

Comunicación Científica:

La prevención del pre-cáncer y del cáncer cervical: Nuevas Opciones para el Siglo XXI

F Xavier Bosch¹; S de Sanjose¹⁻²; Carles Miralles¹; Xavier Castellsague¹⁻²

Programa de recercaEpidemiològica

Institut Catalan D'Oncologia

1.- *Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer. Instituto Catalán de Oncología (Institut Català d'Oncologia, ICO). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona*

2.- *CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona*

Resumen

El descubrimiento de que el cáncer cervical y una fracción considerable de otros tumores del tracto anogenital y cavidad oral están causados por una enfermedad de etiología infecciosa causada por ciertos genotipos del virus del papiloma humano ha abierto dos grandes áreas en el camino de la prevención: Los tests de detección viral para la prevención secundaria y las vacunas VPH para prevención primaria de las infecciones y las lesiones asociadas.

Los tests de detección viral han demostrado ampliamente su superioridad en la detección de lesiones y en la predicción del riesgo y están siendo considerados en las nuevas generaciones de protocolos para la prevención secundaria.

Las vacunas específicas de tipo frente al VPH están basadas en partículas parecidas al virus (VLP), están vacías de contenido oncogénico y son capaces de inducir una fuerte respuesta inmunitaria. La acción de los anticuerpos es bloquear la entrada viral en la membrana basal del epitelio. Los estudios de fase III de dos vacunas ya han sido completados y la vacunación se ha iniciado de forma pública y masiva en la mayor parte de los países desarrollados.

The discovery that cervical cancer and a significant fraction of other tumors of the anogenital tract and oral cavity are caused by an infectious disease etiology caused by certain genotypes of human papilloma virus has opened two large areas in the path of prevention : viral screening tests for secondary prevention and vaccines for prevention of HPV infection and associated lesions. Viral detection tests have demonstrated their superiority in the detection of lesions and the prediction of risk and are being considered in the new generation of protocols for secondary prevention. The type-specific vaccines against HPV are based on virus-like particles (VLP) are empty oncogenic and are

able to induce a strong immune response. The action of antibodies to block viral entry at the basal membrane. Phase III studies of two vaccines have already been completed and the vaccination was started in public and mass in most developed countries.

Palabras clave

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, CANCER CERVICAL, EPIDEMIOLOGIA, PREVENCION, CRIBADO, VACUNAS VPH.

Introducción

En el contexto internacional, a pesar de los esfuerzos por introducir el test de Papanicolaou de forma generalizada, únicamente una fracción de países en el mundo desarrollado han conseguido hacerlo organizadamente y reducir dramáticamente la incidencia y mortalidad por cáncer cervical. El cáncer de cuello, con cerca de 500.000 casos nuevos anuales sigue siendo el segundo mas importante en las mujeres globalmente y el primero o segundo en el 90% de los países en desarrollo. En los países desarrollados el cáncer de cuello es el sexto o séptimo en orden de frecuencia globalmente pero es el segundo o el tercero en importancia entre las mujeres jóvenes menores de 45 años. Basándose en la incidencia registrada actualmente y asumiendo incidencia constante, el aumento en la esperanza de vida en los países menos desarrollados, comportara un aumento de la población adulta y como consecuencia se anticipa un incremento del numero de casos de cáncer cervical del 40% globalmente para el año 2020 (IARC Globocan 2000). Este incremento repercutirá mayoritariamente en los países poco desarrollados en America Latina, el Caribe y África

La patología pre-invasiva: complejidad de la definición y de la estimación de la carga sanitaria asociada.

En términos convencionales, la definición de patología pre-invasiva incluye sin ambigüedad todas las lesiones citológicas / biopsias de CIN 3+. En términos operativos y desde la adopción de la clasificación de Bethesda, las lesiones de CIN 2+ se incluyen también en el concepto de lesiones de alto grado, aunque el valor pronostico y la reproducibilidad del diagnóstico de CIN2 es claramente inferior al de las lesiones de CIN 3. En el pasado se consideraba también lesión precursora - y candidata al tratamiento quirúrgico- la lesión de CIN 1, actualmente interpretada como una manifestación morfológica de la infección aguda por VPH (de alto y bajo riesgo) con escaso valor predictivo de interés clínico. Por el contrario, esta cobrando interés la definición de "persistencia de VPH" como un nuevo marcador de riesgo con implicaciones para el seguimiento regular, en especial a las mujeres portadoras de VPH 16 o 18. Frente a esta complejidad en la definición de caso, es difícil estimar el volumen de patología cervical asociada a las lesiones pre invasivas. Globalmente y también en España, la prevalencia de ADN de VPH en mujeres con citología normal para todos los grupos de edad se estima en un 10-11 %, con un rango de 25-30 % en mujeres por debajo de los 25 años y en un 10-15 % para mujeres en edades superiores a los 25 años1.

Considerando que las lesiones pre invasivas se diagnostican y tratan únicamente en las mujeres que participan en algún programa o actividad de cribado, si aceptamos una estimación media nacional de cobertura del 60 %, el seguimiento intensivo - repetición de citología o detección de VPH- detectaría entre 216.000 y 756.000 mujeres con lesiones de bajo grado o ASCUS (prevalencia 2-7%) y a unas 20.000 mujeres con lesiones de alto grado (prevalencia 0.3 %) consideradas como candidatas a intervenciones quirúrgicas -alguna forma de resección superficial o conización- una cifra que fácilmente multiplica por 10 a la del numero de casos registrados de cáncer invasor. En la mayoría de los países europeos, la carga sanitaria de la prevención del cáncer de cuello radica en gran parte en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones pre neoplásicas.

La patología asociada a las infecciones por VPH 6 y 11, las verrugas genitales o condilomas representan un volumen de diagnósticos estimado entre 50 y 60.000 nuevos casos anuales en España 2.

Las decisiones intervencionistas sobre la patología pre invasiva. Coste y consecuencias sanitarias.

La cirugía menor sobre el cuello uterino no está exenta de morbilidad asociada, en especial en mujeres en edad reproductiva. Numerosos estudios clínicos y metanálisis han documentado un riesgo asociado de fetos de bajo peso al nacer y de nacimientos antes de término3 en mujeres con antecedentes quirúrgicos en el cuello uterino. Cuando este riesgo secundario está asociado al tratamiento de una lesión pre invasora de alto riesgo de progresión (CIN 3+ o incluso CIN 2+) el coste beneficio parece razonable y la mayoría de sociedades científicas así lo reconocen en sus protocolos. Cuando la indicación quirúrgica se extiende a las lesiones de dudoso valor pronóstico en relación al cáncer invasor (lesión de bajo grado / CIN 1 / lesión de alto grado en mujeres jóvenes y muy jóvenes) el balance coste beneficio tiende a reducirse en perjuicio de la paciente.

Los cambios en el comportamiento sexual de las generaciones jóvenes. Predicciones en la carga de enfermedad para el futuro.

El modo de transmisión del VPH está claramente asociado al comportamiento sexual y en particular a la edad de inicio de relaciones sexuales y al número de compañeros sexuales. Estos parámetros sociológicos están evolucionando rápidamente, y en pocas generaciones en España la edad de inicio de relaciones se ha reducido entre 5 y 6 años entre la generación de edades 18-25 en 2007 (promedio a los 18 años) y la de edades 56-70 en el mismo año (promedio 24 años). De la misma manera, el número de mujeres con más de 5 compañeros sexuales se multiplicó por 5-6 (proporciones de 7% y 1.2% respectivamente) 4. Por tanto, es previsible que la circulación del VPH entre las jóvenes generaciones esté aumentando de forma significativa y como consecuencia que la fracción de mujeres portadoras de VPH y de lesiones pre invasoras incremente en el futuro próximo la demanda sanitaria de los servicios preventivos y asistenciales.

La inmigración de mujeres procedentes de países sin cribado. El impacto para la prevención en la segunda generación.

En la mayor parte de los países europeos la inmigración de mujeres de países con escaso cribado - América Latina y Europa del Este- ha aumentado de forma

considerable. Frecuentemente esta inmigración resulta invisible al sistema sanitario preventivo y los casos de cáncer de cuello de útero tienden a presentarse en estadios avanzados y con sintomatología florida en lugar de ser detectados en fases precoces. Una parte importante de la inmigración no accede a las oportunidades de diagnóstico precoz por razones diversas y hay que imaginar programas especiales para acceder y ofrecer opciones de cribado a estas bolas

poblacionales donde se concentran los casos de cáncer avanzado 5. Por el contrario, las segundas generaciones de mujeres inmigrantes (niñas nacidas en Europa) tienden a estar escolarizadas en el servicio público y por tanto resultan más accesibles a estrategias de vacunación ofrecidas a través de los servicios escolares en las regiones que disponen de estos servicios y en general a la asistencia pública en una campaña de vacunación. 6

La etiología viral de los tumores genitales: Un espectro creciente para ambos sexos

La tabla 1 presenta una estimación del espectro de tumores asociados al VPH para ambos sexos y una estimación del número de casos anuales diagnosticados a escala mundial.

