

MEMORIA ANUAL 2019

ÁREA DE PREVENCIÓN DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER

Montevideo, Diciembre de 2019

INDICE

Introducción	g.3
Cantidad de informes citológicos ingresados a la base de datos de la CHLCC '	" 6
Resultados de los informes citológicos ingresados a la base de datos durante el año 2018 '	" 7
Cobertura de PAP nacional	"8
Informe de cobertura de Papanicolaou por parte de los prestadores integrales de salud	"9
Evolución de los ingresos de informes de Papanicolaou	"20
Evolución porcentual de la cobertura de PAP de la población usuaria promedio de ASSE	"21
Seguimiento de las usuarias de ASSE 1/07/2018 – 30/06/2019	"22
Valor base de los resultados patológicos de PAP (Papanicolaou) de usuarias de ASSE	"27
PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD (PEEC)	"42
Proyecto ESTAMPA IARC-OMS Resumen de mujeres reclutadas	"51
Proyecto ESTAMPA IARC-OMS Reunión científica en Liberia, Costa Rica	"52
Publicación: Tamizaje del cáncer de cuello uterino con test de HVP. Primeros resultados en el sistema público de Uruguay	"56
Convenio MSP, ASSE y CHLCC para incorporar el test de HPV AL PPCCU	"70
Ensayo de Implementación del test de HPV en 8 unidades de toma de muestras de ASSE	"74
Trabajo en curso:" SIMULACIÓN DE TRIAGE DE MUJERES HPV+ EN EL TAMIZAJE DEL CANCER	"07

INTRODUCCIÓN

1) EL Área

El Área de Prevención del cáncer de Cuello Uterino de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC) fue creada en el año 1994, impulsando la creación del Programa de Prevención del cáncer de Cuello Uterino (PPCCU) a nivel poblacional, en todo el territorio de Uruguay en base al test de Papanicoalou.

Desde el año 2012 por decreto 466, este programa pasa a la órbita del Ministerio de Salud Pública, (MSP).

A partir de esa fecha el Área de Prevención del cáncer de Cuello Uterino de la CHLCC dejó de gestionar el funcionamiento del Programa, que permanece en la órbita del Programa Nacional de Control de Cáncer (PRONACCAN) del MSP.

El Área de Prevención del cáncer de Cuello Uterino ha permanecido vinculada al PPCCU, ya no desde una tarea de gestión sino de colaboración, asesoramiento e investigación aplicada al PPCCU.

Esta Área colabora con el Área de informática de la CHLCC en el mantenimiento y desarrollo del software del PPCCU (SIPCCU) actualmente, en forma muy activa realizando la modificación para la incorporación del test de HPV al PPCCU.

Se realiza en forma anual un seguimiento de la cobertura de Papanicolaou a los prestadores del sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) en el subsector público y privado.

Ésta área desde el año 2015 logró que la CHLCC se haya acreditado ante el Organismo Uruguayo de Acreditaciones (OUA) como la primer institución de Uruguay capacitada para hacer ensayos interlaboratorios a través de la norma ISO/IEC 17043. Esta acreditación habilita a la CHLCC a hacer ensayos interlaboratorios de citología ginecológica, actividad ésta que se viene desarrollando en forma regular desde el año 2015 a la fecha, en los laboratorios pertenecientes a los Servicios de Salud del Estado (ASSE).

Otra de las actividades que ha venido realizando en forma regular es el seguimiento de las usuarias del prestador ASSE, con resultados del test de tamizaje sospechosas de lesiones precancerosas, comprobando la realización de la colposcopia diagnóstica y en su defecto facilitando su realización en centros públicos de referencia y promoviendo la realización de biopsias y tratamientos cuando corresponde.

2) El tamizaje

Con respecto al tamizaje en el sector de ASSE se comprueba que se ha mantenido el nivel de ingresos de informes de resultados de Papanicolaou a la base de datos por encima de los 70.000 desde el año 2010 al 2018. En el año 2018 se ingresaron 73027 informes de PAP. El sistema informático del PPCCU registra la gran mayoría de los resultados de los informes emitidos en ASSE a nivel nacional, exceptuando los departamentos de Treinta y Tres y Rocha.

En la población usuaria de ASSE se ingresaron 815 informes correspondientes a lesiones precancerosas sobre un total de 73027 informes ingresados durante el año 2018, lo que corresponde a una captación del 1.12%

En el año 2018 se registraron el ingreso de 198251 informes de Papanicolaou a la base de datos de la CHLCC por parte de prestadores integrales de salud privados del sistema Nacional Integrado de Salud, sumados a los 73027 del sub sector público, en conjunto, se registró el ingreso de 271.218 informes de Papanicolaou a la base de datos de la CHLCC. Número éste que consideramos muy importante para la población del Uruguay.

3) Seguimiento de la cobertura del tamizaje

Con respecto a la cobertura promedio a nivel nacional del test de Papanicolaou se ha registrado un 57% de cobertura de las mujeres entre 30 y 64 años. Este porcentaje ha mejorado en los últimos años a partir de la inclusión del ingreso de los informes de Papanicolaou dentro de las metas prestacionales de los prestadores integrales de salud por parte del Ministerio de Salud Pública.

La cobertura de Papanicolaou por parte del prestador ASSE no supera el 30% de su población usuaria de 20 años y mayores.

4) Seguimiento de las usuarias de ASSE

Las etapas posteriores al tamizaje son críticas para la prevención de cáncer de cuello uterino; en este sentido, y de acuerdo a la literatura existente sobre Programas de Prevención de Cáncer de Cuello de Útero, a nivel de América del Sur, la falta de seguimiento y tratamiento es uno de los principales problemas que afecta a los países en su intento de reducir la mortalidad por este cáncer.

En el periodo comprendido entre el 1° de julio de 2018 y el 30 de junio de 2019, ingresaron a la base de datos de la CHLCC 74628 colpocitologias oncológicas considerándose a los efectos del seguimiento, los Papanicolaou informados como ASC- H (Células escamosas atípicas), H-SIL (Lesión intraepitelial escamosa de alto grado) y Carcinoma de Células Escamosas, seleccionándose dichos diagnósticos por ser lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino.

El seguimiento se efectuó sobre 875 mujeres con probable patología informada por citología, constituyendo el 1.17% del total de los ingresados.

Se logró contactar a 605 mujeres y se comprobó que el 85% se realizó la colposcopia indicada. No se pudo establecer contacto con 270 mujeres que representan el 30.85% del total de usuarias con resultados precancerosos o cáncer, cifra ésta muy importante y que nos debe movilizar para buscar alguna solución al respecto.

5) Prevalencia de resultados citológicos en los laboratorios de ASSE

Con la finalidad de tener un valor de referencia a nivel de los diagnósticos citológicos informados por los laboratorios de citología de ASSE en todo el país se realizó un revisión de los diagnósticos informados durante 10 años desde el 1º de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2018, analizando los informes de 711.747 informes de Papanicolaou. Estos valores que se describen en el cuerpo de este informe, se espera puedan ser útiles como referencia para que los laboratorios de citología ginecológica en forma individual puedan evaluar sus propios resultados con respecto al promedio nacional.

6) Control de calidad externo de los laboratorios de citología

Con respecto al Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) se logró la re-acreditación por parte del OUA, Organismo Uruguayo de Acreditaciones por el período 2019 – 2023, por parte de la CHLCC como Institución Acreditada para realizar ensayos interlaboratorio con respecto a la citología ginecológica.

La ronda de evaluación externa de la calidad se realizó durante el año 2019 sin que se comprobaran desempeños sub estándar de los laboratorios participantes. En este año con la novedad de la participación de dos laboratorios de citología extranjeros, como es el caso de dos laboratorios de Honduras.

7) Investigación aplicada al PPCCU

El Área de Prevención del cáncer de cuello uterino continuó participando del proyecto ESTAMPA IARC-OMS, habiendo culminado la etapa de reclutamiento, luego de captar 2000 usuarias para la realización del tamizaje con test de HPV.

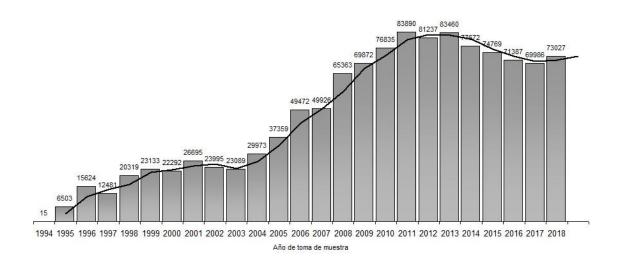
Con los resultados iniciales de 1010 mujeres participantes de este proyecto se realizó una experiencia piloto que demostró la mayor eficacia y eficiencia del test de HPV en comparación con test de Papanicolaou convencional. Estos resultados fueron publicados en la Revista Médica del Uruguay en el número de noviembre del corriente: Rev Méd Urug 2019; 35(4):267-280.

Con las muestras vaginales conservadas en biobanco del proyecto ESTAMPA se está llevando a cabo un trabajo de investigación "SIMULACIÓN DE TRIAGE DE MUJERES HPV+ EN EL TAMIZAJE DEL CANCER DE CUELLO UTERINO". Se espera que los resultados aportados por este trabajo puedan ser de utilidad para establecer el método más apropiado para el triage de las mujeres HPV+ que participen en el Programa de Prevención del cáncer de Cuello Uterino de Uruguay.

Se participó de la reunión anual del proyecto ESTAMPA realizada desde el 18 al 21 de Noviembre del corriente en la ciudad de Liberia, Guanacaste, Costa Rica. Uruguay tuvo una activa participación, asistieron dos colposcopistas Dras. Natalia Perez y Andrea Beracochea, la especialista en biología molecular Dra. Laura García, la anátomo patóloga Dra. Benedicta Caserta y el investigador local Dr. Guillermo Rodríguez.

Se realizó un convenio entre la CHLCC, ASSE y el MSP con la finalidad de realizar un ensayo de implementación del test de HPV en el Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino de Uruguay. Se está en una etapa avanzada de implementación del mismo en 8 unidades de toma de muestras de Canelones, Montevideo y Maldonado. Se espera que este trabajo pueda comenzar en forma efectiva para el mes de Marzo de 2020.

Extendidos Totales informados PPCCU-1994-2018



Se aprecia el incremento en los registros con implantación de nuevo sistema informático en el año 2007 y la incorporación de los laboratorios públicos del país. Luego del 2012 hay un descenso en el ingreso de informes a la base de datos con una tendencia al aumento en este último año.

RESULTADOS DE LOS INFORMES CITOLÓGICOS REALIZADOS DURANTE EL AÑO 2018

Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino

Fecha: 04/12/19 Hora: 13:30:33 Página: 1

Resultado de Citología según Edad

Toma de Muestra: 01/01/2018 - 31/12/2018

Laboratorio de Citologia: Todos Departamento de UTM: Todos

Rango Edades	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total Patológico	Total
0-4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
5-9	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
10 - 14	1	29	0	1	0	3	0	0	0	0	0	4	34
15 - 19	95	2297	1	190	3	230	8	0	0	0	0	432	2824
20 - 24	435	9918	8	746	49	711	64	1	٥	0	3	1582	11935
25 - 29	354	8028	9	608	43	471	68	0	0	0	1	1200	9582
30 - 34	270	7124	14	516	47	345	68	6	0	0	2	998	8392
35 - 39	278	6900	17	516	39	277	76	2	0	2	1	930	8108
40 - 44	311	7023	27	520	52	263	50	7	0	0	1	920	8254
45 - 49	287	6224	30	463	51	162	31	3	2	0	3	745	7256
50 - 54	213	5209	24	274	43	71	20	4	1	3	0	440	5862
55 - 59	179	4520	10	193	25	56	18	3	0	0	4	309	5008
60 - 64	93	3118	9	102	19	23	17	1	0	0	1	172	3383
65 - 69	55	1559	4	40	9.	14	2	1	0	1	0	71	1685
70 - 74	10	452	1	8	5	1	4	1	0	0	0	20	482
75 - 79	7	148	0	7	2	2	1	0	0	1	0	13	168
80 - 84	1	31	0	3	1	0	0	0	0	0	0	4	36
85 y más	0	13	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	14
Sin edad	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total por Edades	2589	62597	154	4188	388	2629	427	29	3	7	16	7841	73027

Significado de códigos de tabla anterior: 0: Insatisfactorio, 1: Negativo, 2:ACG, 3:ASC-US, 4:ASC-H, 5:L-SIL, 6:H-SIL, 7:Carcinoma, 8:AIS, 9:Adenocarcinoma, 10:Otro

Cobertura de Papanicolaou por Departamento Período analizado 01/11/2016 al 31/10/2019

Forma de cálculo: Mujeres con un informe de PAP ingresado a la base de datos en los últimos tres años. Se excluyeron repeticiones.

Se relacionó con la información del censo de población del año 2011.

	Mujeres de 21 a 69*	Mujeres tamizadas sub sector PUBLICO	Mujeres tamizadas sub sector PRIVADO	TOTAL Tamizadas PUBLICO + PRIVADO	Porcentaje	Mujeres de 30 a 64*	Mujeres tamizadas sub sector PUBLICO	Mujeres tamizadas sub sector PRIVADO	TOTAL Tamizadas PUBLICO + PRIVADO	Porcentaje
ARTIGAS	20792	3180	4051	7231	34,78%	15115	2198	3265	5463	36,14%
CANELONES	156489	26122	43097	69219	44,23%	113344	17957	32996	50953	44,95%
CERRO LARGO	24707	5524	7490	13014	52,67%	18233	3670	5824	9494	52,07%
COLONIA	36271	7327	17776	25103	69,21%	26457	5024	13601	18625	70,40%
DURAZNO	15999	2683	5727	8410	52,57%	11614	1780	4274	6054	52,13%
FLORES	7175	2269	2618	4887	68,11%	5319	1555	2040	3595	67,59%
FLORIDA	19232	3752	6449	10201	53,04%	14077	2546	5112	7658	54,40%
LAVALLEJA	17125	3518	6272	9790	57,17%	12609	2434	4883	7317	58,03%
MALDONADO	49576	9310	17870	27180	54,82%	35877	6454	13927	20381	56,81%
MONTEVIDEO	425188	50567	234661	285228	67,08%	297592	34641	174117	208758	70,15%
PAYSANDU	31953	6230	27	6257	19,58%	22790	4270	19	4289	18,82%
RIO NEGRO	15050	4557	2813	7370	48,97%	10918	3239	2265	5504	50,41%
RIVERA	29748	5022	3699	8721	29,32%	21625	3583	2905	6488	30,00%
ROCHA	20068	1477	3870	5347	26,64%	14804	1050	2965	4015	27,12%
SALTO	35239	7158	10856	18014	51,12%	24734	4569	8350	12919	52,23%
SAN JOSE	31394	6128	12939	19067	60,73%	22713	4177	9715	13892	61,16%
SORIANO	23361	5746	9483	15229	65,19%	16978	3778	7328	11106	65,41%
TACUAREMBO	25955	7487	5254	12741	49,09%	19141	5029	4282	9311	48,64%
TREINTA Y TRI	14083	72	2707	2779	19,73%	10285	58	2168	2226	21,64%
TOTAL	999405	158129	397659	555788	55,61%	714225	108012	300036	408048	57,13%
* Informació	n del censo de	2011 : http://	/www.ine.gub.	uy/web/guest	 /censos-2011					

COBERTURA DE PAPANICOLAOU POR PRESTADOR INTEGRAL DE SALUD

Forma de cálculo: Por lo menos un PAP ingresado a la base de datos de la CHLCC por usuaria en el período 01/11/2016 al 31/10/2019. Se excluyeron las repeticiones. Se relacionó con la cantidad de usuarias informada para cada prestador según rango etáreo por parte del MSP.

Para el prestador Seguro Americano no se realiza el cálculo porque registra ingresos de PAP pertenecientes a otros prestadores del interior del país, no identificados.

Para el prestador Hospital Policial no se realiza el cálculo porque se desconoce su población de usuarios.

PRIVADO INTERIOR				
AMECOM		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	14175	9832	69,36%
	45 a 64	10204	6800	66,64%
	65 a 74	3710	748	20,16%
	75 y más	3555	59	1,66%
	Total	31.644	17439	55,11%
AMEDRIN	Edades	Afiliadas 06/2019	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44	1505	810	53,82%
	45 a 64	1013	415	40,97%
	65 a 74	456	48	10,53%
	75 y más	387	11	2,84%
	Total	3.361	1284	38,20%
AMSJ		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	8163	6931	84,91%
	45 a 64	5401	3739	69,23%
	65 a 74	2337	555	23,75%
	75 y más	2491	56	2,25%
	Total	18.392	11281	61,34%
04444504				
CAAMEPA	l	Afiliadas	Con PAP <	24
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	5587	4204	75,25%
	45 a 64	4282	2669	62,33%
	65 a 74	1676	451	26,91%
	75 y más	1813	7405	4,47%
CAMCEL	Total	13.358	7405	55,43%
0/ IIVIOLL	Edades	Afiliadas 06/2019	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44	6769	4728	69,85%
	45 a 64	4534	2522	55,62%
	65 a 74	1801	352	19,54%
	75 y más	1687	40	2,37%
	Total	14.791	7642	51,67%

CAMDEL		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	4518	3360	74,37%
	45 a 64	3680	2370	64,40%
	65 a 74	1529	262	17,14%
	75 y más	1803	41	2,27%
	Total	11.530	6033	52,32%
CAMEC		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	7655	6084	79,48%
	45 a 64	5324	3686	69,23%
	65 a 74	2212	627	28,35%
	75 y más	2539	96	3,78%
	Total	17.730	10493	59,18%
CAMEDUR		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	5226	3641	69,67%
	45 a 64	3588	1913	53,32%
	65 a 74	1375	241	17,53%
	75 y más	1510	38	2,52%
	Total	11.699	5833	49,86%
CAMOC		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	3206	2668	83,22%
	45 a 64	2390	1729	72,34%
	65 a 74	929	184	19,81%
	75 y más	1202	31	2,58%
	Total	7.727	4612	59,69%
CAMS		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	6827	5872	86,01%
	45 a 64	4573	3277	71,66%
	65 a 74	2048	445	21,73%
	75 y más	2006	40	1,99%
	Total	15.454	9634	62,34%

CAMY		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	1182	804	68,02%
	45 a 64	803	428	53,30%
	65 a 74	288	34	11,81%
	75 y más	229	8	3,49%
	Total	2.502	1274	50,92%
CASMER		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	5965	328	5,50%
	45 a 64	3936	79	2,01%
	65 a 74	1433	1	0,07%
	75 y más	1722	3	0,17%
	Total	13.056	411	3,15%
COMECA		Afiliadas	Con PAP <	%
	Edades	06/2019	a 3 años	
	20 a 44	8234	7098	86,20%
	45 a 64	6056	4268	70,48%
	65 a 74	2472	679	27,47%
	75 y más	2562	77	3,01%
	Total	19.324	12122	62,73%
COMEF		Afiliadas	Con PAP <	%
	Edades	06/2019	a 3 años	
	20 a 44	4631	3581	77,33%
	45 a 64	3578	2402	67,13%
	65 a 74	1358	319	23,49%
	75 y más	1591	54	3,39%
	Total	11.158	6356	56,96%
COMEFLO		Afiliadas	Con PAP <	%
	Edades	06/2019	a 3 años	
	20 a 44	1958	1505	76,86%
	45 a 64	1602	953	59,49%
	65 a 74	598	177	29,60%
	75 y más	650	48	7,38%
	Total	4.808	2683	55,80%

COMEPA		Afiliadas	Con PAP <	%
	Edades	06/2019	a 3 años	
	20 a 44	10279	0	
	45 a 64	7199	0	
	65 a 74	2936	0	
	75 y más	3063	0	
	Total	23.477	0	
COMERI	Edades	Afiliadas 06/2019	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44	3924	2393	60,98%
	45 a 64	2655	1288	48,51%
	65 a 74	868	137	15,78%
	75 y más	877	17	1,94%
	Total	8.324	3835	46,07%
COMERO		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	6593	2471	37,48%
	45 a 64	4737	1264	26,68%
	65 a 74	2208	168	7,61%
	75 y más	2467	31	1,26%
	Total	16.005	3934	24,58%
COMETT		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	398	47	11,81%
	45 a 64	243	32	13,17%
	65 a 74	68	2	2,94%
	75 y más	77	0	0,00%
CONTA	Total	786	81	10,31%
COMTA		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	5123	2977	58,11%
	45 a 64	4259	2034	47,76%
	65 a 74	1759	343	19,50%
	75 y más	1760	57	3,24%
	Total	12.901	5411	41,94%

CRAME		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	8306	249	3,00%
	45 a 64	4977	116	2,33%
	65 a 74	1467	8	0,55%
	75 y más	1338	3	0,22%
	Total	16.088	376	2,34%
CRAMI		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	5482	3970	72,42%
	45 a 64	4048	2370	58,55%
	65 a 74	1797	407	22,65%
	75 y más	2248	56	2,49%
	Total	13.575	6803	50,11%
GREMEDA		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	3632	2004	55,18%
	45 a 64	3135	1435	45,77%
	65 a 74	1146	160	13,96%
	75 y más	1055	32	3,03%
	Total	8.968	3631	40,49%
IAC		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	2718	1667	61,33%
	45 a 64	2103	1032	49,07%
	65 a 74	1065	201	18,87%
	75 y más	1132	29	2,56%
01400	Total	7.018	2929	41,74%
SMQS	Edades	Afiliadas	Con PAP <	0/
	20 a 44	06/2019 10355	a 3 años 6508	% 62,85%
	45 a 64	7404	4006	54,11%
	65 a 74	3020	565	18,71%
	75 y más	2970	77	
				2,59%
	Total	23.749	11156	46,97%

PRIVADO MVD				
CASA DE GALICIA		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	5558	3827	68,86%
	45 a 64	6233	3359	53,89%
	65 a 74	3114	435	13,97%
	75 y más	5506	73	1,33%
	Total	20.411	7694	37,70%
CASMU		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	29000	18607	64,16%
	45 a 64	26253	13074	49,80%
	65 a 74	12790	2748	21,49%
	75 y más	18639	675	3,62%
	Total	86.682	35104	40,50%
CIRCULO CATOLICO		Afiliadas	Con PAP <	
CATOLICO	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	16712	4364	26,11%
	45 a 64	10310	2124	20,60%
	65 a 74	4073	208	5,11%
	75 y más	5052	15	0,30%
	Total	36.147	6711	18,57%
000514				
COSEM	Edades	Afiliadas 06/2019	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44	22397	18521	82,69%
	45 a 64	13114	8653	65,98%
	65 a 74	3216	914	28,42%
	75 y más	1413	60	4,25%
	Total	40.140	28148	70,12%
CUDAM		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	9114	4947	54,28%
	45 a 64	4301	2179	50,66%
	65 a 74	1088	176	16,18%
	75 y más	1159	21	1,81%
	Total	15.662	7323	46,76%

ESPAÑOLA		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	26716	22663	84,83%
	45 a 64	27256	17378	63,76%
	65 a 74	12504	2862	22,89%
	75 y más	18617	493	2,65%
	Total	85.093	43396	51,00%
EVANGELICO	Edades	Afiliadas 06/2019	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44	11379	7604	66,82%
	45 a 64	7724	4109	53,20%
	65 a 74	3286	712	21,67%
	75 y más	3714	141	3,80%
	Total	26.103	12566	48,14%
GREMCA	Edades	Afiliadas 06/2019	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44	5935	170	2,86%
	45 a 64	4543	95	2,09%
	65 a 74	1509	9	0,60%
	75 y más	1301	1	0,08%
	Total	13.288	275	2,07%
MUCAM	Edades	Afiliadas 06/2019	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44	67363	41472	61,56%
	45 a 64	35329	19370	54,83%
	65 a 74	9965	1876	18,83%
	75 y más	8925	273	3,06%
	Total	121.582	62991	51,81%
SMI		Afiliadas	Con PAP <	
	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	24013	18472	76,92%
	45 a 64	16768	10683	63,71%
	65 a 74	6475	2421	37,39%
	75 y más	6169	192	3,11%
	Total	53.425	31768	59,46%

UNIVERSAL	Edades	Afiliadas 06/2019	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44	12360	201	1,63%
	45 a 64	7408	78	1,05%
	65 a 74	1850	10	0,54%
	75 y más	1686	0	0,00%
	Total	23.304	289	1,24%

SEGUROS INTEGRALES				
BLUE CROSS &		Afiliadas	Con PAP <	
BLUE SHIELD	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	3963	6	0,15%
	45 a 64	1650	2	0,12%
	65 a 74	186	0	0,00%
	75 y más	71	0	0,00%
	Total	5.870	8	0,14%
COPHAMI	Edades	Afiliadas 06/2019	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44	226	67	29,65%
	45 a 64	142	33	23,24%
	65 a 74	65	4	6,15%
	75 y más	71	2	2,82%
	Total	504	106	21,03%
HOSPITAL		Afiliadas	Con PAP <	
BRITANICO	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	6479	6033	93,12%
	45 a 64	3688	3157	85,60%
	65 a 74	1152	634	55,03%
	75 y más	533	97	18,20%
	Total	11.852	9921	83,71%
MEDICINA PERSONALIZADA	Edades	Afiliadas 06/2019	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44	5040	4968	98,57%
	45 a 64	3830	3226	84,23%
	65 a 74	940	450	47,87%
	75 y más	503	81	16,10%
	Total	10.313	8725	84,60%
SEGURO		Afiliadas	Con PAP <	
AMERICANO	Edades	06/2019	a 3 años	%
	20 a 44	2047	2708	
	45 a 64	1764	1214	
	65 a 74	645	248	
l	75	F24	42	
	75 y más	524	43	

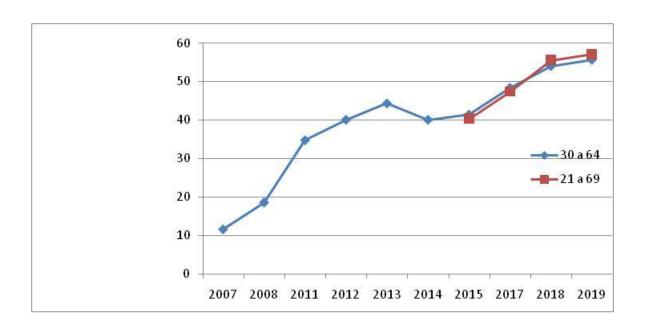
SUMMUM	Edades	Afiliadas 06/2019	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44	3.528	1	0,03%
	45 a 64	1.878	1	0,05%
	65 a 74	355	0	0,00%
	75 y más	315	0	0,00%
	Total	6.076	2	0,03%

PRESTADORES PUBLICOS				
ASSE	Edades	Afiliadas 06/2019	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44	255198	99333	38,92%
	45 a 64	151292	47175	31,18%
	65 a 74	56261	5534	9,84%
	75 y más	55281	560	1,01%
	Total	518032	152602	29,46%
SANIDAD POLICIAL	Edades	Afiliadas 03/2018	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44		3809	
	45 a 64		2554	
	65 a 74		401	
	75 y más		33	
	Total		6797	
SSFFAA	Edades	Afiliadas 03/2018	Con PAP < a 3 años	%
	20 a 44			
	45 a 64			
	65 a 74			
	75 y más			
	Total			

Evolución de los ingresos de informes de Papanicolaou totales (público y privado) a la base de datos del PPCCU.

