

# Tests de tamizaje

**R. Sankaranarayanan MD**

Head, Screening Group

World Health Organization (WHO)

International Agency for Research on Cancer (IARC)

Lyon, France

<http://screening.iarc.fr>



# Métodos de tamizaje del cáncer de cuello uterino

- Citología convencional

## *Alternativas a la citología*

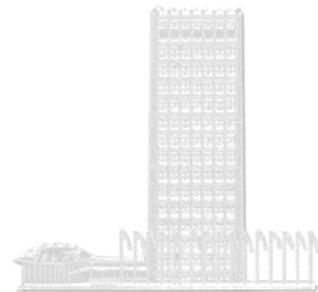
- Prueba de VPH
- Inspección visual con ácido acético al 3-5% (IVA)
- Inspección visual con ácido acético y lente de aumento (IVAA) (2-4X)
- Una solución yodoyodurada de Lugol IVL (VILI)

*Una alta sensibilidad es un requisito importante para la detección temprana en los contextos de bajos recursos*

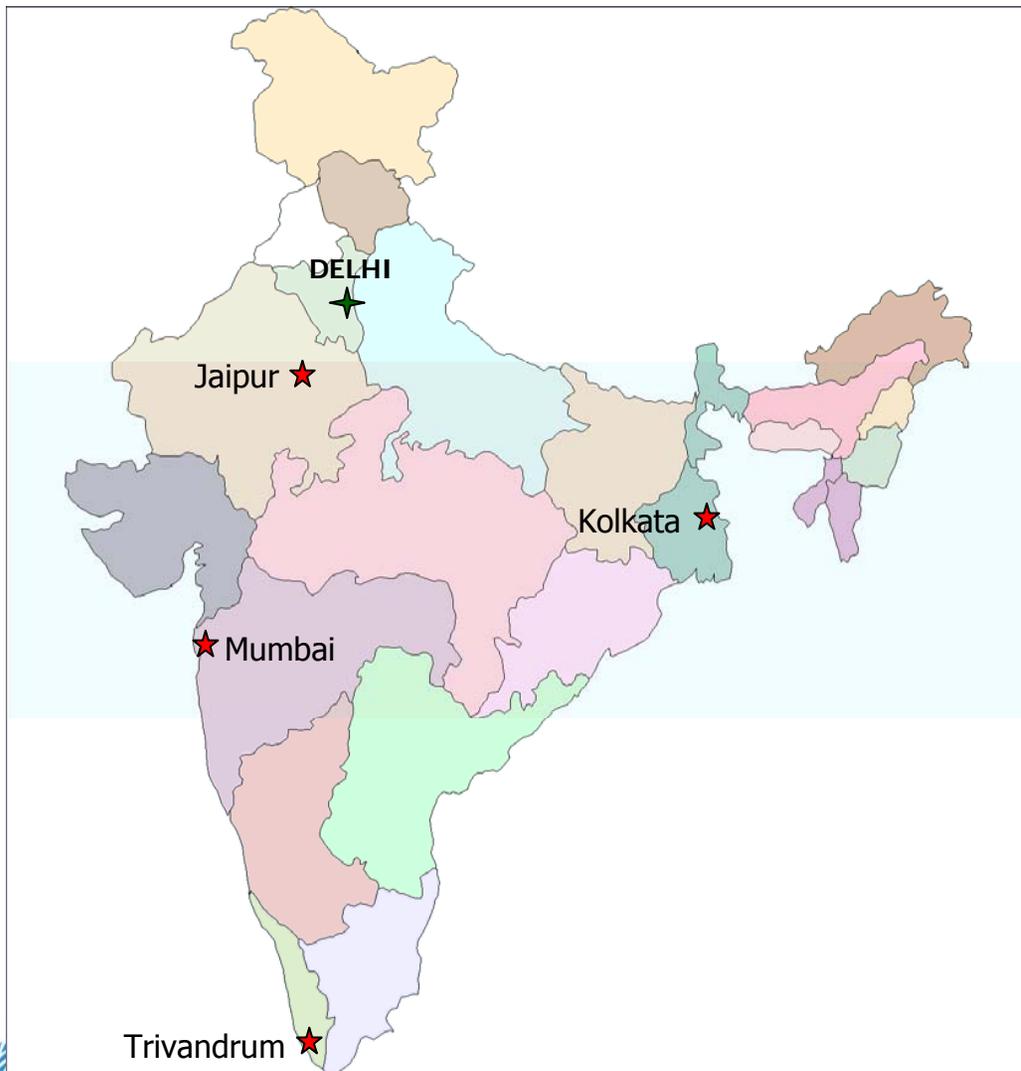


# Citología

- La prueba de tamizaje cervical más usada
- Repetición frecuente
- Ha resultado en una considerable reducción de la carga de la enfermedad en los países desarrollados
- Reto de la implementación en contextos de bajos y medianos recursos