Tabla 1: Tumores asociados a VPH y estimación mundial cuantitativa

| Tumor primario | Numero de casos anuales | Fracción atribuible al VPH | Numero de casos atribuibles | Fracción del total de cáncer atribuible a VPH |
|------------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|---|
| Cuello Uterino | 492,000 | 100% | 492,000 | 4.5% |
| Pene | 26.300 | 40% | 10.520 | 0.1% |
| Vulva/vagina | 40.000 | 40% | 16.000 | 0.2% |
| Ano | 30.400 | 90% | 27.360 | 0.2% |
| Cavidad oral | 274.289 | 25% | 68.570 | 0.6% |
| Orofaringe | 52.100 | 30% | 15.630 | 0.1% |
| Todas localizaciones (ambos sexos) | 10.843.600 | | 630.080 | 5.8% |

Cáncer cervical

La detección de tipos onco génicos o de alto riesgo de VPH en muestras de calidad es prácticamente el 100% de los cánceres cervicales. Formalmente ha llegado a cuestionarse la existencia de cánceres cervicales no asociados a VPH. Igualmente, el ADN viral se detecta en la mayoría (70-90%) de las lesiones precursoras o lesiones intra-epiteliales de alto grado y, en una menor proporción (20-50%), en las lesiones de bajo grado. La prevalencia en mujeres con citología normal es del 10-11% con una gran variabilidad geográfica.

La evidencia epidemiológica sobre la causalidad y el carácter de causa necesaria (fracción atribuible del cáncer cervical al VPH cercana al 100%) es generalizada, consistente y universal desde hace prácticamente dos décadas. La investigación incluye estudios de prevalencia de VPH en cerca de 20 000 casos de carcinoma invasor en todos los continentes, más de 15 grandes estudios de casos y controles, más de 8 estudios de seguimiento de 5 a 15 años de duración y estudios de intervención tanto secundaria (utilización del test de detección viral en el cribado) como primaria (estudios controlados de vacunación frente a VPH 16 & 18). 7-9

Cáncer de pene.

El cáncer de pene muestra marcadores virales en un 40-50%. Estas estimaciones están en general basadas en estudios con pocos casos, con tecnología de detección viral variable y con frecuencia en ausencia de controles adecuados. Dada la naturaleza elusiva de las lesiones pre neoplásicas de pene y la baja frecuencia, es poco probable que organicemos en el futuro estudios de tamaño suficiente para evaluar la implicación del VPH y los efectos de la vacunación en la prevención de estas lesiones y buena parte de la evidencia se basara en estudios de prevalencia y de actividad biológica del VPH en lesiones pre neoplásicas y en cáncer invasor. 10

Cáncer vulvar.

Los cánceres de vulva parecen responder a dos modelos etiológicos. El cáncer de vulva en la mujer menor de 50 años estaría etiológicamente ligado al VPH, presentaría morfología basaloide o verrucosa, cursaría con lesiones coexistentes de neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) de alto grado y presentaría los factores de riesgo epidemiológicos característicos del cáncer cervical (promiscuidad sexual, inicio de relaciones sexuales en edades tempranas, antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual y antecedentes de

citología anormal). El cáncer de vulva en la mujer mayor de 50 años sería, en una proporción importante, independiente de la infección viral, estaría asociado a mutaciones de p53 y cursaría sin coexistencia de lesiones VIN. La histología de estos casos correspondería predominantemente al carcinoma escamoso queratinizante. Asimismo, la fracción de casos de cáncer de vulva atribuible al VPH estaría entre un 30 y un 70% de los casos, con estimaciones recientes del 40-50% 11

Cáncer vaginal

El cáncer de vagina muestra marcadores virales en un 70-80% de los casos. En general, las lesiones precursoras del cáncer vaginal y vulvar (VIN VAIN 3), son positivas para el VPH en proporciones mayores que en las lesiones cancerosas (60-80%) sugiriendo que existe regresión espontánea de algunas de las lesiones asociadas a VPH, con o sin apariencias morfológicas de pre-neoplasia. A pesar de no existir protocolos sistemáticos de prevención del cáncer vulvar y vaginal, esta información sugiere que en algunas ocasiones estos diagnósticos pueden comportar sobre tratamientos, del mismo modo que se ha descrito para las lesiones cervicales. 11

Cáncer anal.

La presencia de ADN de los tipos fuertemente asociados al desarrollo del cáncer de cuello uterino (VPH 16 & 18) en el carcinoma anal se estima en cifras superiores al 85% en los tumores del canal anal. Esta localización anatómica incluye una región de transición epitelial semejante a la observada en el cuello uterino. La evidencia etiológica es muy importante y tiene un grupo de estudio muy específico en la población de varones homosexuales en los que la prevalencia de infecciones, de infecciones por múltiples tipos y de lesiones pre neoplásicas de canal anal son muy importantes. Algunas comparaciones basadas en registros de tumores han estimado que la incidencia del cáncer de canal anal en varones homosexuales es semejante a la incidencia estimada para el cáncer de cuello uterino en poblaciones de mujeres no protegidas por programas de cribado establecidos. 12

Cáncer de la cavidad oral.

El VPH está también implicado en la etiología de una fracción - entre un 10 y un 15% - de los casos de cáncer de cavidad oral y de orofaringe. La evidencia es cada vez más sólida con respecto a la implicación viral que estaría predominantemente focalizada en los tumores de la amígdala y del anillo de Waldeyer de la orofaringe y con menor implicación en los tumores escamosos del resto de la cavidad oral (revisado en 13). Estudios de

casos y controles han identificado dos modelos etiológicos en el cáncer de la cavidad oral. El cáncer asociado a VPH que aparecería en individuos más jóvenes, estaría ligado al comportamiento sexual y la incidencia estaría equilibrada entre sexos. El cáncer de cavidad oral no asociado a VPH aparece típicamente en individuos varones a edades más avanzadas y estaría fuertemente ligado al consumo de tabaco y alcohol 14-15.

La prevención del cáncer cervical: logros y limitaciones de la citología convencional

Desde el desarrollo, a mediados del siglo XX, del cribado citológico del cáncer de cuello uterino utilizando la citología de Papanicolaou, las citologías y las nuevas tecnologías de citología, como la citología en fase líquida, han sido el paradigma de la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino. Aunque algunos autores han argumentado que no existe evidencia directa del impacto del cribado citológico sobre el cáncer de cuello uterino, como la que se obtendría de un ensayo clínico aleatorizado, existe un gran volumen de datos epidemiológicos y clínicos indirectos que permiten estimar su impacto. Quizás la evidencia más intuitiva la constituyen las correlaciones ecológicas entre las tendencias decrecientes en la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino y las actividades crecientes de cribado en las poblaciones, claramente descritas en los países nórdicos en Europa y en el Reino Unido 16-17. Los estudios de casos y controles de mujeres que desarrollaron cáncer también aportan una sólida evidencia adicional de la protección aportada por la participación en programas de cribado y por una citología negativa 18-19. En los Estados Unidos, las tasas de cáncer cervical también han disminuido un 75% o más desde los años 60, aunque siguen siendo altas en regiones caracterizadas por una escasez de recursos, dificultades de acceso a los servicios sanitarios y presencia de barreras sociales/culturales al cribado. En América Latina, la cobertura puede ser alta en muchos lugares, pero la calidad de los programas de cribado mediante citología y el acceso al tratamiento suelen ser deficientes por lo que las tasas de cáncer de cuello uterino siguen siendo de las más altas del mundo. Una excepción destacada la constituye Chile, donde un programa de cribado citológico de alta calidad ha tenido un impacto sustancial sobre la incidencia y mortalidad por cáncer cervical 20.

La citología es una prueba subjetiva y, en programas sin controles o garantías de calidad, es prácticamente imposible lograr y mantener su rendimiento clínico. Requiere de mano de obra cualificada y, hasta la fecha,

no ha respondido bien al cribado automatizado de alto volumen. A pesar del bajo coste de los consumibles, debido a la complejidad del sistema, los programas de cribado basados en la citología de alta calidad son costosos en términos absolutos y esta dejando de ser la opción más coste-efectiva para el cribado 21.

La citología en fase líquida ofrece más ventajas logísticas y operativas que la citología convencional (mayor velocidad de interpretación, menos muestras insatisfactorias y la posibilidad de realizar pruebas moleculares complementarias con la muestra sobrante), pero es más cara y no es ni más sensible ni más específica para la detección de lesiones CIN de alto grado confirmadas histológicamente 22.

Las limitaciones identificadas de la citología convencional – sensibilidad moderada (50-70 %) y gran variabilidad inter e intra observador- se amplificaran en poblaciones vacunadas contra los VPHs 16/18. El impacto esperado tras la reducción masiva (90+) de las lesiones asociadas a VPH 16 y 18 en mujeres vacunadas comportara una reducción del valor predictivo positivo (VPP) del cribado cervical, ya que habrá menos lesiones de alto grado confirmadas entre las mujeres con anomalías citológicas detectadas por el cribado. La tecnología de detección de ADN viral sobre un exfoliado citológico ha conseguido resultados de gran significación clínica en un mínimo de 15 grandes estudios controlados. Las tecnologías de detección de actividad biológica viral (mRNA) marcadores de proceso de transformación (p16 INK, Ki 67) y otros marcadores están en fases avanzadas de evaluación con resultados preliminares muy prometedores. [23-26]

El cribado mediante detección del Virus del Papiloma humano en muestras cervicales

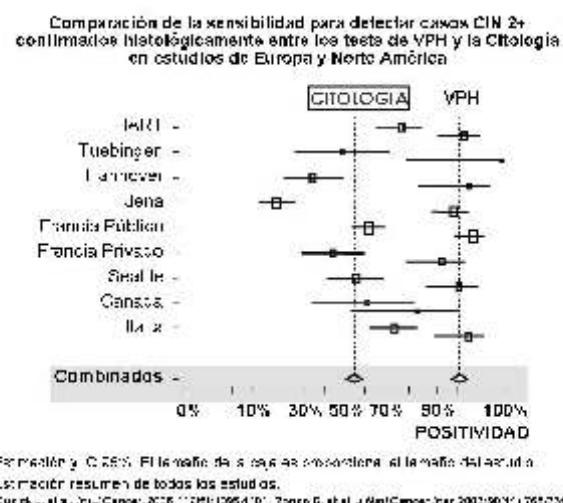
En las dos últimas décadas se han completado un mínimo de 15 estudios poblacionales controlados, comparando mediante diferentes diseños la validez de la citología convencional en contraste con la detección del ADN viral para la prevención secundaria de las lesiones pre neoplásicas. Los resultados han sido consistentes en todos los estudios y han sido revisados en numerosas ocasiones.