Forma de cálculo: Se toman las usuarias con por lo menos 1 informe de PAP ingresado en los últimos 3 años. Se excluyen las repeticiones.

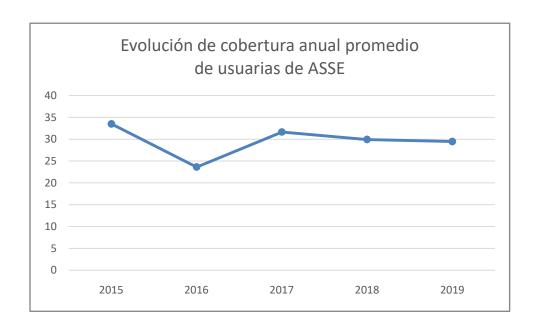
	30 - 64	21 - 69
	años	años
	%	%
2007	11,5	
2008	18,5	
2011	34,67	
2012	40	
2013	44,24	
2014	40	
2015	41,32	40,3
2017	48,31	47,32
2018	53,98	55,57
2019	55,61	57,13



Evolución porcentual de la cobertura de PAP de la población usuaria promedio de ASSE

El cálculo del porcentaje se realizó considerando las usuarias con por lo menos 1 informe de PAP ingresado a la base de datos en los últimos 3 años. Se excluyeron los repetidos.

	Porcentaje de cobertura de población usuaria de ASSE
2015	33.51
2016	23.61
2017	31.65
2018	29.93
2019	29.46



Seguimiento de las usuarias de ASSE 1/07/2018 - 30/06/2019

Las etapas posteriores al tamizaje son criticas para la prevención de cáncer de cuello uterino; en este sentido, y de acuerdo a la literatura existente sobre Programas de Prevención de Cáncer de Cuello de Útero, a nivel de América del Sur, la falta de seguimiento y tratamiento es uno de los principales problemas que afecta a los países en su intento de reducir la mortalidad por este cáncer¹. Numerosos autores consideran que lograr el seguimiento para el diagnostico y el tratamiento tiene más impacto en la mortalidad que la alta cobertura de tamizaje.

Durante el año 2019 se continúo realizando el seguimiento de todas las mujeres, usuarias de ASSE de todo el país, que presentaron en el resultado de su Papanicolaou (PAP) anomalías. Este seguimiento se realizó, en una primera etapa, a través de la verificación de la realización de la colposcopia indicada, posteriormente verificando el resultado del procedimiento realizado (biopsia y/o LEC) y por último, de acuerdo a la confirmación diagnostica, el tratamiento seguido.

En el periodo comprendido entre el 1° de julio de 2018 y el 30 de junio de 2019, ingresaron a la base de datos de la CHLCC 74628 colpocitologias oncológicas considerándose a los efectos del seguimiento, los Papanicolaou informados como ASC- H (Células escamosas atípicas), H-SIL (Lesión intraepitelial escamosa de alto grado) y Carcinoma de Células Escamosas, seleccionándose dichos diagnósticos por ser lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino.

El seguimiento se efectuó sobre 875 mujeres con probable patología informada por citología, constituyendo el 1.17% del total de los ingresados.

Número de mujeres según grado de patología

Grado de Patología	N° de mujeres
Carcinoma de células escamosas	24
H-SIL	470
ASC-H	381
Total	875

Los informados como ASC –H son el 43.54% del total, el cual presenta mayor porcentaje en el rango de las mayores de 50 años tal como se puede ver en el siguiente cuadro.

¹ Larrosa D., Rodríguez G., Alonso R. (2017). Seguimiento de usuarias de ASSE con resultado de PAP patológico. *Revista de Oncología Médica, Volumen 9. 2.*, Pág. 18-21.

Distribución etaria de mujeres con PAP informado ASC-H

Rango etario	N° Mujeres	% del Total
< 30 años	94	24.67
30 a 39 años	85	22.30
40 a 49 años	94	24.67
≥ 50 años	108	28.34

Los informados como H-SIL son el 53.71% del total, el cual presenta mayor porcentaje en el rango de las menores a 30 años tal como se puede ver en el siguiente cuadro:

Distribución etaria de mujeres con PAP informado H-SIL

Rango etario	N° Mujeres	% del Total
< 30 años	152	32.34
30 a 39 años	150	31.91
40 a 49 años	100	21.27
≥ 50 años	68	14.46
≥ 50 años	68	14.46

Por último, los informados como Carcinomas de Células Escamosas son el 2.74% del total, el cual presenta mayor porcentaje en el rango de las mayores a 50 años tal como se puede ver en el siguiente cuadro:

Distribución etaria de mujeres con PAP informado Carcinoma de Células Escamosas

Rango etario	N° Mujeres	% del Total
< 30 años	0	0
30 a 39 años	6	25
40 a 49 años	7	29.16
≥ 50 años	11	45.83

Del total de mujeres sobre las que se efectuó el seguimiento, se estableció contacto con 605 mujeres que representan 69.14% del total.

Sobre el porcentaje restante, se realizaron al menos tres contactos telefónicos en los que no se pudo establecer comunicación para determinar a la mujer como no ubicable. Dichos contactos no se lograron establecer por registro defectuoso de los números telefónicos, no corresponder el número con el titular del servicio, por estar inhabilitados para recibir llamadas o simplemente por no contestar.

De las mujeres con las que se estableció contacto, en el siguiente cuadro se desglosa la situación de cada una. Se determino que la mujer estaba realizándose controles periódicos cuando expresaba que habiendo retirado los resultados de Papanicolaou y realizado la colposcopia el/la ginecólogo/a había determinado que debía realizarse controles en un periodo determinado de tiempo.

Número de mujeres según situación respecto al seguimiento

	N° Mujeres	% del Total
Intervención y/o tratamiento	140	16
Controles periódicos	297	33.94
Aun no retiro resultados de sus estudios	42	4.8
Espera fecha para realizarse estudio y/o intervención o resultados de los mismos	106	12.11
Mutualista u otras razones	20	2.28
No ubicable o abandono	270	30.85

En lo que respecta a las colposcopias realizadas luego de la realización del Papanicolau, en el siguiente cuadro se puede observar que el 84.79% de las mujeres ubicables en seguimiento se ha realizado dicho estudio y que 87.9% del total de colposcopias se ha realizado una biopsia. Las mujeres no ubicables son con las que no se ha podido establecer contacto telefónico o no se ha accedido a la información sobre la realización del estudio a través del Sistema de Información del Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino.

Número de mujeres ubicables con colposcopias realizadas

	N° de Mujeres	% del Total de mujeres ubicables
Colposcopias realizadas	513	84.79
En espera de fecha para realizar estudio	28	4.62

Durante los meses de Julio, Agosto y Setiembre de 2019 se comenzó a realizar un intento de medir el impacto del seguimiento en las mujeres contactadas. Para ello se volvió a llamar a todas las mujeres que en el primer llamado realizado aun no habían ido a retirar su resultado de Papanicolaou o no se habían realizado los estudios indicados por el médico tratante.

De las 40 mujeres que se volvió a contactar en esta segunda instancia, podemos determinar que el 87.5% de las mismas retiro los resultados y se realizo los estudios pertinentes.

Si bien estos datos son preliminares, podemos observar a priori la eficacia del seguimiento realizado en las mujeres contactadas.

Se proyecta para el año siguiente establecer plazos para poder medir dicho impacto en el total de las mujeres contactadas.

Informe sobre cantidad de test de PAP patológicos totales y por categoría en relación a totales, negativos e insatisfactorios.

Valor base de los resultados patológicos de PAP (Papanicolaou) de usuarias de ASSE , de los ultimos 10 años(2009 2018) , en los informes ingresados a la base de datos del SIPCCU

INTRODUCCION

Dentro de los cometidos y atribuciones de la CHLCC (Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer) se establece el promover, coordinar y desarrollar planes y programas concernientes a la prevención, diagnóstico precoz, tratamiento y rehabilitación de las personas afectadas por cáncer.

La CHLCC en cumplimiento de sus cometidos ha implementado el PPCCU (Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino "Dr. Enrique Pouey"), que tiene por finalidad descender las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, utilizando como test de tamizaje el test de Papanicolaou (o citología cérvico vaginal). En este sentido busca asegurar a las mujeres del Uruguay que los procedimientos utilizados sean los adecuados y de calidad controlada para el logro de los objetivos propuestos. En busca de esa calidad controlada, se fueron dando múltiples pasos:

- 2005: se contó con una asesoría por parte de la UICC.
- 2007: se implementó el SIPCCU (Sistema de información del PPCCU), que permite el registro estandarizado de los datos, en sustitución del sistema en funcionamiento hasta ese momento, convirtiéndolo en parte integrante del proceso de diagnóstico y entrega del resultado a la mujer, a diferencia de años anteriores donde el ingreso era retrospectivo. El sistema actualmente incluye todos los laboratorios públicos de ASSE.
- 2007-2009: se realizaron cursos de formación de citotécnicos para fortalecer los recursos humanos de los laboratorios de citología
- 2011-2012: se trabajó con todos los actores en la confección de un *Manual de procedimientos de los laboratorios de citología ginecológica*, publicado en Diciembre de 2012. CHLCC-PPCCU. En el cual se describe la metodología a seguir, así como las pautas de control de calidad interno de los laboratorios entre otros.
- 2014: comenzó a funcionar el Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) que realiza ensayos de comparación interlaboratorio, lo cual llevó a que la CHLCC-PPCCU fuera acreditado por el OUA (Organismo Uruguayo de Acreditación) como proveedor de ensayos de aptitud para los laboratorios que realizan la lectura de la citología ginecológica cérvico vaginal (Papanicolaou), siendo este servicio gratuito para los laboratorios públicos participantes. La acreditación tomo como Norma de referencia UNIT-ISO/IEC 17043:2010 [1] " Evaluación de la conformidad Requisitos generales para los ensayos de aptitud"

- 2014 a 2019 inclusive, se realizan 6 rondas, una por año, de ensayos interlaboratorio del PEEC.
- 2015: Se obtiene 1er certificado de acreditación del PEEC por el OUA, el 12/06/15. Ciclo de acreditación del 12-06-15 al 12-06-19. Realizándose auditorías anuales de mantenimiento en 2016, 2017 y 2018.
- 2019: Se obtiene el certificado de re-acreditación del PEEC por el OUA, el 12-06-19. Siendo el ciclo actual de acreditación del :12/06/2019 al 12/06/2023, alcance en www.organismodeacreditacion.org

En este contexto y luego de más de 10 años de datos almacenados en el SIPCCU, donde se cuenta con un número elevado de registros, se consideró importante plantear la meta actual como forma de sistematizar la información recogida por el SIPCCU referente a los estudios patológicos emitidos por los laboratorios de citología en los últimos 10 años.

Los resultados obtenidos podrían servir como marco de referencia para monitoreo de los mismos, orientar nuevas acciones y detección de oportunidades de mejora.

METODOLOGIA

Periodo analizado

Se analizaron 711647 estudios de citología cérvicovaginal en el periodo 1-1-2009 al 31-12-2018.

Para la obtención del valor base se consideran los resultados obtenidos de los informes del sistema SIPCCU según períodos de dos años (2009-2010,2011-2012,2013-2014,2015-2016,2017-2018).

Consideramos como valores base los resultados promedio obtenidos para todo el periodo 2009 2018 y el rango de dispersión alcanzada en este periodo a partir de los valores máximos y mínimos de los bienios analizados.

Características del test

La metodología de análisis de los estudios se realiza según las pautas del Manual de procedimiento de los laboratorios de citología cérvicovaginal de tipo convencional². [2]

Los informes de resultados de los laboratorios integrantes del PPCCU se reportan de acuerdo a la Terminología del Sistema Bethesda [3] que permite estandarizar los reportes y compararlos con los de otros países.

² Se llama así para diferenciarla de la metodología de citología en base líquida (LBC) la cual que no se utiliza en el programa PPCCU de Uruguay.

En forma esquemática las categorías serían los siguientes:

Calidad de la muestra:

- Satisfactorio para evaluación
- Insatisfactorio para evaluación: Test sin resultado por muestra inadecuada³

Categorízación general:

- Negativo: Negativo para lesión intraepitelial⁴
- Positivo o Patológico: Aquellos que tienen anomalía de las células epiteliales que se subdividen en ASCUS, ASC-H, ACG, LSIL, HSIL, AIS, Carcinoma, Adenocarcinoma.

Resultados reportados en los patológicos:

- ASCUS: Células escamosas atípicas de significado indeterminado
- ASC-H: Células escamosas atípicas no se puede descartar H-SIL (ASC-H)
- LSIL: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL) (comprendiendo: HPV /displasia leve/CIN 1)
- HSIL: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL) (comprendiendo displasia moderada, severa, CIN 2 CIN 3/CIS)
- Carcinoma: Carcinoma de células escamosas o indiferenciado
- ACG: Células glandulares atípicas
- AIS: Adenocarcinoma endocervical in situ
- Adenocarcinoma: Carcinoma de tipo glandular (endocervical/endometrial/extrauterino/NOS)

Análisis estadístico

³ por ejemplo por estar cubierto en más del 75% por inflamación, hemorragia, tener mala preservación celular o escasa celularidad epitelial.

⁴ sin evidencia morfológica al microscopio de anomalías de las células epiteliales

Se describe la distribución de los resultados negativos, insatisfactorios y patológicos (global y por categoría

diagnóstica) sobre el total de citologías en bienio.

Se obtuvieron valores promedio para el periodo 2009-2018 para las proporciones de las categorías diagnósticas y se

identificaron los valores máximos y mínimos obtenidos durante en los bienios considerados.

Se calcularon los porcentajes de Insatisfactorios, Negativos y Patológicos sobre el total de estudios realizados y los

porcentajes de cada categoría diagnóstica de los casos patológicos, tomándose como posibles indicadores.

Se calcularon también algunos indicadores propuestos en el "Manual de gestión de calidad para laboratorios de

citopatología INCA, Brasil, 2016" [4] para poder compararlos con los resultados obtenidos:

Indicadores calculados:

Indice de positividad= Proporción de resultados positivos (patológicos) respecto al total de los test satisfactorios,

expresada como porcentaje.

La razón ASC/SIL: cantidad de test ASCUS + ASCH

cantidad de test LSIL+HSIL

Porcentaje de test compatibles con HSIL: ca

cantidad de test HSIL x100

total de test satisfactorios

30

ANALISIS de RESULTADOS

El registro de los datos en el SIPCCU posibilita evaluar los diferentes indicadores y detectar oportunidades de

mejora. Este análisis estadístico puede tomarse como parte del monitoreo interno de la calidad de los laboratorios,

junto a otras metodologías.

Insatisfactorios: El valor para todo el periodo de 3.6% (variando entre 3.3 y 3.9) [tabla 4]

De acuerdo a la bibliografía este valor puede variar de 0 a 5 [6]. El manual usado por el Ministerio de Salud de Brasil

[4], recomienda que no sea superior a 5% y que se especifiquen las causas de muestras insatisfactorias, para orientar

acciones correctivas para la mejora de este aspecto.

Los valores obtenidos no superaron 4% en todo el periodo, encontrándose por lo tanto dentro del rango aceptado,

aunque lo ideal sería tender al menor porcentaje posible, como los logrados por el Nacional Health Service (NHS) del

Reino Unido (UK) de 2.5% [7] (Tabla 1). El 3.6% detectado es relativamente bueno ya que se logra utilizando citología

convencional a diferencia de otros países, como UK, donde se usa LBC. Debe tenerse en cuenta además que cuando

se prioriza, como en Uruguay, "el captar" y no perder a la paciente para aumentar la cobertura, puede dar lugar a un

aumento de insatisfactorios mas allá de lo deseado.

Indice de positividad: El valor para todo el periodo de 8.9 (mínimo de 7.4 y máximo de 10.9)[Tabla 5]

Este indicador propuesto en el manual del Ministerio de Salud de Brasil [4] evalúa el porcentaje de estudios positivos

(patológicos), considerando el total de estudios satisfactorios (sin incluir los insatisfactorios). Cuanto menor es el

porcentaje de reportes insatisfactorios más similar es este indicador con el porcentaje de patológicos respecto al

total de citologías.

Los valores encontrados se encuentran dentro del rango aceptado, ya que en el manual usado por el Ministerio de

Salud de Brasil [4]plantean como referencia aceptable entre 3 y 10%, pudiendo ser mayor a 10% cuando incluye

población de alto riesgo o referida desde servicios de patología cervical (como puede ser el caso en algunos de los

laboratorios estudiados). [Tabla 2]

31

Porcentaje de ASCUS: El valor encontrado es de 4.2 (mínimo 2.7 y máximo 5.8)[Tabla 4]

Estos valores detectados se encuentran dentro de valores aceptados, alrededor del 5% [5] para poblaciones de bajo riesgo, pudiendo ser mayor para poblaciones de alto riesgo [6].

Cabe destacar que dentro de los estudios positivos, el porcentaje de mayor incidencia y variabilidad dentro de ellos es el ASCUS, la anomalía más frecuentemente detectada (Tabla 1). Esta última se trata de una categoría de sospecha de lesión escamosa de bajo grado (LSIL), de incertidumbre diagnóstica, la cual muchas veces se vincula con problemas de desecación celular y procesos inflamatorios e infecciosos que plantean diagnósticos diferenciales, o vinculados a la calidad de la muestra y/o a la experiencia del citólogo. Por todo ello, el ASCUS es usado como una herramienta de comparación intra e interlaboratorio con propósitos de control de calidad [5].

Razón ASC/SIL: El valor de la media encontrado es de 1.41 (mínimo 1.05 y máximo 1.67)[Tabla 5]

Este valor se encuentra dentro de los valores aceptados. En la bibliografía consultada [5-6] la recomendación es mantener esta razón menor de 2:1 o 3:1 (o sea que el ASC no exceda 2 o 3 veces el SIL). En el estudio realizado en el INCA de Brasil (8) la razón ASC/SIL de 1.4 con una variabilidad entre 1.1 y 1.9, igual a nuestro Programa y con una variabilidad similar.

El ASC (que incluye el ASCUS y el ASC H) es dependiente de la población referida al laboratorio y aumenta cuando se refiere una mayor población de alto riesgo. La razón ASC/SIL como medida de control de calidad es menos dependiente de la población referida al laboratorio ya que ambos (ASC y SIL) aumentarían en poblaciones de alto riesgo de lesiones precursoras y cáncer de cervix.

<u>Porcentaje de test compatibles con HSIL</u>: El valor encontrado es de 0.71 (mínimo 0.61 y maximo 0.79)[Tabla 5]. Este valor es levemente mayor que el encontrado en el estudio del INCA Brasil (0.6, rango 0.4 a 0.8)[8]. Esto mostraría una leve mayor detección, de lesiones precursoras de alto grado en nuestro Programa, lo cual sería favorable en relación a la función del tamizaje por test de PAP en Uruguay en relación al estudio realizado en Brasil.

Dicho valor en el Reino Unido es de 1.1 para 2011-2012, con una cobertura del 78.6% [7]. Por lo tanto el valor encontrado en nuestro estudio estaría en valores aceptables, aunque admitiría posibilidad de mejorar el mismo, por ejemplo aumentando la cobertura del Programa.

Evolución de resultados específicos por bienio [Fig 1]: Se aprecia incremento en los patológicos (6 a 10%), principalmente a partir del incremento de los ASCUS y de los LSIL. También se aprecia un periodo de disminución de

los insatisfactorios (de 2011-2012 a 2015-2016), pero de menor magnitud que el aumento de los patológicos, por lo que dicho aumento no puede atribuirse solo a la disminución en los insatisfactorios, sino a una mayor detección. La mayor detección de ASCUS y LSIL no se acompaña de un aumento de reporte de lesiones de alto grado (HSIL, Carcinoma), lo cual podría deberse a que la población estudiada estaría más "chequeada" y controlada (dado que el conjunto del registro incluye todos los estudios de la misma paciente), detectándose en esa población más lesiones de bajo grado y se estarían captando menos pacientes nuevas con lesiones de alto grado, esto podría mejorarse por ejemplo, aumentando la cobertura de la población estudiada.

