

**XXVI CONGRESO NACIONAL SEAP
XXI CONGRESO NACIONAL SEC
CÁDIZ, 22-4 MAYO 2013**

PANEL SOBRE LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX-VPH

RESULTADOS DE PROGRAMAS DE CRIBADO EN CASTILLA-LEÓN.

Dr. José Santos Salas Valián. Complejo Asistencial Universitario de León.

Castilla y León cuenta con una población de 1.249.963 mujeres a fecha 1 de octubre del 2012, según el Instituto Nacional de Estadística, de ellas 521.769 se encuentran entre 35 y 64 años, siendo una comunidad de bajo riesgo en carcinoma de cérvix.

En Castilla y León se iniciaron los programas de cribado de cérvix en 1986, como cribados oportunistas, ligados fundamentalmente a las consultas de ginecología y a las consultas de planificación familiar. Este cribado se realizaba con una triple toma citológica convencional que se repetía cada tres años. La población diana estaba dirigida a mujeres entre 25-65 años.

En el 2008 se introdujo el programa de vacunación para el Papilomavirus (VPH) y se modificó la estrategia del programa, incluyendo a mujeres entre 20 y 64 años. Se realizaba citología cada tres años, entre 20 y 34 años, y citología más detección y tipificación de VPH de 35 a 64 años, ampliando el periodo entre cribados a 5 años, si ambas pruebas eran negativas.

La detección y tipificación del VPH se realizó sobre toma específica con torunda, de forma independiente a la toma citológica, procesándose en 5 plataformas todas las muestras de VPH (2 en Valladolid, 1 en Burgos, 1 en León y 1 en Salamanca)

En este último periodo pasaron por el programa, en el grupo de 35 a 64 años más de 140.000 mujeres. De ellas el 6,7 % fueron positivas para al menos un tipo de VPH. La positividad para VPH 16 y/o 18 fue del 1,3% y el 2,7 para VPH de alto riesgo no 16/18. De todas las pacientes se derivaron el 2,3% a consulta especializada.

En el 2012 se revisa el programa, cambiando la estrategia, pasando a una población diana entre 25 y 64 años, e intervalos cada tres años entre 25 y 34 años, realizándose solo citología convencional. Entre 35 y 64 años se realiza citología más detección de VPH, con intervalos de 5 años. Con citología positiva y/o VPH 16/18 se deriva a especializada, si la citología es negativa y el VPH es de alto riesgo pero no 16/18 se realiza control al año.

CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Dra. Rosario Granados. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

La incidencia del cáncer de cérvix es muy variable de unas regiones a otras y está íntimamente relacionada con el nivel de desarrollo de la población. En España es de 7,6 casos por 100.000 mujeres/año, uno de los países con menor incidencia de la Unión Europea. También la tasa de mortalidad se encuentra entre las más bajas de Europa.

En la Comunidad de Madrid (CAM) la incidencia se sitúa en 5,8/100.000 habitantes, manteniéndose estable en los últimos 10 años. El número de casos en el año 2010 fue de 370 y la estancia media de 6,85 días. Durante el año 2005, la tasa de mortalidad por cáncer de cérvix en la CAM fue de 1,8/ 100.000 mujeres.

La implementación de un cribado citológico eficiente en mujeres que han tenido relaciones sexuales ha disminuido notablemente (hasta el 80%) la incidencia y la mortalidad del cáncer de cérvix en numerosos países.

El objetivo del cribado del cáncer de cérvix es la detección de las lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN 2-3), cáncer microinvasor y adenocarcinoma in situ (AIS).

La mayor parte de los estudios han demostrado que la baja sensibilidad de la citología (56% de media) para el diagnóstico de lesiones preneoplásicas de alto grado, aumenta al 96% cuando se combina con la detección de DNA del HPV. Sin embargo, la especificidad de la citología es mucho mayor (96%) que la del test de HPV (91%) para éstas lesiones. Es por ello que las recomendaciones internacionales coinciden en la implementación del doble test (citología/HPV) para un cribado adecuado de la población con diferentes estrategias.

