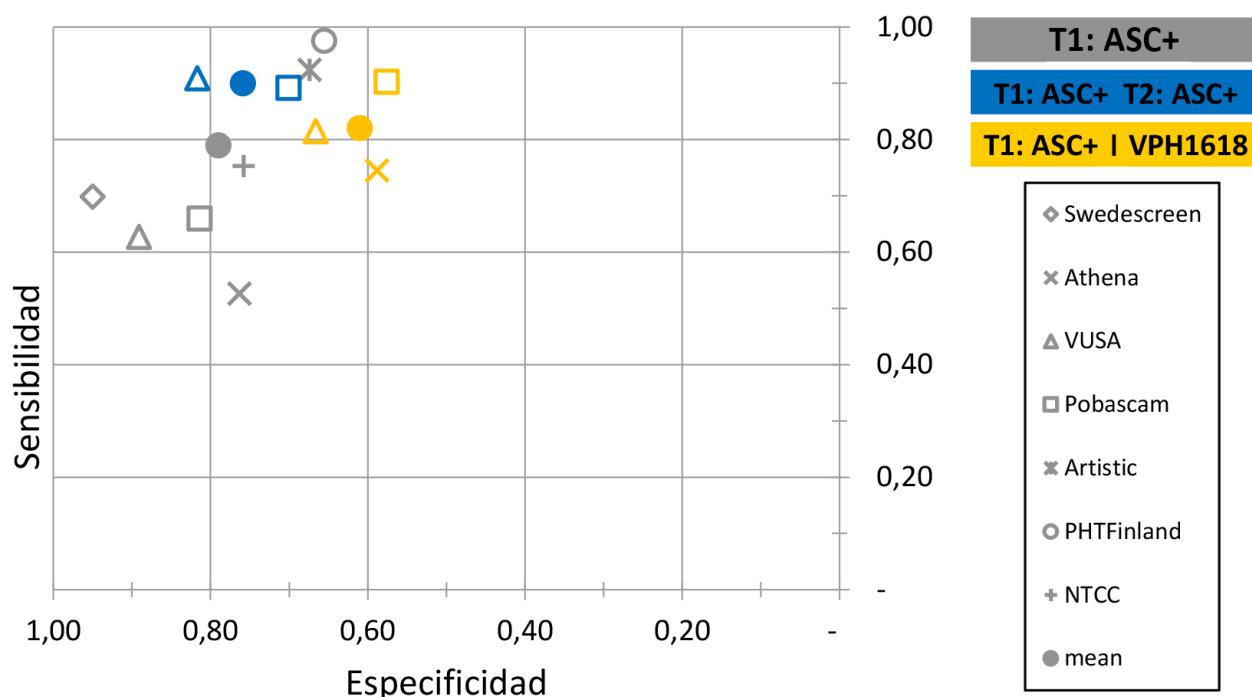
¿lo sabías?

Cuando se ha utilizado la citología réfex en ASC-US+ como método de triaje de las mujeres positivas al VPH, las guías europeas recomiendan dos estrategias de seguimiento distintas en un intervalo de tiempo determinado [14]:

- una segunda citología en ASC-US+
o
- una prueba del VPH de alto riesgo

La siguiente figura muestra la sensibilidad y la especificidad de tres estrategias de triaje extraídas de siete estudios claves que compararon el cribado del VPH con la citología[1,15–17]: citología refleja ASC-US+ (gris), cotest reflejo con citología y genotipado del VPH 16/18 (amarillo) y citología réflex ASC-US+ al inicio y al seguimiento (azul). Los símbolos con relleno representan los valores medios mientras que los demás símbolos representan los valores de los estudios individuales.

FIGURA 5 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE TRES ESCENARIOS PARA EL TRIAJE DE MUJERES POSITIVAS AL VPH DE ALTO RIESGO



Tal como se describe en los datos del metaanálisis, la repetición de la citología (ASC-US+) en una visita de triaje posterior a los 6-12 meses, genera un aumento de la sensibilidad (+10-15%) para CIN2 (punto azul), en comparación con el cribado citológico solo (punto gris) a cambio de una pérdida limitada de especificidad. Sin embargo, la adición del genotipado del VPH 16/18 al triaje de citología réflex (punto amarillo) produce una pequeña mejora de la sensibilidad de la citología sola pero resulta en una pérdida considerable en la especificidad.



En el ejemplo anterior, cabe señalar que esta evidencia se ha generado en países con programas de citología bien implantados y puede no ser representativa de todos los países o de aquellos en los que la calidad de la citología no se puede asegurar. Para más información sobre las limitaciones de la citología, consultar el **MÓDULO 3**.

Todo seguimiento que requiera visitas adicionales en lugar de la derivación directa a la colposcopia puede traducirse en un cierto grado de pérdida de seguimiento o abandono. Cuando este abandono es importante, se pueden favorecer escenarios de triaje reflejo más sensibles, como la citología réfex combinada con el genotipado del VPH 16(18).

¿lo sabías?

Existe poca evidencia sobre el rendimiento y la efectividad de realizar dos o más visitas de seguimiento a cortos plazos como, por ejemplo, cuando las mujeres permanecen en seguimiento mientras son positivas a VPH de alto riesgo. En el futuro, el seguimiento de las mujeres VPH positivas según su resultado de triaje para determinar su riesgo de CIN3+ en los programas de cribado basados en el VPH recientemente establecidos proporcionará información sobre el rendimiento longitudinal de las estrategias de triaje. El estado de vacunación contra el VPH y los resultados del cribado y el triaje previos pueden aportar los fundamentos para establecer algoritmos más adaptados a estas poblaciones.

TRIAJE EN MUJERES VPH-POSITIVAS

UNIDAD 5

OTRAS PRUEBAS DE TRIAJE

Además de las estrategias de triaje que se han explorado en las unidades anteriores, existen otras modalidades en evaluación que podrían ser parecidas o superiores pero que necesitan de más información científica en relación con su validez, precisión y replicabilidad.

USO DEL GENOTIPADO EXTENDIDO

El uso de la información del genotipado VPH está bien establecido para los tipos 16 y 18 (genotipado parcial) pero la información de otros tipos también podría ser de interés (genotipado extendido). Datos de diversos estudios longitudinales en Estados Unidos han puesto de manifiesto diferencias en la probabilidad de progreso de enfermedad según los tipos de VPH implicados [18].

Datos del estudio NTCC RCT, que se llevó a cabo en 9 programas organizados de cribado en Italia, mostraron que en una cohorte de 2255 mujeres los valores predictivos positivos para CIN2+ fueron en orden de importancia para los genotipos VPH33, 16 y 35 aunque el tipo más prevalente fue el VPH16 [19]. Los datos del estudio fueron interpretados como la necesidad de evaluar el riesgo de progresión según genotipos apuntando la complejidad de utilizar el genotipo como única medida de triaje.