RESUMEN

En suma los laboratorios del Programa PPCCU, mediante el Test Pap, han logrado reportar y registrar en 10 años y en un total de 711647 estudios, los siguientes resultados del tamizaje:

Resultados de mayor entidad informados:

- > 346 Carcinomas
- > 73 Adenocarcinomas + 31 Adenocarcinomas in situ (total 104 casos)
- ➤ 4806 Lesiones de alto grado (HSIL) + 4272sospecha de lesiones de alto grado (ASC H) (total 9078 casos)

Resultados de menor entidad informados:

- > 19643 Lesiones de bajo grado (LSIL) + 30114 sospecha de lesiones de bajo grado (ASC US) (total 49757 casos)
- 2110 sospecha de lesiones glandulares (ACG)

Además los indicadores calculados se encontraron dentro de los parámetros aceptables.

BIBLIOGRAFIA

- 1.UNIT-ISO/IEC. (2010). 17043:2010) "Evaluación de la conformidad Requisitos generales para los ensayos de aptitud".
- 2. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC) Programa de prevención del Cáncer de cuello uterino "Dr. Enrique Pouey" (PPCCU). (2012). *Manual de procedimientos de los laboratorios de citología ginecológica*. Montevideo-Uruguay.
- 3. Nayar R, W. D. (2015). The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. New York: Springer International.
- 4. Ministério da Saúde. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alentar Gomes da Silva. Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. (2016). *Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia*. Rio de Janeiro.
- 5. Renshaw AA. Deschenes M, A. M. (2009). 5. RensASC/SIL ratio for cytotechnologists. A surrogate marker of screening sensitivity. *Am J Clin Pathol*, *131*, 776-781.
- 6. Marluce Bibbo, D. C. (2008). Comprehensive Cytopathology. Philadelphia: Saunders- Elsevier
- 7. NHS Cancer Screening Programmes. (2012). NHS Cervical Screening Programme. Statistical Bulletin (England 2011-12). [Internet]. Available at:http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/statistics.html.
- 8. Araujo ML, S. D. (2015). Quality in cytopathology: an análisis of the internal quality monitoring indicators of the Instituto Nacional de Cancer. *J. Bras Patol Med Lab. V 51, n2*, 102-107.

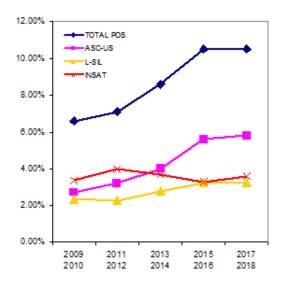


Fig 1. Evolución de resultados específicos por bienio.

1

Tabla 1- Número de citologías global y por bienio según reporte de resultado.

PERIODO	INS	SATIS.	NEG	ACG	ASC-	ASC-	L-SIL	H-	CARC.	AIS	ADENOC	OTRO	Total	Total
					US	Н		SIL					Pat.	
2009 2010	4587	132206	123165	428	3635	721	3192	943	76	6	21	19	9041	136793
2011 2012	6052	147217	136326	459	4947	836	3460	1056	88	14	18	13	10891	153269
2013 2014	5512	142893	130068	421	5974	1058	4142	1127	77	4	14	8	12825	148405
2015 2016	4481	131976	117682	460	7640	825	4423	867	56	3	11	9	14294	136457
2017 2018	4870	131852	117437	342	7918	832	4426	813	49	4	9	22	14415	136722
2009 2018	25502	686145	624679	2110	30114	4272	19643	4806	346	31	73	71	61466	711647

Tabla2 Porcentual de citologías global y por bienio según reporte de resultado e indicadores

PERIODO	INS	SATIS	NEG	TOT.	ACG	ASC-	ASC-	L-SIL	H-SIL	CARC.	AIS	ADENOC.	Razón	Indice de	Porc.compatibles
						US	Н						ASC/SIL	positividad	con HSIL
				POS.											
2009 2010	3.4%	96.6%	90.0%	6.6%	0.31%	2.7%	0.53%	2.33%	0.69%	0.06%	0.0044%	0.0154%	1.05	6.8	0.71%
2011 2012	3.9%	96.1%	88.9%	7.1%	0.30%	3.2%	0.55%	2.26%	0.69%	0.06%	0.0091%	0.0117%	1.28	7.4	0.72%
2013 2014	3.7%	96.3%	87.6%	8.6%	0.28%	4.0%	0.71%	2.79%	0.76%	0.05%	0.0027%	0.0094%	1.33	8.9	0.79%
2015 2016	3.3%	96.7%	86.2%	10.5%	0.34%	5.6%	0.60%	3.24%	0.64%	0.04%	0.0022%	0.0081%	1.60	10.9	0.66%
2017 2018	3.6%	96.4%	85.9%	10.5%	0.25%	5.8%	0.61%	3.24%	0.59%	0.04%	0.0029%	0.0066%	1.67	10.9	0.61%
2009 2018	3.6%	96.4%	87.8%	8.6%	0.30%	4.2%	0.60%	2.76%	0.68%	0.05%	0.0044%	0.0103%	1.41	8.9	0.71%

^{*}SIL:HSIL+LSIL

POS: con anomalía (ASCUS+)

Tabla 3. Evolución de los positivos y distribución porcentual categorías diagnosticas en los respecto al total de positivos

PERIODO	TOTAL POS.	ACG	ASC-US	ASC-H	L-SIL	H-SIL	CARC	AIS	ADENOC	OTRO
2009 2010	6.6%	4.70%	40.91%	8.03%	35.30%	10.45%	0.91%	0.07%	0.00%	0.00%
2011 2012	7.1%	4.23%	45.07%	7.75%	31.83%	9.72%	0.85%	0.13%	0.00%	0.00%
2013 2014	8.6%	3.26%	46.51%	8.26%	32.44%	8.84%	0.58%	0.03%	0.00%	0.00%
2015 2016	10.5%	3.24%	53.33%	5.71%	30.86%	6.10%	0.38%	0.02%	0.00%	0.00%
2017 2018	10.5%	2.38%	55.24%	5.81%	30.86%	5.62%	0.38%	0.03%	0.00%	0.00%
2009 2018	8.6%	3.49%	48.84%	6.98%	32.09%	7.91%	0.58%	0.05%	0.00%	0.00%

Tabla 4 Valores base en % respecto al total de citologías

Resultado	% Todo el período	Mínimo	Máximo
Insatisfactorios	3.6	3.3	3.9
Negativos	87.8	85.9	90.0
Patológico totales	8.6	6.6	10.5
Por categoría Diagnóstica de patológicos			
ASCUS	4.2	2.7	5.8
ASC H	0.6	0.53	0.71
LSIL	2.76	2.26	3.24
HSIL	0.68	0.59	0.76
Carcinoma	0.05	0.04	0.06
ACG	0.30	0.28	0.34
AIS	0.0044	0.0022	0.0091
Adenocarcinoma	0.0103	0.0066	0.0154
ASCH+ HSIL ⁽⁺⁾ **	1.34	1.25	1.54
Patológicos sin ASCUS	4.4	3.9	4.9

^{**}ASCH+HSIL+Carcinoma+AIS+Adenocarcinoma

Tabla 5 Indicadores

	Media	Mínimo	Máximo
Índice de positividad	8.9	7.4	10.9
Razón ASC/SIL	1.41	1.05	1.67
Porcentaje de test compatibles con HSIL	0.71	0.61	0.79

PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD (PEEC) DE LOS LABORATORIOS DE CITOLOGÍA DEL PPCCU

AREA DE PREVENCIÓN DE CÁNCER DEL CUELLO UTERINO (PPCCU)

COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER

(CHLCC)

INFORME DE RESULTADOS DE LA RONDA DE ENSAYOS DE APTITUD EN LABORATORIOS QUE EFECTUAN TEST DE PAPANICOLAOU



Brandzen 1961

Piso 11 Apto.1101

Cp 11200

El Área de Prevención del cáncer de cuello uterino de la CHLCC ha sido acreditada en su competencia técnica por el Organismo Uruguayo de Acreditación (OUA) para actuar como Proveedor de Ensayo de Aptitud (PEA) por su Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) de los laboratorios de citología cérvico – vaginal (test de Papanicolaou).

REQUISITOS DE ACREDITACIÓN: UNIT-ISO/IEC 17043:2010

CICLO DE ACREDITACIÓN **12/06/2019 al 12/06/2023**



PEA NRO. 001

www.organismouruguayodeacreditación.org

FECHA: 25 Octubre 2019

ÍNDICE

- 1. Introducción Objetivos.
- 2. Metodología aplicada para la obtención de los materiales de referencia y su preparación.
- 3. Lista de laboratorios participantes.
- 4. Metodología para evaluación de los resultados.
- 5. Resultados.
- 6. Confidencialidad y Reproducción de Informe de resultados
- 7. Conclusiones

FR 10 v7		
Elaborado : Daniella Sarniguet	Revisado: Sofia Segredo	Aprobado : Guillermo Rodríguez

1. Introducción-Objetivos

El Área de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino (PPCCU) de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC) trabaja para descender las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, utilizando como test de tamizaje el estudio de Papanicolaou. En este contexto busca asegurar a las mujeres que los procedimientos utilizados sean los adecuados y de calidad controlada. Por ello, entre otras medidas, implementó un Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC) como proveedor de ensayos de aptitud para laboratorios de citología cérvicovaginal integrantes del PPCCU, así como aquellos otros que soliciten su participación. El PEEC solicitó a los laboratorios de citología desde el inicio de las inscripciones y hasta marzo 2019, el envío de láminas con muestras de citología cérvico vaginal (o test de Papanicolaou) con el objeto de que las láminas pudieran ser evaluadas y sometidas a un proceso de consenso, previo a ser consideradas como material de referencia para ejecutar la ronda 2019 de ensayos de aptitud. Cada laboratorio tenía que enviar mínimo de 3 láminas que incluyeran en lo posible las siguientes categorías diagnósticas (1 test insatisfactorio o negativo, 1 test de ASCUS, ASC H, ACG o LSIL y 1 test de categoría HSIL o mayor lesión). El procesamiento de dichas muestras es realizado en los laboratorios tomando como referencia el Manual de procedimientos de los laboratorios de citología ginecológica PPCCU-CHLCC diciembre 2012, que puede ser consultado en la pagina web de la CHLCC http://www.comisioncancer.org.uy. Se informan los test pap de acuerdo a la terminología "The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology" 2014. Se solicitó que las muestras fueran enviadas con los datos de la paciente ocultos y con un "código de origen" colocado en el laboratorio. También acompañadas de un listado de láminas, con datos clínicos y complementarios (estudios previos, colposcopia o histología) para cada estudio.

Se recibieron un total de 43 láminas de citología provenientes de 11 laboratorios. De ellas se seleccionaron 35 muestras como ítem de ensayo luego del proceso de consenso.

Durante la realización de esta ronda 2019 de ensayos ínter laboratorio, el Organismo Uruguayo de Acreditación (OUA) otorgó una nueva acreditación a la CHLCC-PPCCU, reconociendo la continuidad de su competencia técnica para actuar como Proveedor de Ensayo de Aptitud (PEA) por su Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC). Norma de referencia UNIT-ISO/IEC 17043:2010 " Evaluación de la conformidad - Requisitos generales para los ensayos de aptitud" Ciclo de acreditación:12/06/2019-12/06/2023. La acreditación inicial ya se había obtenido el 12/06/15.

2. Metodología aplicada para la obtención de los materiales de referencia y su preparación

Una vez recibidas las láminas enviadas por los laboratorios con el fin de participar en el ensayo ínter laboratorio, las mismas fueron re rotuladas con un número PEEC, que asegura su trazabilidad durante todo el proceso. Posteriormente todas las láminas recibidas fueron evaluadas por los miembros del Grupo Técnico Asesor durante el proceso de consenso. En el mismo, los evaluadores desconocían la procedencia de las láminas y su categoría diagnóstica de origen. Solo aquellas láminas que obtuvieron un 100% de acuerdo en la categoría diagnóstica entre por lo menos 3 evaluadores fueron seleccionadas como láminas de referencia para ser enviadas para el ensayo ínter laboratorio.

El Grupo Técnico Asesor para la ronda 2019 estuvo integrado por los Dres. Verónica Carbonati, Silvia García, Daniel Mazal y Yanet Méndez.

En el ámbito del PPCCU se manejaron todos los posibles conflictos de intereses entre los integrantes del PEEC, el Grupo Técnico Asesor y los laboratorios participantes, así como todos los aspectos de confidencialidad para otorgar la adecuada seguridad a los participantes de la ronda.

A cada laboratorio se le asignó un número de participación y un grupo evaluador que debió contar con el aval del laboratorio participante.

Una vez obtenidas las láminas consensuadas de referencia, cada laboratorio recibió 5 láminas para hacer el ensayo ínter laboratorio. El ensayo ser organizó en 4 etapas, de 2 o 3 laboratorios cada una, con fechas diferentes. En cada etapa los laboratorios recibían las láminas en forma simultánea y luego las devolvían a la CHLCC, desde donde se volvían a enviar para los siguientes laboratorios. En cada etapa se volvían a combinar las láminas consensuadas, procurando que tuvieran un nivel de dificultad equivalente. El envío de láminas para el ensayo ínter laboratorio comenzó en junio y terminó en agosto. Cada laboratorio tuvo 4 días hábiles para emitir el resultado.

3. Lista de laboratorios participantes

Nombre del laboratorio	Dirección	Responsable Técnico
(Orden Alfabético)		
Laboratorio Ashonplafa SP. Honduras	Barrio Barandillas. 7 calle, 2da avenida NO. San Pedro Sula.Cortés	Dr. Manuel Antonio Sandoval
Laboratorio Ashonplafa T. Honduras	Colonia Alameda. Avenida Principal. Tegucigalpa	Dr. Manuel Antonio Sandoval
Laboratorio Hospital de Colonia. Uruguay	18 de julio 441. Colonia del Sacramento CP 70000	Dr. Manuel Mendez
Laboratorio Hospital de Clínicas. Uruguay	Av. Italia s/n. Montevideo CP 11600	Dra. Mabel Cedeira
Laboratorio Hospital de Flores. Uruguay	Batlle y Ordoñez 986 Trinidad. Flores.CP 85000	Dra. Silvia Garcia
Laboratorio Hospital de Maldonado. Uruguay	Ventura Alegre s/n Maldonado CP 20000	Dra. Yanet Mendez
Laboratorio Hospital de Paysandú. Uruguay	Montecaseros 520 Paysandú CP 60000	Dr. Dardo Centurión
Laboratorio Hospital de Rocha. Uruguay	Martinez Rodríguez-Rocha. CP 27000	Cit. Marisa Valdez
Laboratorio Hospital de Tacuarembó. Uruguay	Treinta y tres 444 Tacuarembó CP 45000	Dr. Luis Menoni
Laboratorio Instituto Nacional de Cáncer (INCA). Uruguay	Joanicó 3265. Montevideo CP 11600	Dra. Marisa Dinardi
Laboratorio Intendencia de Maldonado. Uruguay	Enrique Burnett 759. Maldonado CP20000	Dra. Adriana Barbachan

4. Metodología para la evaluación de resultados

En base al procedimiento de procesamiento de datos (PR 08) del sistema de gestión del PPCCU se efectúo la evaluación de los resultados recibidos por parte de los laboratorios participantes. El mismo consistió básicamente en comparar las categorías diagnósticas emitidas por el laboratorio participante con las categorías diagnósticas consensuadas previamente por el GrupoTécnico Asesor. El principal problema que busca detectarse es de tipo cualitativo, cuando el laboratorio no logra detectar una lesión epitelial de alto grado.

Esto se define como:

- a) **Desempeño subestandar**, cuando ocurre lo siguiente en cualquier circulación única: Un error clínico serio, una instancia de lesión de alto grado o mayor no identificada, o sea cuando el laboratorio informa como negativa o insatisfactoria una lámina con una anomalía de alto grado o mayor consensuada (displasia moderada-severa/CIS, carcinoma o neoplasia glandular).
- b) **Desempeño subestandar persistente**: Cuando el desempeño subestandar ocurre en 2 de 3 rondas de circulación anual

Además al grado de concordancia o discordancia entre el resultado del laboratorio participante y la categoría asignada por consenso se le asigna un puntaje tomando como referencia la tabla "Esquema de puntuación" (Anexo a PR 08), la que había sido oportunamente distribuida a los laboratorios, junto con los ítems de ensayo.

Cada laboratorio realizó el ensayo con 5 láminas, cada una tenía como puntaje máximo 2: cuando se detecta concordancia total con consenso. O es discordancia total con consenso. Entre 0 y 2 según grado de discordancia entre el resultado emitido por laboratorio y el de consenso. Por lo tanto el puntaje máximo de cada laboratorio en relación a la concordancia/discordancia en 5 láminas es de 10. Este puntaje numérico solamente busca traducir, de alguna manera, el grado de concordancia/discordancia entre las categorías diagnósticas de consenso y las emitidas por cada laboratorio. Esta variación interobservador es inherente al test de Papanicolaou, el cual es de tipo cualitativo, dependiente de la percepción visual y del entrenamiento del técnico actuante. Tiene por lo tanto un cierto grado de componente subjetivo, el cual busca minimizarse mediante la educación continua y los controles de calidad internos y externos aplicados al mismo.

5. Resultados

Código del laboratorio (orden numérico creciente)	Puntaje asignado (sobre un total de 10)	Desempeño subestandar	Desempeño subestandar persistente
126	9.5	NO	NO
172	10	NO	NO
221	7	NO	NO
302	10	NO	NO
394	10	NO	NO
512	10	NO	NO
542	8.5	NO	NO
603	8.5	NO	NO
780	9.5	NO	NO
853	9.5	NO	NO
916	9.5	NO	NO

6. Confidencialidad y Reproducción de Informe de resultados

El uso de este informe de resultados será de índole confidencial, pudiendo levantar la misma el jefe del laboratorio y a solicitud de la entidad reguladora en salud (MSP), en cuyo caso se informará previamente al jefe del laboratorio.

Los informes de resultados solo podrán ser reproducidos en soporte papel y totalmente (no en forma parcial) por el laboratorio participante. También podrá reproducirlo el PEEC para manejo interno dentro de la CHLCC o si lo solicitara el ente regulador en salud (MSP) o el organismo de acreditación (OUA).

No se podrán publicar los informes de resultados, ni otros informes surgidos del PEEC sin la autorización expresa del Coordinador del PPCCU o del Director Técnico del PEEC.

Se podrán utilizar en forma aislada los datos del informe de resultados, tanto por los laboratorios participantes como por el PEEC, pero siempre manejando esos datos en forma anónima, codificada y sin nombrar los laboratorios participantes. Podrían por ejemplo utilizarse para publicaciones o presentaciones con fines de divulgación científica o de educación médica continua. Siempre contando con la autorización del Coordinador del PPCCU o Director Técnico el PEEC.

7.Conclusiones

En esta ronda 2019 del ensayo ínter laboratorio de los laboratorios de citología se destaca:

- a) Participaron 11 laboratorios, 9 de Uruguay y 2 de Honduras
- b) El total del personal de los laboratorios participantes incluyo: 19 citoténicos y 20 médicos.
- c) No se detectó desempeño subestandar en el ensayo ínter laboratorio.
- d) Los puntajes obtenidos en relación al grado de concordancia entre los resultados emitidos por los laboratorios y el de consenso, fueron iguales o mayores a 7 en 10.
- e) Se detecta en varias de las láminas enviadas por los laboratorios alteraciones en el proceso técnico, tanto en coloración, montaje y fijación. Si bien los mismos no impiden la correcta valoración citológica, dificultan la valoración. Debido a esto se realiza una recomendación general de revisión y mejora de dichos procesos.
- f) Además de éste informe general de resultados (FR 10), se emiten resultados individuales para cada laboratorio, tanto en relación al ensayo de aptitud (FR09), como referente a la evaluación de las láminas enviadas por cada laboratorio para su participación en el PEEC (FR32)

Aclaración: Las opiniones e interpretaciones no son objeto de acreditación por el OUA

FIN DEL INFORME

Dra. Verónica Carbonati	Dra. Daniella Sarniguet	Dr. Guillermo Rodríguez
Por Grupo Técnico Asesor	Director Técnico PEEC	Coordinador del PPCCU

International Agency for Research on Cancer



Grupo de Prevención e Implementación

Inicio ESTAMPA

J - CHLCC , Ciudad de la Costa (Uruguay)



Monitoreo, análisis y reportes

Resumen de mujeres reclutadas

Centro	Casos reclutados
Argentina - Hospital posadas	3351
Argentina - Hospital de clinicas	500
Bolivia - Sucre	1412
Colombia - Bogotá	10129
Colombia - Medellín	1248
Costa Rica - Puntarenas	6287
Honduras - Tegucigalpa	4101
México - Jojutla	891
Paraguay - Asuncion	6099
Paraguay - II	413
Peru - La Perla	716
Uruguay	2006
Test system	13
Total	37666

International Agency for Research on Cancer



ESTAMPA study meeting Hotel El Mangroove, Liberia, Costa Rica 19 November Agenda Sessions chaired by Rolando Herrero

Time	Seminars	Participants		
08:00 - 08:30	WHO Initiative for Cervical	All		
00.00 - 00.50	Cancer Elimination (NB)	7111		
08:30 - 09:00		accinated women (PS)		
09:00 - 09:30				
09:30 - 10:00	The LAST terminology (TD) Treatment approaches for cervical precanc			
09.30 - 10.00	lesions (WP)	rouches for cervicus precunces		
10:00 - 10:30	Questions and	angwara		
10:30 - 10:30 10:30 - 11:00	· ·	nd poster session		
Time	Topics	Participants		
11:00 - 11:15	Recap on DSMB meeting	All		
11:00 - 11:15	recommendations (MA)	All		
11:15 - 11:30	ESTAMPA data collection	All		
11.15 - 11.50	accuracy, dataset for local use	All		
	(MLR, SB)			
11:30 - 11:50	VIA as triage (AB)	All		
11:50 - 12:00	AVE image collection in Bolivia	All		
11.00 12.00	(CT)	•		
12:00 - 12:10	Colposcopy images in Costa	All		
	Rica (AC)			
12:10 - 12:40	HPV genotyping & short-term	AA		
	repeat HPV test as triage (AB)			
12:40 - 13:00	Discussion			
13:00 - 14:00	Lunch Break			
14:00 - 14:20	Risk prediction model for	All		
	triage (MS)			
14:20 - 14:40	Implementation research:	All		
	feasibility of HPV			
	implementation; using PRECIS			
	to assess how pragmatic			
	ESTAMPA is (PA)			
14:40 – 15:00	The psychosocial impact of a	All		
45.00 45.00	positive HPV test (SA, CW)			
15:00 - 15:30	Discussion			
15:30 - 16:00	==	nd poster session		
16:00 - 16:20	Special talk: Early warning of	All		
	synoptic air quality events to			
	improve health & well-being in			
	the Greater Caribbean Region (AO)			
	PIs			
	1 10			

Close session: PIs only

16:20 – 16:50	Protocols/scientific manuscripts to be
	prepared (RH)
16:50 – 17:30	Authorship criteria (MA)
17:30 - 18:00	Discussion & ADJOURNMENT

International Agency for Research on Cancer



ESTAMPA study meeting Hotel El Mangroove, Liberia, Costa Rica 20 November Agenda Sessions chaired by Guillermo Rodriguez and Teresa Darragh

Time	Seminars	Participants		
08:00 - 08:30	Special talk: HPV Onco Tect	All		
	test (RM, AC) in Spanish)			
08:30 - 09:00	IFCPC Nomeno	lature (ST) (in Spanish)		
09:00 - 09:30	Implementing	cervical screening in LMIC:		
	training needs	(JJ) (in Spanish)		
Time	Topics	Participants		
09:30 - 10:00	ESTAMPA clinical	All		
	management algorithms			
	(MC)			
10:00 - 10:30	LLETZ collection, sectioning	All		
	and reporting (DG)			
10:30 - 11:00	Discussion	All		
11:00 - 11:30	Coffee break			
11:30 - 12:00	Curettage vs Endocervical	All		
	brush: cytology or histology?			
	(EG)			
12:00 - 12:30	Definition and treatment	All		
	after compromised borders			
	(GV)			
12:30- 13:00	Discussion	All		
13:00 - 14:00	Lunch Break			
Afternoon	Afternoon Participants split into virology, colp			
	and pathology	sessions.		