Existe consenso unánime en que el cribado del cáncer de cérvix debe realizarse en Atención Primaria, como consta en su cartera de servicios. De éste modo, los estudios citológicos realizados en Atención Especializada deberían ser el resultado de sospecha, confirmación o control de una patología cervical ya cribada en primaria.

En la CAM, el cribado del cáncer de cérvix actualmente es oportunista, con una cobertura variable dependiendo de las áreas asistenciales y de las fuentes de obtención de los datos.

Según la historia clínica informatizada de la CAM, existe una cobertura en Atención Primaria para el diagnóstico precoz del cáncer de cérvix de solo un 26% para mujeres de 25 a 64 años, con una elevada variabilidad entre áreas, tanto en las coberturas como en el protocolo de realización de citologías y en el método de registro de las mismas.

Una encuesta de la OMS de 2003 (Rossi PG, Ronco G) muestra una cobertura en España del 53,8% en mujeres de 18 a 69 años, que contrasta con la del 86,7% de USA, país sin un sistema sanitario universal.

A partir de datos del Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo asociados a enfermedades no transmisibles, en el año 2006, el 92,7% de las mujeres mayores de 33 en la CAM se había realizado alguna citología ginecológica en los últimos 4 años. Estos datos de cobertura contrastan con los obtenidos en las diferentes áreas asistenciales, que están en torno al 50%.

Es cierto que a medida que aumenta la edad, disminuye el porcentaje de mujeres que se realizan una citología preventiva, por lo que la captación de ésta población de mayor edad es prioritaria, ya que, además, alberga el mayor número de lesiones neoplásicas.

En cuanto a la edad de comienzo del cribado y al intervalo del mismo, siguiendo recomendaciones de las sociedades científicas, la CAM realiza cribado en mujeres con dos citologías primeras con el intervalo de un año tras el comienzo de las relaciones sexuales y, en caso de ausencia de lesión morfológica, con una periodicidad posterior cada 3 años desde los 25 a los 35 años y cada 5 años en mujeres entre los 36 y los 65 años.

En caso de prueba combinada con VPH, casi todos los autores coinciden en que la periodicidad de 5 años es segura.

La interpretación de la muestra citológica se realiza en un Servicio de Anatomía Patológica, por anatomopatólogos, generalmente asistidos por citotécnicos y los resultados se emiten siguiendo la nomenclatura de la clasificación Bethesda 2001. La lectura, interpretación de la misma, realización de pruebas complementarias, como las moleculares para la detección del VPH y la emisión del diagnóstico final, es

competencia del Servicio de Anatomía Patológica y está en la cartera básica de servicios del mismo.

Las gerencias de los diferentes hospitales de la CAM, generan acuerdos con la gerencia de Atención Primaria para que las citologías ginecológicas procedentes de los ambulatorios que dependen del hospital se interpreten en sus servicios de Anatomía Patológica, procurando, de esta manera, la continuidad asistencial de sus pacientes y la colaboración entre primaria y especializada. Así mismo, los servicios de Anatomía Patológica reciben las muestras procedentes de los servicios de Ginecología del propio hospital.

Sin embargo, el mapa de acuerdos en la CAM es errático y desigual, no existiendo en la actualidad un criterio único de acuerdo entre las gerencias de los hospitales y las de atención primaria, lo que provoca las desigualdades reflejadas en los datos de una encuesta realizada en los servicios de Anatomía Patológica de los diferentes hospitales de la CAM en 2011 y 2012.

La CAM, en el año 2012 realizó una encuesta para obtener datos sobre el cribado del cáncer de cérvix en los diferentes hospitales de Madrid. De los 18 hospitales de los que recabaron datos, se concluye que el 87,43% de la citología de cribado se realizó en centros de Atención Primaria y el 12,57% en Atención Especializada. Asimismo, el 46,09% de las citologías con fin diagnóstico fueron obtenidas en A. Primaria, frente al 53,01% que se realizaron en Atención Especializada. También de los datos obtenidos se reflejaba un porcentaje de citologías con lesión del 3,8%.