A partir de los meta-análisis de estos estudios, está claro que la prueba de detección de ADN del VPH es sustancialmente más sensible (entre un 30% y un 40% superior) que la citología (convencional o en fase líquida) para detectar CINs de alto grado prevalentes (Figura 1). Sin embargo, la prueba de detección del VPH es algo menos específica (entre un 5% y un 10% menos

específica) que la citología, debido principalmente al hecho de que detecta infecciones transitorias que no llegan a producir cambios citológicos.

Los principios básicos del cribado primario indican que debería aplicarse en primer lugar la prueba más sensible (es decir, la prueba de detección de ADN del VPH) y que la prueba más específica (es decir, la citología de Papanicolaou o sus versiones más evolucionadas) debería utilizarse solamente en aquellas mujeres que hayan obtenido resultados positivos para la prueba del VPH, con el fin de determinar su seguimiento y decisiones terapéuticas posteriores.

Figura 1



Indicaciones clínicas del test de VPH 1: test primario de cribado

Los mayores avances probablemente se lograrán con el uso de la prueba de detección de ADN del VPH como test de primera línea en el cribado primario. Para los países que ya tienen implantados programas eficaces basados en la citología, se aconseja una transición gradual a la prueba de detección de ADN del VPH, para mejorar la eficacia y alargar sin riesgo los intervalos entre cribados.

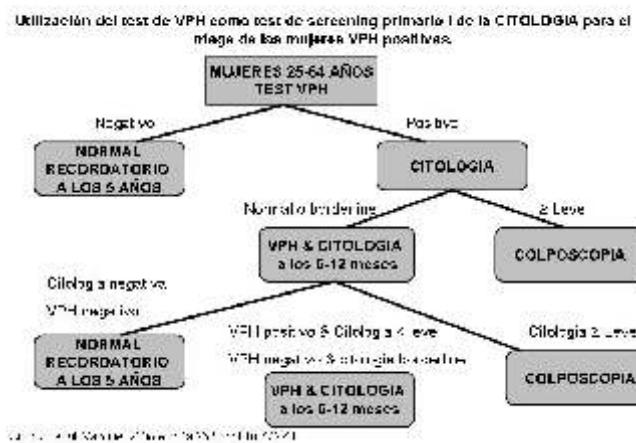
La utilización del test de VPH como primera opción, ya sea como test único o combinado con la citología sólo se puede plantear para mujeres mayores de 30 o 35 años y no está recomendado para mujeres más jóvenes. Las infecciones por el VPH son muy comunes en mujeres jóvenes (hasta un 40% en algunos países), a menudo incluyen múltiples tipos virales y en la mayoría de las ocasiones se resuelven de manera espontánea sin ninguna implicación clínica. Por lo tanto, el uso de la prueba de detección de ADN del VPH en mujeres por debajo de los 30-35 años, conlleva un

riesgo elevado de generar exploraciones repetidas, activación de protocolos diagnósticos, biopsias y tratamientos clínicamente innecesarios. Por ello, es esencial que el cribado virológico se introduzca en el marco de un programa organizado con evaluación continuada del proceso y de los resultados y no en un contexto oportunista y no controlado.

Existe una clara evidencia de que después de un resultado de VPH negativo existe un intervalo más prolongado libre de enfermedad que el que ofrece una citología normal, lo que ofrece la posibilidad de alargar la periodicidad entre los intervalos de cribados basados en el test de VPH. En poblaciones vacunadas, la prevención de la mayor parte de lesiones de alto grado asociadas a VPH 16 y 18 (lesiones sobre representadas en la mujer joven) ofrece la posibilidad de iniciar el cribado a mayor edad. Estas alternativas deben investigarse mediante proyectos de demostración/implementación a gran escala e, idealmente, estudios aleatorizados en el marco de programas de cribado organizados.

La Figura 2 muestra un posible algoritmo de adopción del test de VPH como primario para cribado con la citología como test secundario de triaje de los casos VPH positivos.

NUEVA PROPUESTA DE ALGORITMO DE SCREENING



La estrategia propuesta en la figura 2, aplicada masivamente en programas poblacionales generará nuevas situaciones clínicas, una de las cuales es la protocolización del seguimiento de las mujeres con resultados positivos en la prueba del VPH y negativos en la citología.

Los resultados de estudios en el Reino Unido (HART), Suecia y Ámsterdam (POBASCAM) sugieren que estos casos pueden manejarse satisfactoriamente mediante

la repetición de la citología y de la prueba de detección del VPH en un intervalo de 1 año. Este planteamiento se está explorando en varios estudios que se encuentran actualmente en curso 27-29. Las mujeres con resultados negativos en ambas pruebas en la segunda visita podrán volver al programa de cribado rutinario, mientras que los casos positivos podrían derivarse a colposcopia

Alternativas a la actitud terapéutica de los sujetos VPH positivos con citología normal siguen en fase de investigación y en particular la evaluación de los nuevos marcadores de actividad viral o de proceso de transformación neoplásica. De entre las diferentes opciones, la primera en ser evaluada ha sido la propuesta de tipificación de los tipos de VPH 16 y 18 de manera individual con respecto a otros tipos de alto riesgo. Numerosos estudios han mostrado que el VPH 16 es más persistente y se asocia con mayor frecuencia y con mayor rapidez a lesiones de alto grado que otros tipos de alto riesgo. Por otra parte, el VPH 18 está más asociado a lesiones que son difíciles de detectar o visualizar en el canal endocervical, de ahí que hallazgos persistentes de VPH 18, incluso en ausencia de otras anomalías citológicas o colposcópicas, justificarían una exploración más detenida del endocérvix para descartar lesiones ocultas.

Otras opciones en estudio son el uso de tests de detección de ARNm (marcador de actividad replicativa del VPH), y tinciones de p16ink4a y Ki 67 (detección de señales de disrupción del ciclo celular). Los primeros estudios clínicos están generando resultados muy prometedores para reducir al mínimo el número de mujeres sometidas a seguimiento intensivo 30-33.

Tabla 2 : Características de la técnica de detección viral (ADN de VPH) en programas de cribado comparada con la citología convencional (Pap)

- Ganancia de sensibilidad entre 30 y 40% con perdida de especificidad entre el 5 y el 10%
- Automatizada, objetiva. Minima variabilidad intra e inter -observador
- Permite grandes volúmenes de resultados con recursos humanos limitados.
- Mejora el control de calidad.
- Reduce el costo y las demandas médico -legales.
- Evita el seguimiento innecesario de casos ASC -US/LSIL que resulten negativos para el VPH
- Permite reservar la citología para el triaje de las mujeres con resultado positivo en la prueba de detección del VPH. (5 -15%) mejorando el rendimiento y la calidad de la citología
- Permite alargar periodicidad entre cribados lo que disminuye coste y aumenta la comodidad del programa para la mujer.

La alternativa de usar la prueba de detección de ADN del VPH como modalidad única de cribado primario ofrece ventajas adicionales resumidas en la tabla 2.

Aspectos psicosociales asociados a las pruebas de detección del VPH en programas de cribado

La elevada prevalencia de la infección por el VPH, particularmente en mujeres jóvenes significa que al adoptarse esta tecnología como test de cribado primario, muchas mujeres (globalmente un 10%) recibirán resultados positivos para la presencia del virus y necesitarán asesoramiento y apoyo al respecto. Promover la comprensión del VPH sin crear ansiedad será todo un reto para los clínicos y los investigadores psicosociales.

La inclusión de la prueba de detección de ADN del VPH en los programas de cribado cervical significa que las mujeres necesitarán estar informadas del papel que desempeña el VPH, con el fin de que puedan tomar decisiones. Actualmente, en la población general existe un gran desconocimiento del VPH y de su papel en relación al cáncer de cuello uterino, aunque sí que

se reconoce un vínculo entre el cáncer de cuello uterino y el comportamiento sexual. Dos estudios poblacionales llevados a cabo en el Reino Unido en 1999 reportaron que menos del 30% de las personas identificaron una 'infección' como posible causa del cáncer de cuello uterino y prácticamente nadie mencionó al VPH³⁴. En un grupo de mujeres de nivel cultural relativamente alto que acudían a un servicio de 'atención a la salud de la mujer' que ofrecía cribado cervical, sólo el 30% afirmó haber oído hablar del VPH y menos de la mitad de ellas era consciente de su vínculo con el cáncer de cuello uterino³⁵. La educación de los médicos de cabecera también constituye un factor fundamental dentro de cualquier programa de concienciación, ya que éstos influyen de manera significativa en la ejecución del cribado. En el estudio holandés POBASCAM, la comunicación con los médicos de cabecera fue vital para mantener niveles altos de cumplimiento con el protocolo de cribado³⁶.

Estudios cualitativos, llevados a cabo con mujeres de diversas procedencias, han explorado las reacciones al recibir información sobre el VPH. La información facilitada, generalmente, incluye el nombre del virus, el modo de transmisión del mismo, la prevalencia de las infecciones transitorias y las asociaciones con anomalías cervicales y el cáncer de cuello uterino. La mayoría de las mujeres quedan perplejas al recibir la información y a muchas les sorprende que nadie les hubiera informado antes. Todos los estudios cualitativos realizados encuentran que las mujeres quieren más información sobre el VPH^{37,38} y que sus médicos estén bien informados acerca de la enfermedad para contestar sus preguntas sin dar información confusa e inconsistente. El conocimiento de los profesionales sanitarios sobre el VPH no han

recibido mucha atención, pero la experiencia de las mujeres con resultados positivos en la prueba de cribado sugiere que, en muchos casos, sus conocimientos son limitados. La educación de los profesionales sanitarios debería ser una tarea prioritaria.