International Agency for Research on Cancer



ESTAMPA study meeting Hotel El Mangroove, Liberia, Costa Rica 21 November Agenda

Parallel session: colposcopy and ascertainment of disease Sessions chaired by Marcela Celis

Time	Topics
09:30 - 10:00	Recap on clinical management algorithms and results (AGB)
10:00 - 10:20	Yield of disease by colposcopic impression and number of collected biopsies (MA)
10:20 - 10:40	Type of TZ and type of excision (ST)
10:40 - 11:00	Discussion
11:00 - 11:30	Coffee break
11:30 - 12:00	Negative colposcopy impression and HSIL cytology (MO)
12:00 - 12:30	Summary of MDTs outcomes (YS)
12:30 - 13:00	Discussion
13:00 - 14:00	Lunch break
14:00 - 14:30	Immediate treatment of women with HSIL cytology and Positive Major colposcopic impression (MC)
14:30 - 14:50	Endocervical sampling and excision when TZ3 (NP)
14:50 - 15:10	Endocervical sampling after treatment (MR)
15:10 - 15:30	Discussion and consensus
15:30 - 16:00	Coffee break
16:00 - 16:30	Follow-up after study exit (compromised margins?) (GV)
16:30-17:00	Forms and SOPs (SM)
17:00 - 18:00	Discussion and consensus summary (LF)
18:00	ADJOURNMENT

International Agency for Research on Cancer



ESTAMPA study meeting Hotel El Mangroove, Liberia, Costa Rica 21 November Agenda

Parallel session: Cytology, pathology and study outcomes Sessions chaired by Teresa Darragh

Time	Topics
09:30 - 10:00	Recap on ESTAMPA protocol (MLR)
10:00 - 10:30	Results on pathology review and
	adjudication: upgrades, downgrades (AB)
10:45 - 11:00	Questions and answers
11:00 - 11:30	Coffee break
11:30 - 12:15	Cervical cytology: principles and diagnostic
	criteria (TD)
12:15 -12:40	Cervical cancer screening by cytology (EC)
12:40 - 13:00	Questions and answers
13:00 - 14:00	Lunch break
14:00 - 14:30	Molecular Basis of HPV Infection (TD)
14:30 - 14:50	Cervical cancer screening approaches (TD)
14:50 - 15:10	CINtec® Plus: Introduction and
	Implementation (EG)
15:10 – 15:30	Questions and answers
15:30 - 16:00	Coffee break
16:00 – 16:30	Cervical Histopathology: Diagnostic
	Criteria (TD)
16:30-17:00	Forms and SOPs (EG)
17:00 - 18:00	Final discussion and consensus
18:00	ADJOURNMENT

Tamizaje del cáncer de cuello uterino con test de HVP. Primeros resultados en el sistema público de Uruguay

Guillermo Rodríguez*, Laura García†, Andrea Beracochea‡, Rafael Alonso§, Benedicta Caserta[¶], Natalia Pérez**, Dolores Larrosa^{††}, María Vero^{‡‡}, Gonzalo Ardao^{§§}, Mary Nela Santos Mary Luz Hernández***, Maribel Almonte Almonte Rolando Herrero y grupo ESTAMPA Uruguay*

Resumen

Introduccción: en Uruguay, el cáncer de cuello uterino ocupó el tercer lugar con una incidencia promedio de 312 nuevos casos por año; fallecieron 134 mujeres promedio por año en el período 2010 - 2014.

Objetivo: el objetivo de este trabajo fue analizar los primeros resultados de una experiencia piloto con la aplicación del test de HPV captura híbrida HC2 (Qiagen^R) como test de tamizaje primario del cáncer de cuello uterino en una zona del departamento de Canelones

Método: se estudiaron 1.010 mujeres asintomáticas entre 30 y 64 años que concurrieron a realizarse el test de PAP a dos unidades de toma de muestras del Programa de prevención del cáncer de cuello uterino. Se realizó la extracción conjunta de la muestra para PAP, que fue derivada a uno de los laboratorios de citología de la Red de Atención Primaria de Salud y la muestra de HPV que fue procesada con la técnica de captura híbrida en el laboratorio de biología molecular del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Las usuarias con resultados HPV + y PAP anormales (ASC-US+) fueron derivadas a colposcopia, con biopsia y posterior tratamiento cuando correspondió.

Resultados: el test de HPV fue positivo en 126/1.010 mujeres (12,5%) y el PAP anormal en 167/1.010 (16,5%). El test de

Aprobado: 14/8/19

^{*} Ex Prof. Adjunto de Clínica Ginecotocológica "C" Facultad de Medicina, UDELAR. Coordinador del Área de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.

otemio de la Comisión Honorana de Lucira do Carter.

† Prof. Adjunta Phd. Jefe de Laboratorio de Biología Molecular, Departamento de Patología Clínica, Centro Hospitalario Pereira Rossell - ASSE.

‡ Médico ginecólogo colposcopista, Centro de Salud de la Costa - ASSE.

§ Prof. Titular del Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina, UDELAR. Técnico asesor del Área de Prevención del cáncer de cuello uterino de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.

[¶] Prof. Agregado de Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, UDELAR. Jefe de Laboratorio de Anatomía Ptológica, Centro Hospitalario Pereira Rossell - ASSE.

talario Pereira Rosseii - ASSE.

** Prof. Adjunta de Clínica Gine cotocológica "B". Facultad de Medicina, UDELAR.

^{**} Prof. Adjunta de Clínica Ginecotocológica *B*. Facultad de Medicina, UDELAR.
†† Asistente social, Área de Prevención del cáncer de cuello uterino de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.
‡‡ Médico patólogo, Laboratorio RAP, RIEPS - ASSE.
§§ Médico patólogo, Jefe del Banco de Tumores de SSFFAA.
†† Médico ginecólogo colposcopista, Centro de Salud de Pando – ASSE.
*** Scientist, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
††† Implementation Scientist. Head, Prevention and Implementation Group. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
‡‡‡ Head Early Detection and Prevention Section, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
‡‡‡ Head Early Detection and Prevention Section, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
‡‡‡ Head Early Detection and Prevention Section, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
\$\$\frac{\pmathrm{1}}{2}\$ Head Early Detection and Prevention Section, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
\$\$\frac{\pmathrm{2}}{2}\$ Head Early Detection and Prevention Section, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
\$\$\frac{\pmathrm{2}}{2}\$ Head Early Detection and Prevention Section, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
\$\$\frac{\pmathrm{2}}{2}\$ Head Early Detection and Prevention Section, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
\$\$\frac{\pmathrm{2}}{2}\$ Head Early Detection and Prevention Section, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
\$\$\frac{\pmathrm{2}}{2}\$ Head Early Detection and Prevention Section, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
\$\$\frac{\pmathrm{2}}{2}\$ Head Early Detection and Prevention Section, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.
\$\$\frac{\pmathrm{2}}{2}\$ Head Early Detection and Prevention Section, Internati Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Maribel Almonte y Rolando Herrero son funcionarios de la Organización Mundial de la Salud. Las opiniones expresadas en la presente publicación son responsabilidad exclusiva de los autores, y no representan necesariamente las decisiones, el criterio ni la polífica de la Organización Mundial de la Salud. ponsabilidad exclu Recibido: 3/4/19

HPV fue positivo en todos los casos CIN2+ 13/13 (100%) mientras que el PAP fue anormal (ASCUS+) en 7/13 (54%) para CIN2+ por biopsia.

Conclusión: el test de HPV resultó más eficaz y eficiente que el PAP para la detección de lesiones precancerosas de cuello uterino.

Palabras clave: Neoplasias del cuello uterino

Infecciones por papillomavirus Prueba de Papanicolaou

Cribado

Prevención secundaria

Key words: Uterine cervical neoplasms

Papillomavirus infections Papanicolaou test

Screening

Secondary prevention

Introducción

El cáncer de cuello uterino es una de las enfermedades neoplásicas más frecuentes en las mujeres de los países de Latinoamérica. En el mundo fallecen anualmente más de 314.000 mujeres por esta causa y en Latinoamérica, 28.300⁽¹⁾. En algunos países de Latinoamérica esta neoplasia ocupa los primeros lugares como causa de muerte más frecuente en las mujeres.

En Uruguay se diagnosticaron en promedio 312 nuevos casos por año y fallecieron 134 mujeres promedio por año por esta causa en el período 2010-2014⁽²⁾. Ocupa en nuestro país el tercer lugar en incidencia como neoplasias más comunes de la mujer, luego del cáncer de mama y colorrecto.

Desde el inicio de la década de 1990 la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC) organizó un Programa de prevención del cáncer de cuello uterino (PPCCU) utilizando el test de Papanicolaou (PAP) convencional⁽³⁾ como test de tamizaje primario. En los informes de Papanicolaou se utilizó la terminología Bethesda 2001. La población objetivo del programa fueron mujeres entre 30 y 64 años. La repetición del tamizaje fue cada tres años cuando el test fue negativo. Se derivaron para diagnóstico a colposcopía todas aquellas mujeres con resultado células escamosas de significado incierto (ASC-US) y mayor sospecha (ASC-US+). De esta forma, se creó una estructura a nivel nacional que aseguró el acceso al tamizaje mediante el PAP y el diagnóstico de las lesiones precancerosas por medio de la colposcopía.

Se alcanzó una cobertura de PAP a nivel nacional promedio de 44% en el período 1/10/2010 a 31/10/2013, en mujeres de 30 a 64 años con por lo menos un PAP en los últimos tres años (datos obtenidos de la memoria anual del PPCCU-CHLCC del año 2014).

Se ha verificado un cambio en la tendencia de la incidencia y la mortalidad por esta enfermedad en Uruguay. Según el Registro Nacional de Cáncer de Uruguay se comprobó un descenso de 2,5% por año en el período 2002-2014 y una tasa de mortalidad estimada que descendió significativamente, 1,5% por año en el período 1998-2016. La tasa ajustada de incidencia del cáncer de cuello uterino es de 14,4 por 100.000 en el período 2010-2014 y la mortalidad tiene una tasa ajustada de 5,3 por 100.000 en el mismo período. Estos valores son los más bajos de los países de la región, pero muy superiores a los registrados en los países desarrollados, como es el caso de Finlandia, con una tasa de incidencia ajustada de 4,3 por 100.000 y una tasa de mortalidad ajustada de 1,0 por 100.000 para el año 2012⁽¹⁾.

En setiembre del año 2012, el PPCCU pasó a depender del Ministerio de Salud (MS), sin mayores cambios en cuanto a la estructura de unidades de toma de muestras y laboratorios de citología ginecológica.

La población objetivo se extendió a mujeres de 21 a

El cáncer de cuello uterino es una de las neoplasias que tiene una causa conocida e identificada que es la infección por papilomavirus humano (HPV)(4-6). El HPV produce infecciones transitorias en la mayoría de los casos, sobre todo en mujeres menores de 30 años. En mujeres de 30 años y mayores también son frecuentes las infecciones transitorias, pero en menor proporción. En pocos casos se hacen persistentes, se introducen en el núcleo celular y producen su transformación. Esto lleva a la aparición de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (H-SIL), neoplasia intraepitelial grado 2 y lesiones mayores (CIN 2+), que son los verdaderos precursores del cáncer de cuello uterino(7). El tratamiento adecuado y oportuno de estas lesiones intraepiteliales constituye la forma efectiva de lograr la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino. La identificación de lesiones intraepiteliales precursoras del cáncer se

puede hacer empleando diversos métodos de tamizaje. El más antiguo y que ha demostrado en algunos países su eficacia en programas organizados u oportunistas es el PAP, que consiste en la detección de anormalidades morfológicas sugestivas de lesiones relacionadas con el HPV. Para que la prevención secundaria sea efectiva es necesario lograr una alta cobertura (80%) de la población objetivo y el seguimiento completo de las anormalidades detectadas. El PAP tiene la limitante de poseer una baja sensibilidad para detectar lesiones, por lo que debe repetirse con frecuencia para solventar parcialmente esa deficiencia, no siendo infrecuente la aparición de lesiones invasoras en mujeres con PAP normal.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda a todos los países, como prevención primaria de la enfermedad, la incorporación de la vacunación profiláctica contra el virus del HPV de la población objetivo primaria, que son las niñas de 9 a 13 años, y la prevención secundaria mediante el tamizaje de las mujeres para diagnosticar lesiones precancerosas, logrando una alta cobertura y seguimiento, con algunos de los tests disponibles: PAP, test de HPV o inspección visual con ácido acético (IVAA)⁽⁸⁾.

En Uruguay se dispone en el subsector público del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) de 12 laboratorios de citología cérvico uterina, que han demostrado su eficacia en el tamizaje de la enfermedad. Pero no se dispone por el momento de citotécnicos como para aumentar la cobertura de la población de acuerdo con los requerimientos asistenciales. La mayoría de los informes de Papanicolaou, 70.000 al año, son realizados por médicos citopatólogos que están al límite de su dedicación para el tamizaje.

El test de HPV es una metodología nueva de tamizaje que ha demostrado tener una alta sensibilidad para la captación de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino, con otras ventajas adicionales, como son la posibilidad de que la mujer se tome su propia muestra (autotoma), la automatización de los procedimientos de laboratorio y la reproducibilidad de los diagnósticos. La alta sensibilidad y confiabilidad de la prueba permite extender los intervalos de tamizaje por varios años.

La prueba utilizada en esta investigación fue la captura de híbridos (HC2), desarrollada originalmente por DIGENE^R Corporation (Estados Unidos) y actualmente comercializada por Qiagen^R. (9).

Se trata de una de las pruebas más antiguas utilizadas en el tamizaje y la más empleada por los diferentes programas de prevención del cáncer de cuello uterino, según publicaciones de Guglielmo Ronco en Turín, Italia^(10,11), Kjaer S en Copenaghe, Dinamarca⁽¹²⁾, Petry en Hannover y Tubingen, Alemania⁽¹³⁾, Clavel C en Reims, Francia⁽¹⁴⁾, De Sanjosé S en Barcelona, España⁽¹⁵⁾, quie-

nes comunicaron resultados concordantes con la utilización del test de HPV (HC2).

En el momento del inicio de esta investigación, en diciembre de 2014, era la prueba de tamizaje disponible y comercializada en Uruguay, aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Conformity (CE)⁽¹⁶⁾.

Fue la prueba suministrada por el proyecto Estudio multicéntrico de tamizaje y triage de cáncer de cuello uterino con pruebas del virus del papiloma humano (ESTAMPA), Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) OMS, para su uso en los países participantes del proyecto⁽¹⁷⁾.

Este test de HPV permite la detección de los HPV de alto riesgo por medio de la utilización de sondas que hibridan con los genomas de los 13 tipos de HPV de alto riesgo:16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Esta hibridación indica la presencia del HPV en la muestra y es detectada por anticuerpos específicos unidos a fosfatasa alcalina, que se ponen en evidencia mediante la emisión de luz que se registra con un luminómetro⁽⁹⁾.

El test de HPV no se recomienda utilizarlo en mujeres menores de 30 años por la alta frecuencia de infecciones transitorias, que lo hacen muy poco eficiente como método de tamizaje⁽⁹⁾.

La captura híbrida HC2 fue el test utilizado en varias experiencias previas que demostraron una sensibilidad muy superior a la del PAP convencional y con un valor predictivo negativo muy confiable por un lapso variable entre cinco y diez años, para mujeres de 30 años y mayores (10,11,18-25).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS)⁽²⁶⁾ sugiere que antes de la implementación del test de HPV en los programas de los diferentes países, se realice una experiencia piloto y luego de acuerdo a los resultados comenzar por una pequeña área para después ir expandiendo la cobertura de acuerdo a los resultados y la disponibilidad de recursos.

El propósito de este trabajo es analizar los primeros resultados de una experiencia piloto con la aplicación del test de HPV en una zona del departamento de Canelones, en el marco de un proyecto de investigación en colaboración con la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), OMS CHLCC, proyecto ESTAMPA⁽¹⁷⁾.

Material y método

Se realizó un estudio transversal de tamizaje en el que se realizaron pruebas para la detección de HPV y Papanicolaou convencional dirigido a mujeres entre 30 y 64 años de edad asintomáticas, no embarazadas, no histerectomizadas y que no tienen antecedentes de enfermedades neoplásicas del aparato genital.

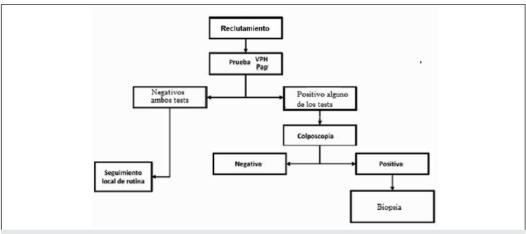


Figura 1. Flujograma.

La fecha de inicio del reclutamiento fue el 2 de diciembre de 2014 y finalizó el 30 de agosto de 2017.

Área geográfica

La investigación se llevó a cabo en el departamento de Canelones, en el área de influencia del Centro de Salud de la Costa y del Centro de Salud de Pando de la Red de Atención Primaria de Salud (RAP), ambos dependientes de la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE).

Procedimiento de recolección de muestras

En la figura 1 se detalla el flujograma seguido por las

Las usuarias fueron convocadas durante la realización de su citología de rutina. Se las invitó a participar. Se les informó del alcance y el objetivo de la investigación, y se les entregó el consentimiento informado. Si aceptó participar, se solicitó la firma del consentimiento y se las incorporó para la realización de una prueba con el fin de participar del estudio.

Desde un único procedimiento de toma de células cervicales de la usuaria con las características (que se detallan más adelante) se obtuvieron dos muestras (una para citología convencional y otra para HPV).

Con un cepillo Papette Wallach Surgical Device® se extrajo la muestra para citología convencional, se realizó extendido sobre lámina de vidrio y se fijó con una mezcla de alcohol y laca en aerosol.

El mismo cepillo se introdujo en un vial de transporte PreservCyt (ThinPrep Pap Test; Cytyc Corporation, Boxborough, Mass.) rotulado con la identificación de la usuaria, se agitó en el líquido y se descartó. La muestra citológica se derivó para diagnóstico a los laboratorios de citología de la RAP de acuerdo a su derivación habitual, sin modificaciones para este estudio.

El vial se envió para diagnóstico HPV a temperatura ambiente, el mismo día de su extracción, al laboratorio de Biología molecular dependiente del Departamento de Patología Clínica del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), donde se realizó el test de HPV por captura híbrida.

Ambas muestras fueron rotuladas con el mismo código que permitió identificar a la usuaria.

Citología convencional

La muestra de PAP se derivó para diagnóstico al laboratorio de citología ginecológica de la Red Integrada de Efectores Públicos de Salud (RIEPS)-RAP-ASSE, siguiendo los procedimientos habituales del PPCCU, para los cuales utilizaron la coloración de Papanicolaou para la evaluación diagnóstica.

Detección del papiloma virus humano

El test de HPV por captura híbrida HC2 DIGENE, (QIAGEN) consiste en la hibridación in vitro y amplificación de la señal mediante quimioluminiscencia de ácidos nucleicos de 13 genotipos de HPV de alto riesgo (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Los ácidos nucleicos de HPV presentes en la muestra hibridan con una muestra de sondas específicas para HPV. Los híbridos inmovilizados reaccionan con anticuerpos específicos antihíbridos conjugados con fosfatasa alcalina. Múltiples anticuerpos se unen a los híbridos y provocan una amplificación de la señal. La emisión de luz se registró en un luminómetro y fue comparada con una señal de corte. Dado

que todas las muestras presentan una emisión de luz mínima basal, el ensayo utiliza un calibrador que contiene 1 pg/ml de ADN de HPV-16 clonado, para determinar el punto de corte que separará los resultados negativos de los positivos. La medida de la luz emitida por la muestra se realiza en unidades relativas de luz (RLU) y se divide por la lectura del calibrador de punto de corte (CO) para generar un resultado cuantitativo. Cuando la emisión de luz es igual o mayor al punto de corte (RLU/CO mayor o igual a 1) la prueba es positiva y eso significa que existe la presencia de alguno de los 13 tipos de HPV de alto riesgo descritos. Cuando la emisión de luz es por debajo del punto de corte (RLU/CO menor de 1) el test es negativo (9). El test no permite identificar cuál de los tipos de HPV está presente, ni tampoco saber si se trata de una infección única o múltiple(17). De acuerdo al manual del fabricante, las muestras informadas con valores entre 1 y 2,5 deben repetirse⁽⁹⁾.

Los resultados fueron informados al centro de salud e ingresados en una base de datos centralizada en IARC. El acceso a esta base de datos fue a través de la WEB y algunos participantes de la investigación, según su posición, tuvieron acceso mediante una clave personal que los identificó y les adjudicó determinados permisos y responsabilidades, según su nivel de gestión. Tiene respaldo permanente, seguridad y privacidad asegurados por el IARC.

Derivación a colposcopía

Las usuarias cuvos resultados del test de HPV fueron positivos se derivaron a colposcopía, al igual que las usuarias cuyo resultado de PAP fue anormal (ASC-US+). Los diagnósticos colposcópicos se realizaron en las unidades de colposcopía correspondientes dentro del sistema público de salud, en los centros que participaron de este trabajo. Los médicos colposcopistas actuantes recibieron entrenamiento previo en cuanto a la nomenclatura colposcópica, indicación de biopsias, legrados y cepillados endocervicales, así como las técnicas de tratamiento ambulatorio por parte del equipo de investigadores de IARC. De acuerdo al resultado de la colposcopía se realizaron biopsias de cuello o legrado endocervical, o ambos, para estudio histológico y confirmación diagnóstica. La indicación de biopsia o legrado endocervical se determinó a partir de la presencia de imágenes colposcópicas o resultados de PAP sospechosas de lesiones precancerosas o cáncer. A las usuarias con test HPV positivos que no presentaron imágenes colposcópicas sospechosas y el PAP fue negativo, no se les realizó biopsia.

Estudio histológico

Las biopsias y legrados endocervicales se procesaron en el laboratorio de anatomía patológica del CHPR. Se

	Mujeres	%
Edad		
30-34	169	16,7
35-39	180	17,8
40-44	205	20,3
45-49	163	16,1
50-54	134	13,3
55+	159	15,7
Escolaridad		
Primaria incompleta	93	9,2
Primaria completa	235	23,3
Secundaria incompleta	489	48,4
Secundaria completa	82	8,1
Educación superior incompleta	44	4,4
Universidad completa	39	3,9
Carrera técnica completa	26	2,6
(NS)/(NR)	2	0,2
Ocupación del jefe de hogar		
Empleado	343	34,0
Empleado en oficios domésticos	177	17,5
Trabaja en un programa de empleo	8	0,8
Empleador (con cinco empleados o menos)	1	0,1
Profesional o técnico independiente	50	5,0
Trabajador independiente pero no profesional	261	25,8
Trabajo temporal	49	4,9
Trabajo de campo	3	0,3
Trabajador sin salario (empresa familiar)	3	0,3
Jubilado/a	52	5,2
Otro	37	3,7
No responde	26	2,6
Papanicolau previo		
Sí	975	96,5
No	35	3,5
Realización del Papanicolaou	(n=975)	%
Hace menos de 2 años	406	41,6
Entre 2 a 5 años atrás	442	45,3
Hace más de 5 años	127	13,0

Tabla 2. Resultado del test de HPV y PAP en relación con la edad de la usuaria.