La mayor parte de los hospitales utilizaban citología en medio líquido (CML) en mayor o menor medida, fluctuando de modelos con CML únicamente (solo un hospital en la CAM) al modelo mixto. En 2 centros no se utilizaba la CML. En total, el 31,3% de las muestras citológicas estudiadas, fueron CML, y el 68,7%, citología convencional (CC)

En cuanto a la determinación molecular del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo oncológico, ésta se recomienda en función del resultado del estudio citológico o como adjunto al mismo (co-testing), considerándose de momento una prueba complementaria a la citología. Los resultados del test de VPH están incluidos o adjuntos al informe citológico con el fin de integrar la información, facilitando la continuidad asistencial entre Atención Primaria y Atención Especializada.

Teniendo en cuenta la accesibilidad de las técnicas para la prueba del VPH y la posibilidad de utilización del material de la misma toma citológica, se recomienda la realización de la misma en el Servicio de Anatomía Patológica.

En la encuesta realizada en la CAM en el año 2012, la mitad de los hospitales en la misma realizaba la determinación molecular de HPV en los Servicios de Anatomía Patológica, mientras que la otra mitad las realizaba en el Servicio de Microbiología. Sin embargo, éstos últimos correspondían a los hospitales pequeños que no cuentan, en la mayor parte de los casos, con una infraestructura adecuada para la realización de dicha determinación. Es por ello que más del 70% de las determinaciones se realizan en Servicios de Anatomía Patológica.

PROYECTO DE NUEVO PROGRAMA DE CRIBADO EN EL PAIS VASCO

Dra. Irune Ruiz. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián.

Proyecto:

Montaje y puesta en marcha de un laboratorio dedicado exclusivamente a procesar y diagnosticar citología cérvico-vaginal de cribado poblacional de cancer de cérvix

Alcance: Toda la Comunidad Autónoma del País vasco

Objetivos:

Principal:

- Integrar y estandarizar todos los procesos relacionados con el diagnóstico precoz del cáncer de cérvix en la comunidad autónoma, optimizando los plazos y la eficiencia.

Secundarios:

- Diseñar e instalar un laboratorio con un nivel de automatización adecuado para disminuir la variabilidad de los procedimientos
- Rediseñar los procesos buscando mejorar la eficiencia
- Dotar al laboratorio de sistemas estandarizados de gestión de calidad
- Estimular la formación de los profesionales con una orientación hacia la minimización de la variabilidad clínica.

Fases del proceso operativo:

- Toma de la muestra / Identificación de la muestra
- Fijado y transporte del centro donde se ha obtenido hasta el laboratorio
- Recepción en el laboratorio
- Preparación, tinción y montaje
- Fases de diagnóstico
 - Fase automática
 - Fase de revisión por citólogo
 - Fase de revisión por patólogo
- Elaboración de informe y entrega/puesta a disposición (caso particular de la alerta)
- Archivo

Estimación de actividad:

Actividad				Estimación actividad		
		2011	%	2015	2020	2025
Araba	Santiago	4.169	3%	4.168	3.361	2.689
	Txagorritxu	21.455	14%	21.450	17.298	13.839
	Total Araba	25.624	17%	25.618	20.659	16.528
Bikaia	Cruces	31.459	20%	31.451	25.364	20.291
	Basurto	26.724	17%	26.717	21.546	17.237
	Galdakao	19.899	13%	19.894	16.044	12.835
	San Eloy	8.390	5%	8.388	6.764	5.412
	Total Bizkaia	86.472	56%	86.451	69.718	55.775
Gipuzkoa	Donostia	22.885	15%	22.879	18.451	14.761
	Zumarraga	6.715	4%	6.713	5.414	4.331
	Alto Deba	3.307	2%	3.306	2.666	2.133
	Bidasoa	5.040	3%	5.039	4.064	3.251
	Mendaro	4.995	3%	4.994	4.027	3.222
	Total Gipuzkoa	42.942	28%	42.931	34.622	27.698
Total CAPV		155.038	100%	155.000	125.000	100.000

Existe la posibilidad de que la actividad disminuya en los siguientes años, por ser sustituida esta técnica por otras basadas en la biología molecular.

