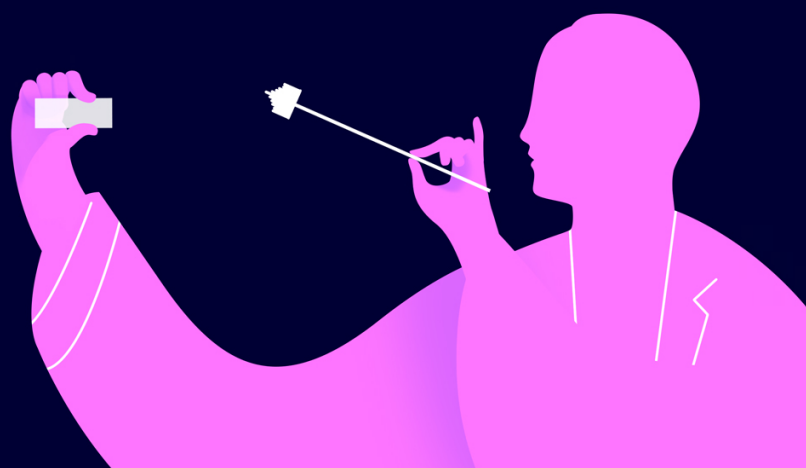


CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO



MÓDULO 3

PRUEBAS PARA EL CRIBADO PRIMARIO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA DE LAS AUTORAS:

CLAUDIA ROBLES, PHD

Claudia Robles es licenciada en Farmacia (Universitat de Barcelona, 2004), Máster en Salud Pública (Universitat Pompeu Fabra-UPF, 2010) y Doctora cum laude en Biomedicina (Universitat Pompeu Fabra-UPF, 2014).

Tras 6 años de trabajo en ensayos clínicos para la industria farmacéutica en el campo de la oncología, en el 2010 se incorporó al Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (PREC) del Instituto Catalán de Oncología (ICO), donde realizó su doctorado sobre el papel de los poliomavirus en los trastornos linfoproliferativos y cáncer de vejiga, y participó en varios estudios epidemiológicos sobre otras posibles causas de los trastornos linfoproliferativos.

Tras su doctorado, comenzó a trabajar en la prevención del cáncer de cuello uterino, explorando estrategias potencialmente viables para su uso en países en vías de desarrollo, como la vacunación contra el VPH de mujeres adultas (HPV FASTER). Para comprender mejor las complejidades logísticas y políticas de la implementación de estrategias de prevención en países con recursos limitados, se unió a la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) para realizar un postdoctorado de dos años, donde exploró indicadores de calidad para la detección del cáncer de cuello uterino en Colombia y el uso potencial de biomarcadores séricos para la prevención de cáncer gástrico.

En el IARC, también ayudó con la implementación de un programa de detección de cáncer de mama en Bielorrusia y, junto con el Dr. Murillo, inició un proyecto de ayuda a los países en vías de desarrollo para recopilar datos sobre sus propias actividades de detección del cáncer para (i) monitorizar, evaluar y adaptar sus programas según las necesidades, y (ii) recopilar y homogeneizar datos mundiales sobre el cribado del cáncer, siendo este último el objetivo principal de este proyecto.

En el 2017, se unió al equipo de intervenciones e información de UNIC en PREC para continuar trabajando en HPV FASTER, combinando su experiencia dentro del ICO para la vacunación contra el VPH de mujeres adultas con la del IARC para la detección del VPH.

Desde el 2019, coordina la evaluación de los indicadores de rendimiento y calidad del programa de cribado oportunista del cáncer de cuello uterino con citología en Cataluña a través de los datos clínicos recogidos en atención primaria. Actualmente también trabaja en la implementación, para el 2024, de un programa organizado de cribado del cáncer de cuello uterino basado en el VPH en Cataluña. Además, es responsable de la diseminación y comunicación de un proyecto financiado por la CE sobre el cribado del cáncer de cuello uterino basado en riesgo, en el que coordina el desarrollo de un curso sobre el cribado del cáncer de

cuello uterino basado en el VPH.

Desde el 2015, ha ido desarrollando contenidos y realiza tutorías para varios cursos de prevención del cáncer de cuello uterino en la plataforma de formación online e-oncología.

MIREIA DÍAZ, PHD

Mireia Díaz es licenciada en Estadística (Universidad Autónoma de Barcelona, 1994), Máster en Ciencias y Técnicas Estadísticas (Universidad Politécnica de Cataluña, 2005), Máster en Salud Pública (Universidad Autónoma de Barcelona, 2009) y Doctora en Metodología de la Investigación en Salud Pública y Biomedicina (Universidad Autónoma de Barcelona, 2015).

En 1994, se incorpora al Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (PREC) del Instituto Catalán de Oncología (ICO) y participa en varios análisis de factores de riesgo medioambientales y estudios multinacionales de casos y controles realizados por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC).

En 2006, la Fundación Bill & Melinda Gates le otorga una beca para participar en el proyecto Global HPV Vaccine Policy Model y se traslada al Center for Health Decision Science de la Universidad de Harvard para evaluar el coste-efectividad de estrategias de prevención del cáncer de cuello uterino en países en vías de desarrollo. Esta beca de dos años fue la base de su proyecto de doctorado y contribuyó a la introducción de programas de vacunación contra el VPH en dichos países en colaboración con organizaciones de salud pública como GAVI, PATH y OPS.

Entre el 2009 y 2017, se convierte en investigadora principal de diversos proyectos, algunos de los cuales financiados por el Instituto de Salud Carlos III, que evalúan el coste-efectividad de la vacunación contra el VPH combinada con

el cribado del cáncer de cuello uterino en el marco de la toma de decisiones políticas en España. En 2016, los resultados de estos proyectos se incluyen en un informe del Ministerio de Salud de España sobre la Eficiencia y Sostenibilidad de la Detección del Cáncer de Cuello Uterino en el Sistema Nacional de Salud. Durante este periodo, también lidera un proyecto para evaluar el impacto de un programa organizado de cribado de cáncer de cuello uterino en Cataluña financiado por la prestigiosa beca nacional RecerCaixa.

Actualmente, es miembro de la Unidad de Información e Intervenciones en Infecciones y Cáncer (UNIC-I&I) del PREC y su trabajo se centra en la evaluación económica de estrategias para la prevención del cáncer (grupo Health Economics in Cancer Research), principalmente trabaja en el cáncer de cuello uterino, pero también en otros cánceres como el de pulmón y endometrio, así como cáncer de ovario, mama y anal. Además, colabora con el Departamento de Salud de Cataluña en la implementación de un programa de cribado para la detección del cáncer de cuello uterino basado en el VPH en Cataluña.

Desde el 2009, es profesora adjunta de Estadística y tutora de Trabajos Final de Grado en la Facultad de Economía de la Universitat Autònoma de Barcelona y directora de Trabajos Final de Máster en la Facultad de Matemáticas de la Universidad Politécnica de Catalunya. Además, ha sido autora de contenidos y tutora de diversos cursos de la plataforma online e-oncología.

INTRODUCCIÓN

La citología se ha utilizado como prueba para la detección del cáncer de cuello uterino durante los últimos 70 años. Sin embargo, a pesar de su contribución a la reducción del cáncer de cuello uterino en muchos países, no ha tenido un impacto significativo en cuanto a la carga de cáncer de cuello uterino en muchos otros por diversas razones explicadas en este curso. Una mejor comprensión de la historia natural de la carcinogénesis de cuello uterino y el papel casi universal del VPH en el proceso carcinogénico han modificado nuestro enfoque para el cribado del cáncer de cuello uterino de manera que el cribado basado en citología ya no se recomienda. Además, los avances clínicos y tecnológicos han facilitado la identificación de infecciones oncogénicas por VPH mediante marcadores de enfermedad tempranos de alta exactitud. Actualmente, se está produciendo una transición generalizada de la citología a la detección del VPH como prueba primaria de cribado.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Al término de este curso, los participantes podrán:

- Identificar las características de una prueba adecuada para el cribado primario del cáncer de cuello uterino.
- Identificar las ventajas de la prueba del VPH en comparación con la citología y la prueba combinada.
- Reconocer las pruebas de VPH que cumplen con los criterios de validez clínica para el cribado.
- Comprender las implicaciones de la transición a la detección basada en el VPH.

UNIDAD 1

INTRODUCCIÓN

Hoy en día existen varias pruebas disponibles dirigidas a las diferentes etapas del proceso de carcinogénesis de cuello uterino. Este módulo centra la discusión en aquellas pruebas adecuadas para el cribado primario (es decir, la prueba inicial utilizada para cribar a la población asintomática).

Tal y como está descrito en el módulo 2, el cribado primario tiene como objetivo maximizar la detección de lesiones precancerosas de cuello uterino que podrían progresar a cáncer si no se tratasen. Idealmente, las pruebas deberían tener una alta sensibilidad (identificar si la enfermedad en cuestión está presente con un resultado positivo de la prueba) y una alta especificidad (no clasificar erróneamente a pacientes sanas sin la enfermedad con un resultado positivo de la prueba). Estos dos requisitos (sensibilidad y especificidad) deben equilibrarse para maximizar la efectividad y minimizar el coste y el daño asociado al tratamiento y pruebas complementarias. Para una prueba de cribado de primera línea, se prefiere una alta sensibilidad a una alta especificidad para minimizar el número de falsos negativos.

Sin embargo, para reducir la derivación innecesaria a pruebas adicionales para el diagnóstico final y/o tratamiento (falsos positivos) en poblaciones cribadas mediante prueba primaria con especificidad limitada, las personas que dan positivo vuelven a ser examinadas mediante una prueba más específica. Este paso se llama TRIAJE y puede estar integrado dentro de una prueba primaria en sí.

EJEMPLO

Se podría utilizar una prueba del VPH que proporciona resultados agrupados solamente para la positividad a los tipos del VPH que detecta la prueba y utilizar la citología como prueba de triaje (dos pruebas separadas). Por otra parte, algunos ensayos o pruebas aportan información específica sobre el genotipo de determinados tipos de VPH con mayor riesgo, como el VPH 16 y el VPH 18, mientras que el resto de los tipos se agrupan juntos (otros VPH de alto riesgo). Esta distinción permite un manejo clínico diferenciado.

