

# Seguridad de la ampliación de los intervalos de detección en programas de rastreo cervical con pruebas de alto riesgo para el virus del papiloma humano

Safety of extending screening intervals in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus

Dijkstra M y col. BMJ 2016;355:i4924

## Objetivos

Evaluar el riesgo de extender a más de cinco años los intervalos de detección de lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero (CCU) en el contexto de un programa de rastreo basado en el virus del papiloma humano (en inglés: HPV).

## Diseño, lugar y pacientes

Cohorte seguida durante 14 años, llevada a cabo en los Países Bajos durante un programa de rastreo de CCU. Estuvo basada en el ensayo clínico POBASCAM (estudio Amsterdam aleatorizado de cribado de base poblacional).

Fueron incluidas 43.339 mujeres de 29 a 61 años con prueba de HPV negativa y/o citología negativa que habían participado en dicho ensayo, inscritas por su médico general cuando asistieron al programa nacional de detección. Luego de proporcionar su consentimiento informado por escrito, las mujeres fueron asignadas al azar a realización HPV y citología (co-pruebas: grupo intervención) o citología solamente (grupo control). El programa tuvo tres rondas de rastreo (al inicio, a los cinco y a los diez años).

## Medición de resultados principales

Las principales medidas de resultados fueron la incidencia acu-

mulada de CCU y de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) grado 3 o mayor (CIN3+). Las asociaciones con la edad fueron expresadas como tasas de incidencia. En mujeres con pruebas HPV positivas fueron estimadas las reducciones en la incidencia de CIN3+ después de la citología, de la genotipificación del tipo 16/18 de HPV y/o de una citología repetida negativa.

## Resultados principales

Los resultados revelaron que la incidencia acumulada de cáncer cervical (0,09%) y CIN3+ (0,56%) entre las mujeres HPV negativas en el grupo de intervención después de tres rondas de cribado fue similar a la de las mujeres con citología negativa en el grupo control después de dos rondas (0,09% y 0,69%, respectivamente).

La incidencias de CCU y CIN3+ fueron 0,97 (IC 95% 0,41 a 2,31) y 0,82 (0,62 a 1,09) respectivamente. En comparación con las mujeres más jóvenes, las mujeres HPV negativas de al menos 40 años tenían una incidencia de CIN3+ 72,2% menor (61,6% a 79,9%). No se pudo documentar una asociación significativa entre la incidencia de CCU y la edad. La incidencia de CIN3+ en mujeres positivas a la prueba HPV con citología, genotipificación de HPV 16/18 y/o citología repetida negativa, fue 10,4 veces mayor (5,9 a 18,4) que en HPV negativas.

**Tabla 1:** incidencia de cáncer de cuello uterino y CIN3+ por grupo de estudio de acuerdo al resultado de la citología y al resultado de la prueba de HPV a los 14 años de seguimiento en mujeres con pruebas válidas.

		Casos/total de mujeres en seguimiento		Incidencia por 100.000 mujeres/año		Incidencia relativa (IC 95%)
Resultado		Intervención	Control	Intervención	Control	
Cáncer cérvico-uterino	Citología -/HPV-	7/211544	12/211590	3,3 (1,6 a 63,9)	5,7 (3,2 a 10,0)	0,58 (0,23 a 1,48)
	Citología -/HPV+	4/7224	15/7859	55,4 (20,8 a 147,5)	190,9 (115 a 316)	0,29 (0,10 a 0,87)
	Citología +/HPV-	3/3764	0 <sup>a</sup> /3746	79,7 (25,7 a 247,1)	13,4 (0,8 a 213)	5,97 (0,30 a 11,22)
CIN3+	Citología -/HPV-	74/211544	86/211590	35,0 (27,9 a 43,9)	40,7 (32,9 a 50,2)	0,86 (0,63 a 1,17)
	Citología -/HPV+	82/7224	94/7859	1135,1 (914,2 a 1409,4)	1196 (977,2 a 1464)	0,95 (0,71 a 1,28)
	Citología +/HPV-	10/3764	16/3746	265,7 (143,0 a 493,8)	427,1 (262 a 697)	0,62 (0,28 a 1,37)

<sup>a</sup> Con el objetivo de estimar una tasa de incidencia, fue reemplazado el valor 0 por 0,5 casos.

## Conclusiones

En esta cohorte, la incidencia a largo plazo de CCU y CIN3+ fue baja en mujeres HPV negativas, lo que respalda la extensión del intervalo de cribado cervical más allá de cinco años para las mujeres de 40 años o más. Las mujeres HPV positivas, con citología posterior, genotipificación HPV 16/18 y/o citología repetida negativa tienen al menos un riesgo cinco veces mayor de CIN3+ que las mujeres HPV negativas, indicando que los programas basados en prueba de HPV con intervalos largos (mayores de cinco

años) deben ser implementados con la estratificación de riesgo en estas mujeres.