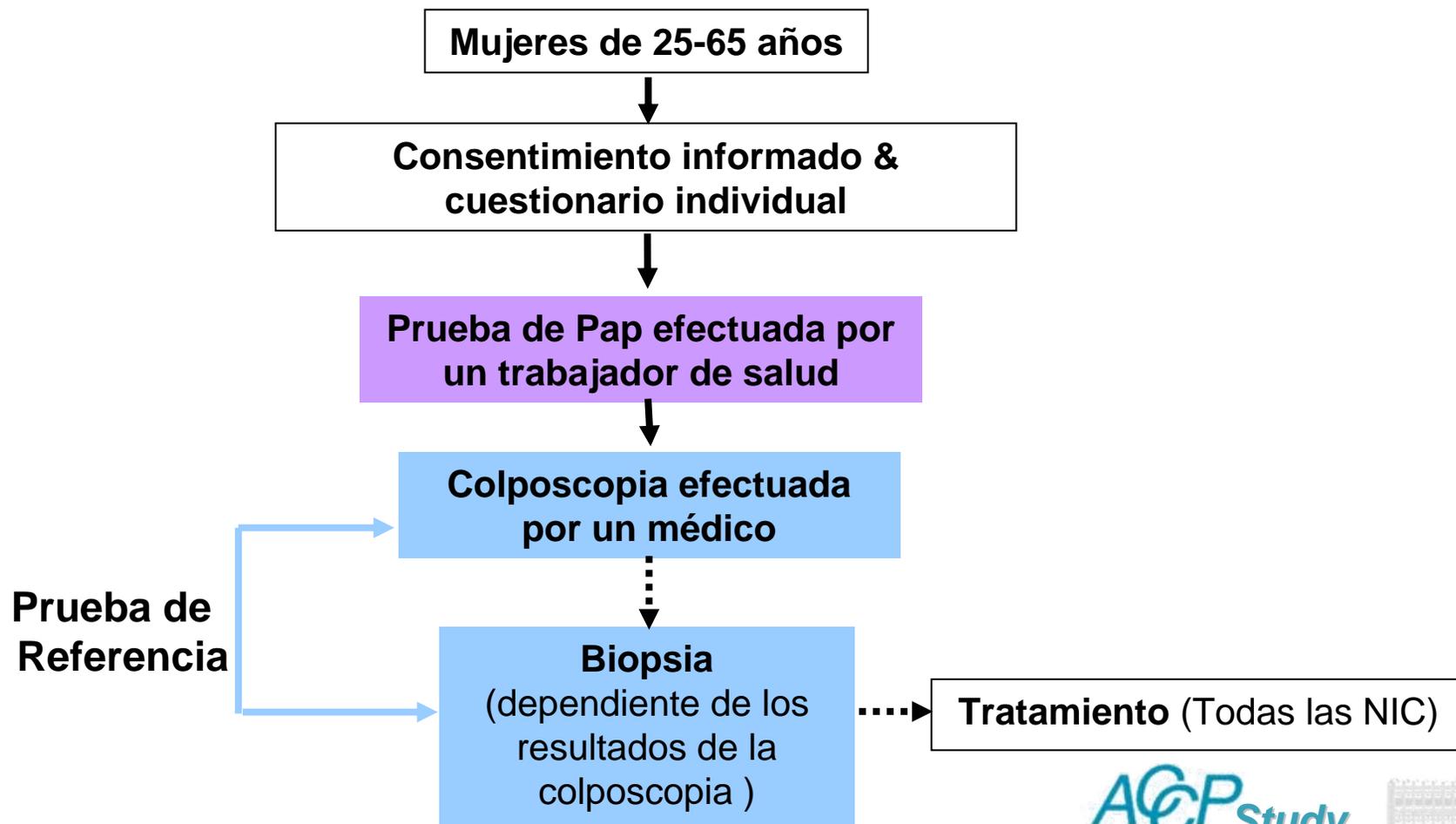
# Objetivos



- Evaluar la precisión de la prueba de Pap en la detección de la lesiones NIC 2 y 3 en 4 lugares de India
- Evaluar la calidad de las pruebas diagnósticas y de tamizaje