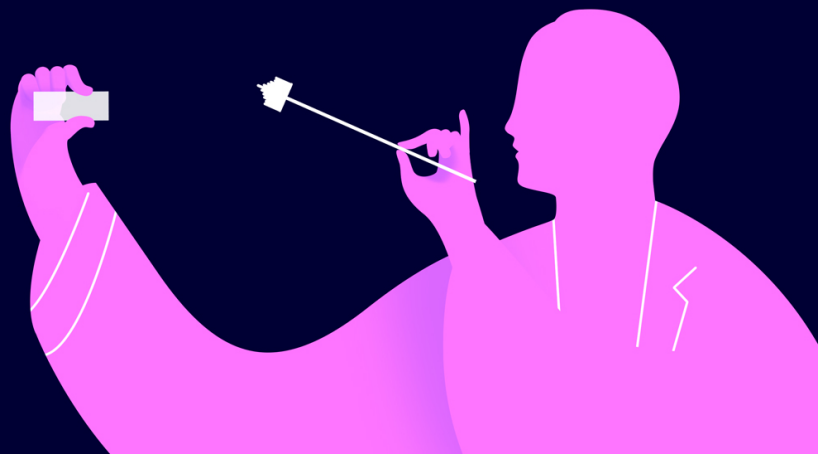
Este módulo se centra en el cribado primario del cáncer de cuello uterino mediante citología y/o pruebas de VPH.

UNIDAD 2

CITOLOGÍA

La citología también se conoce como prueba de Papanicolaou, Pap, frotis de Papanicolaou o frotis cervical.

El profesional sanitario recolecta células del ecto y endocérvix. Las células se extienden y se fijan sobre un portaobjetos de vidrio o lámina. Tras teñir las células con hematoxilina y eosina, se examina cualquier cambio morfológico asociado a lesiones precancerosas o cancerosas. En algunos casos, se utiliza la tinción de Romanowsky para teñir las células del frotis, pero solo se llaman pruebas de Papanicolaou o citología de cuello uterino las que se tiñen con hematoxilina y eosina, tal y como propuso Papanicolaou.



¿lo sabías?

En Suecia, a pesar de que no se hace un frotis celular para detectar infecciones por VPH, las pruebas del VPH se denominan igualmente citologías cervicovaginales para evitar cambiar el nombre y causar una ansiedad innecesaria.

2.1 Ventajas y limitaciones

La citología era la prueba de cribado del cáncer de cuello uterino más común y con mayor tiempo de implementación, siendo utilizada en numerosos países de altos recursos durante los últimos 70 años. Sin duda, su implementación en programas organizados de alta calidad y con altas tasas de cobertura redujo la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino.

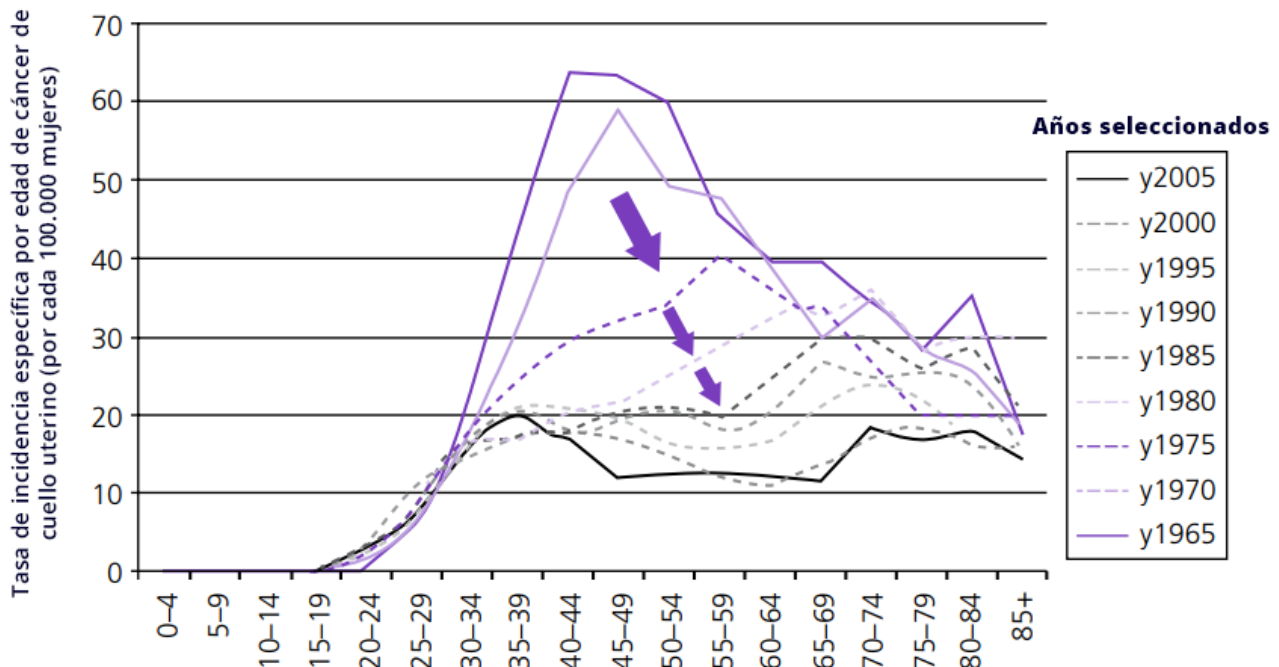
En dichos países de recursos elevados, la citología tuvo éxito a pesar de su baja sensibilidad, en general, para detectar lesiones precancerosas. Una forma de contrarrestar esta baja sensibilidad fue aumentar la frecuencia del cribado, repitiendo la prueba aproximadamente cada tres años.

La detección visual de cambios morfológicos en las células permite el diagnóstico de lesiones precancerosas, pero la interpretación de estos cambios depende del observador. La práctica y formación, la prevalencia de la enfermedad y la calidad de la muestra han dado como resultado un amplio rango de valores de sensibilidad de la citología para detectar HSIL+ que va desde el 50% hasta >80% [1]. De hecho, en los Estados Unidos, el 32% de los casos de cáncer de cuello uterino diagnosticados entre 1995 y 2000 ocurrieron en mujeres que fueron cribadas mediante citología y cuyos resultados fueron interpretados incorrectamente como negativos [2].



El valor del 32 % anterior es una fracción atribuible (es decir, la proporción de casos atribuibles o causados por un factor de riesgo, en este caso, un resultado negativo de la citología) y debe interpretarse con cautela dada su dependencia del momento y el lugar. Por ejemplo, en un país A en el que nunca se ha realizado un cribado de la población, no habrá ningún resultado negativo previo y la fracción atribuible será cero. En un país B, donde todas las mujeres se criban de forma regular, todos los casos serán atribuibles a un fallo en el cribado.

FIGURA 1 INCIDENCIA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO, ESPECÍFICA POR EDAD, EN PAÍSES ESCANDINAVOS DESDE 1965 HASTA 2005, PROVENIENTE DE LA BASE DE DATOS NORDCAN [3]. GRÁFICO ORIGINAL DE LAIA BRUNI. GRÁFICO ORIGINAL DE LAIA BRUNI.



Los países nórdicos comenzaron a realizar pruebas de cribado a finales de los años 60, y son un ejemplo de programas de cribado de éxito basados en la citología. La FIGURA 1 muestra la disminución en la incidencia de cáncer de cuello uterino específica por edad a medida que transcurren los años (líneas). Por ejemplo, en 1965, hubo 64 casos de cáncer de cuello uterino por cada 100.000 mujeres de 40 a 44 años, en comparación con los 17 casos de cáncer de cuello uterino por cada 100.000 mujeres en 2005.

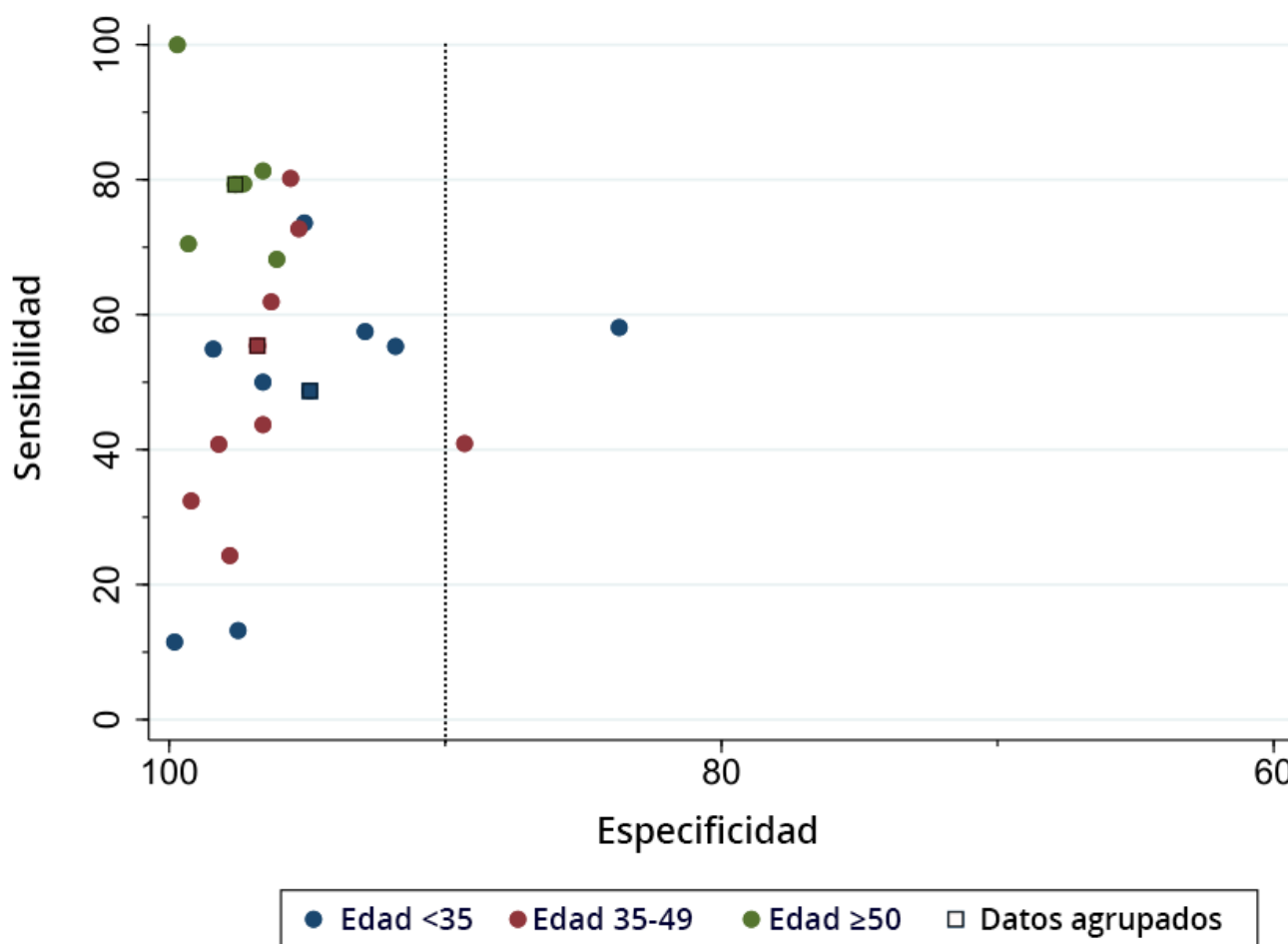
Sin embargo, a pesar de estas reducciones, en estos países se ha observado un aumento en la incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres jóvenes hasta los 49 años, con un cambio anual estimado de +1,8%. En Suecia, la incidencia solo ha aumentado entre las mujeres cribadas, lo que sugiere que el aumento podría estar asociado a un incremento del número de falsos negativos por los cambios en la disponibilidad de citotécnicos [4]. Las razones del aumento de la incidencia en otros países nórdicos no se han dilucidado.