Se observan diferencias en la probabilidad de progresión de cada tipo de VPH entre estudios. Estas pueden derivarse de múltiples aspectos como la población de estudio, el tiempo de seguimiento y el ensayo utilizado. Sin embargo, existe una buena concordancia con los tipos más relevantes para CIN3 y los detectados en carcinoma invasor.

De los 14 tipos de VPH llamados oncogénicos, los tipos de VPH 39, 51, 56, 59 y 68 tienen un potencial tan bajo de progresión que podría asumirse que se comportan como los tipos de bajo riesgo. Estos tipos de VPH pueden corresponder a más de un 20% de todos los positivos y por tanto un manejo más conservador podría ser útil para mejorar el rendimiento del cribado (reducción del número de colposcopias, por ejemplo). Por otro lado, el VPH 66 se debería de excluir de las pruebas de cribado y triaje por su escasísimo poder de progresión.

En otros estudios, Kuhn et al. [20] evaluó la opción de restringir los tipos de VPH detectados y aumentar el punto de corte para definir la positividad, observando una mejora en el valor predictivo positivo de la prueba de VPH.

Para más información sobre las diferencias en la progresión y sus implicaciones en el cribado, consultar los MÓDULOS 1 Y 3.

USO DE LA CARGA VIRAL

Muchas de las pruebas de VPH que se utilizan transmiten los resultados en valores numéricos continuos que puede ser equivalentes a la carga viral. Muchos estudios han sugerido que una carga viral alta es un importante factor pronóstico de cáncer, indicativa de una infección persistente y asociado con tiempos de eliminación más largos. Específicamente, se ha demostrado que el riesgo de CIN2+ y CIN3+ aumenta con el aumento de la carga viral para HPV16 [21,22].

Dentro del estudio ALTS de USA se siguieron cada 6 meses a mujeres con un diagnóstico de ASC-US durante dos años [23]. El estudio evaluó la asociación de neoplasia intraepitelial cervical grados 2-3 (CIN2/3) con la carga de ADN por tipos de VPH específicos. En general, el aumento en el riesgo acumulativo de CIN2 / 3 por cada unidad de aumento en la carga viral (transformada en log10) fue estadísticamente significativo para cuatro tipos de VPH dentro de la especie 9 del género alfa:

VPH31 (índice de riesgo ajustado [HR ajustado] = 1.32, IC95%: 1.14-1.52)

VPH35 (HR ajustado = 1.47, IC95%: 1.23-1.76)

VPH52 (HR ajustado = 1.14, IC95%: 1.01-1.30)

VPH58 (HR ajustado = 1.49, IC95%: 1.23-1.82)

La asociación fue marginalmente significativa para el VPH33 (especie 9) y el VPH45 (especie 7) y no fue apreciable para otros tipos.

Los resultados de este estudio sugieren que el riesgo asociado a la carga viral de CIN2/3 depende del tipo y se limita principalmente a las especies de tipos de VPH relacionados con el VPH16 (i.e, la especie α9).

E6 Y E7 ONCOPROTEÍNAS

Una expresión elevada de las oncoproteínas E6 y E7 está asociada al desarrollo de precáncer.

Existen diversas pruebas para determinar la expresión de estas oncoproteínas, ya sea mediante su detección directa (OncoE6 test™) o mediante el ARN mensajero como expresión de los oncogenes E6 y E7.

La detección de las oncoproteínas para los tipos VPH 16 y 18 ha proporcionado resultados más satisfactorios que la detección ampliada de oncoproteínas de hasta ocho tipos VPH. Existen diversos estudios en marcha para identificar la aplicabilidad de este tipo de análisis como triaje de VPH positivas.

ARNm

La validez del uso de pruebas de ARN mensajero para el triaje de mujeres VPH positivas se ha medido en pruebas que detectaban E6/E7 de 5 (Proofer test) o 14 (Aptima) tipos de VPH.

La prueba de ARNm de 14 tipos está más extendida, aunque principalmente como prueba de cribado primaria y/o co-test con sensibilidades del 90%, algo inferior a las pruebas de ADN pero con unas especificidades consistentemente algo más altas.

METILACIÓN

La metilación del ADN tiene un papel particular en el desarrollo del cáncer y sus cambios se observan en muchos cánceres, incluidos los cánceres de cuello uterino.

La metilación controlada del ADN es esencial para el proceso biológico normal, como la regulación de los procesos celulares, incluido el desarrollo embrionario, la inestabilidad cromosómica y la protección contra la invasión del ADN viral extraño. Sin embargo, la metilación aberrante del ADN de los genes humanos y el genoma viral del VPH puede provocar alteraciones en las funciones de los productos génicos que regulan la supresión tumoral, la reparación del ADN, la apoptosis, la metástasis y la invasión [24,25].

La validez de las pruebas de metilación en el cribado de cáncer de cuello uterino se ha medido en múltiples estudios. Sin embargo, la interpretación de los mismos se ve dificultada por la gran variabilidad de las pruebas, cuyo resultado depende de:

Tipo de gen diana: humano o viral

Dianas de CpG del gen diana

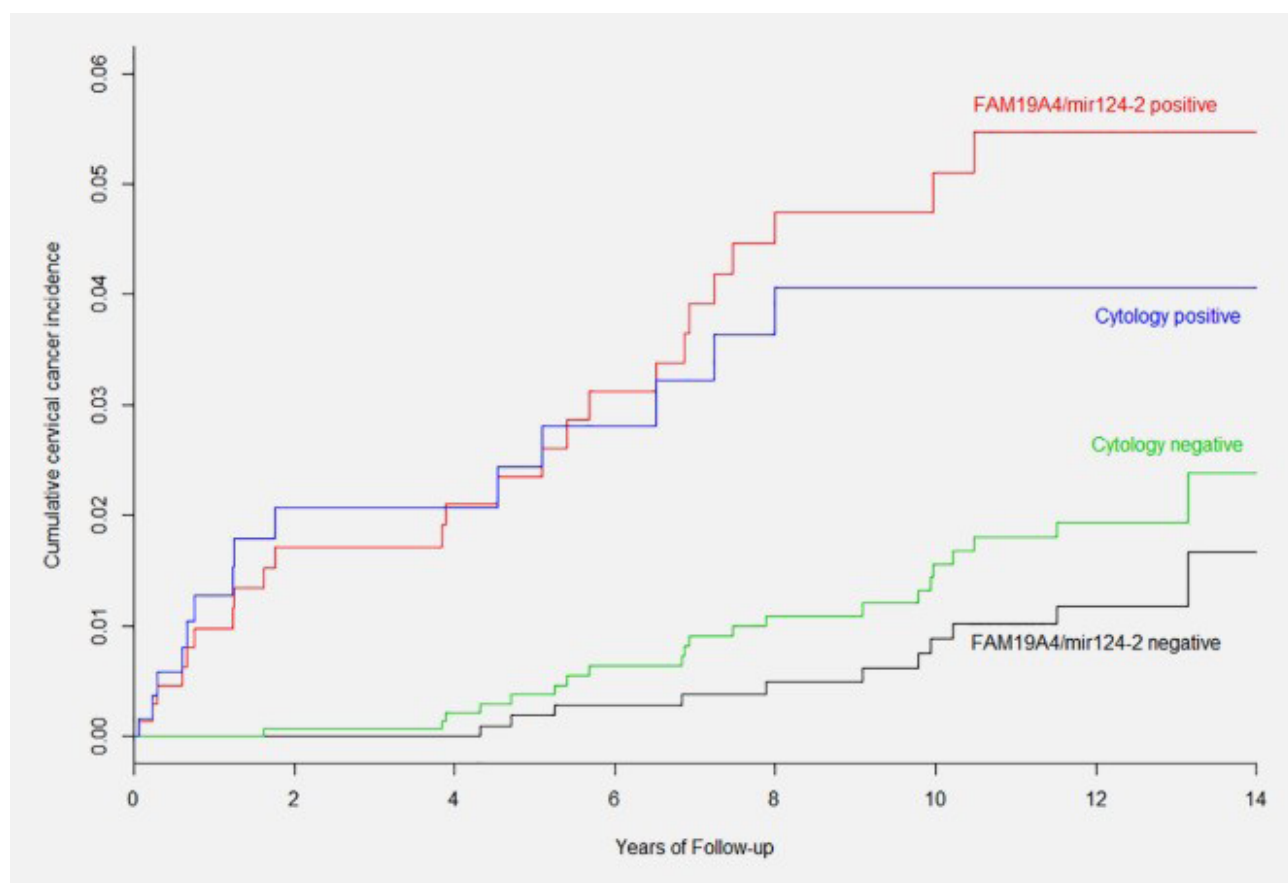
Niveles de corte para designar como positivo o no

Diseño de estudio

Los ensayos de metilación del ADN son prometedores para la detección de CIN2+ para el triaje de mujeres con VPH positivo, ya que permiten la automatización y en muestras recogidas por la propia mujer. Hasta la fecha, ningún gen humano o viral ha mostrado una sensibilidad lo suficientemente alta como para ser un único marcador, por lo que identificar el panel óptimo de estos marcadores sigue siendo un área clave de interés.

Entre las 1.040 mujeres positivas al VPH que participaron en el ensayo POBASCAM (Países Bajos), aquellas con una prueba inicial de metilación FAM19A4 / miR-124-2 negativa tuvieron un riesgo más bajo de desarrollar cáncer de cuello uterino en los siguientes 14 años en comparación con las mujeres con un resultado de citología inicial normal (< ASC-US) (razón de riesgos = 0.74, IC95%: 0.16-1.40).

FIGURA 6 INCIDENCIA ACUMULADA DURANTE 14 AÑOS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO ENTRE MUJERES VPH POSITIVAS ESTRATIFICADAS SEGÚN EL RESULTADO DE LA PRUEBA DE METILACIÓN O CITOLOGÍA FAM19A4 / MIR124-2 (ASCUS +) AL INICIO DEL ESTUDIO



INSPECCIÓN VISUAL CON ÁCIDO ACÉTICO

La inspección visual a simple vista del cuello uterino con ácido acético y/o con yodo (IVAA/ IVSL, VIA/VILI en inglés) como medio para detectar el precáncer cervicouterino surgió ante la ausencia o la insuficiencia de rendimiento de los métodos de cribado tradicionales utilizados en los países de renta alta (citología seguida de colposcopia) cuando se aplicaban a los países de ingresos bajos y medios.

La IVAA tiene la ventaja de disponer de los resultados inmediatamente, lo que facilita un protocolo de detección y tratamiento, además de ser poco costosa.

Sin embargo, tiene el inconveniente de ser muy subjetiva y, en consecuencia, presenta una sensibilidad y especificidad variables para detectar el precáncer. Se ha observado una gran variabilidad en las tasas de derivación para el tratamiento cuando se utiliza la IVAA como cribado primario y como triaje de las personas positivas al VPH. En la práctica, puede resultar difícil garantizar la formación adecuada, la supervisión y la garantía de una calidad continua. Es poco probable que los programas que utilizan la IVAA cuenten con confirmación histológica lo que limita la evaluación del control de calidad.

Por ello, la OMS recomienda el uso de las pruebas del VPH en lugar de la citología o de la IVAA. Pero, incluso si se implementa la prueba del VPH en países de bajos recursos, es necesario abordar la especificidad de esta prueba. A pesar de sus limitaciones, en algunos lugares se está utilizando la IVAA para el triaje de las mujeres positivas al VPH.

Cualquier intento de aportar un resumen estadístico sobre el rendimiento de la IVAA se enfrenta a una gran variabilidad entre los distintos. En un trabajo en curso de Arbyn et al., la sensibilidad de CIN2+ agrupando más de 35 estudios se situó entre el 22% y el 90%. Asimismo, la especificidad osciló entre el 49% y el 98%.

¿lo sabías?

Para abordar la subjetividad en la interpretación de la IVAA, así como de la citología, se están explorando nuevas tecnologías basadas en la inteligencia artificial (IA). La evaluación visual automatizada (EVA, AVE en inglés), que incorpora la tecnología de imágenes digitales mediante lectores electrónicos y teléfonos inteligentes, puede utilizarse para capturar e interpretar datos, como ya se ha hecho con éxito con el VIH y la malaria [27]. Esta tecnología también podría contribuir a seguir de cerca los avances para la eliminación del cáncer de cuello uterino y mejorar la coordinación de la gestión de la cadena de suministro para evitar la falta de existencias de pruebas y equipos. Para más información sobre el uso de la inteligencia artificial, consúltese la sección específica en el **MÓDULO 4**.

TRIAJE EN MUJERES VPH-POSITIVAS

UNIDAD 6

TRIAJE EN MUJERES JÓVENES CON CITOLOGÍA ANORMAL

Los países que implementen o realicen la transición a un programa de cribado basado en la prueba del VPH deberán tener en cuenta la alta frecuencia de infecciones por VPH que raramente progresarán en mujeres jóvenes. Para minimizar una sobre actuación se consideran tres posibles estrategias de cribado en mujeres menores de 30 años:

Cribado con la prueba del VPH y citología réflez para las positivas. (Recomendado por la American Cancer Society). Para poder realizar la citología réflez, la opción de cribado con autotoma no es posible.

Cribado con citología en mujeres jóvenes con posible triaje de aquellas con un resultado de citología equívoco (ASC-US) o de bajo grado (LSIL).