Las reacciones de las mujeres cuando se les informa sobre la existencia de la prueba de VPH incluyen confusión y ansiedad respecto a la asociación con las ITSS, así como reacciones relacionadas con la implicación de la fidelidad y la confianza en sus relaciones de pareja^{37,39}. La asociación entre el VPH y las verrugas genitales puede intensificar estas preocupaciones ya que la presencia de las mismas comporta, por sí sola, reacciones negativas. La mayoría de las mujeres que no tienen una relación estable expresan preocupaciones relacionadas con el interés de evitar la infección en el futuro, ya sea para ellas mismas o para sus parejas, y el mensaje de que los condones no ofrecen una protección total puede crear confusión adicional porque parece contradecir los mensajes de 'sexo seguro' relacionados con los ellos. Actualmente, el Consorcio Europeo para la Educación sobre el Cáncer de Cuello Uterino (ECCCE) facilita información acerca del VPH en varios idiomas dentro de su página web (<http://www.eccce.org>).

Indicaciones clínicas del test de VPH 2: VPH como test de triaje para resultados ambiguos en la citología y lesiones de bajo grado.

El uso primero y el más establecido de la detección viral es en el triaje de diagnósticos de ASC-US (previsión de VPH+: 40-50%), sobre todo cuando la muestra inicial se obtuvo mediante citología en fase líquida, en cuyo caso su coste-efectividad al evitar colposcopias innecesarias es muy evidente⁴⁰. En mujeres con LSIL en la citología, la positividad para el VPH es mucho mayor (previsión de VPH+: 70-90%), sobre todo en mujeres jóvenes, y por tanto, la prueba de detección de ADN del VPH ofrece pocas ventajas adicionales⁴¹. Sin embargo, para mujeres de 35 años o más, la prueba del VPH es más específica y su uso para el triaje de citologías con un resultado de LSIL podría potencialmente evitar un 50% de colposcopias, lo que le convierte en una opción atractiva. Varios estudios han mostrado que la probabilidad de detectar una lesión de alto grado después de una colposcopia negativa, aumenta en las mujeres VPH-positivas. Hasta la fecha, ningún estudio ha comparado específicamente posibles estrategias de manejo y está justificado realizar estudios adicionales en este ámbito.

Indicaciones clínicas del test de VPH 3: VPH como test de seguimiento tras el tratamiento de lesiones de alto grado (CIN 2+).

Varios estudios documentan la capacidad de la prueba de detección de ADN del VPH para identificar, de forma rápida y precisa, a mujeres con una escisión incompleta después del tratamiento por CIN2+. La ausencia del VPH indica que se puede prescindir de una mayor vigilancia. La persistencia del mismo tipo del VPH transcurridos 12-18 meses después del tratamiento, indica una alta probabilidad de enfermedad residual / recidiva. En estudios comparativos con el valor de la citología convencional, la superioridad del test de VPH es clara durante los primeros 24 meses de seguimiento a partir de los cuales la recidiva es más visible y la predicción es idéntica para el ADN viral como para la citología (42).

Indicaciones clínicas del test de VPH 4: El test de VPH en el cribado en cohortes vacunadas

Según los resultados iniciales de los ensayos de vacunación, a medida que las cohortes de mujeres jóvenes vacunadas lleguen a la edad de inicio del cribado, la reducción del número de lesiones cervicales producirá un descenso de hasta un 40-60% del volumen actual en la mayoría de los países occidentales. Estas reducciones probablemente se traducirán en ahorros iniciales para el sistema sanitario o para los individuos, pero este descenso inducido por la vacuna del número de lesiones cervicales comportará un deterioro de la calidad del examen citológico, atribuible exclusivamente a la reducción de la prevalencia de lesiones. El valor predictivo positivo (VPP) de la citología (la probabilidad de que un resultado citológico positivo traduzca realmente una lesión de CIN 2 /3) disminuirá paralelamente a la implantación de la vacuna porque las lesiones clínicamente relevantes serán menos frecuentes. En este escenario, la prueba de detección de ADN del VPH sería una prueba ideal para el cribado primario del cáncer de cuello uterino, por las características que tiene. El material que debería ser examinado por el citopatólogo se reduciría al aproximadamente 3-5 % de casos con VPH positivo (ligado a la reducción de los casos asociados a VPH 16 y 18), entre los cuales se incluirían la gran mayoría de los casos de lesiones significativas (CIN 2/3+ asociados a los otros tipos virales de alto riesgo). El rendimiento y la calidad de la citología sería pues el óptimo y el ahorro en los costos asociados a las lecturas rutinarias de cientos de miles de citologías deberían compensar rápidamente la inversión inicial del cambio de tecnología. 43

Necesidades actuales y proyectos a realizar utilizando el ADN viral como test primario de cribado

Las ventajas de la prueba de detección de ADN del VPH como modalidad única de cribado primario han sido

demostradas de una manera clara por estudios controlados y monitorizados cuidadosamente. Actualmente, se necesitan proyectos de demostración y de implementación de alcance poblacional, logísticamente más sencillos y pragmáticos que los estudios controlados, que comparan directamente el test de VPH y la citología sola, como test de elección en el cribado primario con el objetivo de valorar el impacto poblacional sobre la incidencia y la mortalidad por cáncer.

El conocimiento público del VPH ha quedado muy retrasado respecto a los avances científicos y técnicos. Existe una importante necesidad de educación sanitaria, profesional y pública que facilite incorporar a la clínica cotidiana la prueba del VPH. Cuando una mujer se somete a una prueba de detección del virus, quiere recibir información y asesoramiento por parte de su médico pero también a través de otras fuentes de comunicación. La información sobre el VPH es compleja y muchas mujeres siguen confusas después de haber leído el material educativo con consecuencias sociales y psicológicas importantes. Es importante asegurar que la información sobre el VPH esté disponible para todo el personal sanitario. Esta información debe dar respuesta a muchos de los problemas psicosociales planteados por la prueba del VPH y ayudar a asegurar que las mujeres se beneficien de los avances científicos que, a la larga, contribuirán al control mundial del cáncer de cuello uterino.

Las vacunas frente al VPH

En 2006 y 2007 se comercializaron dos vacunas frente al virus del papiloma humano en España: una vacuna tetravalente (GardasilTM) del laboratorio Sanofi Pasteur MSD y otra bivalente (CervarixTM) del laboratorio GlaxoSmithKline. Ambas son vacunas profilácticas a base de partículas "virus like" (VLP) formadas a partir de las proteínas L1 auto-ensambladas. Estas vacunas se diferencian en el número de tipos virales contenidos en la vacuna (6, 11, 16 y 18 en la tetravalente y 16 y 18 en la bivalente), y en el adyuvante utilizado (hidrofósforo sulfato de aluminio en la tetravalente y AS04 en la bivalente) (44,45). También se diferencian en el sistema de producción de las VLP, expresadas en levaduras en la vacuna tetravalente y en un modelo de baculovirus en la bivalente. Ambas vacunas se administran en 3 dosis (0-2-6 meses GardasilTM y 0-1-6 meses CervarixTM) (44,45).

Reacciones adversas después de la vacunación

Las vacunas profilácticas frente al VPH han demostrado ser muy seguras y poco reactogénicas

en los ensayos clínicos controlados realizados para evaluar seguridad, inmunogenicidad y eficacia clínica. En la vigilancia post comercialización se ha confirmado la buena tolerancia de estas vacunas. Los efectos adversos más importantes han sido las reacciones alérgicas que en general no han revestido gravedad y han sido muy infrecuentes (alrededor de un caso por cada millón de dosis administradas en Estados Unidos) (46,47) En Australia estas reacciones parecen haber sido más frecuentes (2,6 por cada 100.000 dosis administradas), sin que la causa haya sido aclarada hasta el momento 48,49.

Las reacciones adversas notificadas en España el mes de febrero del 2009 en tres niñas preadolescentes vacunadas en Valencia y en Baleares con la vacuna tetravalente que debutaron con convulsiones que requirieron ingreso hospitalario durante semanas, no fueron finalmente asociadas a la vacuna.

Después de una exhaustiva evaluación de los tres casos por parte de un comité de expertos creado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en colaboración con la Agencia Europea de Medicamentos y la red de agencias de estados miembros de la UE, concluyó que la ausencia de una base biológica que explicara la posible asociación entre los trastornos paroxísticos presentados y las vacunas hacía muy improbable que dichos cuadros pudiesen considerarse como reacciones adversas a las mismas, afirmando que la relación beneficio-riesgo de las vacunas frente al VPH se mantenía como favorable.

Los detalles finales de las historias clínicas se mantienen confidenciales, pero la opinión más aceptada actualmente es que el patrón convulsivo observado en las tres preadolescentes, el cual no se acompañó de alteraciones en el electroencefalograma ni de otros hallazgos sugestivos de alteración orgánica, correspondía probablemente a un cuadro psicógeno compatible con un síndrome de conversión neurótica (50).

Es importante reconocer que efectos indeseables (nuevos diagnósticos de todas las demás patologías) temporalmente asociados a un episodio de vacunación van a seguir ocurriendo en todos los países y de manera regular.