Además, las tasas de incidencia de adenocarcinoma de cuello uterino han aumentado durante los últimos años, con un cambio porcentual anual de entre el 0,5% y >3% dependiendo del país [5]. La citología está menos capacitada para detectar adenocarcinomas en comparación con los carcinomas de células escamosas debido a su menor sensibilidad para prevenir lesiones precursoras glandulares en el endocérnix en comparación con las lesiones del epitelio columnar escamoso en el ectocérnix.

A pesar de los logros conseguidos, la citología ha llegado a un límite en cuanto a su capacidad de prevención. La incidencia de cáncer de cuello uterino no sigue disminuyendo, y la citología no consigue controlar la carga de adenocarcinomas.

A pesar de esta subjetividad, en comparación con otras pruebas, la citología presenta una ligera especificidad más alta con valores superiores al 90% en estudios europeos y norteamericanos, tal y como se observa en la siguiente figura.

FIGURA 2 SENSIBILIDAD FRENTE A ESPECIFICIDAD DE LA CITOLOGÍA POR RANGO DE EDAD DE VARIOS ESTUDIOS REALIZADOS EN EUROPA Y AMÉRICA DEL NORTE (EL VALOR DE CORTE UTILIZADO PARA DEFINIR UNA CITOLOGÍA COMO ANORMAL ES ASCUS+) [1]



¿lo sabías?

La prueba ideal de cribado sería la que presentase una mayor sensibilidad y especificidad. Por lo tanto, las pruebas con mejor rendimiento son las mostradas en la esquina superior izquierda de la figura.

La citología de base líquida (LBC por sus siglas en inglés) se desarrolló para mejorar la baja sensibilidad de la citología convencional. En lugar de extender las células en un portaobjetos de vidrio inmediatamente después de la recolección de la muestra, en las LBC, en el enfoque LBC, las células cervicales recolectadas se transfieren a un vial que contiene un líquido conservante para la producción semiautomatizada de portaobjetos. Sin embargo, aunque la LBC reduce el número de muestras no satisfactorias, no da como resultado una mayor sensibilidad.

TABLA 1 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ABSOLUTAS Y RELATIVAS COMBINADAS PARA CIN2+ DE LA CITOLOGÍA CONVENCIONAL Y DE BASE LÍQUIDA [6].

MEDIDAS ABSOLUTAS									
CITOLOGÍA DE BASE LÍQUIDA				CITOLOGÍA CONVENCIONAL		MEDIDAS RELATIVAS			
SENSIBILIDAD									
HSIL+		57,1	(46,3–67,2)		55,2	(45,5–64,7)		1,05	(0,95–1,16)
LSIL+		79,1	(70,1–86,0)		75,6	(66,5–83,0)		1,03	(0,96–1,11)
ASCUS+		90,4	(82,5–95,0)		88,2	(80,2–93,2)		1,03	(0,97–1,09)
ESPECIFICIDAD									
HSIL+		97	(93,8–98,6)		96,7	(95,6–97,5)		0,99	(0,98–1,01)
LSIL+		78,8	(69,8–85,7)		81,2	(71,9–88,0)		0,97	(0,94–1,01)
ASCUS+		64,6	(50,1–76,8)		71,3	(58,3–81,6)		0,91	(0,84–0,98)

La tabla anterior muestra **datos agrupados o pooled de un metaanálisis sobre la sensibilidad y la especificidad absolutas y relativas** para CIN2+ tanto para la citología convencional como para la de base líquida para diferentes umbrales de enfermedad (es decir, HSIL+, LSIL+ o ASCUS+) para definir la anormalidad de la prueba.

El análisis no aporta ninguna prueba de la existencia de diferencias relevantes entre ambos métodos, excepto por la menor especificidad de la citología líquida (LBC) con un umbral de ASCUS+, lo que requiere de la realización de triaje con la prueba de VPH en mujeres con lesiones citológicas de bajo grado.

Los estudios basados en metaanálisis proporcionan información recopilada sobre un conjunto seleccionado de estudios que cumplen con los criterios de inclusión establecidos y especificados por los autores. Los datos de estos estudios se recuperan y combinan para proporcionar una estimación o medida resumen o agrupada. Los metaanálisis de las pruebas de cribado incluyen parámetros de exactitud o validez diagnóstica agrupados y relativos. Los datos relativos se refieren a la comparación de una prueba con otra. Los intervalos de confianza para las medidas relativas permiten evaluar la diferencia estadística entre dos pruebas. Si los intervalos de confianza incluyen la unidad, se considera que los valores observados no son significativos estadísticamente. Los datos de los metaanálisis realizados de manera adecuada y exhaustiva pueden ayudar a la toma de decisiones al considerar diferentes pruebas o estrategias de cribado.

NOTA:

Los valores de especificidad para ASCUS+ fueron inferiores en Arbyn et al. (2008) respecto a los obtenidos por Cuzick et al. (2006). Estas diferencias son atribuibles a los criterios de selección para la elegibilidad de los estudios incluidos en el metaanálisis, que en Arbyn et al (2008) fue restringido a los estudios que comparaban ambas técnicas.

A pesar de que la citología convencional y la LBC tienen un rendimiento similar, esta última se usa ahora con mayor frecuencia puesto que ofrece las siguientes ventajas prácticas y económicas:

- Hasta un 9% menos de muestras inadecuadas o insatisfactorias (preparación de láminas estandarizada)

- Eliminación de "ruido" (artefactos, glóbulos rojos, etc.) para facilitar la interpretación de las láminas

- Menor tiempo de interpretación y, por tanto, mayor rendimiento

- Reducción de mano de obra y sus costes asociados

- El volumen de la muestra líquida permite realizar múltiples pruebas posteriores, incluso después de su procesamiento para la citología, sin tener que volver a citar a las mujeres con un resultado anómalo (el uso de una misma muestra para otro análisis se conoce también como prueba refleja). Por lo tanto, la LBC se usaba cuando se realizan citología y pruebas de VPH en la misma visita de cribado (co-test), o para el triaje después de una prueba de VPH positiva o un resultado de citología anormal. La LBC también se podría utilizar para detectar el ARN del VPH y otros biomarcadores como la metilación.

Para cambiar de citología convencional a LBC, se debe tener en cuenta lo siguiente:

El medio de transporte para la LBC aumenta los costes, aunque puede resultar en costes totales más bajos cuando se maneja un gran volumen de citología.

El personal de laboratorio debe estar específicamente formado en su uso.

Se requieren suministros y equipos adicionales.

UNIDAD 2

CITOLOGÍA

2.2 Fracaso en países con recursos limitados

Muchos países con recursos limitados que implementaron programas de cribado regionales o nacionales con citología mostraron un impacto limitado o nulo en la mortalidad por cáncer de cuello uterino. Las razones del fracaso se pueden dividir en dos tipos:

Razones relacionadas con la citología o prueba en sí:

La **subjetividad** de la prueba afecta su sensibilidad.

Se requiere de una formación considerable y el mantenimiento de las habilidades necesarias por parte de citotecnólogos y patólogos, así como un control de calidad adecuado.

La citología requiere más tiempo para ser interpretada que otras pruebas como la del VPH, lo cual genera retrasos en el diagnóstico.

Su **valor predictivo negativo** (VPN).

Cuando se utiliza la citología, las pruebas han de repetirse cada 3 años debido al tiempo necesario para la evolución del precáncer a la invasión. Esto resulta en alrededor de 14 visitas en un período de 40 años para las mujeres cribadas entre los 25 y 65 años.

NOTA:

Para una prevalencia dada de lesiones precancerosas, la menor sensibilidad de la citología frente a otras pruebas de detección primaria como la prueba del VPH conllevará necesariamente un valor predictivo negativo inferior.

Razones relacionadas con la falta de programas organizados de base poblacional:

Cobertura baja por no haber un sistema de invitación / re-invitación para asegurar la participación.

Falta de un sistema a prueba de fallos para la colposcopia y el tratamiento.

Para obtener más información sobre cómo organizar un programa de cribado, la infraestructura necesaria y cómo evaluar su rendimiento, consultar el módulo 8.

El éxito de un programa de cribado requiere una alta cobertura, un intervalo adecuado entre las pruebas, un manejo adecuado de mujeres con resultados positivos y una sólida evaluación de la calidad. Programas bien organizados con intervalos largos de hasta 10 años, como ocurre en los Países Bajos, han demostrado una reducción considerable de la incidencia del cáncer de cuello uterino. En regiones con pocos recursos, donde se está considerando el cribado de mujeres una o dos veces en la vida, el uso de una prueba de cribado robusta junto con un seguimiento adecuado de las mujeres con un resultado positivo puede reducir considerablemente el impacto del cáncer de cuello uterino.

Al final de este módulo, se proporcionan estrategias alternativas de cribado para regiones con recursos limitados.

UNIDAD 3

PRUEBAS DE VPH

La prueba del VPH conlleva la identificación de infecciones por VPH en muestras vaginales o de cuello uterino. La mayoría de las pruebas de VPH utilizadas en el cribado primario identifican el ADN o el ARN virales. Las agencias reguladoras aún no han aprobado las pruebas para identificar las proteínas virales para su uso en el cribado primario.

La mayoría de las pruebas de VPH utilizadas para cribado detectan los 13 tipos de VPH clasificados por la IARC en el grupo 1 o 2A (VPH16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) según su potencial cancerígeno. La mayoría de las pruebas también incluyen el VPH66 (un tipo de VPH con solo un “posible” potencial carcinogénico), y algunas también añaden el VPH 53.

En 2020, existen más de 250 pruebas de VPH disponibles comercialmente. Se diferencian en cuanto a si detectan ADN o ARN, los tipos específicos de VPH detectados y si proporcionan información sobre la detección global o específica del genotipo, así como en el método de detección utilizado (hibridación por amplificación de señal frente a la reacción en cadena de la polimerasa o PCR por sus siglas en inglés). En la sección 3.3.3 de este módulo, se puede encontrar más información sobre las pruebas de VPH validadas para su uso en el cribado.



3.1 Pruebas de ADN del VPH: Ventajas y limitaciones

1 EXCELENTE SENSIBILIDAD Y ALTA ESPECIFICIDAD

TABLA 2 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ABSOLUTA Y RELATIVA AGRUPADAS PARA CIN3+ DE CITOLOGÍA (ASCUS+ COMO PUNTO DE CORTE DE ANORMALIDAD), HC2 COMO PRUEBA DE VPH Y AMBAS COMBINADAS [7],[8].