No cribar a mujeres jóvenes y empezar el programa de cribado con la prueba del VPH en mujeres de 30 años o más, especialmente en países con un elevado número de cohortes vacunadas (inicio de la vacunación contra el VPH hace más de una década con campañas de repesca o catch-up). Para los posibles cambios en el programa de cribado en mujeres vacunadas, consultar el **MÓDULO 6**.

Las mujeres con un resultado de citología de bajo grado tienen bajo riesgo de cáncer de cuello uterino por lo que la opción más altamente recomendada es hacer seguimiento a intervalos de 1 año en lugar de colposcopia según una prueba de triaje.

Un resultado ASC-US en la citología es una categoría ambigua para resultados equívocos de la citología.

Para el triaje de citologías con un resultado anormal, se utilizan principalmente dos estrategias: una prueba del VPH o una repetición de citología [28].

RESULTADO DE CITOLOGÍA ASC-US

Para el triaje de un resultado de citología ASC-US, una prueba de VPH identifica claramente las mujeres a riesgo de progresión cuando el VPH es positivo. Un ASC-US con VPH negativo puede volver a un cribado regular.

RESULTADO DE CITOLOGÍA LSIL

Para el triaje de un resultado de citología LSIL, la sensibilidad es mayor pero la especificidad es más baja por lo que la elección de la prueba de triaje dependerá de las circunstancias locales. Se puede repetir la citología a intervalos anuales o realizar una prueba de VPH para confirmar o descartar que estamos delante de una infección de VPH de alto riesgo.

CRIBADO BASADO EN RIESGO

UNIDAD 7

ESTRATEGIAS DE MANEJO BASADAS EN RIESGO

Como hemos visto en las secciones anteriores, el triaje se utiliza para aumentar la especificidad global y el valor predictivo positivo del cribado. Normalmente para la prueba de cribado primaria se utiliza una prueba de alta sensibilidad, con alto valor predictivo negativo, para minimizar el número de falsos negativos, aunque sea a costa de un mayor número de falsos positivos. El uso de una segunda prueba (triaje), o combinación de pruebas permitirá en un segundo paso discriminar mejor cuales de los inicialmente positivos podrían tener finalmente una lesión que requiera tratamiento. Si somos capaces de clasificar mejor las mujeres, podremos disminuir el número de derivaciones innecesarias a colposcopia y el sobretratamiento en mujeres de bajo riesgo, y en cambio identificar a las mujeres de mayor riesgo para ofrecerles rápidamente un tratamiento clínico adecuado.

El creciente número de pruebas disponibles (citología, ADN del VPH, genotipado del VPH, tinción dual, ARN del VPH, etc.), aunque mejoran la práctica del cribado, también están provocando un aumento exponencial de la complejidad y del número potencial de combinaciones. A largo plazo, mantener la proliferación de algoritmos clínicos que cubran todas las combinaciones posibles será inmanejable y clínicamente impracticable. **El cribado basado en riesgos proporciona el marco necesario para garantizar que las guías de cribado sean coherentes y estén basadas en la evidencia. No sólo beneficia a la mujer individualmente, sino que también pretende una mejor asignación de recursos, aumentando tanto el rendimiento como la eficiencia del programa de cribado.**

¿QUÉ ES EL CRIBADO BASADO EN RIESGOS?

En el cribado basado en riesgos se usan niveles de riesgo de precáncer (CIN3+) para determinar el manejo clínico apropiado, bajo un mismo principio rector: "Equal Management of Equal Risk" o lo que sería "Mismo nivel de riesgo, mismo manejo clínico" [29].

El cribado basado en el riesgo ofrece un enfoque adaptado al riesgo individual de precáncer de cada mujer. Ya no se decide el manejo clínico únicamente en función de los resultados de las pruebas (por ejemplo, "derivación colposcópica en caso de citología ASC-US y prueba de VPH positiva"), sino que son los niveles de riesgo los que determinarán el manejo (por ejemplo, "derivación colposcópica cuando el riesgo inmediato de tener CIN3+ es del 10% o superior"). Esto permite optimizar el equilibrio entre los beneficios y los daños del cribado ajustando los diferentes componentes de una estrategia de cribado a los diferentes niveles de riesgo.

EJEMPLO

No todas las mujeres ASC-US y VPH positivas tienen el mismo riesgo de desarrollar CIN3+; una mujer con citología ASC-US y VPH 16/18 positiva tendrá un riesgo de CIN3+ del 18% mientras que en una mujer con citología ASC-US y pero positiva para otros tipos de VPH su riesgo de CIN3+ es de 4.5%.

nota:

El manejo basado en riesgos se contrapone al manejo basado únicamente en resultados, que suelen conllevar a soluciones de talla única (Manejar todos los ASC-US igual, independientemente de los factores modificadores del riesgo).

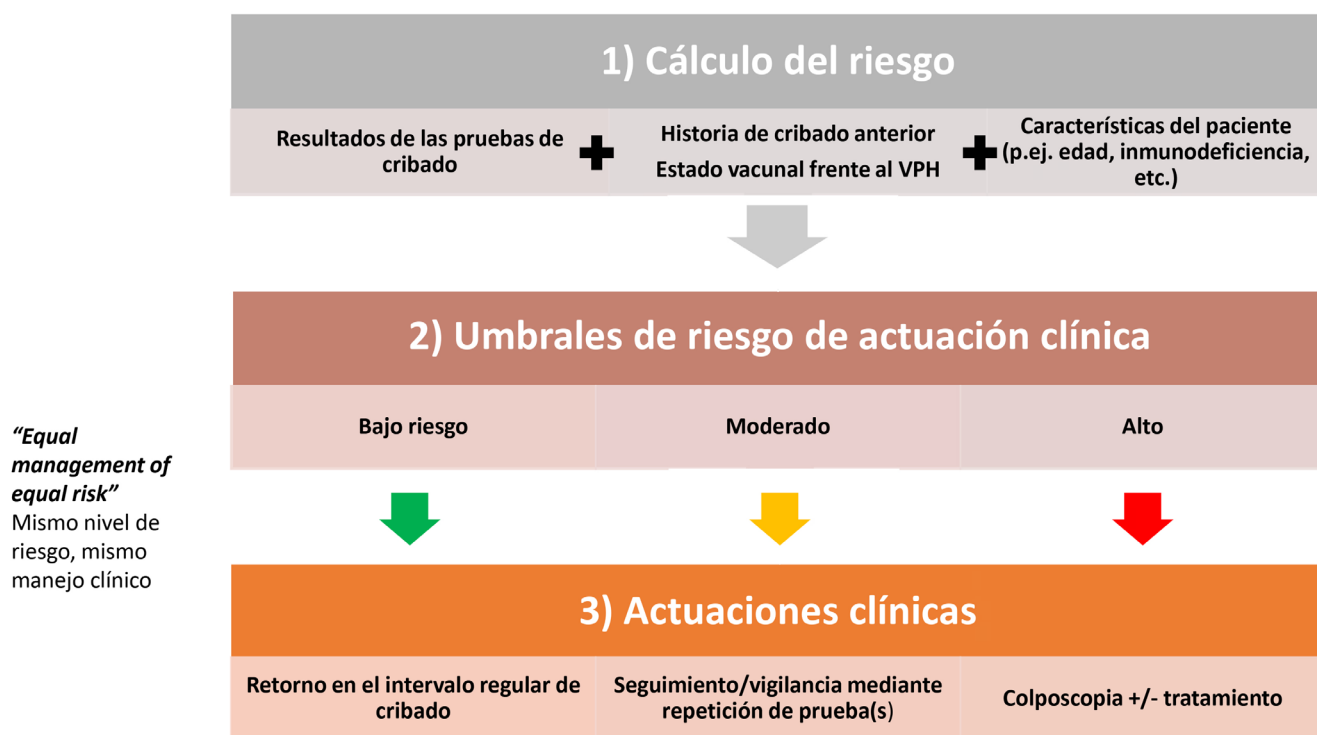
El cribado basado en riesgo se compone de tres elementos principales:

Los riesgos.

El establecimiento de umbrales o niveles de riesgo.

Las actuaciones clínicas.

FIGURA 7 ELEMENTOS DEL CRIBADO BASADO EN RIESGOS



Cada nivel de riesgo tendrá asociado una actuación clínica concreta (seguimiento al año, derivación a colposcopia, etc.). Estos niveles se determinarán según el riesgo (probabilidad) de desarrollar una lesión precancerosa o cáncer en función de la información disponible. Para un mismo nivel de riesgo, mismo manejo clínico, "Equal Management of Equal Risk".



El riesgo de CIN3+ no depende sólo del resultado de las pruebas, sino que depende de:

- La historia de cribado (ausencia de cribados previos, resultados de pruebas anteriores, etc.).
- El estado vacunal frente al VPH.
- Otros factores de riesgo del paciente (edad, tabaquismo, etc.).

Siguiendo el ejemplo anterior, ante el mismo resultado de "citología ASC-US y VPH positiva", una mujer para la que esta visita sea su primer cribado, tiene más del doble de riesgo de tener un CIN3+ subyacente que una mujer que ha dado negativo al VPH en una ronda de cribado previa.

NIVELES PARA ACTUACIONES CLÍNICAS EN UN ENTORNO DE RECURSOS ELEVADOS

Es importante entender que la estratificación personalizada del riesgo sólo sirve a su propósito cuando se traduce en diferentes actuaciones clínicas. Las tres actuaciones clínicas principales son:

- Retorno en el intervalo regular de cribado.
- Seguimiento/vigilancia mediante repetición de prueba(s).
- Derivación para colposcopia y tratamiento.

Estas actuaciones clínicas se pueden ajustar a diferentes ventanas temporales e intensidades (seguimientos a 1, 3 o más años).



Cada país debe llegar a un consenso, según su propia epidemiología, recursos y aceptación del riesgo por parte de la sociedad, sobre los niveles de riesgo y sus actuaciones clínicas asociadas.

Como explica Katki [30], no existían estimaciones de riesgo cuando se crearon las primeras guías de cribado y manejo clínico basadas en la citología, pero se sabía qué resultados del cribado conllevaban el mayor riesgo de resultados clínicamente importantes, como CIN3 y cáncer. En consecuencia, diferentes resultados anormales de citología o biopsia se manejaban con intervenciones de mayor o menor agresividad en función del riesgo implícito que conllevaban (por ejemplo, colposcopia inmediata, repetición de la citología al año o retorno al cribado rutinario cada 3 años). Cuando el riesgo superaba un nivel determinado, implícitamente, las guías establecían la opción de manejo que correspondiera". Estos riesgos implícitos, y ya aceptados para el cribado citológico, son los que pueden utilizarse para determinar cómo incorporar una nueva estrategia de cribado. Los riesgos pueden calcularse para las nuevas combinaciones de pruebas y compararse con el riesgo más similar.

La siguiente tabla muestra los principales niveles de riesgo de referencia que suelen definirse para el manejo clínico. Varias estrategias de triaje distintas pueden determinar un mismo nivel de riesgo, y por lo tanto requerir un manejo clínico equivalente.

CATEGORIZACIÓN DE RIESGO CIN3+	NIVELES DE RIESGO DE REFERENCIA	ACTUACIÓN CLÍNICA RECOMENDADA
Muy alto	HSIL + VPH-16pos (*64%)	Realización de colposcopia (+/- tratamiento) con distintas ventanas temporales
Alto	HSIL + VPHpos (*49%)	
	HSIL+ VPHneg (*25%)	
Moderado-alto	ASC-US VPHpos (*4.5%-10%)	
Moderado-bajo	Riesgos menores de ASC-US VPH-positivo pero mayores que VPHneg (*0.25-4.5%)	Seguimiento con pruebas de cribado sin colposcopia a distintos intervalos temporales
Bajo	VPHneg (0.15% a los 5 años*)	Retorno al cribado rutinario con distintos intervalos temporales
	Cito-neg (0.25% a los 5 años*)	

¿CÓMO INTERPRETAR UN RIESGO?

Cuando decimos que **el riesgo inmediato de tener CIN3+ es del 10% o superior** quiere decir que, de cada 100 mujeres en las mismas circunstancias, 10 van a tener un CIN3 o peor.

10% es el riesgo que han calculado Arbyn et al [30] de que una mujer con un resultado de citología ASC-US y VPH positivo desarrolle un CIN3+. Es decir, de 100 mujeres ASC-US y VPH positivo, 10 van a tener un CIN3+.

nota:

En la literatura científica se pueden encontrar variaciones en las estimaciones de riesgo según las poblaciones estudiadas o la metodología utilizada. Por ejemplo, para el resultado de ASC-US VPH positivo, Gilham et al.[13] calcularon que 10% era el riesgo de desarrollar CIN3+ que mostraban las mujeres de UK en un periodo de 3 años, mientras que Egemen et al. [31] estimaron que el riesgo inmediato era del 5% y del 7.3% en 5 años para las mujeres de Estados Unidos.

Por lo tanto, ante un riesgo del 10%, el 90% (90 de cada 100) van a estar libres de enfermedad. Pero como hemos visto añadiendo una prueba adicional de triaje (como por ejemplo el genotipado parcial) nos permite clasificar todavía mejor estas mujeres y reducir el riesgo de sobreatamiento.

En el caso de un resultado de HSIL+ con VPH16 positivo el riesgo de CIN3 se eleva al 60%[13,31]. De 100 mujeres HSIL+ con VPH16 positivo, 60 van a tener un CIN3+.



Tener en cuenta que los distintos riesgos (probabilidad), se aplican a resultados con frecuencias distintas.