Edad	Test HPV + *	% (IC95%)	Citología anormal (ASC-US+)**	% (IC95%)	Total
30-39	54	15,5 (11,6-19,2)	67	19,2 (15,0-23,3)	349
40-49	45	12,2 (8,8-15,5)	72	19,6 (15,5-23,6)	368
50+	27	9,2 (5,9-12,5)	28	9,6 (6,1-12,9)	293
Total	126	12,5 (10,5-14,7)	167	16,5 (14,3-19,0)	1.010

*p=0,01
**p=0.001

IC: intervalo de confianza

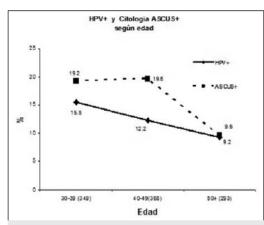


Figura 2. Resultados del test de HPV y el PAP en relación con la edad de la mujer.

realizó inmunohistoquímica P16 en los casos de H-SIL displasia moderada, según la terminología Lower Anogenital Squamous Terminology Standarization (LAST)⁽²⁷⁾. Los técnicos anátomo patólogos recibieron entrenamiento previo al inicio del estudio en cuanto a la técnica e interpretación del P16 por parte del equipo de investigadores de IARC. Se obtuvieron muestras de todas aquellas usuarias cuyos resultados de exámenes colposcópicos indicaron la realización de la biopsia según las imágenes sospechosas de lesiones precancerosas o cáncer determinados por el colposcopista actuante.

Análisis estadístico

Se relevaron las variables: edad, educación, ocupación del jefe de hogar, la existencia de PAP previo con el intervalo desde su realización.

Para la evaluación del PAP se utilizaron las conclusiones diagnósticas según la clasificación Bethesda de-

Tabla 3. Resultados de informes de Papanicolaou.

Resultado citología	Casos	% (IC95%)
Negativo	843	83,5 (81,1-85,7)
ASC-US	115	11,4 (9,4-13,3)
L-SIL	43	4,3 (3,0-5,5)
ASC-H	5	0,5 (0,06-0,94)
H-SIL	4	0,4 (0,01-0,79)

IC: intervalo de confianza; ASC-US: células atípicas escamosas de significado incierto; L-SIL: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; ASC-H: células atípicas escamosas que no permiten descartar H-SIL; H-SIL: lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

finidas en el formulario PPCCU publicado en el manual de procedimientos del PPCCU⁽³⁾.

Para la evaluación del test de HPV los resultados de la captura híbrida (HC2) se analizaron de acuerdo a su valor de corte, como positivo o negativo⁽⁹⁾.

Para los coeficientes de validez diagnóstica se usó como patrón estándar la biopsia. Aquellos casos en los cuales la biopsia no fue realizada por el colposcopista, se consideraron como negativos.

Las variables continuas se describieron con medias y desvíos estándar y las cualitativas con proporciones. Se calcularon intervalos de confianza (IC) al 95% para las proporciones usando las aproximaciones a la distribución binomial, así como el test exacto de Fisher para las asociaciones entre variables cualitativas (28). Para detectar la tendencia en proporciones de positividad de HPV, según la edad y la citología convencional, se usó el test de Cochran Armitage. El software usado fue Stata v15.

Consideraciones éticas

La presente investigación ha sido aprobada por los comités de ética de IARC, OPS, CHPR, Instituto Nacional

Tabla 4. Resultado del test de HPV según informe citológico.

Citología	HPV-	% (IC95%)	HPV+	% (IC95%)	Total
Negativo	757	89,8 (87,6-91,8)	86	10,2 (8,2-12,4)	843
ASC-US	99	86,1 (78,4-91,8)	16	13,9 (8,2-21,6)	115
L-SIL	24	55,8 (39,9-70,9)	19	44,2 (29,1-60,1)	43
ASCH-H-SIL	4	44,4 (13,7-78,8)	5	55,6 (21,2-86,3)	9
Total	884	87,5 (85,3-89,5)	126	12,5 (10,5-14,7)	1.010

p-trend<0-001

. IC: intervalo de confianza; ASC-US: células atípicas escamosas de significado incierto; L-SIL: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; ASC-H: células atípicas escamosas que no permiten descartar H-SIL; H-SIL: lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

Tabla 5. Resultado del test de HPV en usuarias con informe citológico de ASC-US según edad.

Edad	HPV-	% (IC95%)	HPV+(%)	% (IC95%)	Total
30-39	38	80,9 (66,8-90,9)	9	19,1 (9,1-33,2)	47
40-49	40	87,0 (73,8-95,1)	6	13,0 (4,9-26,2)	46
50+	21	95,5 (77,2-99,9)	1	4,5 (0,1-22,8)	22
Total	99	86,1 (78,4-91,8)	16	13,9 (8,2-21,6)	115

Tabla 6. Resultado histológico de la biopsia en relación con el test de HPV.

Biopsia	Test HPV		Total
	Negativo	Positivo	
Negativo*	884	113	997
CIN2+	0	13	13
Total	884	126	1.010
Sensibilidad % (IC 95%)	100,0 (75	i,2-100,0)	
Especificidad % (IC 95%)	88,7 (86	i,5-90,5)	
VPP % (IC 95%)	10,3 (5	6-16,9)	
VPN % (IC 95%)	100,0 (99	,5-100,0)	

^{*}Incluye resultados negativos y aquellos que no ameritaban biopsia según el examen de colposcopía.

de Trasplantes de Órganos y Tejidos y MS, a los cuales se les brinda información periódica sobre modificaciones al proyecto original aprobado.

Resultados

Se captaron 1.010 mujeres provenientes del área de influencia de las policlínicas del prestador ASSE de Ciudad de la Costa y Pando, en el departamento de Canelones, que forman parte del área metropolitana de la capital de Uruguay, Montevideo.

En la tabla 1 se puede apreciar la distribución por edades (media 44,2 desvío estándar: 8,9). La totalidad de las mujeres manifestaron saber leer y escribir, predominando en el grupo las usuarias con nivel de escolaridad de secundaria incompleta. El 16,3% de ellas declararon tener por lo menos 12 años de escolaridad (secundaria completa y universidad).

En cuanto a la situación actual de los jefes de hogar, 846 (83,8%) trabajan en el momento de la entrevista, mientras que 49 (4,9%) están desempleados en búsqueda de trabajo y 52 (5,2%) están jubilados. Las ocupaciones predominantes de los jefes de hogar son empleados 343 (34%), trabajador independiente no profesional (sin contrato formal de trabajo) 261 (25,8%) y empleado en oficios domésticos 177 (17,5%). En referencia al acceso al agua potable por tubería, 978 (96,8%) manifestaron tenerlo y 995 (98,5%) tienen baño con sanitario con arrastre de agua.

Tabla 7a. Resultado de la biopsia en relación con la citología convencional considerando punto de corte en ASC-US.

Biopsia	Citología		Total
	Negativo	AS-CUS+	
Negativo*	837	160	997
CIN2+	6	7	13
Total	843	167	1010
Sensibilidad % (IC 95%)	54,0 (25	5,1-80,7)	
Especificidad % (IC 95%)	84,0 (56		
VPP % (IC 95%)	4,0 (1		
VPN % (IC 95%)	99,0 (98	8,4-99,7)	

^{*}Incluye resultados negativos y aquellos que no ameritaban biopsia según el examen de colposcopía; ASC-US: células atípicas escamosas de significado incierto; ASCUS+: incluye diagnósticos ASC-US, L-SIL, ASC-H, H-SIL, carcinoma in situ y cáncer.

Las comodidades que tienen en el domicilio: 871 (86,2%) usuarias manifestaron tener lavarropas; 608 (60,2%) horno microondas; 358 (55,2%) televisión con cable; 365 (36,1%) computadora portátil, y 242 (24%) automóvil.

Con respecto a la realización de Papanicolaou alguna vez en la vida, 975 (96,5%) contestaron en forma afirmativa.

Resultado del test de HPV

Con respecto al resultado del test de HPV la totalidad de las muestras extraídas fueron aptas para el diagnóstico. El resultado fue positivo en 126 (12,5%, IC95% 10,5-14,7) de las usuarias con mayor porcentaje de resultados positivos en el grupo de 30 a 39 (15,5%, IC95% 11,6-19,2) años descendiendo a 9,2% (IC95% 5,9-12,5) a los 50-64 años (p=0,01) (tabla 2, figura 2).

Resultado de la citología convencional (test de Papanicolaou)

El PAP fue anormal en 167 (16,5%, IC95% 14,3-19,0) casos con diagnóstico ASC-US y mayores (ASC-US+), siendo más frecuentes entre mujeres de 40 a 49 años. La proporción de PAP alterados disminuye según la edad de 19,2% (IC95% 15,0-23,3) en aquellas mujeres de 30 a 39 años a 9,6% (IC95% 6,1-12,9) en las mujeres de 50 y más años (p=0,001) (tabla 2, figura 2).

En la distribución de los resultados de los informes de citología se puede observar que el resultado del Papanicolaou fue negativo para malignidad o lesión intraepi-

Tabla 7b. Resultado de la biopsia en relación con la citología convencional considerando punto de corte en L-SIL.

Biopsia	Citología		Total
	Negativo	L-SIL+	
Negativo*	951	46	997
CIN2+	7	6	13
Total	958	52	1010
Sensibilidad % (IC 95%)	46,0 (19	,2-74,8)	
Especificidad % (IC 95%)	95,0 (93	,8-96,6)	
VPP % (IC 95%)	12,0 (4,	3-23,4)	
VPN % (IC 95%)	99,0 (98	,5-99,7)	

^{*} Incluye resultados negativos y aquellos que no ameritaban biopsia según el examen de colposcopía; L-SIL + incluye diagnósticos L-SIL, ASC-H, H-SIL, carcinoma in situ y cáncer.

telial en 843 (83,5%, IC95% 81,1-85,7). Mientras que de los 167 casos anormales (16,5%), la presencia de diagnóstico ASC-US se diagnosticó en 115 casos (11,4%, IC95% 9,4-13,3) (tabla 3).

De acuerdo al resultado de Papanicolaou se encontró una mayor proporción de resultados positivos de HPV a medida que aumenta la gravedad del resultado citológico desde ASC-US a L-SIL (L-SIL: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) hasta ASC-H/H-SIL (ASC-H: células atípicas escamosas que no pueden descartar H-SIL), desde 10,2% (IC95% 8,1-12,2) hasta 55,6% (IC95% 23,1-88,0), (p <0,001) (tabla 4).

Considerando a las usuarias con diagnóstico de ASC-US, se observó una disminución de la frecuencia de HPV+ a medida que avanza la edad, pero no estadísticamente significativa (p=0,10) (tabla 5).

Diagnóstico histológico

De acuerdo al resultado obtenido mediante biopsia dirigida por colposcopía o legrado endocervical se diagnosticaron 13 lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino (4 CIN2 y 9 CIN3), (CIN3 = neoplasia intraepitelial cervical grado 3).

Todas ellas tuvieron un resultado del test de HPV positivo (100%, IC95% 75,2-100,0). O sea que encontramos una sensibilidad para CIN2+ de 100% (IC95% 75,2-100,0) con el test de HPV, con un valor predictivo negativo de 100% (IC95% 99,5-100,0) y un valor predictivo positivo de 10,3% (IC95% 5,6-16,9). Se requi-

rieron 126 casos positivos de HPV para detectar los 13 casos de CIN 2+ (tabla 6).

La sensibilidad para Papanicolaou fue de 54% (IC95% 25,1-80,7) si tomamos en cuenta el PAP anormal como ASC-US+ y desciende a 46,0% (IC95% 19,2-74,8) si consideramos el Papanicolaou anormal como L-SIL+ (tabla 7a y 7b).

Presentaron un resultado de Papanicolaou patológico uno de cuatro CIN2 (25,0%, IC95% 0,63-80,5) y en cinco de nueve CIN3 (55,6%, IC95% 21,0-86,0), siendo siete en trece CIN2+ (54,0%, IC95% 25,0-80,0).

Por otro lado, el valor predictivo positivo resultó de 4,0% (IC 95% 1,7-8,4) considerando al PAP anormal como ASC-US+ y de 12,0% (IC95% 4,3-23,4) considerando al PAP anormal como L-SIL+.

Discusión

Se trata de una primera experiencia con la incorporación del test de HPV como tamizaje primario del cáncer de cuello uterino, en comparación con el test de Papanicolaou convencional, que se realizó en una población perteneciente al PPCCU de Uruguay.

Algunos de los factores que permitieron la uniformidad diagnóstica de la muestra analizada fue que todos los informes de Papanicolaou se realizaron en el laboratorio de citología ginecológica de la Red Integrada de Efectores Públicos en Salud (RIEPS-RAP-ASSE), así como la totalidad de los informes histológicos de las biopsias, legrados endocervicales y piezas de conización se procesaron y diagnosticaron en el laboratorio de anatomía patológica en el CHPR.

Por otro lado, un factor limitante para la representatividad es que la población pertenecía a un área del departamento de Canelones, y, por lo tanto, no fue representativa de la totalidad de la población de Uruguay.

El tamaño de la muestra de 1.010 mujeres se consideró aceptable como para una experiencia piloto, a pesar de la baja prevalencia de las lesiones precancerosas en la población de Uruguay.

La positividad para la prueba de HPV que correspondió a los tipos virales de alto riesgo fue de 12,5% de los casos, siendo similar a los resultados encontrados con el mismo método y los mismos grupos etarios dentro del trabajo multicéntrico de investigación de otras regiones de Latinoamérica, según datos preliminares del proyecto ESTAMPA IARC-OMS. Utilizando el mismo test de HPV, Arrossi y colaboradores encontraron en Jujuy (Argentina) un porcentaje de positividad de 12% en mujeres mayores de 30 años, tanto cuando se realizó mediante autotoma o con la muestra extraída por un clínico⁽²⁹⁾.

Estos resultados fueron numéricamente inferiores a los obtenidos en un estudio previo de Berois y colaboradores⁽³⁰⁾. El objetivo de esa investigación previa fue identificar los tipos de HPV circulantes, para evaluar el potencial beneficio de la aplicación de la vacuna contra el HPV en Uruguay. En esa oportunidad el test utilizado fue PCR (reacción de polimerización en cadena) Papillocheck^{R(31)} (Greiner bio one, Alemania). Este test de PCR Papillocheck^R identifica a 18 tipos de HPV de alto riesgo. El test de captura híbrida, utilizado en esta investigación, detecta la presencia de 13 tipos de HPV de alto riesgo, sin identificarlos. La muestra poblacional de la publicación previa de Berois y colaboradores⁽³⁰⁾ fue representativa del país, proveniente de diez departamentos de Uruguay especialmente seleccionados. En ese trabajo⁽³⁰⁾ se encontró 18% de positividad de los tipos de alto riesgo de HPV en mujeres asintomáticas no embarazadas, no histerectomizadas, de 30 años y mayores que asistieron espontáneamente a los centros de salud públicos de ASSE. Esta diferencia en la positividad de 12,5% en el trabajo actual, entre otros factores, probablemente se explique por tener ambos estudios muestras de población diferentes y técnicas diferentes. La sensibilidad clínica de la HC2 para CIN2+ es similar al PCR, aunque los valores informados de carga viral no sean concordantes, como ha sido descrito en forma previa(32). La mayor carga viral aumenta la sensibilidad del test para CIN2+, solo para HPV 16, considerada en forma individual, como lo demostraron otros investigado-

En el presente trabajo se encontró un mayor porcentaje de mujeres HPV+ en el grupo de 30 a 39 años con un gradual descenso según aumentaba la edad, no encontrándose un nuevo incremento en la positividad en el grupo de mujeres mayores de 50 años como el informado en otros estudios^(36,37).

Con respecto a los resultados de la citología convencional se encontró 16,5% de resultados anormales (ASC-US+). El diagnóstico de células atípicas escamosas de significado incierto (ASC-US) es una amplia categoría en citología ginecológica que comprende diferentes procesos etiológicos que incluyen la infección HPV, neoplasias malignas y cambios reactivos (38), representando el 11,4% de todos los informes de Papanicolaou de las usuarias estudiadas y contribuyendo con el 68,9% de los informes patológicos de PAP.

Siendo este un criterio habitual de derivación a colposcopía en la práctica en el país, aunque no recomendada por las Guías de práctica clínica del tamizaje del cáncer de cuello de útero⁽³⁹⁾, esto puede explicar que el número de colposcopías derivadas por indicación del PAP (16,5%) fue mayor que por el resultado de un HPV positivo (12,5%). Pese a esta diferencia, los diagnósticos ASC-US no detectaron mayor número de casos CIN2+ que el test de HPV. Si se dispusiera del test de HPV de

acuerdo a las guías nacionales de tamizaje del cáncer de cuello uterino en Uruguay⁽³⁹⁾, se podría evitar la derivación a colposcopía de un número importante de estas mujeres con resultado citológico de ASC-US.

Según este estudio el porcentaje de positividad para el test de HPV en los casos de ASC-US fue de 13,9%, siendo mayor en el grupo más joven (19,1%), disminuyendo en edades más avanzadas. Esta relación con la edad de la paciente también fue comunicada por otros investigadores⁽⁴⁰⁾, pero se han publicado porcentajes mayores de mujeres HPV positivas en aquellas muestras con resultado de ASC-US⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾.

Este hallazgo nos estaría indicando un alto número de resultados con sobrediagnóstico de PAP, que generan más demanda de colposcopías y biopsias que no se reflejan en una mayor detección de lesiones premalignas.

La positividad del test de HPV hallado en la presente investigación está en relación directa con el mayor grado de lesión intraepitelial en la citología convencional. El porcentaje de positividad va en aumento desde el 10,2% en los extendidos negativos a 55,6% en el H-SIL, similar a lo encontrado por estudios previos en Uruguay. (30).

Una de las dificultades que se han planteado en otros países en la incorporación del test de HPV en los programas de prevención del cáncer de cuello uterino ha sido el temor al aumento del número de exámenes colposcópicos a los cuales no se les pudiera dar respuesta⁽⁴⁶⁾. Los resultados hallados en este trabajo muestran una situación diferente, con un número mayor de colposcopías como consecuencia del diagnóstico de citologías anormales, sobre todo a expensas del informe de ASC-US en el PAP que las que serían indicadas por un resultado del test de HPV+.

Si analizamos la relación entre el resultado histológico obtenido mediante la biopsia dirigida por colposcopía y el resultado del test de Papanicolaou, nos encontramos que el PAP fue patológico en siete de trece de diagnósticos histológicos de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino, resultando en una sensibilidad para la citología de 54,0% (IC 95% 25,1-80,7), con una especificidad de 84,0% (56,5-81,5). Si cambiamos el valor de corte para el PAP anormal a L-SIL, mejora la especificidad a 95,0% (93,8-96,6), pero desciende el valor de la sensibilidad a 46,0% (IC 95% 19,2-74,8). La baja sensibilidad hallada para la citología para la captación de lesiones CIN2+ está dentro de los valores publicados, 51% (10) y 53% (11).

Con respecto a la relación entre el resultado histológico obtenido mediante la biopsia dirigida por colposcopía y el resultado del test de HPV, el test de HPV fue positivo en 13 de 13 usuarias diagnosticadas con CIN2+, correspondiendo a una sensibilidad de 100,0% (75,2-100,0) y una espe-

cificidad de 88,7% (86,5-90,5), mayor que para el PAP. Con respecto a este último indicador los diferentes estudios muestran resultados diversos, en algunos la especificidad del PAP ha sido mayor que el test de HPV⁽⁴⁷⁾, así como en otros ha sido similar⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾. Los valores de especificidad se deben tomar con precaución, dado que no se realizó biopsia a los resultados negativos a ambas pruebas, ni aquellas cuya colposcopía resultaba negativa, debido a objeciones de carácter ético planteadas en forma previa, lo que puede introducir cierto sesgo de verificación.

Nuestros resultados muestran una mayor eficacia en la detección de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino con el test de HPV como test de tamizaje primario que el PAP convencional, cuando se aplica dentro de un programa de salud público, en acuerdo a lo comunicado por otros investigadores. Ronco y colaboradores (10,11,50) reportaron que el test de HPV-HC2 tuvo una sensibilidad 50% mayor que el PAP convencional para CIN2+ y una protección 60%-70% mayor para el cáncer invasor que el PAP convencional (51,52).

Conclusión

Los resultados obtenidos en este trabajo nos muestran que la aplicación del test de HPV captura híbrida fue más eficaz que el PAP como tamizaje primario del cáncer de cuello uterino en cuanto a que fue positivo en el 100% de los diagnósticos histológicos de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino diagnosticadas.

Pese al pequeño tamaño muestral, el cual no permite encontrar un número alto de casos patológicos confirmados por biopsia, se pudo apreciar que el test de HPV fue más eficiente que el Papanicolaou desde el punto de vista de la derivación de usuarias a colposcopía, en las condiciones habituales de funcionamiento en las policlínicas de ASSE estudiadas en esta investigación, que son parte del programa de prevención del cáncer de cuello uterino en Uruguay.

La incorporación del test de HPV como test de tamizaje primario para la prevención del cáncer de cuello uterino, de acuerdo a las recomendaciones de OPS en el Manual para Gerentes de Programas de Salud, sería una medida deseable para lograr una mayor captación de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino, como lo sugieren los resultados de este trabajo para nuestra población.

También debería insistirse en el potencial beneficio de la implementación de controles de calidad de la lectura de láminas de Papanicolaou en los laboratorios del PPCCU en Uruguay.

Estos resultados estarían justificando la realización de un estudio costo efectividad y un ensayo de implementación poblacional en un área mayor del programa

de prevención del cáncer de cuello uterino, para la eventual aplicación del test de HPV como test de tamizaje primario para la prevención del cáncer de cuello uterino en Uruguay.

Agradecimientos

Agradecemos al Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud por su apoyo financiero en la ejecución del estudio ESTAMPA

Abstract

Introduction: in Uruguay, cervical cancer occupied the third place with an average incidence of 312 new cases per year. 134 women died in the 2010 -2014 period.

Objective: the study aims to analyse the first results in a pilot experience with the application of Hybrid Capture® 2 High-Risk HPV DNA TestTM (hc2) (Qiagen) as the primary screening test for cervical cancer, in the Department of Canelones.

Method: 1.010 asymptomatic women whose ages ranged between 30 and 64 years old were studied when they requested a pap smear at two units of sample taking within the Cervical Cancer Prevention Program.

Samples were taken along with the pap smear, and sent to one of the cytology labs in the primary health care network, the HPV sample being processed with the hybrid capture technique in the molecular biology laboratory of the Pereira Rossell Hospital Center. Users with abnormal HPV+ and abnormal pap smear results (ASCUS+) were referred to colposcopy, with subsequent biopsy and treatment if required.

Results: HPV test was positive in 126/1010 women (12.5%) and PAP was abnormal in 167/1010 cases (16.5%). HPV test was positive in all cases CIN2+13/13 (100%) whereas PAP was abnormal (ASCUS+) in 7/13 54%) for CIN2+ in biopsy.

Conclusion: HPV test was more effective and efficient than pap smear to detect pre-cancer lesions in the cervix.

Resumo

Introdução: no Uruguai, no período 2010 - 2014, o câncer de colo do útero foi a terceira causa com uma incidência média de 312 novos casos por ano e uma média de 134 mortes por ano.

Objetivo: o objetivo deste trabalho foi analisar os primeiros resultados de uma experiência piloto com a utilização do exame de HPV Captura Híbrida HC2 (Qiagen R) na tamizagem primária do câncer de colo do útero em una zona do departamento de Canelones.

Método: foram estudadas 1010 mulheres assintomáticas, com idades entre 30 e 64 anos que foram a duas unidades do Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero para a coleta de amostra para exame de Papanicolau (PAP).

Realizou-se uma única extração para duas amostras: uma para PAP, que foi encaminhada a um laboratório de citologia da rede de atenção primária de saúde e outra para o exame de HPV que foi processada com a técnica de captura híbrida no laboratório de biologia molecular do Centro Hospitalario Pereira Rossell. As usuárias com resultados HPV + e PAP anormais (ASCUS+) foram encaminhadas para realização de colposcopia, com biopsia e tratamento quando fosse necessário.

Resultados: o exame de HPV foi positivo em 126/1010 mulheres (12.5%) e o PAP foi anormal em 167/1010 (16.5%). O exame de HPV foi positivo em todos los casos CIN2+13/13 (100%) e o PAP foi anormal (ASCUS+) em 7/13 (54%) para CIN2+ por biopsia.