PRUEBA DE CRIBADO	N.º DE ESTUDIOS	SENSIBILIDAD (IC 95%)	ESPECIFICIDAD (IC 95%)
DATOS ABSOLUTOS			
Citología (ASCUS+)	21	0.75 (0.66-0.84)	0.92 (0.90-0.94)
HC2	22	0.95 (0.93-0.97)	0.89 (0.87-0.91)
Co-test (HC2 y citología ASCUS+)	12	0.97 (0.94-0.99)	0.83 (0.77-0.89)
DATOS RELATIVOS			
HC2 vs citología (ASCUS+)	26/22	1.32 (1.15-1.51)	0.98 (0.97-1.00)
Co-test (ASC-US+) vs HC2	10/7	1.04 (1.03-1.06)	0.94 (0.92-0.95)
Co-test (ASC-US+) vs citología (ASC-US+)	10/9	1.33 (1.29-1.37)	0.93 (0.92-0.93)

Una de las pruebas de ADN del VPH más frecuentemente utilizadas y estudiadas en todo el mundo es la Captura de Híbridos o Hybrid Capture 2 (HC2), una prueba de amplificación de señales que identifica 13 tipos de VPH oncogénicos. La HC2 tiene una sensibilidad del 95% para detectar CIN3+, la cual es aproximadamente un 30% más alta que la citología y una especificidad para CIN3+ de alrededor del 89% que no es estadísticamente diferente a la de la citología.

¿lo sabías?

Cuando los intervalos de confianza de dos estimaciones no se solapan, significa que son estadísticamente diferentes entre sí. En cambio, cuando se solapan, no puede descartarse que sean estadísticamente diferentes.



Análisis agrupados de sensibilidad y especificidad para otras pruebas de VPH basadas en PCR que detectan más de 12 tipos de VPH han mostrado valores del 95,1% y 91,9% para CIN2+, y 93,6 y 86,5% para CIN3+ respectivamente [9].

En la tabla anterior, la combinación de las dos pruebas (**co-tests**) presentó una sensibilidad más alta pero una especificidad más baja que la citología o la HC2 por separado, tal y como cabría esperar al tratarse de una doble prueba. Sin embargo, la sensibilidad del co-test frente a la HC2 resultó solo ligeramente superior (4 %), lo cual plantea dudas sobre el beneficio de la doble prueba desde el principio. Las mujeres son inicialmente cribadas con dos pruebas en lugar de una, lo cual incrementa considerablemente los costes y la positividad de los resultados (tasa de derivación). Es por ello por lo que la Sociedad Estadounidense contra el Cáncer recomienda ahora el cribado por detección del VPH como prueba única cada 5 años en lugar de realizar un co-test cada 3 años, como se recomendó en el 2012.

co-tests

Los co-tests se refieren al uso concomitante de citología y pruebas de VPH para el cribado primario, de modo que las mujeres con un resultado positivo en cualquiera de estas pruebas son derivadas para la realización de pruebas complementarias.

NOTA:

No hay que confundir el cotest (en el que todas las mujeres se someten a ambas pruebas y se las deriva a una colposcopia si alguna de ellas es positiva) con el triaje de VPH positivas con citología, o viceversa (en el que solo las mujeres que dan positivo en la prueba primaria se someten a la segunda).



La especificidad de la prueba del VPH depende de la prevalencia de la misma (es decir, la prevalencia del VPH, que varía en función de la edad y el estado vacunal). Cuanto mayor sea la prevalencia de la prueba, menor será la especificidad. Las mujeres no vacunadas de hasta 30 años muestran la prevalencia más elevada de infecciones y lesiones debidas al VPH y, por tanto, en estas mujeres, la especificidad de las pruebas de VPH es inferior. Dado que es poco probable que la mayoría de estas infecciones progresen a cáncer (falsos positivos), la detección puede provocar angustia psicológica innecesaria y llevar al sobretratamiento.

¿lo sabías?

Al aumentar la prevalencia de las infecciones de alto riesgo, la especificidad disminuye, pero el VPP no se ve necesariamente afectado en ausencia de un cribado previo. Sin embargo, en las mujeres que se han cribado recientemente y en las vacunadas contra el VPH, se espera que el VPP disminuya. Para más información, consulte a Giorgi-Rossi et al. [10].



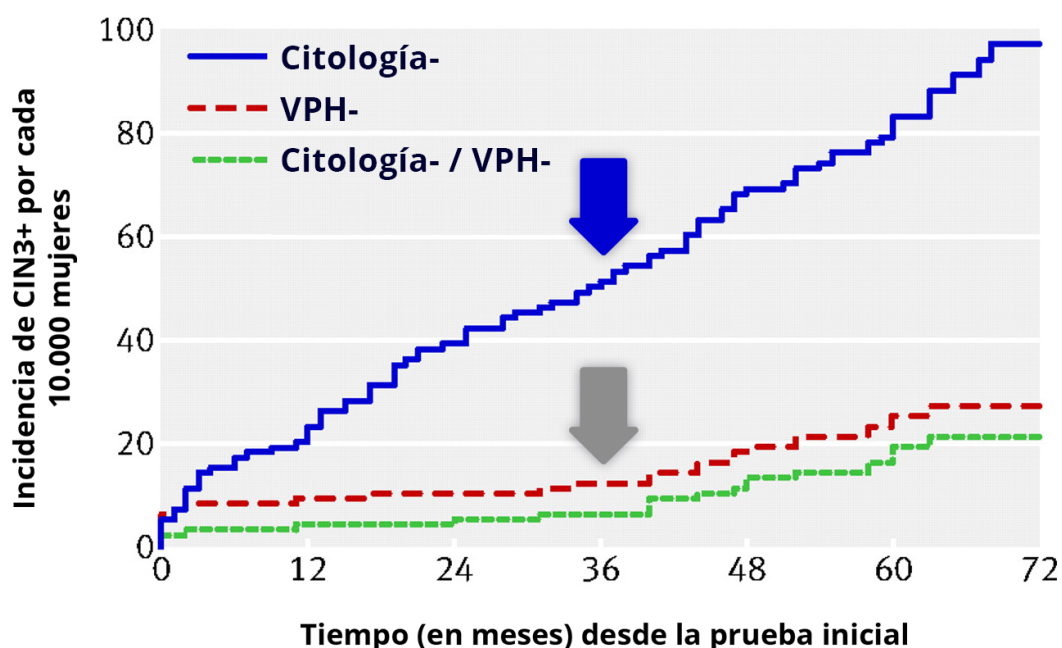
En general, se recomienda el cribado con citología a las mujeres de 25 a 30 años, dada la menor especificidad de la prueba del VPH y, por tanto, el mayor riesgo de complicaciones en el embarazo asociadas al tratamiento de lesiones por sobrediagnóstico (detección y tratamiento de lesiones de alto grado con poca probabilidad de progresar a cáncer). Después de los 30 años, la prueba del VPH es la prueba de cribado recomendada. Sin embargo, no existen directrices claras sobre cuál es la prueba primaria óptima para las cohortes de niñas y mujeres vacunadas.

La mayor positividad (8-14%) y la menor especificidad que presentan las pruebas de VPH en comparación con la citología dan como resultado una sobrederivación y un sobretratamiento. Por lo tanto, se recomienda que las mujeres con resultado positivo en el cribado con prueba de VPH realicen una segunda prueba de triaje para mejorar el valor predictivo positivo de la prueba del VPH. Para obtener información sobre cómo superar esta menor especificidad de las pruebas de VPH mediante diferentes tipos de pruebas de triaje, y sobre las opciones de manejo clínico para las posibles combinaciones, consultar el módulo 4.

idea clave

Las pruebas de VPH y los co-tests detectan más lesiones precancerosas que la citología por sí sola. Sin embargo, debido a su menor especificidad, particularmente en edades más tempranas en países en los que a las mujeres jóvenes no se les ha ofrecido la vacunación, requiere de pruebas de triaje posteriores.

FIGURA 4 INCIDENCIA ACUMULADA DE CIN3+ HASTA LOS 72 MESES POSTERIORES A UN RESULTADO INICIAL NEGATIVO DE CITOLOGÍA (EN AZUL), PRUEBA DE VPH (ROJO) O AMBAS (VERDE) [11]



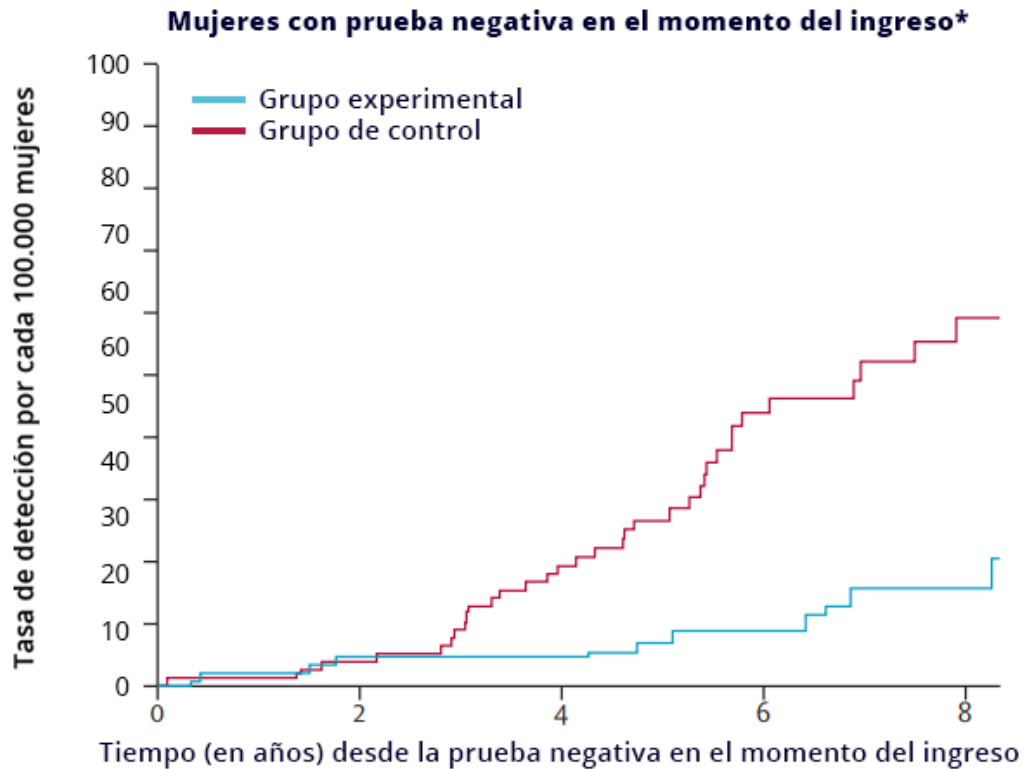
En este estudio de referencia, Dillner et al. Reunió datos de varios programas de cribado europeos para evaluar el uso de la prueba del VPH mediante HC2 en comparación con la citología. El estudio reveló que 50 de cada 10.000 mujeres con una citología normal al inicio del estudio desarrollaron CIN3+ durante los siguientes 3 años (flecha azul), mientras que solo alrededor de 10 mujeres de cada 10.000 con una prueba de HC2 negativa al inicio del estudio desarrollaron una lesión de CIN3+ (flecha gris).

idea clave

La detección basada en el VPH proporciona un 60-70% más de protección contra el cáncer de cuello uterino que la citología [12], y un resultado negativo proporciona un período de seguridad más prolongado.