Organigrama:

- Unidad específica, integrada en la ‘Unidad de Gestión Clínica Anatomía patológica del Gipuzkoa’
- Responsabilidades:
 - Patólogo líder del proyecto, integrado en el comité de Dirección de la Unidad de Gestión Clínica
 - Técnico responsable del laboratorio

Ubicación:

- En las dependencias del Hospital Universitario Donostia.

Instalaciones y tecnología necesaria:

- Equipos de procesado y extensión 4
- Teñidoras y montadoras 2
- Equipos de lectura 3

- Microscopios robotizados 7
- Aplicación de biología molecular (Cervista®) 1
- Software adaptado (Middleware)

Personal:

- Patólogos 1
- Citotécnicos 7
- TEAP 2

Locales:

- Superficie: 150 m²
- Instalaciones:
 - Recepción
 - Laboratorio
 - Salas de diagnóstico
 - Almacenes
 - Sala técnica
 - Servicios: de acuerdo con especificaciones de salud laboral

Otras necesidades:

- Logística: Transporte: A contratar con empresas especializadas (Red de recogida de muestras de Osakidetza)
- Suministros: Esquema General del Hospital
- Limpieza: Esquema General del Hospital
- Mantenimiento: Esquema General del Hospital

Costes a considerar:

- Costes directos: Dos opciones principales a elegir:
 - Negociar un coste por muestra, incorporando modernización de equipos.
 - Adquirir activos y suministros
- Costes de personal: 10 personas (1 FEA + 7 Citotécnicos. + 2 TEAP.)
- Costes de transporte

Comparison of four HPV assays and cytology in a European population with a high background risk of cervical cancer: Implications for future screening guidelines

Jesper Bonde^{2,3}, Matejka Rebolj,¹ Sarah Preisler,^{2,3} Ditte Møller Ejegod,^{2,3} Anette Untermann,^{2,3} Carsten Rygaard,² Elsebeth Lynge¹

¹ Department of Public Health, University of Copenhagen, Denmark

² Department of Pathology, Copenhagen University Hospital Hvidovre, Denmark

³ Clinical Research Centre, Copenhagen University Hospital Hvidovre, Denmark

Objectives

Human Papillomavirus (HPV) testing will probably replace cytology as a primary cervical screening test. This is based on a substantial body of evidence suggesting that women screened with HPV testing are somewhat better protected from developing cervical cancer than women screened with cytology. However, the strongest evidence in favor of HPV DNA testing has been accumulated for two HPV DNA tests, Hybrid Capture 2 (HC2) and polymerase chain reaction utilizing GP5+/6+ primers. However, several new HPV assays have become commercially available, and they now need to be evaluated in a variety of settings. The aim of our study was to compare three relatively new HPV assays to HC2 and cytology in a European population with a high background risk of cervical cancer.

Method

The study, Horizon, was nested into routine practice of the largest Danish cytology laboratory located in Copenhagen. In total, 5,064 consecutive SurePath samples from women presenting for cervical screening or for follow-up of earlier abnormalities were included in this study. Cytology evaluation was undertaken before any HPV testing. All samples were tested with Roche cobas 4800 HPV test, Genomica CLART HPV2 assay, Gen-Probe APTIMA HPV assay, Qiagen's *digene* HC2 High-Risk HPV Test, and cytology. Testing was undertaken according to protocols from manufacturers.

Results

The mean age of women was 37.3 years, and 95% of samples were taken from women who are targeted by the Danish cervical screening program, 23-65 years. In total, 26.8% of women tested positive on cobas, 25.1% on CLART, 20.4% on HC2, 16.7% on APTIMA, and 7.3% on cytology. In total, 33.1% of women tested positive on at least one of the HPV assays; 13.4% tested positive on all four assays; 5.2% on three HPV assays, 5.3% on two, and the remaining 9.3% on one. Even when the analysis was limited to the three HPV DNA tests, only about half of the women with at least one positive test actually tested positive on all three tests. The results were similar for women aged 23-34 years, and for women aged 35-65 years. Moreover, as part of the study assay reproducibility evaluations were carried out, as well as evaluation of assay cross reactivity to low risk HPV genotypes. These data will be presented too.