Las mujeres HSIL+ con VPH16 positivo tienen un riesgo muy elevado de presentar un CIN3+ (más del 60%), pero se trata de una circunstancia poco frecuente (<1% de todas las mujeres cribadas)

Si continuamos con el ejemplo anterior, no todas las mujeres ASC-US y VPH positivas tienen el mismo riesgo de desarrollar CIN3+, una mujer con ASC-US y VPH positiva si

es además positiva para VPH 16/18 tendrá un riesgo estimado de 18% de CIN3+. En cambio, una mujer ASC-US y VPH positiva pero negativa para 16/18 su riesgo estimado de CIN3+ es de 4.5%. Sin embargo, es más frecuente el ASC-US positivo para otros tipos de alto riesgo que para 16/18.

En la siguiente tabla podemos ver el riesgo y la frecuencia de cada uno de estos eventos. Si combinamos riesgos y frecuencias veremos cómo se traducen en número de casos de manera distinta (**FIGURAS 8 y 9**).

TABLA 1 FRECUENCIAS Y RIESGOS BASADOS EN LOS DATOS DE ARBYN ET AL. 2017

RESULTADOS	RIESGO DE CIN3+	FRECUENCIA
Mujer con citología con resultado ASC-US	6%	4% de las mujeres cribadas
Mujer con citología con resultado ASC-US y VPH positivo	10%	2.3% de las mujeres cribadas 58% de las mujeres con ASC-US son VPH positivas
Mujer con citología con resultado ASC-US y VPH16 o 18 positivo	18%	1% de las mujeres cribadas 25% de las mujeres con ASC-US 42% de las mujeres con ASC-US y VPH positivas

En la **FIGURA 8** vemos aplicados los datos de la tabla anterior al ejemplo de estudio:

De cada 10 000 mujeres cribadas, esperamos aproximadamente que un 4% tengan un resultado de ASC-US en la citología, lo que equivaldría a unas 400 mujeres. El riesgo de que estas mujeres tengan un CIN3+ es del 6%, por lo que esperamos 24 casos de CIN3+ (400 mujeres x 6% riesgo).

Si no se realizara ningún tipo de triaje, y se derivaran directamente a colposcopia, estaríamos realizando una colposcopia innecesaria a 376 mujeres.

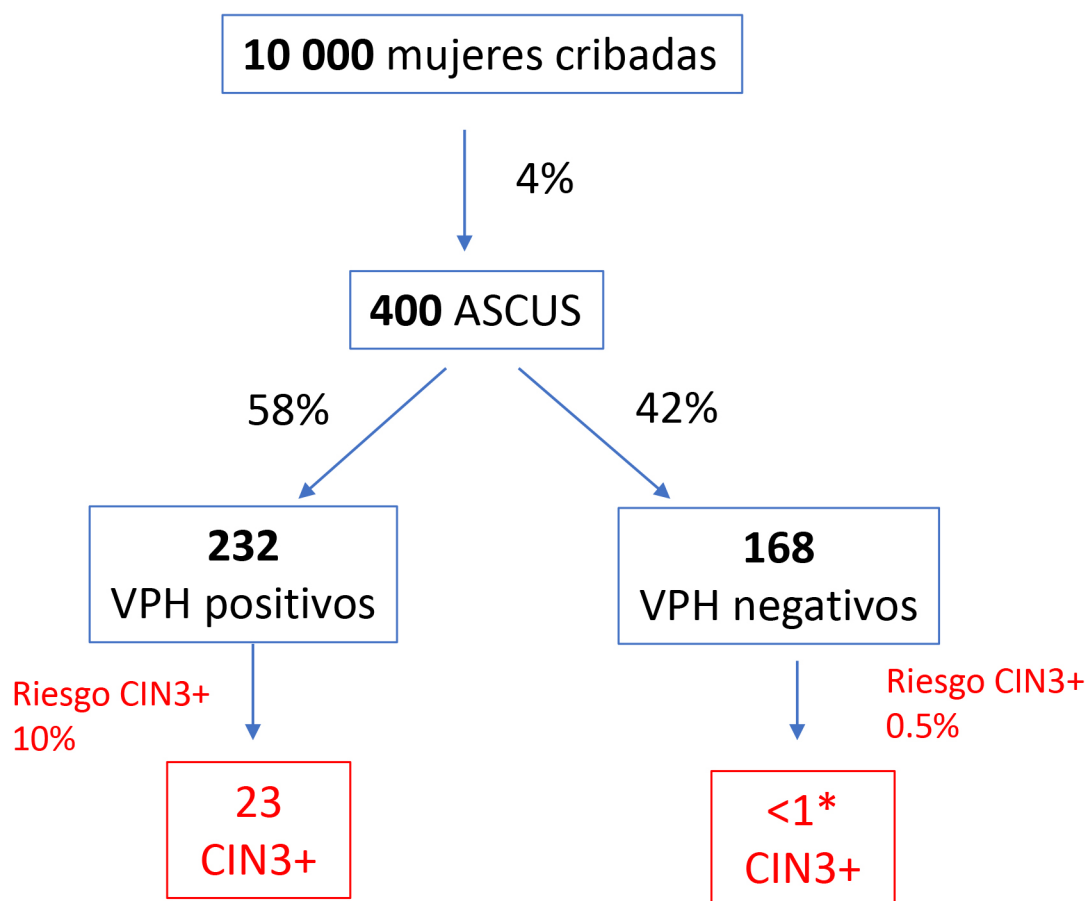
La prueba de detección de VPH permite clasificar mejor las mujeres con ASC-US. El riesgo de CIN3+ en las mujeres ASC-US VPH negativas es muy bajo, prácticamente equivalente al de tener una citología negativa. En cambio, las mujeres ASC-US VPH positivas (58% según los datos de Arbyn et al.) tienen un riesgo de CIN3+ del 10%.

De las 400 mujeres con ASC-US, tendremos 232 que serán VPH positivas frente a 168 negativas de las que el riesgo es tan bajo (0.5%) que el número de CIN3+ esperados no llegaría a un caso.

Con solo una prueba de triaje habremos evitado derivar a colposcopia 168 mujeres) y concentrado los recursos en las mujeres de mayor riesgo (VPH positivas).