**Fuente de financiamiento/conflicto de interés de los autores:** Organización Holandesa para la Investigación y el Desarrollo en Salud, Programa de Innovación CoheaHr de la Comisión Europea. Varios de los autores declaran conflicto de intereses por antecedentes como oradores y consultores en diferentes laboratorio como GlaxoSmithKline, Qiagen, Merck / SPMSD, Roche y Genticel

Pronóstico

## Comentario

La evidencia hasta la fecha sugiere que el cribado cervical combinado (prueba de HPV y citología) conduce a una mayor detección temprana de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) grado 3 en comparación con citología sola, y además proporciona una mejor protección contra el cáncer cervical<sup>1</sup>. Sin embargo la evidencia sobre la seguridad de los intervalos de detección más allá de cinco años es limitada<sup>2</sup>.

Varios países han decidido realizar el test de HPV como prueba primaria de detección (Australia, Italia, Países Bajos, Nueva Zelanda, Suecia y Reino Unido) o en combinación con citología (EE.UU.). Con los resultados de este estudio, en los Países Bajos, el intervalo de detección para las mujeres de 40 años o más, negativas para el HPV se extendería de cinco a diez años. Esta extensión se basa en predicciones de modelos de costo-efectividad.

Sin embargo, sigue habiendo preocupación sobre un aumento en el número de cánceres del intervalo. Es en este contexto que consideramos que los programas de cribado basados en intervalos largos (por lo menos cinco años) deben ser implementados con estratificación de riesgo, ya que las mujeres con HPV positivo y genotipificación para subtipos de HPV 16/18 tiene al menos un riesgo cinco veces mayor de CIN3+ que las mujeres HPV negativas.

### Conclusiones de la comentadora

El CCU es el segundo cáncer más diagnosticado en Argentina, a pesar de que la enfermedad podría prevenirse casi por completo gracias a los conocimientos y las tecnologías disponibles. Afecta principalmente a mujeres de bajos recursos socioeconómicos que por diversas razones, como barreras geográficas, culturales y económicas, no acceden a los servicios de tamizaje.

El test de HPV es una tecnología de biología molecular que detecta la presencia de ADN de 13 tipos de HPV de alto riesgo oncogénico en las células del cuello del útero. Su efectividad para reducir la incidencia y la mortalidad por CCU ha sido comprobada, al igual que su sensibilidad de alrededor del 90%, superior a la del PAP<sup>3</sup>.

Esta prueba se ofrece a mujeres de 30 años y más. No se recomienda a mujeres menores de esa edad, porque en su mayoría son infecciones de tipo transitorio que remitirán espontáneamente. Con un resultado negativo se recomienda volver a realizar la prueba en tres años, ya que existe un alto margen de seguridad de que la mujer no desarrollará CIN3 en los próximos cinco a siete años.

En Argentina, durante 2011 el Ministerio de Salud de la Nación incorporó el test de HPV como tamizaje primario, proyecto implementado en Jujuy por el Instituto Nacional del Cáncer y el Programa Nacional de Prevención de CCU<sup>4</sup>. Los resultados del primer año de implementación del proyecto mostraron que la estrategia fue efectiva no sólo para alcanzar la meta de cobertura sino también para la detección de lesiones precancerosas y cáncer. Estos buenos resultados posibilitaron la extensión de la estrategia a otras jurisdicciones. En 2014 se incorporaron al tamizaje con test de HPV Catamarca, Neuquén, Misiones y Tucumán. En 2015 se decidió la extensión a tres jurisdicciones del conurbano bonaerense y se espera la incorporación progresiva del resto de las jurisdicciones del país en los próximos años. Sin embargo, es difícil su implementación a nivel global en programas organizados debido a sus requerimientos técnicos y a su costo. Por el momento, la Organización Mundial de la Salud<sup>5</sup> sólo lo recomienda como método primario de tamizaje en ensayos piloto u otros contextos estrechamente vigilados.

**Nadia Silvina Musarella** [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. [nadia.musarella@hospitalitaliano.org.ar](mailto:nadia.musarella@hospitalitaliano.org.ar)]

Musarella N. Seguridad de la ampliación de los intervalos de detección en programas de rastreo cervical con pruebas de alto riesgo para el virus del papiloma humano. *Evid Act Pract Ambul.* 2018;21(1):22-23. **Comentado de: Dijkstra M y col. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands.** *BMJ* 2016; 355:i4924. PMID: 27702796.

### Referencias Bibliográficas

1. IARC. (2005) IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 10, Cervix Cancer Screening. IARC Press, Lyon.
2. Cuzick, J., y col. Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. *Vaccine*; 2008. K29-K4.
3. Sankaranarayanan, R., y col. Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplastic: Results from a multicentre study in India. *Int. J. Cancer*, 2004;112: 341-347.
4. Laudi R. Arrossi S. Guía Programática Abreviada para el tamizaje de cáncer cervicouterino. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino. 2014. Ministerio de Salud, Argentina.
5. Arrossi S., Paolino M. Proyecto para el mejoramiento del Programa Nacional de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino en Argentina: informe final: diagnóstico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales. 1ª ed. Organización Panamericana de la Salud. Buenos Aires, 2008.

L	M	M	J	V	S	D
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

Pronóstico