Las investigaciones posteriores continúan descartando la asociación causal con la vacuna pero la credibilidad del programa de vacunación va a quedar dañada y la desconfianza de la población en su sistema sanitario tiene en general repercusiones negativas para

todas las demás vacunas. Este fenómeno, particularmente cuando se asocia a una repercusión mediática sensacionalista resulta particularmente difícil de gestionar. El aparato sanitario debe estar preparado para afrontar estos episodios y para ello debe garantizar esfuerzos en la información a los profesionales y en facilitar la educación sanitaria de los medios de comunicación.

Inmunogenicidad de las vacunas del VPH

Las vacunas VPH son altamente inmunógenas y se acompañan de títulos de anticuerpos neutralizantes frente a los genotipos incluidos en la vacuna que son hasta 100 veces superiores a los que siguen a la infección natural (51,52).

Las tasas de seroconversión en las niñas adolescentes y en las mujeres jóvenes son similares, pero las concentraciones geométricas medias de anticuerpos son sensiblemente más elevados en las niñas que en las mujeres jóvenes, lo que demuestra la buena respuesta inmunitaria frente a esta vacuna en la adolescencia (53) Ambas vacunas generan, además, buenos niveles de memoria inmunológica, lo que hace prever que la protección inmunitaria conferida será de por vida (54,55).

Eficacia de las vacunas del VPH

Los ensayos clínicos aleatorizados de fase III efectuados en mujeres de 15 a 26 años han demostrado en ambas vacunas, una eficacia protectora cercana al 100% en la prevención de la infección persistente y de las lesiones precancerosas cervicales (CIN 2/3) de diferentes grados, producidas por los tipos virales incluidos en la vacuna (46-52, 56-63).

La vacuna tetravalente ha mostrado también una eficacia protectora del 100% frente a verrugas genitales así como una elevada protección frente a lesiones VIN2/3 y VAIN2/3 producidas por los tipos 16 y 18 incluidos en la vacuna. Los resultados principales y los beneficios potenciales en términos cualitativos están resumidos en la tabla 3. Para una revisión detallada y actualizada a 2009 de los estudios en Fase III ver también (64)



| TABLA 3: CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE | | ESTUDIOS EN FASE III DE LAS VACUNAS VPH | |
|---|---|--|---|
| | GARDASIL | CERVARIX | COMENTARIOS |
| Tipos virales incluidos | 6, 11, 16, 18 | 16, 18 | Introducidas desde 2006 |
| Objetivo preventivo | Protección frente a cáncer (CIN 2+) y verrugas genitales | Protección frente a cáncer (CIN 2+) | CIN2+ es la opción subrogada del cáncer cervical en los estudios de fase III |
| Adyuvante | Sales de Aluminio | Sales de Aluminio + AS04 | AS04 es un adyuvante destinado a incrementar la respuesta inmunitaria |
| Eficacia CIN 2+ (VPH 16/18) | | Probado | Protección 95- 100% |
| Eficacia CIN 3+ (VPH 16/18) | | Probado | Protección cercana al 100%. Estimación de la prevención del cáncer cervical del 70% |
| Eficacia VIN/VAIN (VPH 16/18) | Probado | No comunicado (plausible) | Protección 95 - 100 %* |
| Eficacia verrugas genitales femeninas (VPH 6/11) | | Tipos virales no incluidos en la vacuna | Sugerencia de protección de grupo en varones de la misma población tras vacunación femenina masiva (>70% hasta 26 años) en Australia * |
| Eficacia verrugas genitales masculinas (VPH 6/11) | | Tipos virales no incluidos en la vacuna | |
| Protección cruzada CIN 2+ (otros tipos virales) | Probado VPH 31 | Probado VPH 31, sugestivo VPH 33 y 45 | Impacto global sobre cáncer invasor 6 - 12% adicional |
| Efecto terapéutico en infecciones prevalentes | No | No | |
| Respuesta inmunitaria (anticuerpos) | Probada Sugerencia de reducción de la transmisión a las parejas masculinas en mujeres vacunadas Caída del título de un subtipo de anticuerpos a VPH 18 a cinco años | Probada Buena correlación de anticuerpos en suero y en secreciones vaginales. Niveles altos de anticuerpos específicos observados por 7-8 años | Generación de anticuerpos en la totalidad de las personas vacunadas. Títulos de anticuerpos a Cervarix superiores a Gardasil a 24 meses en un estudio controlado |
| Duración de protección | 7-8 años | 7-8 años | Corresponde al tiempo de duración de los estudios en 2009. Las proyecciones de duración sugieren protección a 20+ años |
| Memoria inmunológica | Efecto de recuerdo en título de anticuerpos tras una cuarta dosis. | Efecto de recuerdo en título de anticuerpos tras una cuarta dosis | Inducción de células B a Cervarix superiores a Gardasil a 24 meses en un estudio controlado |
| Seguridad | Seguras | Seguras | en estudios controlados y en seguimiento post introducción masiva |
| Tolerabilidad | Buena | Buena | El número de segundas o terceras dosis interrumpidas por efectos secundarios es mínimo |
| EFFECTOS PREVENTIVOS POTENCIALES NO DEMOSTRADOS EN FASE III | | | |
| Cáncer de pene | Probable | Probable | Analogía con la protección frente a verrugas genitales masculinas |
| Cáncer Anal | | | Analogía con cáncer cervical |
| Cáncer orofaringeo | | | Analogía con cáncer cervical |
| Papilomatosis laringea juvenil | Plausible | No contemplado | Plausible si se alcanza una reducción importante de la prevalencia de VPH 6 y 11 en mujeres en edad reproductiva * |

* In Gardasil trials

La duraci髇 de la protecci髇 clínica en ambas vacunas se estima en al menos 7 a髍os cuando se contemplan los estudios iniciales en Fase II 65. La existencia de memoria inmunol髍gica hace prever que la protecci髇 será de por vida54,55. Ambas vacunas han demostrado un cierto grado de protección cruzada frente a la infección persistente (6 meses) y lesiones precancerosas asociadas a algunos tipos virales oncog閍nicos no incluidos en la vacuna51,66-69. Ambas vacunas presentan datos de prevención consistentes en relación al VPH 33 y la vacuna bivalente presenta datos de protección parcial frente al VPH 45 y 33.64

El coste y el beneficio de las vacunas del VPH

Los estudios de evaluación económica, efectuados en Estados Unidos, de la estrategia de vacunación sistemática de las niñas adolescentes de 12 a 14 años acompañada de cribado versus cribado sólo (la estrategia actual), han demostrado que la vacunación no ahorra dinero, pero que las razones coste-efectividad son aceptables (coste por año de vida ganado de 17.802 a 45.000 dólares y coste por año de vida ganado ajustado por calidad de vida de 15.000 a 24.000 dólares, en ambos casos desde la perspectiva del coste social integrado)70-71. En un estudio efectuado en España desde la perspectiva del proveedor, el coste por año de vida ganado ha sido de 8.657 euros y el coste por año de vida de calidad ganado de 6.493 euros 72.

Este tipo de análisis resultan utiles para anticipar el impacto de la estrategia a seguir. De todas maneras, uno de los componentes esenciales del balance final será la adopción de los nuevos protocolos de cribado (utilización de mejor tecnología y reducción del número de visitas requerido sin compromiso de la seguridad) y el avance hacia una centralización del programa con racionalización de costos. En esta tarea, de naturaleza científica pero también política, las sociedades médicas tienen una responsabilidad central.

En conclusión, las vacunas VPH actualmente disponibles reúnen las condiciones necesarias para ser incluidas en el calendario de vacunaciones sistemáticas de la mayor parte de paises desarrollados: 1) la carga de la enfermedad (incluyendo primordialmente el coste asociado a las lesiones pre neoplásicas) es importante, 2) las vacunas son seguras, inmunogénicas y generan buenos niveles de memoria inmunolrgica, lo que hace prever una duración larga de la protección, probablemente de por vida, 3) ambas vacunas han demostrado ser eficaces en la prevención de la infección persistente y de las lesiones precancerosas por los tipos virales incluidos en la vacuna, 4) aunque los tipos virales 16 y 18 son responsables del 70% del carcinoma

invasor y de un 40-50% de las lesiones precancerosas, la inmunidad cruzada con otros tipos virales oncogénicos no incluidos en la vacuna hace prever que la efectividad de la vacunación oscilara entre el 75 y el 80%, y 5) la estrategia de vacunación sistemática de las niñas en la adolescencia complementada con el cribado periódico, comparada con la estrategia actual, es decir, sólo cribado periódico, no ahorra dinero ni al proveedor ni a la sociedad, pero las razones coste-efectividad son muy razonables, similares a las de otras vacunas incluidas en los calendarios de vacunaciones sistemáticas. Las razones de coste beneficio mejoran considerablemente si el programa de cribado se adapta a las nuevas tecnologías y evidencias científicas.

En la vacuna tetravalente la carga de enfermedad evitada se incrementa y el efecto protector se hace evidente mas rápidamente al reducir en los primeros años del programa la práctica totalidad de las verrugas genitales producidas por los genotipos 6 y 11.

De momento ambas vacunas sólo estn registradas para su aplicación en la personas del sexo femenino de 9 a 26 años (GardasilTM) y de 10 a 25 años (CervarixTM). En 2009 la indicación de Gardasil se extend a mujeres hasta los 45 años de edad. Los datos preliminares de los ensayos clínicos en varones indican que Gardasil es también eficaz en la prevención de infección persistente, verrugas genitales, y otras lesiones anogenitales asociadas al VPH en hombres. Los primeros estudios en varones homosexuales indican que la vacunación con Gardasil protege también de las infecciones específicas de tipo del canal anal y de las lesiones anales pre invasivas.