Se combinaron los datos individuales de cuatro ensayos clínicos aleatorizados europeos que evaluaron el rendimiento de la citología frente a las pruebas del VPH en el contexto de cribado. El análisis mostró que en los primeros tres años después de una citología negativa (en color rosa) o una prueba de VPH negativa (azul), la detección de casos de cáncer de cuello uterino en cada grupo fue extremadamente baja y no diferencial. Sin embargo, tras este momento de evaluación, el número de casos en el grupo de citología comenzó a aumentar, mientras que en el grupo de VPH estos casos se mantuvieron significativamente más bajos que en el grupo de citología a lo largo del período de estudio de 8 años. En los primeros 5 años se detectaron muy pocos casos en el grupo de VPH, lo cual proporciona una fuerte evidencia de ventana de seguridad de 5 años.

FIGURA 5 DETECCIÓN ACUMULADA DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO [12]



En comparación con la citología, la prueba del VPH detecta menos lesiones en la segunda ronda de cribado en mujeres cribadas inicialmente con la prueba del VPH. Se demuestra así que las lesiones adicionales detectadas en la primera ronda habrían persistido y se habrían detectado en la segunda ronda y, por tanto, eran clínicamente relevantes. El manejo temprano de las lesiones positivas de VPH en mujeres mayores de 30 años no conduce a sobretratamiento sino al tratamiento temprano de las lesiones precancerosas.

idea clave

Una prueba de VPH negativa se asocia a un menor riesgo inmediato y posterior de neoplasia de cuello uterino. El riesgo de cáncer después de 5 años de un resultado VPH negativo, es menor que el riesgo después de 3 años de una citología negativa.

3 PROCESAMIENTO DEL VPH: AUTOMATIZADO, ALTO RENDIMIENTO Y REPRODUCIBILIDAD

Actualmente, muchas de las pruebas del VPH para los programas de cribado se procesan mediante plataformas automatizadas con muy poca intervención manual, lo que resulta en un alto rendimiento, evita la contaminación y proporciona los resultados en archivos digitales que permiten comprobar y reducir los errores. Estas pruebas son utilizadas en programas organizados con grandes volúmenes de muestra.

Un estudio reciente [13] comparó el rendimiento de tres plataformas de VPH. Según la prueba de VPH, se pueden procesar entre 60 y 94 muestras en tiradas de 3 a 5 horas. Por tanto, en una jornada diaria de hasta un máximo de 10 horas, las plataformas de Cobas, Aptima y HC2 pueden procesar unas 282, 300 y 264 muestras respectivamente. En comparación, las tasas de examinación de láminas de citología en base líquida (13 láminas/hora) y citología convencional (7 láminas/hora) [14] resultan en un máximo de 130 láminas interpretadas en 10 horas.

Dada la subjetividad de la citología, mantener una alta validez diagnóstica requiere una formación constante y una evaluación mediante control de calidad. Este factor se puede mitigar un poco mediante la incorporación de la lectura automatizada de láminas (LBC). Las pruebas del VPH se realizan con sistemas robotizados y dan como resultado una alta reproducibilidad no solo en un mismo laboratorio (reproducibilidad intralaboratorial) sino también entre laboratorios (interlaboratorial).



A pesar del uso de plataformas automatizadas y de la alta reproducibilidad, los programas de cribado del VPH seguirán requiriendo un control de calidad. Para obtener más información sobre este control de calidad, consultar el módulo 8.

idea clave

Las pruebas de VPH permiten un procesamiento de muestras más rápido y presentan unos resultados reproducibles.

4 RESULTADOS OBJETIVOS

Las pruebas de VPH proporcionan un resultado objetivo (positivo/negativo) basado en la cantidad de material vírico detectado. Algunas pruebas de VPH proporcionan resultados estratificados por tipos específicos de VPH con diferentes riesgos.

idea clave

El cribado primario basado en pruebas del VPH proporciona resultados inequívocos que no dependen de la subjetividad del lector.

5 MAYOR COSTE-EFECTIVIDAD QUE LA CITOLOGÍA Y EL CO-TEST

Los modelos de simulación para los análisis de coste-efectividad muestran una serie de beneficios para la salud asociados a la prueba de cribado (reducción de la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino) frente a los costes asociados a las pruebas de cribado, triaje y diagnóstico, así como con el tratamiento.

En la mayoría de las evaluaciones económicas para valorar el uso de diferentes pruebas de cribado primario, la prueba del VPH como prueba única es más coste-efectiva (es decir, más efectiva con un coste menor o igual, o más costosa y efectiva cuando esta última justifica el coste) que la citología por sí sola. En comparación con los co-tests, el VPH sin citología es más coste-efectivo (presenta un rendimiento similar, pero sin los costes asociados a la citología).

Un programa basado en la prueba del VPH puede ser más coste-efectivo [15] en función de:

Un **coste de prueba** reducido mediante el uso de laboratorios centralizados con capacidad de análisis para un gran volumen de muestra.

La **marca comercial** de la prueba de VPH utilizada (datos de rendimiento y método de muestreo).

El **supuesto impacto** de un resultado positivo de VPH **en la calidad de vida** de las mujeres.

Sin embargo, el principal factor determinante de la coste-efectividad de la prueba de VPH es el **valor predictivo negativo** que permite extender el intervalo de cribado a 5 años [16].

idea clave

La prueba del VPH es más coste-efectiva que la citología o el co-test.

6 DETECCIÓN EN MUESTRAS VAGINALES Y DE CUELLO UTERINO

Un avance importante en el ámbito de cribado es la posibilidad de utilizar pruebas moleculares como la prueba del VPH en muestras de exudados vaginales tomadas por las propias mujeres, es decir, por autotoma. No obstante, la autotoma no es adecuada para evaluar cambios morfológicos (citología). Para obtener más información sobre la autotoma, consultar el módulo 5.

idea clave

Un programa de cribado basado en VPH podría usar la autotoma para mejorar las tasas de cobertura y aumentar la comodidad para las mujeres.

7 DETECCIÓN EN MUESTRAS DE CITOLOGÍA DE BASE LÍQUIDA

En mujeres de 25 a 29 años, la citología sigue siendo la mejor opción para reducir la gran cantidad de infecciones por VPH observadas en las mujeres más jóvenes no vacunadas cuyas infecciones rara vez progresan a cáncer pero serían detectadas por la prueba del VPH. Si se usa la LBC, la misma muestra procesada se puede usar para el triaje con VPH de mujeres con un resultado de citología anormal, evitando así tener que volver a llamarlas para realizar la prueba. Del mismo modo, el triaje por citología de base líquida se puede utilizar para muestras positivas de VPH.

idea clave

Los programas que utilizan citología de base líquida pueden beneficiarse de la citología "refleja o réflex" para muestras positivas de VPH o de la prueba del VPH refleja para resultados de citología de bajo grado.

8 DETECCIÓN DE ADENOCARCINOMA IN SITU Y ADENOCARCINOMAS

La citología presenta una baja sensibilidad para detectar adenocarcinomas y sus precursores. Las posibles explicaciones incluyen problemas de muestreo (lesiones focales y pequeñas, a menudo ubicadas en el canal endocervical) y la dificultad para diferenciar las características citológicas y colposcópicas del adenocarcinoma in situ respecto al epitelio columnar normal. En cambio, las pruebas de VPH han demostrado una mayor sensibilidad a estas lesiones.

idea clave

Las crecientes tasas de incidencia de adenocarcinoma observadas en los últimos años podrían verse revertidas mediante la implementación de cribado basado en la detección del VPH.

EJEMPLO

Un análisis agrupado de cuatro grandes ensayos aleatorizados en Europa [12] mostró una reducción del 70% en la tasa de adenocarcinoma entre las mujeres cribadas con la prueba del VPH en comparación con las cribadas mediante citología (razón de tasas: 0,31; IC95%: 0,14-0,69).

¿lo sabías?

En muchos países, las niñas/mujeres jóvenes vacunadas han comenzado su participación en programas de cribado según las pautas de cribado para mujeres no vacunadas, como por ejemplo con citología para mujeres jóvenes en Escocia y Australia. Los datos obtenidos de estas mujeres cribadas muestran un valor predictivo positivo (VPP) reducido tanto para la citología convencional como para la LBC debido a la menor prevalencia de lesiones precancerosas. Al igual que cualquier prueba de cribado, la prueba del VPH también se ve influida por la menor prevalencia de lesiones, aunque con algunas diferencias. Dado que detecta la causa de las lesiones, se ve menos afectada que otras pruebas que detectan los síntomas o a las consecuencias de la enfermedad (por ejemplo, la observación mediante citología de células alteradas) y el VPP de la prueba del VPH para cada genotipo es independiente de la prevalencia. Para obtener más información sobre el impacto de la vacunación en el cribado, consultar el módulo 6.

UNIDAD 3

PRUEBAS DE VPH

3.2 Genotipado de ADN del VPH

Algunas pruebas de VPH incluyen genotipado parcial o limitado, ya sea como cribado primario o como triaje de mujeres VPH positivas. Entre ellas, el formato más común es el de proporcionar resultados separados para VPH 16 y/o 18 frente a los otros tipos de VPH detectados por la prueba de VPH.

Esta diferenciación del tipo de VPH es importante ya que los diferentes tipos oncogénicos de VPH tienen diferentes riesgos para inducir la progresión a neoplasia de cuello uterino. El VPH 16, el tipo de VPH de alto riesgo más común en todo el mundo. También es el tipo más común en el cáncer de cuello uterino invasivo. Los VPH18 o VPH45 no son tan prevalentes como el VPH16, pero ocupan el segundo y tercer lugar en los adenocarcinomas.