Implications and Impact

Results of our study demonstrated a surprisingly low overlap between the four HPV tests. High prevalence of HPV infections is characteristic for our study population, and this may have led to detection of differences between the assays which might have been less visible in populations with a lower HPV prevalence. Although histological confirmation of screening outcomes is currently underway (expected to be completed in 2013), these baseline results suggest that HPV-based cervical screening guidelines should take into account the type of HPV assay to be used.

NUEVOS TEST DE HPV. VALIDACION.

F.ALAMEDA. Hospital del Mar. Barcelona.

La detección de HPV en muestras de cérvix uterino es cada vez más necesaria para tomar decisiones en pacientes con diagnóstico citológico, en pacientes que forman parte de programas de cribaje poblacional y también en sistemas de cribaje oportunista para detección de cáncer de cérvix. El método más usado y contrastado es el de captura de híbridos de segunda generación (HC2) (Aproximadamente 8000 referencias en PubMed). Este método tiene una sensibilidad clínica y especificidad adecuadas para ser usado tanto en cribaje como en estudios adicionales en patología citológica cervico-vaginal. Periodicamente aparecen en el mercado nuevas técnicas de detección de VPH. Meijer y colaboradores en 2009 publicaron una serie de recomendaciones para efectuar estudios que determinen la adecuación de los nuevos métodos para ser usados tanto en cribaje como en estudios de patología citológica cervico-vaginal. Entre otros detalles menores, la sensibilidad clínica de los nuevos métodos debería ser de al menos el 90% de la sensibilidad de HC2 y la especificidad, al menos el 98% de la especificidad de HC2. Además, debería realizarse un test de no inferioridad para demostrar que los resultados de la nueva prueba no son inferiores a los resultados de HC2. Además, debería realizarse un estudio de repetición intralaboratorio, con un cambio de técnico que procese las muestras y un segundo estudio interlaboratorio, con la participación de un laboratorio externo.

Para estudiar la sensibilidad deberían utilizarse al menos 60 casos de CIN2+, comprobados histológicamente. Para estudiar la especificidad, deberían utilizarse al menos 800 casos no CIN2. Para estudiar las correlaciones intra e inter laboratorios deberían utilizarse 500 casos, el 30% de los cuales debería ser HC2+.

Nosotros hemos realizado estos estudios con nuevas tecnologías, en concreto Cobas 4800 y Cervista, con los siguientes resultados.

- a) Cobas 4800: Para estudiar la sensibilidad se utilizaron 60 casos CIN2+. La sensibilidad fue del 98.3% para ambos métodos. Para estudiar la especificidad se utilizaron 898 casos no CIN2+. La especificidad fue del 85.3% para HC2 y del 86,2% para Cobas 4800. El test de no inferioridad demostró que cobas 4800 superaba el 90% de la sensibilidad de HC2 y el 98% de la especificidad de HC2. La reproducibilidad intralaboratorio , en 546 casos, de Cobas 4800 obtuvo un valor Kappa de 0.957 y la reproducibilidad interlaboratorio, en 445 casos, obtuvo un valor kappa de 0.971.
- b) Cervista: Para estudiar la sensibilidad se utilizaron 64 casos CIN2+. La sensibilidad fue del 100% para HC2 y 98.4% para Cervista. Para estudiar la especificidad se utilizaron 811 casos no CIN2+. La especificidad fue del 86.4% para HC2 y del 85.2% para Cervista. El test de no inferioridad demostró que Cervista superaba el 90% de la sensibilidad de HC2 y el 98% de la especificidad de HC2. La reproducibilidad intralaboratorio , en 513 casos, de Cervista obtuvo

un valor Kappa de 0.886 y la reproducibilidad interlaboratorio, en 507 casos, obtuvo un valor kappa de 0.907.

Debemos concluir que ambas técnicas son útiles y adecuadas para ser usadas para cribaje poblacional y para estudio de patología cervical, según las recomendaciones de Meijer y cols.