Conclusão: o exame de HPV foi mais eficaz e eficiente que o PAP para detecção de lesões pré-cancerosas de colo do útero.

Bibliografía

- International Agency for Research on Cancer (IARC).
 Global Cancer Observatory 2012. Disponible en: https://gco.iarc.fr/ [Consulta: 24 marzo 2019].
- Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC). Registro Nacional de Cáncer. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer-Mayo 2019. Disponible en: http://www.comisioncancer.org.uy/uc_513_ 1.html [Consulta: 25 marzo 2019].
- Rodríguez G, Alonso R, Ortiz de Taranco M. Programa de prevención de cáncer de cuello uterino en el Uruguay "Dr. Enrique Pouey": estrategia y manual de procedimientos. Montevideo: CHLCC, 2007:129 p.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348(6):518-27.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CL, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55(4):244-65.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999: 189:12-9.
- Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993; 12(2): 186-92.
- Organización Panamericana de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. 2ª ed. Wahington, DC: OPS, 2016. Disponible en: http://iris.paho. org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28512/9789275318 799_spa.pdf?ua=1 [Consulta: 27 marzo 2019].
- Qiagen NV. Digene HC2 HPV DNA Test (5196-1330 19300) Disponible en: https://www.qiagen.com/mq/

- search.aspx?q=REF%205196-1330%2019300#&&pg=l [Consulta: 26 marzo 2019].
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. J Natl Cancer Inst 2008; 100(7):492-501.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010: 11:249-57.
- Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. BMJ 2002; 325(7364):572.
- Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. Br J Cancer 2003; 88:1570-7.
- Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. Br J Cancer 2001; 84:1616-23.
- de Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Muñoz N, et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. Sex Transm Dis 2003; 30:788-93.
- Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. J Natl Cancer Inst 2011; 103(5):368-83.
- 17. Almonte M. EStudio multicéntrico de TAMizaje y triaje usando la prueba de PApilomavirus humano (ESTAMPA). Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=experiencias-implementacion-programas-tamizaje-cacu-basados-prueba-vph-31jul-1ago-2018-washington-dc-9978&alias=46029-estudio-multicentrico-tamizaje-triaje-usando-prueba-papilomavirus-humano-estam-pa-maribel-almonte-iarc-029&Itemid=270&lang=en [Consulta: 3 setiembre 2017].
- Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade J, Boeke A, 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.
- Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. Eur J Cancer 2011; 47(6):864-71.

- Kotaniemi-Talonen L Nieminen P, Anttila A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. Br J Cancer 2005; 93(8):862-7.
- Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. J Natl Cancer Inst 2009; 101(23):1612-23.
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. N Engl J Med 2007; 357(16):1589-97.
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. J Natl Cancer Inst 2009; 101(2):88-99.
- Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkmans NW, Heideman DA, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012; 13(1):78-88.
- Ronco G, Arbyn M, Meijer CJLM, Snijders PJF, Cuzick J. Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus. En: Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al, eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Supplements. 2a ed. Luxembourg: Office of the European Union, 2015:1-59. Disponible en: https://www.gisci.it/documenti/news/EW0115451ENN_002.pdf [Consulta: 26 marzo 2019].
- 26. Organización Panamericana de la Salud. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud. Washington, OPS, 2016. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guias-manuales-3444&alias=36609-incorporacion-prueba-virus-papiloma-humano-programas-prevencion-cancer-cervicouterino-manual-gerentes-programas-salud-609&Itemid=270&lang=en [Consulta: 26 marzo 2019].
- 27. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from de College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. J Low Genit Tract Dis 2012; 16(3):205-42.
- Brown LD, Cai TT, DasGupta A. Interval estimation for a binomial proportion: rejoinder. Statist Sci 2001; 16(2):128-.
- Arrossi S, Thouyaret L, Herrero R, Campanera A, Magdaleno A, Cuberli M, et al. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomised trial. Lancet Glob Health 2015; 3(2):e85-94.

- Berois N, Heard I, Fort Z, Alonso R, Sica A, Moerzinger P, et al. Prevalence of type-specific HPV infection in Uruguay. J Med Virol 2014; 84(4):647-52.
- Papillocheck®. Manual de Instrucciones REF 465 060. (Revisión: BQ-013-07) Frickenhausen, Deu: Greiner Bio-One, 2011:44 p. Disponible en: https://www.gbo.com/filead-min/user_upload/Downloads/IFU_Instructions_for_Use/IFU_Diagnostics/PapilloCheck/IFU_PapilloCheck_Rev._BQ-013-07_ES.pdf [Consulta: 24 marzo 2019].
- 32. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. Lyon,: 2007. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; v.90). Disponible en: https://monographs.iarc.fr/ wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf [Consulta: 27 marzo 2019].
- Gravitt P, Kovacic M, Herrero R, Schiffman M, Bratti C, Hildesheim A, et al. High load for most high human papillomavirus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV 16 load predicts the development of incident disease. Int J Cancer 2007; 121(12): 2787-93.
- Lorincz A, Castle P, Sherman M, Scott D, Glass A, Wacholder S, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. Lancet 2002; 360(9328):228-9.
- Kinney W, Stoler M, Castle P. Special commentary: patient safety and the next generation of HPV DNA tests. Am J Clin Pathol 2010; 134(2):193-9.
- Ramas V, Mirazo S, Bonilla S, Mendoza L, Lago O, Basiletti J, et al. Human papillomavirus genotypes distribution in cervical samples from Uruguayan women. J Med Virol 2013; 85(5):845-51.

- de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz 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.
- Solomon D, Nayar R, eds. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes. New York: Springer-Verlag, 2004.
- Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Guía de práctica clínica de tamizaje de cáncer de cuello de útero. Montevideo: MSP, 2005;39 p.
- Shiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). Arch Pathol Lab Med 2003; 127(8):946-9.
- Tworek J, Jones B, Raab S, Clary K, Wolsh M. The value of monitoring human papillomavirus DNA results of Papanicolaou tests diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance: a College of American Pathologists Q-Probes study of 68 institutions. Arch Pathol Lab Med 2007; 131(10):1525-31.
- Davey D, Woodhouse S, Styer P, Stastny J, Mody D. Atypical epithelial ells and pecimen dequacy: current laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:203-11.
- Rodríguez E, Reynolds J, Jenkins S, Winter S, Henry M, Nassar A. Atypical squamous cells of undetermined significance in patients with HPV positive DNA testing and correlation with disease progression by age group: an institutional experience. Int J Clin Exp Pathol 2012; 5(5):428-35.
- Massad L, Einstein M, Huh W, Katki H, Kinney W, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for

Contribución de autores

Guillermo Rodríguez, https://ordd.org/0000-0002-1458-1091. Diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica.

Laura García, https://orcid.org/ 0000.0001.9424.9031. Ejecución y redacción.

Andrea Beracochea, https://orcid.org/0000-0002-2617-0660. Ejecución y redacción.

Rafael Alonso, https://orcid.org/0000-0001-7414-3221. Diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica. Benedicta Caserta, https://orcid.org/0000-0001-8446-3616. Ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica. Natalia Pérez, https://orcid.org/0000-0002-4166-3578. Ejecución y redacción.

Dolores Larrosa, https://orcid.org/0000-0002-6764-1246. Ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica. María Vero, https://orcid.org/0000-0003-3851-1239. Ejecución y redacción.

Gonzalo Ardao, https://orcid.org/ 0000-0001-5083-6584. Ejecución y redacción.

Mary Nela Santos, https://orcid.org/0000-0002-6917-6632. Ejecución y redacción.

Mary Luz Hernández, https://orcid.org/0000-0001-9607-9953. Ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica. Maribel Almonte, https://orcid.org/0000-0003-1623-8323. Diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica. Rolando Herrero, https://orcid.org/0000-0001-5448-3456. Diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica.

- Solomon D, Nayar R, eds. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes. New York: Springer-Verlag, 2004.
- Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Guía de práctica clínica de tamizaje de cáncer de cuello de útero. Montevideo: MSP, 2005:39 p.
- Shiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). Arch Pathol Lab Med 2003; 127(8):946-9.
- Tworek J, Jones B, Raab S, Clary K, Wolsh M. The value of monitoring human papillomavirus DNA results of Papanicolaou tests diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance: a College of American Pathologists Q-Probes study of 68 institutions. Arch Pathol Lab Med 2007; 131(10):1525-31.
- Davey D, Woodhouse S, Styer P, Stastny J, Mody D. Atypical epithelial ells and pecimen dequacy: current laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:203-11.
- Rodríguez E, Reynolds J, Jenkins S, Winter S, Henry M, Nassar A. Atypical squamous cells of undetermined significance in patients with HPV positive DNA testing and correlation with disease progression by age group: an institutional experience. Int J Clin Exp Pathol 2012; 5(5):428-35.
- Massad L, Einstein M, Huh W, Katki H, Kinney W, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2013; 17:S1-S27.
- García López JA, Vilaplana Ortego E, López Segura MD, Meisels A, do Vilaplana Vilaplana E. ASCUS en citología cervicovaginal de rastreo y captura híbrida II: ¿Una quimera en nuestro medio? Rev Esp Patol 2003; 36(1):59-64.

- 46. Tota J, Bentley J, Blake S, Coutlée F, Duggan M, Ferency A, et al. Introduction of HPV testing as in cervical cancer screening in Canada. (Evidence Review and Report, 9 december 2015). Disponible en: http://healthydebate.ca/wp-content/uploads/2016/04/Report-on-HPV-primary-screening.pdf [Consulta: 24 marzo 2019].
- Herrero R, Ferreccio C, Salmerón J, Almonte M, Sánchez G, Lazcano-Ponce E, et al. New approaches to cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. Vaccine 2008; 26(Suppl. 11):L49-58.
- Koliopoulos G, Nyaga V, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch P, Mustafa R, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev 2017; 8:CD008587.
- Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer C, Chris J, Poljak M, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 2012, 30(Suppl.5):F88-99.
- Ronco G, Dillner J, Elfstrom M, Tunesi S, Snijders P, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. Lancet 2014; 383(9916):524-32.
- Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petri K, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ 2008; 377:a1754.
- 52. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organized screening programme. BMJ 2010; 340:c1804.



CONVENIO

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA ADMINISTRACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CANCER

El Montevideo, a los 11 días del mes de setiembre de 2019, comparece <u>POR UNA PARTE:</u> El MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA (en adelante MSP) representado en este acto por el Dr. JORGE BASSO en su calidad de Ministro de Salud Pública con domicilio en la calle 18 de Julio Nº 1892 de esta ciudad, la ADMINISTRACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO (en adelante ASSE) representada en este acto por el Dr. MARCOS CARÁMBULA y por la Dra. MARLENE SICA en sus calidades de Presidente y Vicepresidente respectivamente con domicilio en la calle Luis. A. de Herrera Nº 3326 de esta ciudad, <u>POR OTRA PARTE:</u> La COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CANCER (en adelante CHLCC) representada en este acto por el Dr. ALVARO LUONGO en su calidad de Presidente con domicilio en la calle Brandzen Nº 1961 Of. 1201 de esta ciudad QUIENES ACUERDAN:

PRIMERO (ANTECEDENTES)

- 1. El MSP dentro de sus competencias, a través de la ordenanza Nº 466 del 24 de agosto de 2012 autoriza a desarrollar el Programa Nacional de Prevención Integral del Cáncer de Cuello Uterino, que establecerá los requerimientos que deberán cumplir los prestadores integrales de salud para la atención en los niveles de prevención, diagnóstico y tratamiento conforme a las disposiciones establecidas en este documento. En desarrollo de este Programa se encuentra actualmente en la órbita del Programa Nacional de Control de Cáncer (PRONACCAN).
- 2. ASSE es el principal prestador estatal de atención integral a la salud, con una red de servicios en todo el territorio nacional, que contribuye a mejorar la calidad de vida de sus beneficiarios y lidera el cambio de modelo asistencial de acuerdo a los postulados del Sistema Nacional Integrado de Salud. Atención integral a la Salud: promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento oportuno y rehabilitación.
- CHLCC es una persona jurídica de derecho no estatal, que posee como cometidos, entre otros de promover, coordinar y desarrollar planes y programas concernientes

a la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de personas afectadas por la enfermedad a la que refiere su denominación, de conformidad con lo establecido por el artículo 4º de la ley 16097 del 29 de octubre de 1989. En cumplimiento con su objeto entre otros emprendimientos ha diseñado el Programa de Prevención del cáncer de Cuello Uterino "Dr. Enrique Pouey", basado en el tamizaje de las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino a través del test de Papanicolaou (PAP), con el objeto de disminuir la incidencia mortalidad por este cáncer, de forma de aumentar la expectativa de vida, obtener diagnósticos más tempranos, conseguir la curación del mayor número de pacientes, ofrecer un tratamiento menos agresivo que si la enfermedad estuviera más avanzada, realizar el mayor número de exploraciones dentro de la población objetivo de riesgo, aumentar la calidad de vida de las pacientes y concientizar a la población de la conveniencia de realizar exámenes periódicos.

SEGUNDO (OBJETO)

Dado el avance tecnológico y la superación de los servicios técnicos disponibles a nivel de los prestadores integrales de salud de Uruguay, y en especial de ASSE, han puesto a disposición de los equipos médicos nuevas tecnologías más eficaces y eficientes, para la prevención del cáncer y en especial del cáncer de cuello uterino. Así es que ASSE dispone a través de sus diferentes servicios la nueva tecnología con las características anteriormente mencionadas para el diagnóstico de las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino.

CY

La CHLCC a través del área de Prevención de Cuello Uterino (PPCCU) ha realizado una experiencia piloto en conjunto con la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) de la OMS, en el marco del proyecto ESTAMPA, de una prueba piloto de tamizaje y triage del cáncer de cuello uterino en dos centros de atención de ASSE: Centro de Salud de Cuidad de la Costa y Centro de Salud de Pando. Los resultados de esta experiencia piloto han demostrado una mayor eficacia y eficiencia del test de Papilomavirus Humano (HPV) con respecto al PAP.



Las entidades comparecientes en este convenio, con la finalidad y dentro de sus competencias y posibilidades, se comprometen a realizar un **ensayo de aplicación** de esta nueva tecnología, aplicada al tamizaje de las lesiones percusoras del cáncer de cuello uterino a través del test de HPV. Este ensayo de implementación se desarrollará en 4 centros de Montevideo (Cerro, Jardines del Hipódromo, Saint Bois e INCA) y en 4 centros de Canelones: Hospital de Canelones, Centro de Salud de Santa Lucía, Tala y



Centro Auxiliar de Las Piedras.

TERCERO OBLIGACIONES DE LAS INSTITUCIONES

- evidencia científica demostrada de la mayor eficacia y eficiencia del nuevo test, de generar los acuerdos asistenciales con las diferentes asociaciones científicas y gremiales que participen del proceso asistencial a través de los diferentes prestadores integrales de salud.
- El MSP, ASSE y la CHLCC coordinarán las pautas para la prevención del cáncer de cuello uterino, incluyendo el ingreso de los resultados del test y modo de integración a base de datos llevados a cabo por la CHLCC.
- La CHLCC se hará cargo de la compra y suministro de los kits necesarios para el tamizaje de 5000 usuarias de ASSE de los referidos centros de salud asó como los viales de obtención y transporte de las muestras.
- ASSE se hará cargo del procesamiento de las muestras obtenidas como máximo 5000 al cabo de un año, en las unidades de toma anteriormente mencionadas o las que se indique de mutuo acuerdo por las partes, el transporte de las mismas desde la unidad de toma de muestras hasta el laboratorio de procesamiento en el Instituto Nacional de Cáncer (INCA) o donde disponga ASSE. El diagnóstico de los casos positivos del test estará a cargo de ASSE en sus unidades de colposcopía, así como el diagnóstico de las biopsias realizadas y los tratamientos emergentes de dicho tamizaje.
- El seguimiento estará a cargo de la CHLCC en cuya base de datos se ingresarán todos los procedimientos realizados.
- Las entidades participantes promoverán un acuerdo nacional de tamizaje con las nuevas tecnologías.
- La coordinación del Ensayo propuesto estará a cargo del Àrea de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino de la CHLCC. Los recursos para la ejecución de la coordinación serán brindados por la CHLCC.-

CUARTO PLAZO

El plazo del presente convenio será por un año a partir de la firma del mismo, pudiéndose renovar por un plazo similar previo acuerdo de partes con antelación al vencimiento original.

QUINTO

El presente Convenio fue autorizado en la sesión del Directorio de ASSE de fecha 13 /02/2019 según Resolución Numero 989/2019 y en la sesión de Directorio de fecha 28/08/2019 según Resolución Número 4532/19 en expedientes 29-068-3-5938-2018 y 29-068-3-6262-2019.-

Y PARA CONSTANCIA, de conformidad se suscriben tres ejemplares del mismo tenor, en el lugar y fecha indicados ut-supra.

Por MSP:

Dr. Jorge Basso Ministro

Por ASSE:

Dra. Marlene Sica

Vice Presidente

Por CHLC:

Dr/Mareos Carambula

Presidente Directorio

Dr. Alvaro Luongo

Presidente

Convenio: MSP, ASSE y Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC)

PROYECTO DE ENSAYO DE IMPLEMENTACIÓN

Incorporación parcial del test de HPV como tamizaje del cáncer de cuello uterino en el Programa del Cáncer de Cuello Uterino de Uruguay

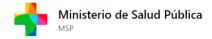
Coordinación: Área de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino de la CHLCC

Brandzen 1961/1101 Montevodeo Tel. 24020807/09 int 202

Email: ppccu@urucan.org.uy







I. ANTECEDENTES

El cáncer de cuello uterino es una de las enfermedades neoplásicas más frecuentes en las mujeres de los países de Latinoamérica. En el mundo fallecen anualmente más de 314.000 mujeres por esta causa y en Latinoamérica 34000 (1). En algunos países de Latinoamérica esta neoplasia ocupa los primeros lugares como causa de muerte más frecuente en las mujeres.

En Uruguay se diagnosticaron en promedio 312 nuevos casos por año y fallecieron en promedio 134 mujeres por año por esta causa, en el período 2010 – 2014 (2), ocupando en nuestro país el tercer lugar en incidencia como neoplasias más comunes de la mujer, luego del cáncer de mama y colo-recto.

Desde el inicio de la década de los 90 la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC) organizó un Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino (PPCCU) utilizando el Test de Papanicolaou (PAP) convencional (3) como test de tamizaje primario. A partir del 2007 integró los laboratorios públicos de citología de todo el país desarrollando un sistema de información integrado con un informe de resultados unificado. En los informes de Papanicolaou se utilizó la terminología Bethesda 2001. La población objetivo del programa fueron las mujeres entre 30 y 64 años. La repetición del tamizaje fue cada tres años cuando el test fue negativo. Se derivaron para diagnóstico a colposcopía todas aquellas mujeres con resultado Células Escamoisas Atípicas de Significado Incierto (ASCUS) y mayor sospecha (ASCUS+). De esta forma se creó una estructura a nivel nacional que aseguró el acceso al tamizaje mediante el PAP y el diagnóstico de las lesiones precancerosas por medio de la colposcopía.

Se alcanzó una cobertura de PAP a nivel nacional del 44% en el año 2013, en mujeres mayores de 30 años con por lo menos un PAP en los últimos tres años.

Se ha verificado un cambio en la tendencia de la incidencia y la mortalidad por esta enfermedad en el Uruguay. Según el Registro Nacional de Cáncer de Uruguay hubo un descenso del 2.5% anual en la tasa ajustada por edad de incidencia en el período 2002 – 2014 y una tasa de mortalidad estimada que descendió significativamente un 1.5% por año en el período 1998 – 2016. La tasa ajustada por edad de incidencia del cáncer de cuello uterino fue de 14.4 x 100.000 en el período 2010 – 2014 y la de mortalidad de 5.3 x 100.000 en el mismo período. Estos valores son los más bajos de los países de la región pero muy superiores a los registrados en los países desarrollados como es el caso de Finlandia con una tasa de incidencia ajustada de 4.3 x 100.000 y una tasa de mortalidad ajustada de 1.0 x 100.000 para el año 2012. (1)

En Setiembre del año 2012 el Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino pasó a depender del Ministerio de Salud Pública, sin mayores cambios, se continuó con los mismos laboratorios de citología ginecológica y unidades de toma de muestras. La población objetivo se extendió a mujeres de 21 a 69 años.

En los últimos años se incluyó dentro de las metas asistenciales por parte del Ministerio de Salud Pública (MSP) el ingreso de los resultados de Papanicolaou a la base de datos del Sistema de Información del PPCCU (SIPCCU) mejorando los registros nacionales.

Se registró una cobertura PAP del 57% a nivel nacional en el período 01/11/2016 al 31/10/2019. (Memoria Anual 2019 del Área de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino de la CHLCC)

Biología de la enfermedad

El cáncer de cuello uterino es una de las neoplasias que tiene una causa conocida e identificada que es la infección por Papilomavirus Humano (HPV) (4)(5)(6). Este virus después de penetrar en las células del tejido metaplásico del cuello uterino, la mayoría de las veces produce infecciones transitorias, que hacen que el metabolismo celular produzca viriones infectantes, y hacen más productiva la enfermedad. Estas infecciones por lo general son autolimitadas, de unos meses de duración y el sistema inmunitario del huésped termina eliminando la infección. En algunas ocasiones, se producen infecciones persistentes, que por lo general son las infecciones que se prolongan por dos años o más y llevan a la aparición de lesiones intraepiteliales de alto grado (H-SIL) (CIN 2+), que son los verdaderos precursores del cáncer de cuello uterino. (7) Estas infecciones persistentes son producidas por tipos de HPV de alto riesgo. Estas lesiones son subclínicas y asintomáticas y pueden persistir por muchos años evolucionando hacia un cáncer de cuello uterino invasor si no se realizan exámenes de tamizaje en forma periódica como es el test de Papanicolaou.

TAMIZAJE

El tamizaje consiste en la utilización de un test o un marcador, que cuando sea positivo, permita identificar a una mujer posiblemente portadora de una lesión intraepitelial precursora del cáncer. Cuando este test es negativo se puede asegurar a la usuaria que no va a desarrollar una enfermedad precancerosa por un período de tiempo identificado.

El test de tamizaje ideal, sería aquel test con una sensibilidad del 100%, especificidad del 100%, de bajo costo, fácil aplicación para la usuaria y los profesionales de la salud y que el resultado se obtenga de inmediato.

El diagnóstico por biopsia dirigida por colposcopía y el tratamiento adecuado y oportuno de estas lesiones intraepiteliales constituye la forma efectiva de lograr la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino.

La identificación de lesiones intraepiteliales precursoras del cáncer se puede hacer empleando diversos métodos de tamizaje. El más antiguo y que ha demostrado en algunos países su eficacia en programas organizados u oportunistas es el PAP, que consiste en la detección de anormalidades morfológicas sugestivas de lesiones relacionadas con el HPV. Para que la prevención secundaria sea efectiva es necesario lograr una alta cobertura (80%) de la población objetivo y seguimiento completo de las anormalidades detectadas. El PAP tiene la limitante de tener una baja sensibilidad para detectar lesiones, por lo que debe repetirse con frecuencia para solventar parcialmente esa deficiencia, no siendo infrecuente la aparición de lesiones invasoras en mujeres con PAP normal.