EJEMPLO

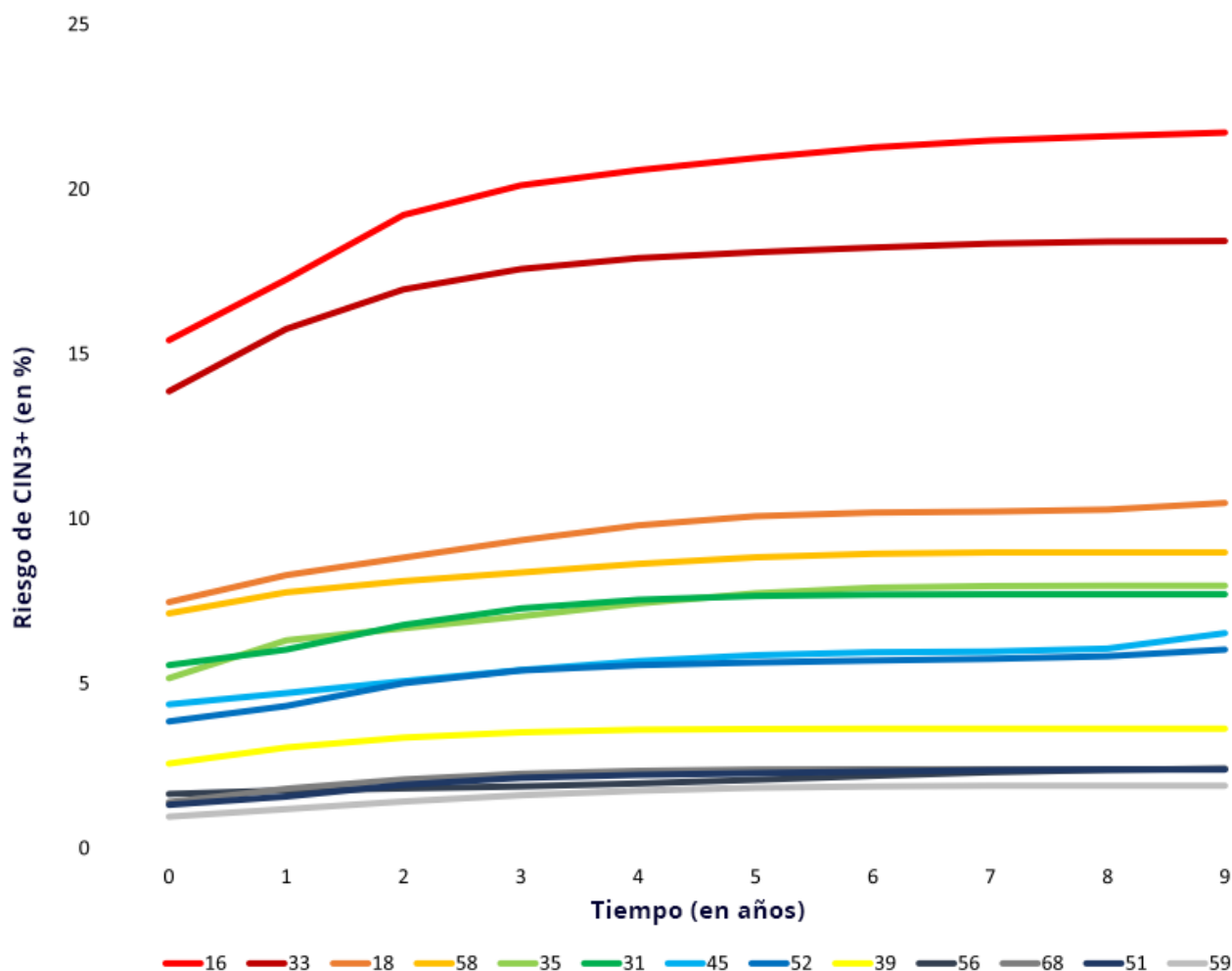
En un metaanálisis de mujeres con citología normal con resultado positivo en la prueba del VPH (es decir, positivo para uno o varios tipos de alto riesgo) se estimó una tasa de incidencia de CIN3 + de 8 por cada 1.000 mujeres/año. Al estratificar por tipo de VPH, la tasa de incidencia cambió a 21 por cada 1.000 mujeres/año para las mujeres positivas por los tipos de VPH 16/18 y a 3 por 1.000 mujeres/año para otros tipos de VPH (es decir, en un año, 21 de cada 1.000 mujeres con citología normal, y una infección positiva por VPH 16 o 18 desarrollarán CIN3 en comparación con solo 3 de cada 1.000 mujeres con citología normal y una infección por VPH distinta a los tipos 16 o 18) [17]

Investigaciones en curso están explorando la mayor exactitud proporcionada por el **genotipado extendido**, es decir, la obtención de resultados separados para seis u ocho tipos de VPH, ya sea agrupados o individualmente, para facilitar un manejo menos exhaustivo de las mujeres infectadas con tipos de VPH con muy bajo potencial carcinogénico.

EJEMPLO

En el estudio de los Estados Unidos ilustrado en la FIGURA 6, los VPH16 y VPH33 mostraron un mayor riesgo de progresión a CIN3+, seguidos por los tipos de VPH 18, 58, 35, 31, 45 y 52. Entre los tipos de VPH restantes, el VPH39 mostró un riesgo inmediato ligeramente mayor que los demás, aunque todos mostraron un riesgo estable tras tres años de seguimiento.

FIGURA 6 RIESGO INMEDIATO Y POSTERIOR DE CIN3+ SEGÚN EL TIPO DE VPH TRAS 9 AÑOS DE SEGUIMIENTO. [18]



Se ha sugerido que los tipos de VPH de alto riesgo se clasifiquen en dos o más niveles en función del riesgo inmediato y longitudinal específico de CIN3+, aunque es preferible que se base en el riesgo de cáncer de cuello uterino invasivo [18],[19],[20], para facilitar el manejo clínico de las mujeres cribadas.

Existe información fiable sobre el riesgo atribuible de cada tipo de VPH para el cáncer de cuello uterino invasivo y estos datos deberían aportar información sobre qué tipos de VPH de alto riesgo son los más relevantes y requieren de un manejo clínico inmediato o diferido debido a su riesgo de progresión alto, moderado o muy bajo. Los datos longitudinales extraídos de las cohortes de seguimiento sobre las tasas de progresión y regresión específicas de cada tipo de VPH son más limitados [21]. Investigaciones en curso exploran cómo utilizar la información específica de cada tipo de VPH para predecir el riesgo de precáncer y su manejo clínico.

El VPH 66 presenta el mismo riesgo carcinogénico que el VPH 6 y, por lo tanto, debería eliminarse de las pruebas del VPH a no ser que se realice un genotipado extendido [23]. El VPH 35 es especialmente relevante entre mujeres de ascendencia africana y por ello se eleva a riesgo intermedio en un estudio de los estados Unidos [18]. A pesar de que la mayoría de las pruebas de VPH incluyen el VPH 35, este tipo de VPH no está incluido en las vacunas hoy en día existentes.

Para obtener más información sobre las diferentes estrategias de cribado basadas en los datos de genotipado, se pueden consultar, entre otros, la revisión de Cuzick y Wheeler [22] así como los estudios de Hortlund et al. con datos de cáncer invasivo [21] y de Demarco et al. en una gran cohorte de Estados Unidos [18].

UNIDAD 3

PRUEBAS DE VPH

3.3 Pruebas de ARNm del VPH

Las pruebas de ARN del VPH detectan los virus activos en la producción de proteínas víricas oncogénicas, mientras que las pruebas de ADN del VPH detectan la presencia genómica del virus. Por ello, se ha sugerido que las pruebas de ARN podrían ser un marcador más específico de la implicación del VPH en la carcinogénesis cervicouterina, aunque este mecanismo no se ha demostrado.

En 2020, existen nueve pruebas disponibles comercialmente para detectar los transcritos o el ARN de los oncogenes E6 y E7 del VPH. Esta sección se centra en una prueba en particular (Aptima®), que ha sido estudiada más ampliamente, que detecta el ARN de 14 tipos de VPH de alto riesgo y con una variante que además realiza un genotipado de ARN del VPH16 y de ARN del VPH 18/45.

La detección de ARN del VPH ha mostrado una sensibilidad agrupada ligeramente inferior pero una especificidad superior a la de las pruebas comparativas estándar en ocho estudios de cribado [24]. En un metaanálisis realizado recientemente, en comparación con la HC2 o la GP5/6+, la sensibilidad relativa conjunta de Aptima para CIN2+ fue ligeramente inferior a la unidad para CIN2+ (0,97, IC90%: 0,949-0,995) y no fue significativamente distinta de la unidad para CIN3+ (0,98, IC90%: 0,95-1,02), aunque mostró una especificidad significativamente mayor para <CIN2 (1,03, IC90%: 1,02-1,05) [24].

Debido al efecto anteriormente descrito de la prevalencia sobre la especificidad, se han explorado los datos relativos del VPP de Aptima frente a otras pruebas. En un estudio francés realizado con 5000 mujeres de entre 20 y 65 años, todas las que presentaron un resultado anómalo de LBC o un resultado positivo de HC2 o Aptima fueron derivadas a colposcopia. En comparación, Aptima mostró un VPP significativamente superior a HC2 para el diagnóstico de CIN2+ (1,29; IC95%: 1,09-1,53), pero no estadísticamente significativo para el diagnóstico de CIN3+ (1,28; IC95%: 0,95-1,72) [25].

Dado que teóricamente la positividad del ARN sería un marcador asociado a un estado mas avanzado de enfermedad, se necesitan datos longitudinales sobre la incidencia de CIN2+ tras un resultado negativo en la prueba de ARN para asegurar un valor predictivo negativo comparable al de las pruebas de ADN del VPH. Sin embargo, la duración a largo plazo del VPN de las pruebas de ARN para CIN2+ sigue siendo controvertida, ya que se dispone de pocos estudios con suficiente tiempo de seguimiento y potencia estadística para confirmar una prolongación del periodo de seguridad a más de 5 años [26–29].

UNIDAD 3

PRUEBAS DE VPH

3.4 Validación de las pruebas de VPH para la detección

Cualquier prueba utilizada para el cribado primario en un programa de cribado debe ser de valor clínico, fácil de realizar, rápida, reproducible y asequible.