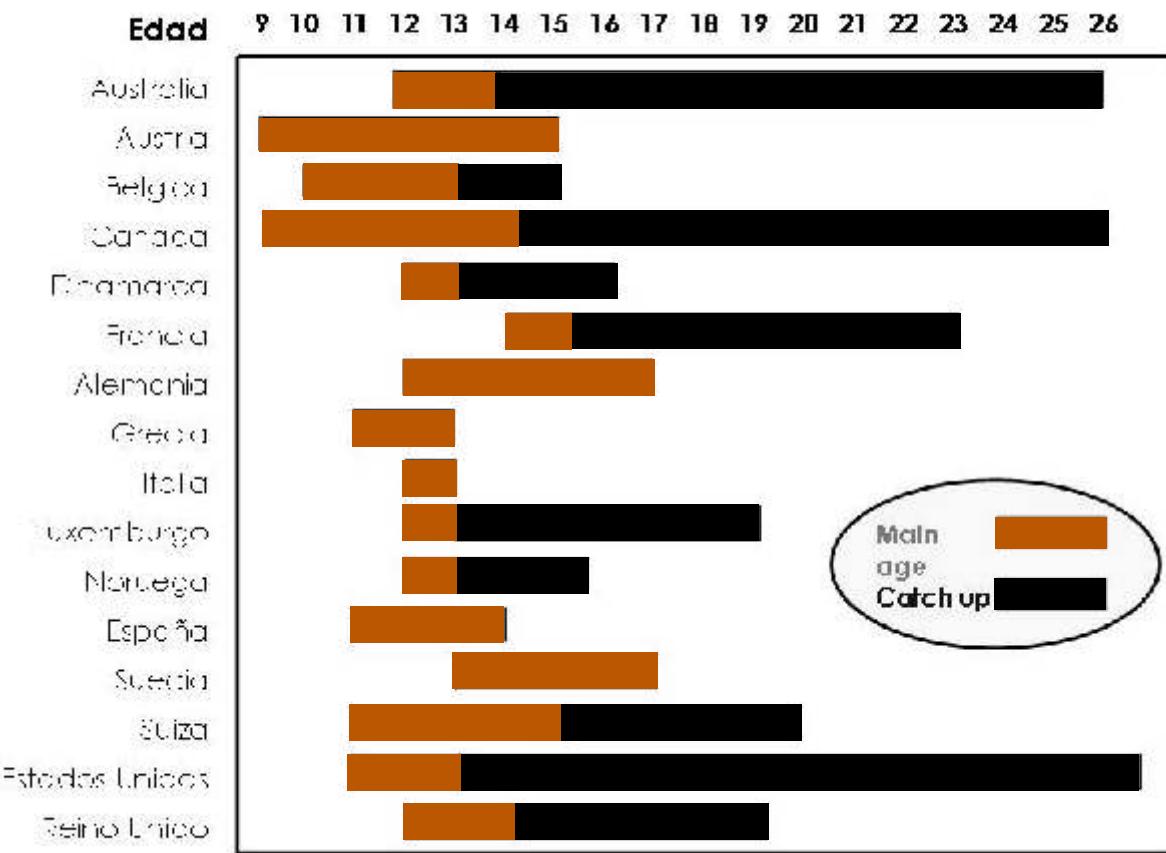
En la mayor parte de recomendaciones y decisiones nacionales la indicación prioritaria es administrar la vacuna a las niñas de 12-14 años, antes del inicio de la vida sexual activa. Para que las coberturas vacunales sean elevadas es recomendable administrar la vacuna en las escuelas en forma de programa de salud pública. Se recomienda también la vacunación de las mujeres de 16 a 25 años o más con carácter individual en las consultas de ginecología, planificación familiar y medicina de familia. Aunque algunas de ellas ya habrán sido infectadas por alguno de los tipos virales incluidos en la vacuna, raramente lo habrán sido por todos. Estas mujeres además quedarán también protegidas de futuras infecciones por los tipos de VPH incluidos en las vacunas, por lo que pueden también beneficiarse de los efectos protectores de la vacuna.

La decisión del Consejo Regulador Inter territorial español, consistente con la de los organismos reguladores equivalentes de todos los países europeos, Estados Unidos Australia, Japón y hasta 120 países ha

sido consistente en recomendar desde 2006-2007 la introducción sistemática y rutinaria de la vacunación VPH en adolescentes y jóvenes con el soporte de la financiación pública en la medida de las posibilidades de cada comunidad.

Figura 3

RECOMENDACIONES PARA LA VACUNACION VPH (Octubre 2007)



HPV Today Issue No. 14 2008

Los primeros resultados clínicos poblacionales ya se han comunicado en Australia utilizando la vacuna quadrivalente (HPV 16, 18, 6, 11) en jóvenes mujeres hasta 26 años. En Australia la vacunación pública ofrece cobertura económica y facilidades logísticas para la vacunación para mujeres hasta los 26 años. En los dos primeros años de operación del programa la cobertura estimada es muy elevada, cercana al 70% de las mujeres. El impacto clínico mas inmediato se refiere a la reducción significativa del volumen de verrugas genitales en mujeres vacunadas (asociadas a los VPH 6 y 11) en estudios poblacionales de correlación con los diagnósticos registrados en clínicas especializadas de enfermedades de transmisión sexual. En el mismo análisis se comunicó la existencia de un efecto poblacional protector en la población masculina (no vacunada) de la misma población que las mujeres vacunadas. Como grupo de referencia, la reducción en verrugas masculinas se produjo entre la población heterosexual pero no en la población homosexual masculina, quienes no participaron en el programa público de

vacunación. De la misma manera, la incidencia de casos de herpes genital o de otras enfermedades sexualmente transmisibles no se modificó en el periodo, sugiriendo que la vacunación femenina masiva era responsable de la reducción de la circulación viral en la comunidad y de la reducción de casos en varones no vacunados.⁷³

En situación de paridad, la prevención primaria tiende a ofrecer mejores balances de coste beneficio y de satisfacción individual que otras formas de medicina, sea la prevención secundaria sea el tratamiento de la enfermedad avanzada. En países con programas de cribado operativos será preciso adaptar la tecnología y los protocolos de seguimiento para acomodar el cribado de las mujeres que hayan recibido la vacunación VPH. Esta transición está siendo compleja en todos los países y comporta aspectos educacionales, logísticos y económicos, pero en todos los casos tienden a considerar la adopción del test de VPH como primera técnica de cribado con la citología como test de triage o de segunda línea para definir la indicación diagnóstica y la terapéutica.

Numerosos análisis de coste beneficio han investigado cuales serian las opciones sanitarias optimas para la prevención del cáncer de cuello. Algunas de los criterios y orientaciones que seria de utilidad para guiar las discusiones de las sociedades clínicas están apuntadas en la tabla 4 74,75

Nueva propuesta de algoritmo para el cribado cervical

La tabla 5 resume las nuevas propuestas de un grupo de trabajo auspiciado por la Sociedad Española de Ginecología y obstetricia (SEGO) 76

El interés de la vacunación en relación al refuerzo del cribado.

| TABLA 4. COMPONENTES DE LAS ESTRATEGIAS PÚBLICAS DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICAL | | | |
|--|--|--|--|
| COMPONENTE | INDICACIÓN PRIMARIA | DESARROLLO | COMENTARIO |
| Vacuna VPH | Adolescentes y preadolescentes femeninas | Ampliación de grupos a 18 -26+ años Vacunación masculina. | Los efectos preventivos se adelantan al ampliar la cobertura a cohortes femeninas adicionales (hasta 26 + años) Actualmente las vacunas están reguladas hasta 45 años |
| CRIBADO: OPCIONES PARA LAS QUE EXISTEN INDICACIONES FORMALES | | | |
| Test de cribado primario | Citología convencional | Citología y marcadores de proceso (p16, KI67) | La opción de citología líquida facilita la lectura y el diagnóstico |
| Triaje de casos positivos en el test de cribado primario | Test de VPH (cocktail de tipos de alto riesgo) | Test de VPH tipo específico. Test de ARNm | |
| CRIBADO: OPCIONES EN CONSIDERACIÓN PARA GRANDES ESTUDIOS POBLACIONALES | | | |
| Test de cribado primario | ADN de VPH (cocktail de tipos de alto riesgo) | Test de VPH tipo específico. Test de ARNm | No utilizar el test de VPH antes de los 25-30 años. Potencial para atrasar la edad de inicio del cribado y espaciar las visitas |
| Triaje de casos positivos en el test de cribado primario | Citología convencional | Citología y marcadores de proceso (p16, KI67) | |
| CRIBADO: OPCIONES PARA LAS MUJERES VACUNADAS EN LA ADOLESCENCIA FRENTE A LOS TIPOS 16 & 18 | | | |
| Test primario | VPH (ADN o ARNm) | Test de VPH tipo específico. Test de ARNm | |
| Test de triaje | Citología | Citología y marcadores de proceso (p16, KI67) | |