FIGURA 8 APLICACIÓN DE FRECUENCIAS DE RESULTADOS Y RIESGOS DE CIN3+ SOBRE 10,000 MUJERES CRIBADAS

Por cada 400 ASC-US, habrá 24 CIN3+



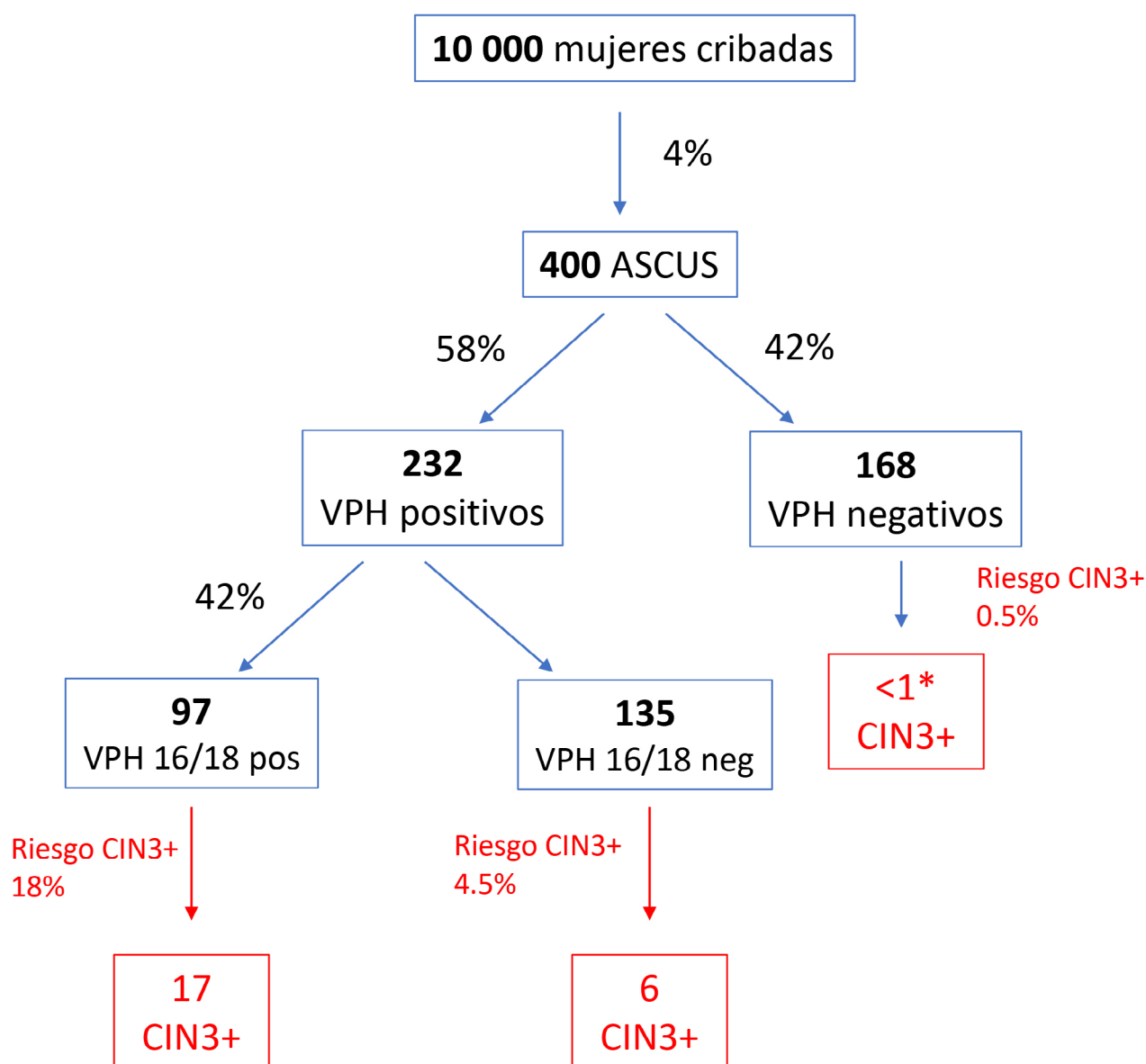
Cada nivel de riesgo tendrá asociado una actuación clínica concreta (seguimiento al año, derivación a colposcopia, etc.). Estos niveles se determinarán según el riesgo (probabilidad) de desarrollar una lesión precancerosa o cáncer en función de la información disponible. Para un mismo nivel de riesgo, mismo manejo clínico, "Equal Management of Equal Risk".

Si por ejemplo dispusiéramos de una prueba de triaje adicional, como pudiera ser el genotipado parcial, todavía se podría añadir una estratificación del riesgo adicional. Aproximadamente el 42% de las mujeres con un ASC-US y VPH positivo, son a su vez positivas para 16/18, y éstas tienen un riesgo de CIN3+ del 18%.

De las 400 mujeres con ASC-US, esperaremos que 97 (una cuarta parte) sean VPH positivas para VPH 16/18. De los 24 CIN3+ esperados en las 400 mujeres con ASC-US, 17 (el 71%) serán VPH 16/18.

Los criterios de derivación a valoración colposcópica suelen establecerse a partir de riesgos mayores del 5-10% de riesgo de CIN3+. Por lo tanto, en el caso de las mujeres con ASC-US VPH positivo para otros tipos de alto riesgo, como el riesgo es menor se podría establecer un seguimiento al año.

FIGURA 9 APLICACIÓN DE FRECUENCIAS DE RESULTADOS Y RIESGOS DE CIN3+ SOBRE 10,000 MUJERES CRIBADAS, AÑADIENDO UN PASO MÁS DE TRIAJE CON GENOTIPADO



¿lo sabías?

RISCC (Risk-based Screening for Cervical Cancer), es un proyecto de investigación financiado por la Comisión Europea para sentar las bases necesarias para realizar un cribado de cáncer de cuello uterino basado en el riesgo en Europa. Para ello, se están estimando los riesgos de precáncer no sólo según los resultados de las pruebas de cribado sino según el estado vacunal y otros factores de riesgo como puede ser la edad o el consumo de tabaco. Para más información sobre el proyecto:

<https://www.riscc-h2020.eu/>



IDEA CLAVE

El cribado basado en riesgos es un nuevo enfoque que garantiza un manejo simplificado, seguro y coherente frente a la creciente complejidad de las múltiples combinaciones de pruebas disponibles. Explicita un manejo clínico en función de unos riesgos que hasta ahora estaban implícitos en los algoritmos clínicos, pero que no estaban cuantificados. Como explica Katki [30], "no existían estimaciones de riesgo cuando se crearon las primeras guías de cribado y manejo clínico basadas en la citología, pero se sabía qué resultados del cribado conllevaban el mayor riesgo de resultados clínicamente importantes, como CIN3 y cáncer. En consecuencia, diferentes resultados anormales de citología o biopsia se manejaban con intervenciones de mayor o menor agresividad en función del riesgo implícito que conllevaban (por ejemplo, colposcopia inmediata, repetición de la citología al año o retorno al cribado rutinario cada 3 años). Cuando el riesgo superaba un nivel determinado, implícitamente, las guías establecían la opción de manejo que correspondiera". Estos riesgos implícitos, y ya aceptados para el cribado citológico, son los que pueden utilizarse para determinar cómo incorporar una nueva estrategia de cribado. Los riesgos pueden calcularse para las nuevas combinaciones de pruebas y compararse con el riesgo más similar.