DIAGNÓSTICO

El estándar de oro para la detección de la enfermedad es la histología, a partir de las biopsias guiadas tomadas en colposcopía. La colposcopía consiste en una inspección visual estereoscópica de alta resolución del cuello uterino después de aplicar ácido acético para identificar áreas sospechosas de lesiones y toma subsecuente de biopsias de estas áreas. Hasta ahora, la enfermedad cervical confirmada histológicamente, se ha clasificado como neoplasia

intraepitelial cervical (CIN) en grados 1, 2 y 3. Donde CIN1 corresponde a una infección por HPV, CIN3 es un precursor de cáncer altamente reproducible y CIN2 es una categoría intermedia, escasamente reproducible y que representa una mezcla de infecciones por VPH (CIN 1) y precursores de cáncer (CIN3). Si se detectan lesiones histológicas CIN2 o más, se debe realizar tratamiento para eliminar estas lesiones. El CIN2 es usualmente el umbral de tratamiento para evitar pasar por alto un CIN3 mal clasificado y para proveer un margen de seguridad contra el riesgo de cáncer, especialmente entre mujeres mayores. Sin embargo, CIN 3, que puede revertir en muchos casos, ha sido el evento de salida utilizado para fines de investigación ya que está fuertemente asociado con progresión a cáncer invasor (8)(9).

Recientemente se ha propuesto una nueva terminología para describir la enfermedad del tracto inferior ano genital, tras el consenso entre un gran número de expertos internacionales colaboradores del proyecto Estandarización de la Terminología Anogenital Escamosa Inferior, (LAST: LowerAnogenitalSquamousTerminollogyStandardization). Esta nueva clasificación incorpora el conocimiento actual de la biología del HPV y el uso de biomarcadores para la mejora del diagnóstico. Con base en la clasificación de LAST, se recomienda el uso de la inmunohistoquímica p16 (IHC) para definir claramente las lesiones escamosas de alto grado (HSIL).

El HSIL cervical histológicamente confirmado que incluye p16 + CIN2, CIN3 y adenocarcinoma in situ (AIS), refleja las lesiones precancerosas se ha convertido en el objetivo final más apropiado para estudios de investigación (10).

Muestra histológica por biopsia

La colposcopía con biopsias guiadas es el procedimiento usual para la evaluación adicional de las mujeres con resultados anormales en la prueba de tamizaje primario en programas basados en citología. Sin embargo, esta requiere de un entrenamiento altamente especializado y de un equipo relativamente costoso. La capacidad de realizar una colposcopía, especialmente en países en vía de desarrollo, es por consiguiente limitada y debería restringirse a aquellas mujeres en alto riesgo de cáncer de cuello uterino, en vez de sobrecargar estos servicios con mujeres cuya infección por VPH desaparecerá de manera espontánea.

Más importante aún, la impresión colposcópica, la biopsia guiada por colposcopía y el diagnóstico histológico son difícilmente reproducibles y tienen limitaciones importantes al punto de reducir el potencial de las pruebas de tamizaje altamente sensibles (6).

Recomendación de la OMS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (11) recomienda a todos los países como prevención primaria de la enfermedad, la incorporación de la vacunación profiláctica contra el virus del HPV de la población objetivo primaria que son las niñas de 9 a 13 años, y la prevención secundaria mediante el tamizaje de las mujeres para diagnosticar lesiones precancerosas, logrando una alta cobertura y seguimiento, con alguno de los test disponibles: PAP, Test de HPV o Inspección visual con ácido acético (IVAA).

Situación de Uruguay

En Uruguay se dispone en el sub sector público del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) de 12 laboratorios de citología cérvico uterina, que han demostrado su eficacia en el tamizaje de la enfermedad. Pero no se dispone por el momento de citotécnicos como para aumentar la cobertura de la población de acuerdo con los requerimientos asistenciales. La mayoría de los informes de Papanicolaou en el subsector público, 70.000 al año, son realizados por médicos citopatólogos, que se desempeñan en el subsector público y privado del Sistema Nacional Integrado de Salud y que están al límite de su dedicación para el tamizaje.

Test de HPV en el tamizaje

El test de HPV es una metodología nueva de tamizaje que ha demostrado tener una alta sensibilidad para la captación de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino, con otras ventajas adicionales como son la posibilidad de que la mujer se tome su propia muestra (autotoma), la automatización de los procedimientos de laboratorio y la reproducibilidad de los diagnósticos. La alta sensibilidad y confiabilidad de la prueba permite extender los intervalos de tamizaje por varios años, más que la citología convencional.

El uso de la prueba de HPV como tamizaje primario ha comenzado en México, Argentina, y en Colombia ha sido aprobado dentro del plan de salud. En los EEUU, la Administración Federal de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) ha aprobado el uso de estos métodos en combinación con la citología (en tamizaje primario o para triage de anormalidades citológicas) (12).

En ensayos clínicos aleatorios, se ha demostrado que la prueba del VPH es mucho más sensible que la citología para la detección de lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino (13), con una sensibilidad reportada por encima del 90% en la mayoría de los estudios, comparado con aproximadamente un 50% para la citología.

Por otro lado, el alto valor predictivo negativo de una prueba tan sensible permite prolongar los intervalos de tamizaje, con consecuentes ahorros que pueden compensar el mayor costo de la prueba comparada con la citología.

El problema del tamizaje con VPH es que las infecciones transitorias son muy comunes, particularmente entre las mujeres jóvenes. En un gran estudio de base poblacional conducido en Guanacaste, Costa Rica, la prevalencia de infección por VPH oncogénico fue del 25% en mujeres menores de 25 años, descendiendo al 15% entre las mujeres de 25 y 34 años y al 10% después de los 35 años de edad, con un leve aumento a 14% después de los 65 años (13).

En Uruguay, se han realizado también estudios de prevalencia con resultados similares publicados (14)

La alta prevalencia de la infección por VPH en mujeres jóvenes hace que el tamizaje con VPH en menores de 30 años sea muy inefectivo, costoso, y que probablemente provoque un sobre tratamiento (15), porque la mayoría de infecciones nuevas tienden a desaparecer de manera espontánea como resultado de la activación del sistema inmune. Por lo tanto, la mayoría de programas de tamizaje basados en la prueba de VPH están dirigidos a mujeres mayores de 30 años.

Incluso en mujeres mayores de 30 años, la infección por VPH todavía tiende a desaparecer, y solo en una fracción de los casos, cuando hay infección persistente, puede llevar a verdaderos precursores de cáncer y a cáncer de cuello uterino.

Evidencia científica acerca del tamizaje primario basado en la prueba de VPH (población de mujeres mayores de 30 años)

- a) El test tiene un valor predictivo negativo muy importante. Prácticamente descarta la existencia de lesiones precursoras del cáncer cuando la prueba es negativa. (17)
- b) Los resultados con otras pruebas (Cobas 4800, ROCHE), coinciden con la prueba HC2 (Captura Híbrida 2, Qiagen) en la baja incidencia acumulada de una lesión CIN 2+ y CIN 3+ cuando se informa un resultado negativo en el test. Por otra parte con este test, se puede apreciar la alta incidencia de aparición de una lesión CIN 2+ y CIN 3+ luego de detectar HPV positivo para HPV16, HPV 18 u otro HPV de alto riesgo (18).
- c) El test de HPV tiene una mayor sensibilidad que el Papanicolaou.

En un trabajo de *Anttila y cols**, realizado en el programa organizado de Finlandia, se randomizaron las pacientes invitadas desde el 1 de Enero de 2003 al 31 de Diciembre de 2005 en dos ramas:

El grupo de intervención con el test de HPV detectó más CIN3+ que el grupo de PAP convencional.

Los autores concluyen que el test de HPV debe someterse a una experiencia piloto, en una pequeña zona del país antes de hacerlo extensivo a nivel nacional. De esta forma se puede adaptar la organización del programa al nuevo test de tamizaje (19).

TRIAGE

Un aspecto importante que queda por resolver es cómo seleccionar, luego de realizada la prueba de HPV como tamizaje, para una evaluación adicional, aquellas mujeres con VPH positivo que son más propensas a tener o desarrollar, en un futuro cercano, una enfermedad significativa que requiera tratamiento.

El triage de una prueba HPV positiva se ha resuelto de diferentes maneras, según los países, de acuerdo a los recursos humanos y materiales disponibles.

Por ejemplo, en EEUU lo han resuelto empleando un test de HPV que además de detectar los tipos de alto riesgo más comunes, detecta en forma independiente el HPV 16 y HPV 18. Las infectadas por estos dos tipos virales de alto riesgo, tienen mayor probabilidad de desarrollar una lesión intraepitelial de alto riesgo, por lo tanto las derivan directamente a colposcopía para diagnóstico. Repiten el test de HPV en las positivas para otros tipos virales de alto riesgo y recién así derivan a colposcopía si vuelven a dar positivas (20).

En Holanda el método de triage empleado es el Papanicolaou. A las HPV positivas las derivan a PAP y si el PAP les da positivo, entonces son derivadas a colposcopía. Si el PAP les da negativo, repiten el test de HPV (20).

Este aspecto es uno de los problemas más importantes a definir por cada sistema de salud de los diferentes países que se propongan implementar el test de HPV.

La Organización Panamericana de la Salud (12) sugiere que antes de la implementación del test de HPV en los programas de los diferentes países, se realice una experiencia piloto y luego de acuerdo a los resultados comenzar por una pequeña área para después ir expandiendo la cobertura de acuerdo a los resultados y la disponibilidad de recursos.

En Uruguay ha finalizado recientemente una experiencia piloto realizada en el marco del proyecto ESTAMPA IARC OMS (24), en dos centros asistenciales del Departamento de Canelones: el Centro de Salud de la Costa y el Centro de salud de Pando. Los test de HPV se procesaron en el Laboratorio de Biología Molecular del CHPR. Los resultados fueron publicados en el 15º congreso Uruguayo de Oncologíay aceptado para publicación en Agosto 2019, en la Revista Médica del Uruguay. Se comprobó que el test de HPV tiene una sensibilidad 50 % mayor en la captación de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino que el Papanicolaou convencional. Estos resultados con concordantes con los hallados por otros investigadores (21)(22).

II. JUSTIFICACIÓN

En la presente investigación se abordará un aspecto muy importante de la Prevención del Cáncer de Cuello Uterino, que es la eventual sustitución del test de tamizaje actual Papanicolaou convencional, por un nuevo test que es el test de HPV.

Los resultados de esta investigación van a ser necesarios por la magnitud del problema, teniendo en cuenta que solamente a nivel de ASSE se ingresaron más de 70.000 informes del test de Papanicolaou en el año 2017, según datos de productividad de los 12 laboratorios de citología ginecológica que informan para ASSE ingresados en el SIPCCU. Debemos tener en cuenta además que en el subsector privado de salud se ingresaron los resultados de 230.000 Papanicoalou en el año 2017. Considerando ambos sub sectores, público y privado se ingresaron más de 300.000 informes de Papanicolaou a la base de datos de la CHLCC. Cifra esta muy importante para el sistema de salud de Uruguay. (Memoria Anual 2017, Área de Prevención del cáncer de Cuello Uterino de la CHLCC)

Es importante además realizar esta investigación porque si bien se ha logrado en los últimos años una cobertura de PAP del 57%, estamos todavía muy por debajo de la cobertura promedio del 80% de la población para tener un impacto marcado en las tasas de incidencia y mortalidad por este cáncer.

En Uruguay no existe la tecnicatura de citotécnico, por lo tanto no es esperable en los próximos años aumentar esta cobertura, por falta de recursos humanos calificados para esta tarea.

Este es el momento de evaluar si es posible hacerlo con el test de HPV, que tiene un proceso de laboratorio, automatizado, no dependiente del técnico, cuyos resultados son reproducibles y verificables. La incorporación de este nuevo test de tamizaje con características diferentes permitirá diseñar nuevas estrategias para aumentar la cobertura de la población hasta llegar al porcentaje que asegure un impacto marcado en las tasas de incidencia y mortalidad.

Resultados adicionales del estudio

Mas allá de la evaluar la factibilidad de la implementación del HPV como tamizaje primario se podrán obtener resultados adicionales del estudio:

- i) Evaluación preliminar de Triage con PAP: A partir de los resultados a obtener, dado que se obtendrán simultáneamente el resultado del PAP y del HPV se podrá realizar un primera evaluación numérica de la utilidad del PAP como test diagnóstico de triage, luego de obtenido un resultado del test de HPV POSITIVO.
- ii) Almacenamiento de muestras para evaluación de otros test Eventualmente quedará planteada la necesidad de evaluar otras técnicas de biología molecular como la genotipificación. En este sentido el ensayo aportará un número importante de muestras biológicas de HPV de mujeres de Uruguay que serán almacenadas en el biobanco del INCA para su posterior estudio sobre la aplicabilidad de nuevas técnicas de triage y de tamizaje.

En suma: el aporte de los resultados de este ensayo será muy **significativo** por la magnitud que tiene la sustitución del test de Papanicoalou por el test de HPV a nivel nacional en ambos sub sectores de salud, público y privado.

Consideramos que es **pertinente** en la medida que de la conjunción de dos aspectos fundamentales: el techo alcanzado en la cobertura poblacional de Papanicolaou, principalmente debido a la falta de personal citotécnico como fue mencionado anteriormente y la situación actual donde la implantación del test de HPV se encuentra en discusión y siguiendo las recomendaciones de la OMS, los resultados de este estudio pueden aportar información significativa para aquellos decisores en políticas de salud.

Es **viable** realizar este ensayo porque según los datos históricos de las usuarias que concurrieron a las unidades de toma de muestras seleccionadas es esperable tamizar alrededor de 4000 mujeres en un año. Se cuenta con la financiación por parte de la CHLCC, para la compra de los kit de HPV necesarios. No se requiere contratación de personal adicional al que actualmente se desempeña en las unidades de toma de muestras y laboratorios de citología ginecológica de ASSE, sino que se desarrollará con los mismos recursos humanos existentes. Se requiere un aporte menor en recursos humanos al laboratorio de biología molecular de INCA.

El presente estudio pretende evaluar la **factibilidad** de la incorporación de la prueba, que requerirá la evaluación de los diferentes aspectos críticos en la realización de la misma, como el mantenimiento de la muestra, el cumplimiento de los tiempos de evaluación, conservación del material en la policlínica y durante el transporte, los requisitos del personal involucrado, aspectos adicionales vinculados a la trazabilidad de ambas muestras, etc

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la factibilidad de la incorporación del test de HPV como test de tamizaje primario en el PPCCU a partir de un estudio piloto en un número limitado de unidades de toma de muestras.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- -Obtener los indicadores de validez interna y externa del test de HPV
- -Comparar la cantidad de derivaciones a colposcopía entre los test de HPV y PAP
- Obtener información para calcular preliminarmente los resultados posibles en caso de considerar el PAP como test de triage en programas futuros.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

De factibilidad

- Evaluar la estabilidad de la muestra extraída, apta para un procesamiento adecuado del test
- 2. Evaluar los tiempos de demora entre la extracción de la muestra y la emisión del informe del resultado de HPV y su comparación con el PAP.
- 3. Identificar los requerimientos de RRHH y materiales necesarios para la incorporación del nuevo test.
- 4. Identificar las dificultades en las diferentes etapas del proceso de tamizaje, diagnóstico y tratamiento
- 5. Comparar las colposcopias necesarias según el test

Clínicos

- 6. Evaluar el porcentaje de casos positivos en mujeres de 30 años y mayores y su comparación con los resultados de la experiencia piloto previa.
- 7. Evaluar la sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo para CIN2+ de ambos test
- 8. Evaluar la cantidad de colposcopias necesarias por indicación del test, con respecto a las indicadas por el resultado del PAP.
- 9. Calcular la derivación a colposcopía en el caso que se considerara el PAP como test de Triage posterior al test de HPV.

IV. MATERIAL y MÉTODO

1. Selección de la población

Criterios de inclusión:

La investigación está dirigida a mujeres de 30 años y mayores, asintomáticas y sin antecedentes de cáncer de cuello uterino, que acuden en forma espontánea a realizarse el test de Papanicolaou convencional a 8 unidades de toma de muestras de PAP del prestador público ASSE.

Criterios de Exclusión:

Mujeres menores de 30 años, histerectomizadas, con antecedentes de cáncer genital y embarazadas.

Las unidades de toma de muestras seleccionadas son:

En Montevideo: Policlínica de Ginecología de INCA.

En Canelones: Centro de Salud Mario Pareja (Las Piedras), Centro Auxiliar de Tala, Centro Auxiliar de Santa Lucía, policlínica Parque del Plata, policlínica Salinas y Hospital de Canelones.

En Maldonado: Hospital de Maldonado

Se seleccionaron estas 8 unidades de toma de muestras teniendo en cuenta el número de mujeres de 30 años y mayores según los registros históricos de asistencia a esas unidades con la finalidad de lograr un muestra de unas 3000 mujeres tamizadas al cabo de un año.

Con la finalidad de evaluar el funcionamiento del sistema informático se seleccionaron las unidades de toma de muestras de Canelones y Montevideo porque todas envían sus muestras de PAP para informar al laboratorio de citología del INCA (Instituto Nacional de Cáncer).

Se invitó a participar del ensayo al Hospital de Maldonado para evaluar la logística y el sistema informático, cuando el PAP se realiza en un laboratorio independiente del INCA y se requiere el traslado de muestras HPV en forma independiente del PAP.

A las mujeres que concurran a la policlínica a realizarse el PAP, y cumplan con los criterios de inclusión, la funcionaria participante del grupo de investigación le invitará a participar en el estudio, con la lectura y firma el consentimiento informado.

Luego se completará el formulario usual de Citología del Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino en su última versión, preferentemente en forma digital.

2. Test de tamizaje

Debido a que el test de HPV aun no se encuentra validado localmente como test de tamizaje, el test a utilizar será en todas las mujeres el Papanicolaou convencional, que se realiza de acuerdo a lo establecido en el Manual de Procedimientos de Laboratorio de Citología del Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino, con la derivación a colposcopia correspondiente según su resultado (21).

Las láminas se identificarán de la manera usual a la recomendada en el Manual del PPCCU

En el mismo acto se realizará la recolección de una muestra para el test de HPV, Captura Híbrida HC2 de Qiagen^R. La recolección de la muestra de HPV se hará con el mismo cepillo utilizado para la muestra de PAP, Papette^R Ref 908006 Wallach^R, Surgical Devices, USA.

La muestra de HPV se recoge en un vial PrecervCyt Hologic^R que contiene 20 cc de un medio de transporte y almacenamiento en base a metanol.

El vial se identificará con nombre y cédula de la paciente, en forma manual con lápiz, de igual forma que la lámina de PAP.

3. Conservación y traslado de las muestras

Las muestras se conservaran a temperatura ambiente hasta 7 días de realizada la extracción.

El traslado de las muestras se realizará en forma conjunta las láminas de PAP con las muestras HPV hasta el laboratorio de citología ginecológica de INCA, a temperatura ambiente dentro de los 7 días de realizada la extracción.

Se confeccionaran listado de traslado para la conciliación en la recepción de las muestras.

Llegadas las muestras al laboratorio de citología se derivan las láminas de PAP para su proceso en el laboratorio de citología ginecológica de INCA de acuerdo al Manual de procedimientos de Laboratorio del Programa de Prevención del cáncer de Cuello Uterino (21).

Las muestras de HPV son transportadas al laboratorio de biología molecular de INCA por parte del personal administrativo del laboratorio de citología ginecológica para su procesamiento.

En el caso del Hospital de Maldonado, se enviarán las muestras de PAP y HPV al laboratorio de citología del Hospital de Maldonado. Se ingresarán las láminas de PAP en la forma habitual al laboratorio de citología. Se confeccionará un listado de traslado de las muestras de HPV y se trasladarán al laboratorio de citología del INCA. Las funcionarias administrativas del laboratorio de citología de INCA, verificarán el ingreso de los datos de identificación al SIPCCU, de cada una de las muestras recibidas y se derivarán al laboratorio de biología molecular de INCA.

4. Procesamiento de las muestras de HPV

- 4.1 Captura Híbrida HC2 Qiagen^R
 - El Laboratorio recepcionará los viales de muestra para estudio de HPV que serán entregados por el Laboratorio de Citología del I.N.CA., acompañados por un listado en el que constará entre otros de: fecha y hora, firma y contrafirma del funcionario responsable de la entrega.
 - Conjuntamente con personal del Laboratorio se verificará cada una de las muestras entregadas contra el listado que las acompaña.
 - Completada la verificación, se hará copia del listado que se entregará al responsable del laboratorio de Citología allí presente, con fecha y hora, firma y contrafirma del funcionario del Laboratorio responsable de la verificación.
 - Además, el Laboratorio también verificará cada paciente del listado contra la información ingresada en el SIPCCU.
 - La detección de incongruencias entre la identificación de la muestra y el SIPCCU, implicará separar dicha muestra hasta tanto las mismas se puedan esclarecer.
 - Todas aquellas muestras correctamente identificadas se ingresarán una a una al Sistema Informático de Laboratorio (SIL) generándose en ese momento un número único e irrepetible por muestra, que asegurará la trazabilidad completa del proceso que se cumple dentro del Laboratorio.
 - A partir del número asignado por el SIL a cada muestra, se imprimirán en una primera instancia 2 etiquetas de código de barras idénticas que contendrán la siguiente información: número asignado, nombre y apellido, edad, cédula de identidad, y procedencia de la usuaria, así como fecha de ingreso al SIL.

Se tomará una de ellas para identificar el contenedor de muestra, reservándose la otra para el procedimiento de conversión.

Una vez todos los contenedores de muestras identificados, se procederá a su ordenamiento en dispositivos especiales, en sentido de izquierda a derecha a partir de la primera fila, en forma consecutiva e ininterrumpida, en número creciente.

- Dado que la recolección de las muestras cervicales se realizará en Hologic PreservCyt^R
 Solution, se deberá realizar un paso previo al procesamiento y uso del test Digene^R HC2
 High-Risk HPV DNA Test, utilizando el Hybrid Capture^R 2 (HC2) Sample Conversion Kit de
 acuerdo a las indicaciones del fabricante Anexo IV.
- Finalmente obtenidas las muestras de trabajo, se realizará el test Digene^R HC2 High-Risk HPV DNA Test para la detección cualitativa del Virus del Papiloma Humano, tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, y 68, siguiendo las indicaciones del fabricante Anexo V.

Una vez obtenido los resultados:

- 1) se ingresarán al SIL.
- 2) se ingresarán al SIPCCU.
- 3) se adjuntarán al SIPCCU, los informes de HPV emitidos por el SIL en formato pdf.

El volumen restante en el contenedor de muestra no utilizado, se preservará a temperatura ambiente para la realización posterior de alícuotas.

IMPORTANTE:

Dado que la viabilidad de las muestras cervicales en el medio de transporte es de 14 días a temperatura ambiente, deberán ser transportadas desde los lugares de toma de muestra y entregadas en el Laboratorio Clínico, 1 vez por semana.

 En lo que respecta a la técnica en sí (digeneR HC2 High-Risk HPV DNA Test), y con el solo fin de optimizar al máximo la utilización de la microplaca de 96 pocillos, recién se realizará una vez se disponga de 88 muestras aptas para ser procesadas, las cuales sumadas a los controles la completarán.

4.2 Identificación y almacenamiento de muestras HPV en biobanco

Procedimiento de producción de alícuotas

Anexo 3

Traslado de alícuotas al BioBanco

El traslado de alícuotas al biobanco se realizará de acuerdo a las indicaciones de la Dirección Técnica del biobanco del INCA.

5. Entrega de resultados

Una vez obtenido el resultado del PAP y del test de HPV, estará disponible en el sistema informático para su impresión previa verificación por parte de los responsables de los laboratorios siguiendo los protocolos internos de funcionamiento, para entrega conjunta de ambos resultados a las usuarias por parte de las unidades de toma de muestras, de manera que se asegura la recepción de ambos informes (PAP y HPV) por parte de la usuaria.

6. Derivación a diagnóstico

El responsable de la unidad de toma de muestras derivará para colposcopia a todas las usuarias cuyo resultado del PAP haya sido anormal ASCUS+ y todas aquellas usuarias cuyo resultado haya sido positivo para HPV de alto riesgo, según indicado en la figura 1.