| TABLA 5. NUEVA PROPUESTA DE CRIBADO PARA EL CÁNCER CERVICAL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|---|--|-----------------|--|----------------------------------|------------------------------------|---|--|----------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|---|--|----------------------------------|--|--|--|---|--------------|--|--|---------------------------------|--|--|------------------|--|---|----------|--|----------------------------------|------------------------------------|--|--|--|--------------------------------|--|-----------------|--|--|--|--|
| MUJERES NO VACUNADAS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>?</p> <p>1^a CITOLOGÍA A LOS 3 AÑOS DEL INICIO DE LAS RELACIONES SEXUALES</p> <p>?</p> <p>CITOLOGÍA ANUAL DURANTE LOS PRIMEROS 2 AÑOS</p> <p>?</p> <p>TRAS LAS 2 PRIMERAS CITOLOGÍAS VALORABLES Y NEGATIVAS, CONTROL CADA 3 AÑOS HASTA LOS 30</p> <p>- CONTROL ANUAL EN MUJERES INMUNODEPRIMIDAS O VIH +</p> <p>?</p> <p>A LOS 30* AÑOS CITOLOGÍA Y PRUEBA DEL VPH:</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">VPH positivo y citolología normal :Tipado viral</th> <th colspan="6">Citolología positiva</th> <th colspan="2">Lesión de alto grado / Cáncer</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Si ambos negativos repetir cada 5 años</th> <th rowspan="2">16/18 positivo: Colposco- pia</th> <th rowspan="2">Otros tipos: Control doble test al año</th> <th colspan="3">ASC.US / AGC</th> <th colspan="3">Lesión de bajo grado / ASC.H</th> <th rowspan="2">Colposco- pia</th> </tr> <tr> <th>< 21 años: Citolog ía al año</th> <th>> 21 años Prueba del VPH Negativa</th> <th>Positiva</th> <th>< 21 años: Citolog ía al año</th> <th>> 21 años: Colposc opia</th> <th>> 50 años: Prueba del VPH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ASC.US: Citología al año</td> <td>AGC: Explorac ión endomet rial</td> <td>Colposcop ia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | | | VPH positivo y citolología normal :Tipado viral | | Citolología positiva | | | | | | Lesión de alto grado / Cáncer | | Si ambos negativos repetir cada 5 años | 16/18 positivo: Colposco- pia | Otros tipos: Control doble test al año | ASC.US / AGC | | | Lesión de bajo grado / ASC.H | | | Colposco- pia | < 21 años: Citolog ía al año | > 21 años Prueba del VPH Negativa | Positiva | < 21 años: Citolog ía al año | > 21 años: Colposc opia | > 50 años: Prueba del VPH | | | | ASC.US: Citología al año | AGC: Explorac ión endomet rial | Colposcop ia | | | | |
| VPH positivo y citolología normal :Tipado viral | | Citolología positiva | | | | | | Lesión de alto grado / Cáncer | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Si ambos negativos repetir cada 5 años | 16/18 positivo: Colposco- pia | Otros tipos: Control doble test al año | ASC.US / AGC | | | Lesión de bajo grado / ASC.H | | | Colposco- pia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | < 21 años: Citolog ía al año | > 21 años Prueba del VPH Negativa | Positiva | < 21 años: Citolog ía al año | > 21 años: Colposc opia | > 50 años: Prueba del VPH | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | ASC.US: Citología al año | AGC: Explorac ión endomet rial | Colposcop ia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>?</p> <p>FINAL DEL CRIBADO A LOS 65 AÑOS</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MUJERES VACUNADAS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>?</p> <p>A LOS 30 AÑOS PRUEBA DEL VPH</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Si Positiva: Citolología</th> </tr> <tr> <th>Si Negativa: Repetir en 5 años</th> <th>SILAG : Colposcopia</th> <th>16/18 positivo: Colposcopia</th> <th>Otros resultados, incluido negativo : Tipado VPH Otros tipos: Control doble test al año</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | | Si Positiva: Citolología | | | | Si Negativa: Repetir en 5 años | SILAG : Colposcopia | 16/18 positivo: Colposcopia | Otros resultados, incluido negativo : Tipado VPH Otros tipos: Control doble test al año | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Si Positiva: Citolología | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Si Negativa: Repetir en 5 años | SILAG : Colposcopia | 16/18 positivo: Colposcopia | Otros resultados, incluido negativo : Tipado VPH Otros tipos: Control doble test al año | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>?</p> <p>FINAL DEL CRIBADO A LOS 65 AÑOS</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>* Corte de edad de aplicación hasta los 40 años aceptable, en evaluación</p> <p>ASC.US Atipia incierta escamosa</p> <p>AGC Atipia incerta glandular</p> <p>ASC.H Atipia Incierta, no se descarta lesión intraepitelial</p> <p>SILAG Lesión intraepitelial de alto grado</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

La importancia del cáncer cervical en América Latina

América Latina es un área preferencial para la utilización de técnicas de prevención primaria para el cáncer de cuello uterino. Es una región de alto riesgo en la que la eficacia de los programas de cribado secundario es muy limitada.

En las regiones de América Central, América del Sur y Caribe, el cáncer de cuello uterino en estadio invasor se mantiene como el segundo más frecuente en las mujeres, traduciendo un nivel de riesgo alto y un impacto limitado de los programas de diagnóstico precoz. El cáncer de cuello uterino es también el segundo más frecuente en mortalidad, prácticamente al mismo nivel que el cáncer de mama, traduciendo un escenario de diagnósticos tardíos y de efectividad del tratamiento limitado. Es pues una prioridad sanitaria

reconocida ya por muchos años (77). Considerando únicamente el impacto del crecimiento de la población femenina y el aumento de la esperanza de vida, las predicciones para el año 2020 sugieren que, a escala mundial, el número total de casos aumentará en un 42% (de cerca de 500000 a cerca de 700000 casos) con incrementos en las regiones de América en el rango de un 36% en el Caribe a un 74% en América Central. Del total de casos que se estiman para el año 2020, un 24% estarán ubicados en la población de América Central (unos 30000 casos), un 61% en América del Sur (unos 75000 casos) y un 7% en la región del Caribe (unos 9000 casos) (78). El impacto de otros cánceres (vulva, vagina, pene y canal anal) y de patología no maligna genital (verrugas genitales) asociados al VPH es considerable en la región.

La prevención conseguida por los programas de cribado diagnóstico y tratamiento precoz basados en la repetición de la citología de Papanicolaou han tenido un impacto limitado y con un fuerte sesgo socioeconómico, siendo las mujeres de las áreas rurales y de bajo nivel social las más afectadas por el cáncer cervical. Existen programas importantes que han investigado en América Latina la capacidad de otras técnicas más sostenibles, tales como la inspección visual y el tratamiento rápido después del cribado (79).

Los estudios de la distribución de los tipos de VPH más importantes en cáncer cervical en la región confirman que los VPHs 16 y 18 son sistemáticamente el primero y el segundo más frecuentes en los casos de países latinoamericanos 80.

América Latina está contribuyendo en gran manera a los grandes estudios en fase III de las vacunas profilácticas 81. Ambas vacunas parecen coincidir en la gran eficacia frente a las infecciones y a las lesiones neoplásicas asociadas al VPH 16 ó 18 en las mujeres vacunadas antes de la exposición a estos dos tipos virales, la falta de efecto terapéutico en los procesos que ya están en curso en el momento de iniciar la vacunación, la duración del efecto protector durante un periodo observado de hasta el momento 5-6 años y la demostración de memoria inmunológica sugiriendo que el efecto protector será de larga evolución (54). Destacan también la buena tolerabilidad y la falta de sospecha de efectos secundarios considerados como graves para la salud. La vacuna quadrivalente ha comunicado ya efectos protectores importantes frente a lesiones neoplásicas de vulva y vagina asociadas a VPHs 16 y 18 y frente a las verrugas genitales asociadas a VPHs 6 y 11 (57). Los resultados de los grandes estudios de vacunación frente al VPH son pues directamente aplicables a la población latinoamericana. Los primeros análisis de coste y beneficio regionales sugieren que la variable más importante para conseguir una distribución vacunal generalizada y que resultase en una ganancia neta para la población es el precio de la vacuna (75). Estos estudios en curso permitirán entender los términos de la negociación necesaria para abordar con posibilidades de éxito la prevención del cáncer cervical en América Latina. Las perspectivas de la prevención del cáncer de cuello uterino en el siglo XXI se están empezando a dibujar. La vacunación masiva de adolescentes debería reducir de forma importante la presencia de lesiones pre-neoplásicas y neoplásicas en las décadas siguientes y la extensión de la vacunación a mujeres jóvenes ya sexualmente activas debería reducir de forma significativa este mismo tipo de lesiones. Para

las mujeres vacunadas, los protocolos de seguimiento seguirán siendo necesarios pero la forma del seguimiento será probablemente diversa, adaptada al entorno y sostenible para el sistema sanitario. En algunas zonas el seguimiento podrá incorporar la tecnología de detección del VPH y reducir las visitas de seguimiento y, en otras poblaciones, las tecnologías de VIA y de tratamiento inmediato podrían complementar el efecto de la vacunación (82,83). Para las niñas y mujeres que no sean vacunadas, la investigación en formas de prevención secundaria y la mejora del tamizaje actual siguen siendo los grandes desafíos de la región

Conclusión: La prevención primaria y secundaria del cáncer cervical para el siglo XXI

Con una visión internacional del problema, parece claro que la respuesta sanitaria al cáncer de cuello de útero debe apoyarse en dos pilares: 1) la introducción masiva de la vacunación, especialmente en los países menos desarrollados y 2) en la adopción de estrategias de cribado organizado más eficientes y coste eficientes, tanto para las mujeres no vacunadas como para las vacunadas. Los países desarrollados deberían introducir elementos de coordinación centralizada en sus programas de cribado, unificar protocolos de segunda generación y disponer de programas específicos para mejorar las coberturas del cribado de los grupos sociales más desfavorecidos.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer la financiación recibida por parte del Instituto de Salud Carlos III (proyectos FIS PI030240, FIS PI061246, FIS PI081535, RICESP C03/09, RTICESP C03/10, RTIC RD06/0020/0095 y CIBERESP), la Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación de Catalunya (AGAUR 2005SGR 00695 y 2009SGR126) y la Organización Mundial de la Salud y la Fundación Bill y Melinda Gates por el contrato para el desarrollo del Centro de Información OMS / ICO sobre VPH y Cáncer Cervical (WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer - <http://www.who.int/hpvcentre>) (ref. V20-181-15).