En el 2009, se desarrollaron unas directrices mediante un consenso de expertos para la validación de las pruebas del VPH para el cribado de mujeres mayores de 30 años [30]. Las pautas (comúnmente conocidas como pautas de Meijer y posteriormente modificadas bajo el protocolo VALGENT [31]) establecen que las pruebas de VPH deben:

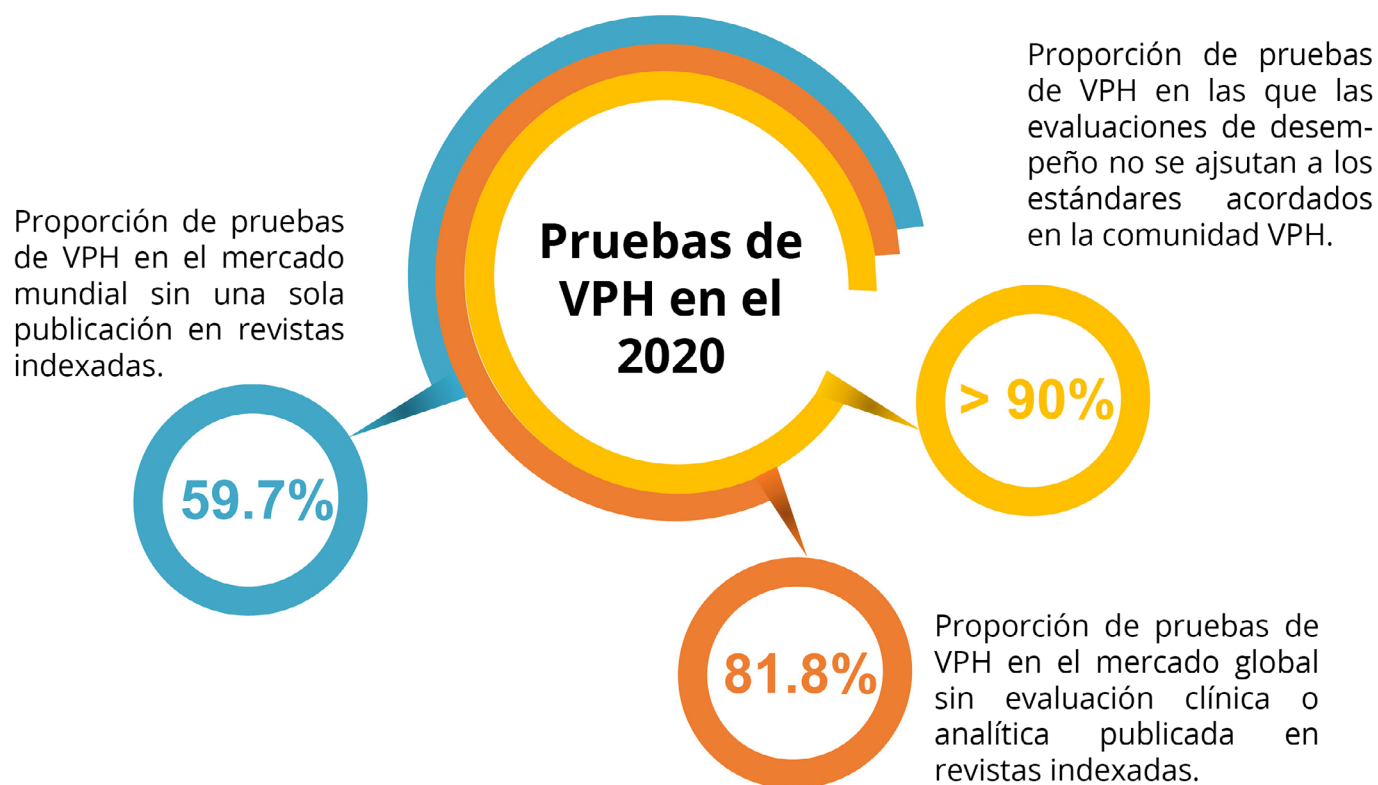
Tener una sensibilidad clínica frente a CIN2+ que no sea inferior al 90% de sensibilidad clínica de la HC2.

Tener una especificidad clínica frente a CIN2+ que no sea inferior al 98% de especificidad clínica de la HC2.

Tener concordancia intra e interlaboratorial (es decir, concordancia entre las muestras procesadas dos veces en el mismo laboratorio o en diferentes laboratorios), con un límite inferior de intervalo de confianza que no esté por debajo del 87%.

Según la revisión de Poljak et al. de 254 pruebas de VPH disponibles [32], en el 2020 solo se habían validado 13 pruebas de VPH utilizando las pautas de Meijer, 22 pruebas según el protocolo VALGENT para el genotipado del VPH, y tres habían sido precalificadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (careHPV, Xpert y Abbot Real Time). Esto significa que menos del 10% de las pruebas disponibles comercialmente se ajustaban a los estándares acordados, y el 82% no aportaron información sobre valores de sensibilidad analítica o clínica en revistas indexadas.

FIGURA 7 PROPORCIÓN DE PRUEBAS DE VPH SEGÚN SU ADHERENCIA A LOS ESTÁNDARES ACORDADOS Y LA DISPONIBILIDAD DE DATOS ANALÍTICOS Y/O CLÍNICOS [32]



UNIDAD 3

PRUEBAS DE VPH

3.5 Preocupaciones frecuentes en torno a la implementación de la detección del VPH

Como se ha descrito anteriormente, existen muchas razones por las que la prueba del VPH por sí sola, en lugar del co-test, debería reemplazar la citología. Dicho esto, todavía existen algunas preocupaciones con respecto a su implementación.

En una revisión reciente, Tota et al. [33] resumió los argumentos más frecuentes en contra de la implementación de la prueba del VPH y sus contraargumentos. Algunos de estos se detallan a continuación:

ARGUMENTO 1. NO HAY NECESIDAD DE CAMBIOS, YA QUE LAS TASAS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO SE HAN MANTENIDO BAJAS MEDIANTE EL CRIBADO CITOLÓGICO.

Aunque de alguna manera es cierto, los costes para mantener los programas de cribado mediante citología con un control de calidad adecuado y la necesidad de realizar cribados frecuentes han dado lugar a programas ineficaces en muchas regiones. En aquellos países donde se está utilizando con éxito la citología, como los países nórdicos, se ha observado que las tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino se han estabilizado o incluso aumentado debido al aumento de adenocarcinomas, los cuales no son identificados satisfactoriamente mediante la citología.

Además, las tasas de incidencia en muchas partes del mundo pueden ser bajas, pero en muchos casos podrían prevenirse. Por ejemplo, Alemania tiene una tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino estandarizada por edad de 2,2 por cada 100.000 mujeres. Sin embargo, en una población de alrededor de 83 millones, esto significa que se estima que alrededor de 2.000 mujeres murieron a causa de la enfermedad en el 2020, es decir, 5 mujeres al día. Si se aplicaran sistemáticamente medidas preventivas de alta precisión, se podría evitar una proporción considerable de estas muertes.

ARGUMENTO 2. LOS CAMBIOS SERÁN COSTOSOS, YA QUE LA PRUEBA DEL VPH ES MÁS CARA QUE LA CITOLOGÍA DE PAPANICOLAOU.

En laboratorios pequeños, es posible que una prueba de VPH tenga un coste inicial más alto que una prueba de citología, pero el procesamiento de un alto volumen de muestras en laboratorios centralizados puede ahorrar costes. En regiones con procedimientos de licitación establecidos, las pruebas de VPH se han comprado a un coste menor que la citología.

ARGUMENTO 3. EL CRIBADO BASADO EN EL VPH DARÁ LUGAR A UN EXCESO DE DERIVACIONES A COLPOSCOPIA, LO CUAL AUMENTA LOS COSTES DEL PROGRAMA DE CRIBADO.

En un programa de cribado basado en el VPH, es probable que la estrategia de derivar todas las mujeres con un resultado positivo a colposcopia aumente las derivaciones a la colposcopia. Sin embargo, este efecto se ha observado sistemáticamente solo en la primera ronda.

En el estudio POBASCAM, un ensayo clínico para comparar el rendimiento de la prueba del VPH frente a la citología en los Países Bajos, el 2,3 % (2,0-2,7) de las mujeres fueron derivadas a colposcopia al inicio del estudio a partir del resultado del test del VPH, en comparación con el 1,3% (1,0-1,6) de las mujeres en la segunda ronda 5 años después. Comparado con el grupo de la citología, la tasa de derivación inicial basada en el resultado de la prueba del VPH fue superior al de la citología (1,3%; 1,1-1,6), pero en ambos grupos se detectaron 32-33 casos de CIN3+ por cada 100 mujeres derivadas, lo que se tradujo en un mayor número de CIN3+ detectados en el grupo del VPH debido a su mayor tasa de derivación [34].

A pesar de los costes más altos de los programas de cribado del VPH, es probable que el intervalo extendido entre dos visitas para las mujeres con VPH negativo equilibre la diferencia. Por ejemplo, dentro de un intervalo de 15 años, de acuerdo con las recomendaciones, una mujer es cribada cinco veces mediante citología cada tres años y solo tres veces mediante la prueba del VPH cada cinco años.

UNIDAD 4

PRUEBAS DE CRIBADO PRIMARIAS EN PAÍSES CON BAJOS RECURSOS

Aunque el coste de una prueba de citología es supuestamente bajo, mantener un programa basado en la citología requiere un gran volumen de personal capacitado, así como del cribado y re-cribado frecuente de la población diana, lo cual es complejo y costoso. En consecuencia, la introducción de programas basados en citología en países con recursos limitados ha fracasado, provocando una cobertura inadecuada y un rendimiento deficiente de las pruebas.

Para superar algunos de estos problemas, la OMS (Organización Mundial de la Salud) recomienda usar métodos de detección basados en el VPH en lugar de la citología o la inspección visual con ácido acético (IVAA).

Existe un consenso generalizado de que la prueba del VPH es superior a la citología como prueba de cribado primaria. Sin embargo, existen varios desafíos para una implementación más generalizada:

Costes de pruebas y equipos.

Infraestructura de laboratorio.

Opción(es) de pruebas rápidas o point-of-care.

En muchas regiones, la falta de mecanismos de seguridad hace que las mujeres con un resultado positivo no vuelvan para la realización de más pruebas, el diagnóstico o el tratamiento, en caso necesario. Por todo ello, son muy recomendables las pruebas que facilitan las estrategias de cribado y tratamiento en el mismo día (pruebas de tratamiento inmediato o point-of-care).

Necesidad de opciones de triaje (debido a la baja especificidad).

Muchas de las pruebas de triaje utilizadas en los países de renta alta son demasiado costosas, necesitan ser centralizadas para su procesamiento o no se pueden utilizar para el tratamiento inmediato.

La OMS ha incluido las pruebas del VPH en su lista de dispositivos médicos prioritarios para el manejo del cáncer. Para garantizar que se adquieran y distribuyan productos de buena calidad, las pruebas para diagnósticos in vitro, como la prueba del VPH, pueden someterse a un proceso de "precalificación" sistemático de la OMS para determinar la capacidad de un fabricante para producir un producto de calidad estable según las normas internacionales y las especificaciones de la OMS/UNFPA. Sin embargo, solo unos pocos fabricantes que sometieron sus pruebas al proceso de selección, y a finales del 2020 solo se precalificaron tres [35]:

1

CAREHPV TEST KIT

(QIAGEN, CHINA EN COLABORACIÓN CON CARE INC, EE. UU.)

Desarrollado por CARE (Cooperative for Assistance and Relief Everywhere, Inc.) para regiones con recursos limitados, fabricado y comercializado por Qiagen GmbH. La prueba detecta 14 tipos de VPH de alto riesgo y requiere alrededor de 2,5 horas de tiempo de procesamiento. Para esta prueba, se necesita un técnico de laboratorio capacitado, ya que se requieren varios pasos de procesamiento manual para el procesamiento por lotes utilizando placas de 96 pocillos.

La prueba es una adaptación de la HC2. No requiere agua corriente, aire acondicionado o una compleja infraestructura de laboratorio. El proceso es relativamente fácil de aprender (aunque se han notificado experiencias inconsistentes) y el coste esperado es de alrededor de 5-7 euros.