Las usuarias del Centro de Salud de Santa Lucía, Hospital de Canelones y Centro Auxiliar de Tala de derivarán a la policlínica colposcopia del Hospital de Canelones. En el caso de usuarias de Tala que prefieran ser derivadas a Montevideo se gestionará un cupo para colposcopias en la policlínica del Tracto Genital Inferior del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Las usuarias del Centro de Salud Mario Pareja se derivarán a la policlínica de colposcopias del Hospital de Las Piedras o a la policlínica del Tracto Genital Inferior del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Las usuarias de las policlínicas de Salinas y Parque del Plata, se derivarán a las policlínicas de colposcopia del Centro de Salud de Ciudad de la Costa, Pando o la policlínica del Tracto Genital Inferior del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Las usuarias de la policlínica ginecológica del INCA se derivarán a la policlínica de colposcopia de la RIEPS o la policlínica del Tracto Genital Inferior del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Las usuarias del Hospital de Maldonado se derivarán a la policlínica de colposcopia del Hospital de Maldonado.

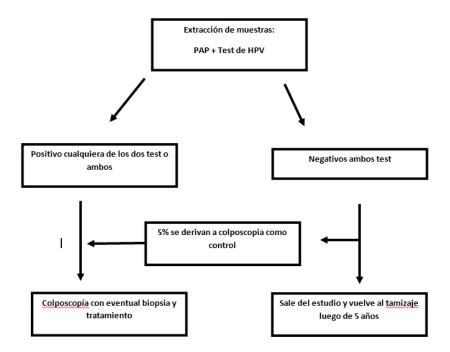


Figura 1.Flujograma de derivación para diagnostico y tratamiento

7. Derivación a tratamiento

Todas las usuarias que hayan sido diagnosticadas por biopsia luego de la colposcopia con CIN2+ serán derivadas a tratamiento en el centro que corresponda: Hospital de Canelones, Las Piedras, Centro Hospitalario Pereira Rossell u Hospital de Maldonado.

Se solicitará a las unidades de colposcopía que realicen el ingreso del informe de colposcopía al SIPCCU y en los posible utilicen el software de colposcopia diseñado especialmente.

8. Seguimiento

Desde la oficina central de la CHLCC se realizará el seguimiento de todas las usuarias que hayan tenido resultados HPV+ y PAP anormal para que se realicen la colposcopia.

Se seleccionaran un 5% en forma aleatoria de usuarias HPV- y PAP negativos que serán derivadas a colposcopia.

La selección del 5% de usuarias se realizará en el laboratorio de Biologia Molecular, según el numero esperado de muestras en el primer año y usando como base los resultado preliminares del proyecto ESTAMPA (21) en ejecución por el Área de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino de la CHLCC se estima que de 1000 muestras obtenidas 750 serán ambas negativas por lo que

en este caso corresponderá seleccionar 37 muestras, aproximadamente entre 3 y 4 por mes. El procedimiento de elección será mensual sorteando entre los resultados a entregar en ese mes.

9. Sistema de información

Se utilizará el sistema de información SIPCCU del Programa de Prevención del cáncer de Cuello Uterino modificado en su nueva versión para la incorporación de los resultados del test de HPV. La base de datos de este programa está centralizada en la CHLCC.

10. Relevamiento de aspectos críticos de factibilidad

A partir del sistema de información se obtendrán las fechas de toma y de recepción de las muestras en los diferentes laboratorios lo cual permitirá evaluar el cumplimiento de los tiempos críticos.

Se elaborará un cuestionario semi abierto donde se encuestará a los responsables de los laboratorios y a referentes de las policlínicas involucradas donde se relevará aspectos vinculados a la logística, que incluirá dificultades encontradas con la nueva prueba, RRHH usados, recursos materiales etc.

11. Procesamiento de la información y análisis de los resultados

Para los objetivos específicos 1 a 2 se calcularán medidas de resumen (medias o proporciones) según resultados de la pruebas y centro de toma.

Para los objetivos específicos 3 y 4 se calculará la frecuencia de los aspectos mencionados vinculados a las dificultades en las respuestas.

Para los objetivos clínicos se obtendrá la proporción de cada resultado según edad, policlínica y se comparará entre las diferentes pruebas.

Para comparar variables cualitativas de usara el test de chi-cuadrado y la comparación entre dos grupos de variables continuas se usará el test de student o eventualmente test no paramétricos. Las proporciones y medias se expresaran con su intervalo de confianza correspondiente. Para las pruebas de significación usadas se considerará 5% como nivel de significación

12. Almacenamiento de alícuotas de muestras hpv en biobanco

De todas las muestras que resulten HPV positivas se almacenarán 2 viales de 1 ml y 2 viales de 2 ml.

Se almacenarán el 10% de muestras HPV negativas en 2 viales de 1 ml y 2 viales de 2 ml.

Selección del 10% en forma aleatoria mediante el SIPCCU.

Condiciones de almacenamiento: a -80° C, en criocajas identificadas mediante el Software, Noray Bank (www.noraybio.com)

V. RECURSOS

Para la modificación del software SIPCCU

Contratación por parte de la CHLCC de un analista de sistemas con una carga horaria de 20 horas semanales.

Para la extracción de las muestras:

Se utilizarán cepillos Wallach^R Papettes REf. 908006 para la extracción de la muestra de PAP y HPV que serán aportados por la CHLCC.

Los viales de transporte y almacenamiento PrecervCyt Hologic^R, serán aportados por la CHLCC

El resto de los materiales necesarios para la extracción de las muestras, espéculos, láminas de vidrio superfrost, guantes, aerosol, fijador, etc se utilizarán los que habitualmente se disponen para este fin en las unidades toma de muestras de ASSE.

Para el traslado de las muestras

Se realizará de la misma forma que trasladan las láminas de PAP las unidades de toma de muestras seleccionadas, sin modificaciones para este ensayo.

Para el procesamiento de las muestras de HPV

Se realizará la compra por parte de la CHLCC de 5000 reactivos para diagnóstico de HPV, por Captura Híbrida HC2, Qiagen^R.

Se contratará por parte de la CHLCC a término por 12 meses, con una carga horaria de 24 horas semanales 1 licenciado de laboratorio clínico, 1 administrativo y extensión horaria de la dirección del laboratorio de biología molecular de INCA.

Para el almacenamiento de las muestras de HPV

Se utilizará la planta física, equipos y materiales del biobanco del INCA.

Para el procesamiento de las muestras de PAP

Se realizará de la forma habitual que se procesan las muestras de las unidades seleccionadas en el laboratorio de citología ginecológica de INCA.

Para el seguimiento de las usuarias con resultados de HPV+ y PAP anormales

Contratación por parte de la CHLCC de una asistente social con una carga horaria de 20 horas semanales. El seguimiento y registro de las usuarias participantes se realizará desde la planta física del Área de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino de la CHLCC.

Para la realización de las colposcopía

Se derivarán las usuarias de la misma forma que lo hacen habitualmente en el Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino, sin modificaciones para este ensayo, con los recursos que dispone ASSE. Las biopsias realizadas se procesarán en el laboratorio de anatomía patológica de INCA o el laboratorio que deriva habitualmente ASSE.

Para la realización de los tratamientos de las usuarias diagnosticadas con lesiones precancerosas

Se derivarán a los centros de tratamiento que habitualmente dispone ASSE sin modificaciones para este estudio.

VI. CRONOGRAMA

		Ech a Dic 10	Feb y Mar 20	Mar 20 - Feb 21	Mar May 21	jul-21	
Planificación y		reb a Dic 19	reb y Iviai 20	iviai 20 - Feb 21	Ivial - Iviay 21	Jui-21	
	Aprobación del	×					
preparación del	Convenio	*					
proyecto	A l	×					
	Aprobación por el						
	comité de ética						
	Modificación del						
	SIPCCU						
	Capacitación de						
	unidades de toma de		x				
	muestras						
	Capacitación de						
	unidades de		x				
	colposcopía						
	Recolección de						
	muestras						
	Recolección de						
Ejecución	muestras			×			
	Procesamiento y						
	análisis de la				×		
	información						
Informe final						х	

VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1) IARC. Globocan 2012. Disponible en: https://gco.iarc.fr/ [Consulta: 24 de marzo de 2019].
- 2) CHLCC. Registro Nacional de Cáncer. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer Disponible en: http://www.comisioncancer.org.uy/uc_513_1.html [Consulta: 25 de marzo de 2019
- 3) Rodriguez G, Alonso R. Programa de prevención de cáncer de cuello uterino en el Uruguay "Dr. Enrique Pouey": Estrategia y Manual de Procedimientos. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 2008. 113 p.
- 4) Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, CastellsaguéX, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 384:518 –27.
- 5) Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002; 55:244–65.
- 6) Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999; 189:12–9.
- 7) Ostor A. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Pathol 1993; 12:186-92.
- 8) Carreon JD, Sherman ME, Guillen D, Solomon D, Herrero R, Jeronimo J, et al. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. Int J Gynecol Pathol 2007 Oct;26(4):441-6
- 9) Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsydiagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathologyreviewed diagnoses: an ALTS report. Am J Clin Pathol 2007 May;127(5):805-15.)
- Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont t, Nayar R, Palefky JM, Stoler MH, Wilkninson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of LAST Project Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPVAssociated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med 2012;136(10):1266-97
- 11) OMS. Control integral del cáncer cervico uterino: guía de prácticas esenciales. 2ª ed.

- Wahington: OPS, 2016. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28512/9789275318799_spa.pdf?u a=1 [Consulta: 26 de marzo de 2019]
- 12) OPS. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cérvico-uterino. Manual para gerentes de programas de salud. Washington, DC: OPS, 2016. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slu g=guias-manuales-3444&alias=36609-incorporacion-prueba-virus-papiloma-humano-programas-prevencion-cancer-cervicouterino-manual-gerentes-programas-salud-609&Itemid=270&lang=en [Consulta: 26 de marzo de 2019]
- 13) Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin 2012 May;62(3):147-72.
- 14) Berois N, Heard I, Fort Z, Alonso R, Sica A, Moerzinger P, et al. Prevalence of type-specific HPV infection in Uruguay. J Med Virol. 2014; 84: 647-52
- Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. J Natl Cancer Inst 2009 Dec 2;101(23):1612-23
- 16) Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. J Infect Dis 2005 Jun 1;191(11):1796-807.
- 17) Dillner J, Rebolj M,Birembaut P, Ulrich Petry K, Szarewski A, clinical consultant and Munk C, Si de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M,Clavel C, Iftner T, Long term predictive values of cytology and humanpapillomavirus testing in cervical cancer screening: jointEuropean cohort study BMJ 2008;377:a1754
- 18) Wright T, Stoler M, Behrens C, Sharma A, Zhang G, Wright T. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening testGynecologic Oncology 136 (2015) 189–197
- 19) Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, Malila N, Nieminen P Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organized screening programmeBMJ 2010;340:c1804
- 20) Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, and Arbyn M Triage of HPV positive women in cervical cancer screening *J Clin Virol.* 2016 March; 76(Suppl 1): S49–S55
- 21) Rodriguez G, García L, Beracochea A, Perez N, Caserta B, Alonso R, Vero M, LarrosaD, Ardao G, Santos M y grupo ESTAMPA Uruguay. Tamizaje del Cáncer de Cuello Uterino con Test de HPV. Primeros resultados en el Sistema Público de Uruguay. Rev Méd Urug 2019; 35(4):267-280

- 22) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla PP, Del MA, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010 Mar;11(3):249-57.
- 23) Manual de Procedimientos de Laboratorios de Citlogía Ginecológica. Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino. CHLCC http://www.comisioncancer.org.uy/uc_310_1.html Se accedió el 08/05/2019

IARC.Proyecto ESTAMPA. Disponible en:

https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=experie ncias-implementacion-programas-tamizaje-cacu-basados-prueba-vph-31jul-1ago-2018-washington-dc-9978&alias=46029-estudio-multicentrico-tamizaje-triaje-usando-prueba-papilomavirus-humano-estampa-maribel-almonte-iarc-029&Itemid=270&lang=en [Consulta: 12 de

SIMULACIÓN DE TRIAGE DE MUJERES HPV+ EN EL TAMIZAJE DEL CANCER DE CUELLO UTERINO.

Estudio comparativo entre citología convencional y tipificación viral.

INTRODUCCION

El cáncer de cuello uterino es una neoplasia que tiene una causa conocida que es la infección por el Papilomavirus humano (HPV). (1)(2)

El HPV es una de las infecciones de trasmisión sexual más frecuentes. La mayoría de estas infecciones son transitorias y no dejan secuelas en el huésped. Solamente un pequeño porcentaje de las infecciones van a ser persistentes y éstas son las que pueden llevar al desarrollo de una lesión precancerosa y posterior cáncer de cuello uterino. (3)

En los últimos años se han desarrollado vacunas profilácticas que impiden el ingreso del virus al organismo de la persona y que son específicos para los tipos virales HPV 16 y 18 (Vacunas bivalente y tetravalente) que son los encontrados en el 70% de los cánceres de cuello uterino. Posteriormente se ha desarrollado una vacuna nonavalente que además ejerce protección contra otros virus de alto riesgo como el 31, 33, 45, 52 y 58. Con la administración de esta última vacuna se lograría la protección contra el 90% de los tipos virales de HPV que son hallados en los cánceres de cuello uterino (4).

Se dispone de información documentada que demuestra una disminución en las lesiones intraepiteliales de alto grado en la población vacunada. Como estas lesiones intraepiteliales de alto grado anteceden al desarrollo de los cánceres de cuello uterino invasores, se espera que con transcurso del tiempo haya un descenso en las tasas de incidencia de este cáncer en la población vacunada. (5)(6)

En forma complementaria, es necesario continuar con la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino, mediante el tamizaje de la población susceptible, buscando el diagnóstico y tratamiento de las lesiones precancerosas con la finalidad de evitar la aparición del cáncer invasor, que puedan aparecer en la población no vacunada o los cánceres que puedan ser producidos por otros tipos de HPV que no son protegidos por la vacunas actuales.

De este modo se han desarrollado diversos test que detectan ADN de los HPV de alto riesgo, que son semiautomatizados, y que han demostrado tener una sensibilidad mayor que el Papanicolaou convencional, para captar lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN2+). Estos test son aplicables a mujeres mayores de 30 años, pues por debajo de esa edad son muy frecuentes las infecciones transitorias, que revierten en forma espontánea y ello hace que no sea costo efectivo usar los test de HPV como tamizaje secundario de la enfermedad, porque llevarían a derivaciones a

diagnóstico por biopsia dirigida por colposcopia a una cantidad de mujeres que no tendrían lesión. (7)(8)

En el caso de las mujeres menores de 30 años se debe continuar el tamizaje con el Papanicolaou convencional de acuerdo a las Guías Nacionales de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino. (9)

En las mujeres mayores de 30 años, las infecciones transitorias son menos frecuentes, que en las más jóvenes, pero de todos modos se comprueban en un alto porcentaje.

El mayor aporte que hacen estos nuevos test es que tienen un valor predictivo negativo muy confiable y prolongado. Aquellas mujeres de 30 años y mayores con un resultado del test negativo para HPV, prácticamente descarta el riesgo de CIN2+ por los siguientes 5 años o lapsos mayors aún (10).

En recientes estudios realizados en Uruguay se detectó una frecuencia del 12% de mujeres de 30 años y mayores que fueron HPV positivas en la población general asintomática (11).

Por lo tanto una vez realizado el tamizaje con test de HPV se le puede indicar al 88% de la población de mujeres asintomáticas HPV negativas que se repitan el tamizaje dentro de 5 o más años. Esta es una ventaja muy importante que presenta el test de HPV con respecto al Papanicolaou convencional que requiere de una repetición sistematizada en lapsos más cortos a los efectos de evitar los falsos negativos del PAP.

Dentro del 12% de las mujeres mayores de 30 años que presentan el test de HPV positivo hay una proporción importante de ellas que presentan infecciones transitorias que no van a presentar lesiones precancerosas y por lo tanto su derivación sistemática a colposcopia significaría una sobrecarga a esas unidades diagnósticas difícil de satisfacer con los actuales recursos humanos y materiales. Según resultados preliminares del proyecto ESTAMPA en Uruguay, el 78% de las mujeres mayores de 30 años con un resultado de test de HPV +, se volvieron negativas ante un segundo control realizado a los 18 meses, utilizando como test de tamizaje Hibrid Capture 2^R, desarrollado por Digene Corporation (USA) y actualmente por Qiagen (USA).

Es decir que se hubieran realizado un 78% de colposcopias innecesarias con el consiguiente gasto de recursos del sistema de salud, con un incremento en biopsias de cuello uterino innecesarias y una importante repercusión psicológica, económica y social sobre la usuaria que en definitiva es nuestra preocupación proteger.

En estas condiciones la incorporación del test de HPV al Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino de Uruguay lo haría poco eficiente.

Para que la aplicación de estos test, sea más eficiente, se requiere de un test de TRIAGE. Es decir, un test que sea aplicable a las muestras extraídas de las mujeres de 30 años y mayores, con resultado HPV positivas y que determine cuales de ellas tienen mayor riesgo de presentar lesiones precancerosas CIN2+ para su derivación a colposcopia. Al mismo tiempo determina cuáles serían de bajo riesgo de presentar lesiones precancerosas y deberían someterse a un segundo tamizaje en un lapso de 12 - 18 meses.

Este test de TRIAGE no está definido para el Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino de Uruguay.

Con el objetivo de hacer un aporte en la elección de un test de TRIAGE aplicable al Programa de Uruguay, en el presente trabajo vamos a comparar los resultados obtenidos mediante la aplicación del test de Papanicolaou convencional como test de TRIAGE para las usuarias con resultado HPV+ en comparación con otros test de HPV disponibles en el país: Papillocheck^R, Abbot Realtime^R y Cobas 4800^R.

MATERIAL DISPONIBLE

Finalizado el tamizaje del cáncer de cuello mediante el estudio de muestras vaginales HPV + obtenidas a mujeres de 30 a 64 años, asintomáticas, no embarazadas, no histerectomizadas y sin antecedentes de cáncer ginecológico, en el marco del proyecto de investigación ESTAMPA IARC OMS en el período comprendido entre Diciembre de 2014 y Junio 2019:

se dispone de un listado de usuarias pertenecientes a Centros de Salud de ASSE y al Hospital Policial de Montevideo que participaron del proyecto ESTAMPA, cuyos resultados del test de HPV Captura Híbrida^R(HC2) Qiagen fue positivo. Se dispone de las láminas de Papanicolaou convencional extraídas en el mismo momento que la muestra para HPV, los resultados los informes de las colposcopias y biopsias realizadas a todas las usuarias HPV+, y los tratamientos realizados, así como muestras congeladas de contenido vaginal sobrante luego de realizado el test de HPV.

El test de HPV utilizado en el tamizaje fue HC2 (Hibrid Capture 2^R, Qiagen. La positividad para el HPV se determinó en el Laboratorio de Biología Molecular del Centro Hospitalario Pereira Rossell. El test de captura híbrida HC2 consiste en la hibridación in vitro y amplificación de la señal mediante quimioluminiscencia de ácidos nucleicos de 13 genotipos de HPV de alto riesgo (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Los ácidos nucleicos de HPV presentes en la muestra hibridan con una muestra de sondas específicas para HPV. Los híbridos inmovilizados, reaccionan con anticuerpos específicos anti híbridos conjugados con fosfatasa alcalina. Múltiples anticuerpos se unen a los híbridos y provocan una amplificación de la señal. La emisión de luz es registrada en un luminómetro y comparada con una señal de corte, cuyo valor es 1, que distingue los negativos de los positivos. Los resultados se informan como positivos/negativos.

Una vez realizado el diagnóstico de HPV se guardó en alícuotas el resto del material, congelado a -80°C en el Banco de Tumores del Hospital Militar de Montevideo.

Métodos de triage a evaluar

1. Realización de lectura e informe citológico de cada una de las láminas de PAP almacenadas correspondientes a las usuarias HPV+ por un médico citólogo. El médico citólogo tendrá como única información la edad de la usuaria, y que el test de HPV+ por el método de Captura Híbrida. La identificación de las láminas se modificará por un código aleatorio asignado por el Software que le impedirá al médico citólogo conocer el

resultado del informe citológico anterior, así como el resultado de colposcopias, eventuales biopsias y tratamientos realizados. Los resultados de los PAP informados como ASCUS+ y L-SIL+ se interpretaran, en forma simulada, como si fuera un test de triage positivo y se analizarán en relación a las colposcopias, biopsias y tratamientos realizados cuyos resultados están almacenados en la base de datos.

- 2. Procesamiento mediante la técnica de PCR a tiempo real COBAS^R 4800. de una alícuota de 2cc de cada usuaria HPV+ almacenada en el bio banco para su procesamiento por esta técnica, simulando un test de TRIAGE. Cuando el resultado sea informado como HPV 16 y/o 18 como se derivará a colposcopia y se analizará el informe correspondiente. Si el resultado fuera otro HPV de alto riesgo diferente al 16 y 18 (31,33,35,39,45,51,52,56,58,66,y 68) se procederá a realizar otro test de HPV a los 12 meses. La prueba de HPV para cobas es una prueba cualitativa in vitro para detectar el virus del papiloma humano en muestras de pacientes. La prueba utiliza la amplificación del ADN diana mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la hibridación de ácidos nucleicos para detectar en un único análisis 14 genotipos de VPH de alto riesgo (www.roche.com/dam/jcr:1bc2b4de-95cc-402e-8351-2a49906a5ed3/en/med-cor-2011-04-20-sp.pdf Se accedió el 06/08/2019). Estos resultados serán evaluados en conjunto con los informes de colposcopia, resultados de biopsias y tratamientos realizados como otro método de triage a implementar.
- 3. Procesamiento mediante la técnica de PCR Papillochek R Granier, de una alícuota de cada usuaria HPV+ almacenada en el biobanco. Se tomará una alícuota de 0.2cc y se realizará el procesamiento tipificando los 18 tipos de alto riesgo (16,18,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68,70,73,82). PapilloCheck® es un equipo de ensayo basado en micromatrices para la detección y la genotipificación de un fragmento del gen E1 del genoma del virus del papiloma humano. Después de la extracción de ADN genómico humano y vírico de una muestra cervicouterina, se amplifica un fragmento de 350 bp del gen E1 vírico mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en presencia de un conjunto de cebadores específicos del VPH. En la misma reacción, se amplifica un fragmento de una copia del gen humano ADAT1 (adenosina desaminasa específica del ARNt humano1) con el fin de controlar la presencia de material de muestra humano en la muestra cervicouterina (control de muestra) y una plantilla de control interna presente en el PapilloCheck®.(PapilloCheck Manual de Instrucciones, https://www.gbo.com/fileadmin/user_upload/Downloads/IFU_Instructions_for_Use/IFU_Diag nostics/PapilloCheck/IFU_PapilloCheck_Rev._BQ-013-07_ES.pdf Se accedió el 06/08/2019) Se evaluará la derivación a colposcopia cuando los resultados fueron informados como HPV 16, 18, 31 y/o 33. Cuando se informe como otro de los 14 tipos de HPV de alto riesgo restantes se solicitará nuevo test de HPV a los 12 meses.
- 4. **Abbot Real Time** Aporta resultados por separado HPV 16/18 y los restantes 12 tipos de alto riesgo: **31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66 y 68.** Para amplificar las dianas del HPV se utiliza una mezcla de cebadores compuesta por tres cebadores directos (forward primers) y dos cebadores inversos (reverse primers) dirigidos hacia una región L1 conservada. La señal de 14 genotipos de alto riesgo antes mencionados se genera mediante el uso de sondas fluorescentes. Los amplicones del control interno (CI) se generan con un conjunto

de cebadores dirigidos hacia una secuencia de betaglobina humana endógena y se detectan mediante una sonda específica para el CI.

(<u>www.molecular.abbott/int/es/products/infectious-disease/realtime-high-risk-hpv</u> consultado 6/08/2019)

ANALISIS ESTADISTICO

Derivación a colposcopia	PAP	PAP	COBAS	PAPILLOCHECK	Abbot RealTime
	ASCUS+	L-SIL+	16/18	16/18/31/33	16/18
Si					
No					
Total					