Agradecimiento a Cristina Rajo por el trabajo editorial de secretaria y la gestión de la literatura.



REFERENCIAS

(1) de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-9.

(2) Castellsagué X, Cohet C, Puig-Tintoré LM, Acebes LO, Salinas J, San Martin M, Breitscheidel L, Rémy V. Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health*. 2009 Jan;19(1):106-10. Epub 2008 Dec 26. PubMed PMID: 19112075.

(3) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489-498

(4) de Sanjose S, Cortés X, Méndez C, Puig-Tintore L, Torné A, Roura E, Bosch FX, Castellsague X. Age at sexual initiation and number of sexual partners in the female Spanish population Results from the AFRODITA survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Oct;140(2):234-40. Epub 2008 May 21. PubMed PMID: 18499332.

(5) de Sanjosé et al.. Best screening program for vaccinated woman. Abstract DE-2-4b. Eurogin 2010.

(6) Llacer A, Zunzunegui MV, del Amo J, Mazarrasa L, Bolumar F. The contribution of a gender perspective to the understanding of migrants' health. *J Epidemiol Community Health*. 2007 Dec;61 Suppl 2:i14-10. Review. PubMed PMID: 18000117

(7) Vaccine monograph: HPV Vaccines and Screening in the prevention of cervical cancer. Edited by FX Bosch, J Cuzick, JT Schiller, GP Garnett, A Meheus, EL Franco and TC Wright. Volume 24, Supplement 3, 31 august 2006.

(8) Prevention of Cervical Cancer: Progress and Challenges on HPV Vaccination and Screening. Edited by FX Bosch, TC Wright, E Ferrer, N Munoz, EL Franco, R Herrero, L Bruni, SM Garland, J Cuzick, KS Louie and M Stanley. Volume 26, Supplement 10, Pages K1-K94 (19 August 2008)

(9) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2007;90:1-636. PubMed PMID: 18354839

(10) Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsague X, Bosch FX, De Sanjose S. Human Papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009;62:870-8

(11) Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, Muñoz N, Schiffman M, Bosch FX. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K17-28. Review. PubMed PMID: 18847554.

(12) Palefsky J. Human papillomavirus and anal neoplasia. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008. May;5(2):78-85. Review. PubMed PMID: 18510893.

(13) Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24S3:S1-S10.

(14) D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1944-56. PubMed PMID: 17494927.

(15) Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 19;100(6):407-20. Epub 2008 Mar 11. PubMed PMID: 18334711.

(16) Parkin DM. Screening for cervix cancer in developing countries. In: Miller AB, Chamberlain J, Day NE, Hakama M, Proroc PC, editors. *Cancer screening*. Cambridge: Cambridge University Press; 1991. p. 184-98

(17) Van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JW, Anttila A, Siesling S. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer* 2008;122(8):1854-8.

(18) Bulkmans NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer* 2005;92(9):1800-2.

(19) Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer* 1996;73(8):1001-5.

(20) Sepulveda C, Prado R. Effective cervical cytology screening programmes in middle-income countries: the Chilean experience. *Cancer Detect Prev* 2005;29(5):405-11

(21) Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahe C, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med* 2005;353(20):2158-68.

(22) 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.

(23) IARC. *IARC handbooks of cancer prevention. Cervix and cancer screening*, vol. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer Press; 2005.

(24) Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006 Sep 1;119(5):1095-101. PubMed PMID: 16586444.

(25) Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jul 20;97(14):1072-9. PubMed PMID: 16030305

(26) Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*. 2006 Jan 14;367(9505):122-32. Review. PubMed PMID: 16413876

(27) Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362(9399):1871-6

(28) Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, 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.

(29) Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1589-97.

(30) Gravitt P, Coutlée F, Iftner T, Sellors J, Quint W, et al. New Technologies in Cervical Cancer Screening. *Vaccine* 2008;26(Suppl. 10):K42-52

(31) Cuschieri K, Wentzzenen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Oct;17(10):2536-45. Review. PubMed PMID: 18842994.

(32) Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L, Giorgi-Rossi P, Pontenani G, Rosso S, Sani C, Sintoni C, Segnan N, Zorzi M, Cuzick J, Rizzolo R, Ronco G; New Technologies for Cervical Cancer Screening (NTCC) Working Group. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2008 Oct;9(10):937-45. Epub 2008 Sep 8. PubMed PMID: 18783988.

(33) Schleidermann D, Andersen BT, Bisgaard K, Dohse M, Ejersbo D, Hoelund B, Horal P, Lindh M, Ryd W. Are adjunctive markers useful in routine cervical cancer screening? Application of p16(INK4a) and HPV-PCR on ThinPrep samples with histological follow-up. *Diagn Cytopathol*. 2008 Jul;36(7):453-9. PubMed PMID: 18528890.

(34) Wardle J, Waller J, Brunswick N, Jarvis MJ. Awareness of risk factors for cancer among British adults. *Public Health* 2001; 115(3): 173-4

(35) Waller J, McCaffery K, Forrest S, Szarewski A, Cadman L, Wardle J. Awareness of human papillomavirus among women attending a well woman clinic. *Sex Transm Infect* 2003;79(4):320-2.

(36) Bulkmans NW, Bulk S, Ottenvanger MS, Rozendaal L, Hellenberg SM, van Kemenade FJ, et al. Implementation of human papillomavirus testing in cervical screening without a concomitant decrease in participation rate. *J Clin Pathol* 2006;59(11):1218-20

(37) Anhang R, Wright Jr TC, Smock L, Goldie SJ. Women's desired information about human papillomavirus. *Cancer* 2004;100(2):315-20

(38) McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. *Sex Transm Infect* 2006;82(2):169-74.

(39) McCaffery K, Forrest S, Waller J, Desai M, Szarewski A, Wardle J. Attitudes towards HPV testing: a qualitative study of beliefs among Indian, Pakistani, African-Caribbean and white British women in the UK. *Br J Cancer* 2003;88(1):42-6

(40) ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the

management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jun;188(6):1383-92. PubMed PMID: 12824967.

(41) Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Mar 1;92(5):397-402. PubMed PMID: 10700419.

(42) Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/78-89. Review. PubMed PMID: 16950021.

(43) Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjosé S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/171-7. Epub 2006 Jun 8. Review. PubMed PMID: 16844268

(44) Castellsagué X, Bosch FX. Vacunas frente al virus del papiloma humano. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2007;25(supl. 5):65-77

(45) Daward M, Deeks S, Dobson S. Human papillomavirus vaccines launch a new era in cervical cancer prevention. *CMAJ* 2007;177:456-61

(46) Halsey NA. The human papillomavirus vaccine and risk of anaphylaxis. *CMAJ* 2008;179:509-10

(47) MacDonald N, Stanbrook MB, Hebert PC. Human papillomavirus vaccine risk and reality. *CMAJ* 2008;179:503

(48) Kang LW, Crawford N, Tang ML, Buttery J, Royle J, Gold M et al. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: retrospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a2642. doi: 10.1136/bmj.a2642

(49) Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S; New South Wales Health HPV Adverse Events Panel. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ* 2008;179:525-33

(50) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa 23 de abril de 2009 sobre los episodios de Valencia y Baleares ocurridos tras la administración de la vacuna frente al papillomavirus humano. <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=1466>

(51) Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.

(52) Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-83.

(53) Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particles vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2008;118:2135-45.

(54) Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-9.

(55) Giannini S L, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessa F et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using VPH 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared with aluminium salt only. *Vaccine* 2006;24:5937-49.

(56) Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.

(57) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.

(58) Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsy LA et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702

(59) The future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.

(60) Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-8.

(61) Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007;177:469-79.

(62) La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2007;25:8352-8.

(63) Bosch FX, Castellsague X, de Sanjose S. HPV and cervical cancer: Screening or vaccination? *Br J Cancer* 2008;98:15-21.

(64) Castellsagué X, Bruní L, Bosch FX. Capítulo 10: Vacuna frente al VPH. *Medicina preventiva Vol. XV, N° 4, 4º Trimestre, 2009.*

(65) Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RA, Paavonen J, Iversen O-E et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through five years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459-66.

(66) Herrero R. Human papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *J Infect Dis* 2009;199:919-22.

(67) Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926-35.

(68) Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:936-44.

(69) Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecol Oncol* 2008;110(3 Suppl 1):S18-25

(70) Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290:781-9.

(71) Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:604-15.

(72) Langeron N, Remy V, Oyee J, San-Martín M, Cortés J, Olmos L. Análisis de coste-efectividad de la vacunación frente al virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18 en España. *Vacunas* 2008;9:3-11.

(73) Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect.* 2009 Dec;85(7):499-502. Epub 2009 Oct 16. PubMed PMID: 19837728.

(74) Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: the role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. *Vaccine* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/155-63. Review. PubMed PMID: 16950003.

(75) Goldie SJ, Kim JJ, Myers ER. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/164-70. Epub 2006 Jun 22. Review. PubMed PMID: 16950004

(76) Cortes J, Martinón-Torres F, Ramón y Cajal JM, Gil A, Velasco J, Abizanda M, Miranda P, Garrido R.: Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva: Recomendaciones para la práctica clínica. *Prog Obstet Ginecol* 2010, en prensa.

(77) Parkin, D. M., Whelan, S. L., Ferlay, J., and Storm, H. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. I to VIII.* IARC CancerBase No. 7. International Agency on Cancer Research. 2005. Lyon. Ref Type: Electronic Citation

(78) Ferlay F, Bray F, Pisani P, Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *IARC CancerBase N° 5. Version 2.0.* Lyon: IARC Press, 2004. 2005

(79) Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, Cuzick J, Tsu V, Robles S et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer* 2007;121(4):796-802

(80) Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(11):796-802

(81) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-27

(82) Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005;353(20):2101-4.

(83) Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S71-S77