RESUMEN

El uso de una segunda prueba o combinación de pruebas, el triaje, permite en un segundo paso discriminar mejor cuales de los inicialmente positivos para la prueba primaria de cribado tendrán finalmente una lesión que requiera tratamiento. Si somos capaces de clasificar mejor las mujeres, podremos disminuir el número de derivaciones innecesarias a colposcopia y el sobretratamiento en mujeres de bajo riesgo, y a su vez identificar a las mujeres de mayor riesgo para ofrecerles rápidamente un tratamiento clínico adecuado.

Las estrategias más utilizadas para el triaje de mujeres con un resultado positivo en la prueba de VPH son la citología (líquida o convencional) o la combinación de citología con genotipado VPH16/18.

La tinción dual y la repetición de la citología a 6 meses o 1 año son las únicas estrategias de triaje que son más sensibles que la citología sola, pero, a diferencia del resto, no resultan en una menor especificidad.

Existen otras opciones para el triaje de mujeres VPH positivas, como puede ser la detección de oncoproteínas, la metilación, la carga viral o el genotipado extendido. Aunque prometedoras, la evidencia científica en cuanto a su validez diagnóstica es limitada.

El triaje permite una mejor clasificación de las mujeres en función de su riesgo de desarrollar enfermedad cervical, lo que permite realizar un manejo clínico más personalizado (cribado o manejo basado en riesgo).

El cribado basado en riesgos nos permite personalizar el manejo clínico al riesgo individual de precáncer de cada mujer.

El cribado basado en riesgos es un nuevo marco de trabajo que se guía por el principio rector de "Equal Management of Equal Risk", "mismo nivel de riesgo, mismo manejo clínico". Las mujeres con un mismo nivel de riesgo se manejan de forma similar, independientemente de las diferentes combinaciones de factores de riesgo y resultados de las pruebas que determinen dicho riesgo.

Es cada país quien debe llegar a un consenso, según su propia epidemiología, recursos y aceptación del riesgo por parte de la sociedad, sobre los niveles de riesgo y sus actuaciones clínicas asociadas.

BIBLIOGRAFÍA

- 01.** Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence Regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer. *Vaccine* 2012;30:F88–99.
- 02.** Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *The Lancet Oncology* 2011;12:663–72.
- 03.** Arbyn M, Xu L, Verdoodt F, Cuzick J, Szarewski A, Belinson JL, et al. Genotyping for Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Women With Minor Cervical Lesions. *Annals of Internal Medicine* 2017;166:118–27.
- 04.** Arbyn M, Rezhake R, Yuill S, Canfell K. Triage of HPV-positive women in Norway using cytology, HPV16/18 genotyping and HPV persistence. *Br J Cancer* 2020;122:1–3.
- 05.** Arbyn M, Rezhake R, Yuill S, Canfell K. Meta-analysis on the accuracy of methods to triage hrHPV-positive women. Barcelona, Spain (online): 2020.
- 06.** Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *Journal of Clinical Virology* 2016;76:S49–55.
- 07.** Bergeron C, Giorgi-Rossi P, Cas F, Schiboni ML, Ghiringhello B, Dalla Palma P, et al. Informed Cytology for Triaging HPV-Positive Women: Substudy Nested in the NTCC Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst* [Internet] 2015 [cited 2018 Jul 17];107. .
- 08.** 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.
- 09.** Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, Smith L, Ogilvie G, Mirabello L, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *International Journal of Cancer* 2018;143:735–45.
- 10.** Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol* 2019;0.
- 11.** Wentzensen N, Clarke MA, Bremer R, Poitras N, Tokugawa D, Goldhoff PE, et al. Clinical Evaluation of Human Papillomavirus Screening With p16/Ki-67 Dual Stain Triage in a Large Organized Cervical Cancer Screening Program. *JAMA Intern Med* [Internet] 2019 [cited 2019 Jun 25]; Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2019.0306>
- 12.** Wentzensen N, Lahrmann B, Clarke MA, Kinney W, Tokugawa D, Poitras N, et al. Accuracy and Efficiency of Deep-Learning-Based Automation of Dual Stain Cytology in Cervical Cancer Screening. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:72–9.
- 13.** Gilham C, Sargent A, Peto J. Triaging women with human papillomavirus infection and normal cytology or low-grade dyskaryosis: evidence from 10-year follow up of the ARTISTIC trial cohort. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*

2020;127:58–68.

14. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res* 2015;1:22–31.
15. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011;12:880–90.
16. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VMH, Hesselink AT, Rozendaal L, et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer* 2012;130:602–10.
17. Ronco G, Segnan N. HPV testing for primary cervical cancer screening. *Lancet* 2007;370:1740–2.
18. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine* 2020;22:100293.
19. Del Mistro A, Adcock R, Carozzi F, Gillio-Tos A, De Marco L, Girlando S, et al. Human papilloma virus genotyping for the cross-sectional and longitudinal probability of developing cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more. *Int. J. Cancer* 2018;143:333–42.
20. 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.
21. Gravitt P, Kovacic MB, Herrero R, Schiffman M, Bratti C, Hildesheim A, et al. High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease. *International journal of cancer* 2007;
22. Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, McDonald RM, Wheeler CM. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:1816–24.
23. Fu Xi L, Schiffman M, Ke Y, Hughes JP, Galloway DA, He Z, et al. Type-dependent association between risk of cervical intraepithelial neoplasia and viral load of oncogenic human papillomavirus types other than types 16 and 18. *Int. J. Cancer* 2017;140:1747–56.
24. Steenbergen RDM, Snijders PJF, Heideman DAM, Meijer CJLM. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nature Reviews Cancer* 2014;14:395–405.
25. Lorincz AT. Virtues and Weaknesses of DNA Methylation as a Test for Cervical Cancer Prevention. *Acta Cytologica* 2016;60:501–12.
26. De Strooper LMA, Berkhof J, Steenbergen RDM, Lissenberg-Witte BI, Snijders PJF, Meijer CJLM, et al. Cervical cancer risk in HPV-positive women after a negative FAM19A4/mir124-2 methylation test: A post hoc analysis in the POBASCAM trial with 14 year follow-up. *International Journal of Cancer* 2018;143:1541–8.
27. Peeling RW. Diagnostics in a digital age: an opportunity to strengthen health systems and improve health outcomes. *Int Health* 2015;7:384–9.
28. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevidis E, Martin-Hirsch PPL, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD008054.
29. Schiffman M, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS. An Introduction to the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2020;24:87–9.

- 30.** Katki H, Schiffman M, Castle P, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, et al. Benchmarking CIN 3+ Risk as the Basis for Incorporating HPV and Pap Cotesting into Cervical Screening and Management Guidelines. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2013;17:S28–35.
- 31.** Arbyn M, Xu L, Verdoodt F, Cuzick J, Szarewski A, Belinson JL, et al. Genotyping for Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Women With Minor Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2017;166:118–27.
- 32.** Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:132–43.