Sin embargo, no es una prueba apta para el tratamiento inmediato, y se deben analizar un mínimo de 9 muestras por lote para un procesamiento óptimo. En algunos estudios, se ha notificado un porcentaje considerable de placas no válidas debido a errores técnicos, cortes de energía o mal funcionamiento del sistema de prueba. Ocasionalmente se ha observado contaminación de pocillo a pocillo.

CareHPV cuenta con certificación CE desde el 2010, recibió la precalificación de la OMS en el 2018 y se ha usado en diferentes países y regiones de China, Centroamérica, Burkina Faso o Sudáfrica.

¿lo sabías?

En estudios anteriores se ha notificado hasta un 30% de resultados falsos positivos en la prueba HC2 para los tipos de VPH seleccionados (es decir, sin presencia real de tipos de VPH de alto riesgo) [36],[37]. Al ser una adaptación de la HC2, careHPV podría presentar las mismas limitaciones.

2

XPert HPV (CEPHEID, EE. UU.)

Se trata de una prueba basada en un sistema de PCR en tiempo real que utiliza un cartucho único desechable para cada muestra que no requiere de pasos manuales en el proceso. Esta metodología se ha validado para el diagnóstico de tuberculosis, el VIH, la carga viral del VIH, la carga viral del virus de la hepatitis C y otros.

La prueba se realiza en menos de una hora y puede ser ejecutada en cualquiera de las plataformas GeneXpert de Cepheid, todas las cuales requieren un suministro de electricidad fiable, con un manejo a través de un ordenador portátil o de escritorio. Detecta 14 tipos de VPH de alto riesgo, entre los cuales identifica el VPH 16 y el VPH 18/45 individualmente.

A pesar de sus numerosas ventajas, la principal desventaja de la prueba es su elevado coste. También se han expresado diversas preocupaciones en cuanto a los residuos y su eliminación.

¿lo sabías?

El punto de corte para definir la positividad de la prueba se puede adaptar para aumentar la especificidad, lo cual es especialmente relevante para las mujeres VIH positivas, aunque con una pequeña reducción en la sensibilidad [38].

3

ABBOTT REALTIME HIGH RISK HPV (ABBOTT GMBH & CO. KG, ALEMANIA)

Se trata de una prueba in vitro cualitativa basada en la PCR para detectar el ADN de 14 genotipos del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo en muestras clínicas: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. La prueba identifica separadamente los genotipos 16 y 18 del VPH y al mismo tiempo detecta otros genotipos de alto riesgo a niveles de infección clínicamente relevantes. El ensayo Abbott Real-Time High Risk HPV se utiliza como prueba de referencia, y ha sido implementado tanto en países de ingresos altos como bajos.

Además de la precalificación de la OMS, la prueba ha sido validada dentro del protocolo VALGENT. Sin embargo, es posible que el coste de la prueba no sea adecuado para los PIBM.

Independientemente de la prueba de VPH utilizada, existe un número considerable de mujeres con una infección por VPH que nunca progresará a cáncer de cuello uterino. Es por ello por lo que se han propuesto varias estrategias de manejo clínico para mujeres VPH positivas:

Tratar todos los casos positivos de VPH. Aunque esta estrategia resulta en sobretratamiento, está siendo implementada en algunos países para realizar una estrategia de cribado y tratamiento en el mismo día y así garantizar el cumplimiento.

Ejecutar una segunda prueba para confirmar la detección de las lesiones precancerosas (prueba de triaje). La información del genotipo, la citología de cuello uterino y la IVAA son los métodos de triaje más frecuentemente utilizados en todo el mundo. Otras pruebas que pueden ser usadas incluyen el manejo exclusivo de las mujeres VPH16/18 positivas, tinción dual de p16/Ki-67, la detección de oncoproteínas E6/E7, la metilación y la evaluación visual automatizada. Para obtener más información sobre las opciones de triaje, consultar el módulo 4.

RESUMEN

La prueba del VPH ofrece varias ventajas en comparación con la citología: es más sensible, permite intervalos de detección más largos, es objetiva y altamente reproducible, es más coste-efectiva, se puede usar en muestras recolectadas por uno mismo, permite la prueba de cribado de muestras reflejo sin necesidad de volver a acudir al centro para realizar la prueba, y es más precisa en cuanto a la prevención del adenocarcinoma. Sin embargo, su menor especificidad debe abordarse mediante pruebas de cribado.

Se ha demostrado que la prueba del VPH reduce la incidencia del cáncer de cuello uterino invasivo en ensayos clínicos aleatorizados.

Las pruebas de detección del VPH deben incluir solo los tipos de alto riesgo involucrados en la carcinogénesis cervical. Las pruebas pueden estar basadas en la detección del ADN o ARN. Algunas pruebas proporcionan información sobre el genotipo parcial o completo.

A pesar de la amplia disponibilidad comercial de las pruebas del VPH, solo alrededor del 10% de las pruebas ha sido validadas clínicamente para su uso en programas de cribado.

Es probable que la introducción de la autotoma y una estrategia de cribado basada en la detección del VPH afecte significativamente la cobertura de los programas de cribado.

BIBLIOGRAFÍA

Revisiones

Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, Bosch FX, Dillner J, Jit M, et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br J Cancer*. 2020 Jun 8;123(4):510–7.

Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec 1;2(1):1–20.

Singer A, Khan A. Cervical cancer screening. In: *Cancer Prevention and Screening*. John Wiley & Sons, Ltd; 2018 [cited 2020 Oct 27]. p. 81–100.

Shiraz A, Crawford R, Egawa N, Griffin H, Doorbar J. The early detection of cervical cancer. The current and changing landscape of cervical disease detection. *Cytopathology*. 2020 Jul;31(4):258–70.

Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med*. 2017 May;98:5–14.

Iftner T. Are HPV DNA or HPV E6/E7 mRNA tests the better solution for Cervical Cancer Screening? *HPV World* [Internet]. 2018;(56). Disponible en: www.hpvworld.com

Cubie HA, Campbell C. Cervical cancer screening - The challenges of complete pathways of care in low-income countries: Focus on Malawi. *Womens Health (Lond Engl)*. 2020 Dec;16:1745506520914804.

Wright Jr. TC, Kuhn L. Alternative approaches to cervical cancer screening for developing countries. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012 Apr;26(2):197–208.

BIBLIOGRAFÍA

Referencias específicas mencionadas

01. Cuzick J, Clavel C, Petry K-U, Meijer CJLM, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095–101.
02. Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K, et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(9):675–83.
03. Danckert B, Ferlay J, Engholm G, Hansen HL, Johannesen TB, Khan S, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.2 (26.03.2019) [Internet]. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society.; [cited 2020 Nov 19]. Disponible aquí .
04. Wang J, Andrae B, Strander B, Sparén P, Dillner J. Increase of cervical cancer incidence in Sweden in relation to screening history: population cohort study. *Acta Oncologica* 2020;59(8):988–93.
05. Bray F, Carstensen B, Møller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2191–9.
06. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):167–77.
07. 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(2):119–32.
08. Arbyn M, Haelens A, Desomer A, Verdoodt F, Thiry N, Francart J, et al. Cervical cancer screening program and human papillomavirus (HPV) testing, part II: update on HPV primary screening [Internet]. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. Disponible aquí .
09. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD008587.

- 10.** 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(6):1387–94.
- 11.** Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry K-U, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754.
- 12.** Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524–32.
- 13.** Loonen AJM, Huijsmans CJJ, Geurts-Giele WRR, Leeijen C, van der Linden JC, van den Brule AJC. Performance analysis of high-throughput HPV testing on three automated workflows. *APMIS* 2020;128(8):497–505.
- 14.** Davey E, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, D'Assuncao J, Richards A, et al. Cervical cytology reading times: a comparison between ThinPrep Imager and conventional methods. *Diagn Cytopathol* 2007;35(9):550–4.
- 15.** Mendes D, Bains I, Vanni T, Jit M. Systematic review of model-based cervical screening evaluations. *BMC Cancer* 2015;15:334.
- 16.** Dillner J. Primary human papillomavirus testing in organized cervical screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25(1):11–6.
- 17.** Malagón T, Volesky KD, Bouten S, Laprise C, El-Zein M, Franco EL. Cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia for women with normal cytology but positive for human papillomavirus: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2020;147(10):2695–707.
- 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.** Bonde JH, Sandri M-T, Gary DS, Andrews JC. Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(1):1–13.
- 20.** Sundström K, Dillner J. How many Human Papillomavirus types do we need to screen for? *J Infect Dis* 2020;
- 21.** Hortlund M, van Mol T, Van de Pol F, Bogers J, Dillner J. Human papillomavirus load and genotype analysis improves the prediction of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2021;
- 22.** Cuzick J, Wheeler C. Need for expanded HPV genotyping for cervical screening. *Papillomavirus Research* 2016;2:112–5.
- 23.** Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agents Cancer* 2009;4:8.

- 24.** Arbyn M, Simon M, Peeters E, Meijer CJLM, Berkhof J, Cuschieri K, et al. 2020 List of human papillomavirus assays Suitable for primary cervical cancer screening. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet] 2021 [cited 2021 May 12];0(0).
- 25.** Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Smith JS. Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecol Oncol* 2012;125(1):175–80.
- 26.** Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, et al. Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. *J Clin Virol* 2018;108:32–7.
- 27.** Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *Int J Cancer* 2019;144(5):1073–81.
- 28.** Iftner T, Neis K-J, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al. The longitudinal clinical performance of the RNA-based AHPV Human Papillomavirus (HPV) Assay in comparison to the DNA-based Hybrid Capture 2 HPV Test in 2 consecutive screening rounds with a 6-year interval in Germany. *J Clin Microbiol* 2018;
- 29.** Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, et al. Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPV-mRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *Int J Cancer* 2020;146(11):3114–23.
- 30.** Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124(3):516–20.
- 31.** Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, et al. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol* 2016;76 Suppl 1:S14–21.
- 32.** Poljak M, Valenčak AO, Domjanič GG, Xu L, Arbyn M. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: a global overview. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet] 2020 [cited 2020 Apr 8]. Disponible aquí .
- 33.** Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med* 2017;98:5–14.
- 34.** Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370(9601):1764–72.
- 35.** WHO | Public reports of WHO prequalified IVDs (HPV virological technologies) [Internet]. WHO [cited 2021 Feb 3].

- 36.** Sargent A, Bailey A, Almonte M, Turner A, Thomson C, Peto J, et al. Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2008;98(10):1704–9.
- 37.** Gillio-Tos A, De Marco L, Carozzi FM, Del Mistro A, Girlando S, Burrioni E, et al. Clinical impact of the analytical specificity of the hybrid capture 2 test: data from the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) study. *J Clin Microbiol* 2013;51(9):2901–7.
- 38.** 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(2):e296–304.