# Diseño de los estudios trans-seccionales

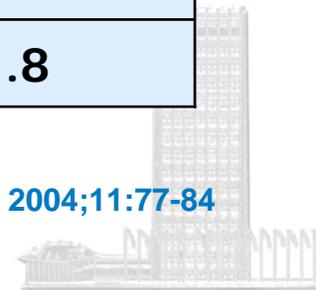


ACCP Study



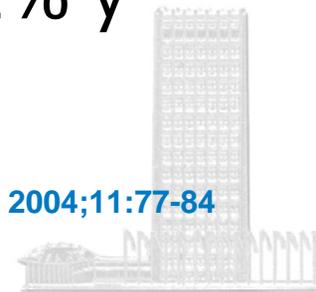
# Resultados de la prueba de Pap

Lugares del estudio	Participantes incluidos	Positividad de la citología (%)		
		ASCUS+	LEIBG+	LIEAG+
Kolkata	4979	15.0	8.3	3.2
Jaipur	5359	7.4	4.1	0.5
Mumbai	3640	3.0	2.1	1.6
Trivandrum 1	4289	14.2	13.5	2.2
Trivandrum 2	4396	3.2	2.7	1.5
<b>Total</b>	<b>22 663</b>	<b>8.8</b>	<b>6.2</b>	<b>1.8</b>



# Resultados globales

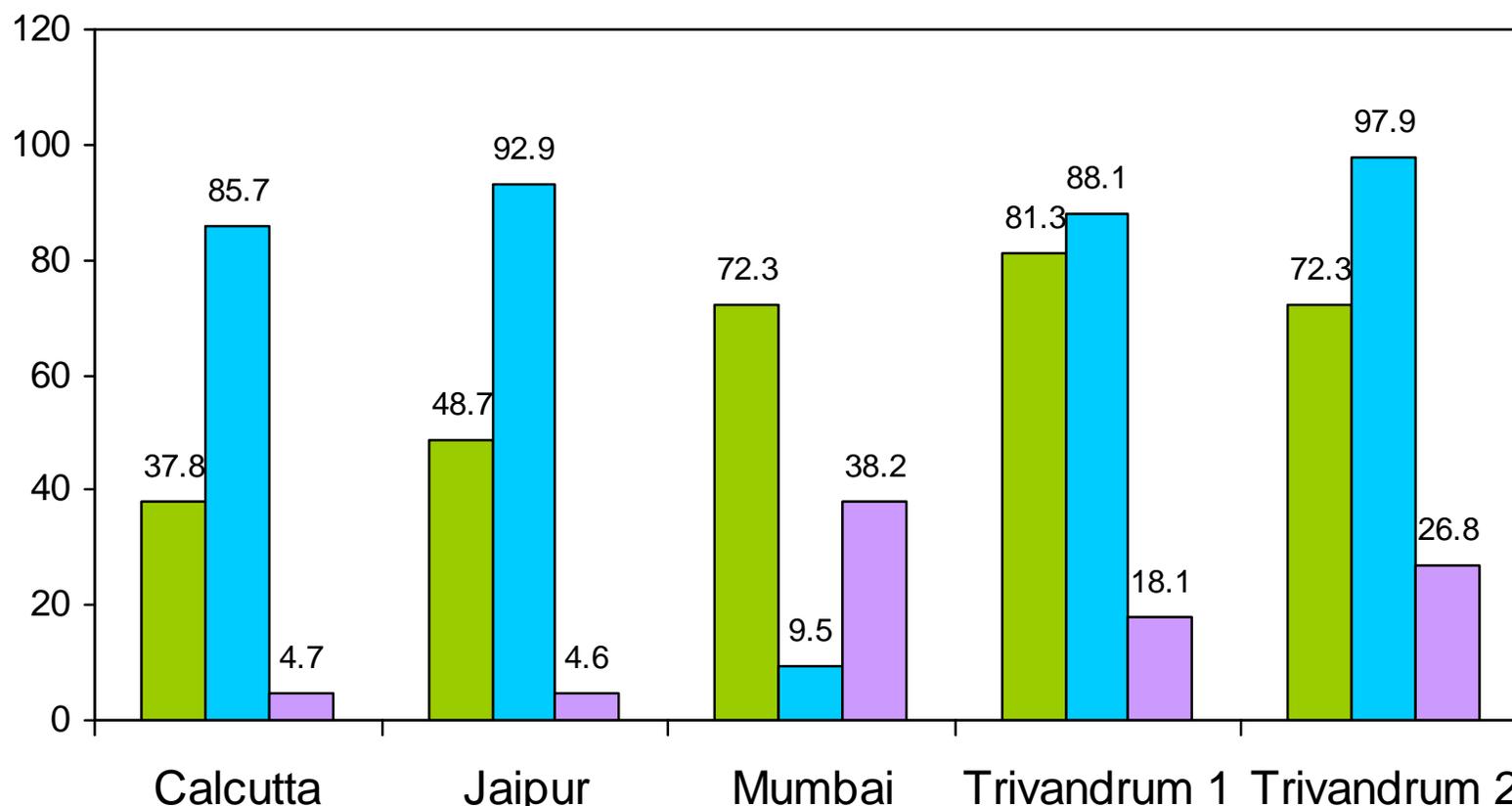
- 931 NIC 1, 355 NIC 2-3 y 74 cánceres invasivos por histología
- Sensibilidad para la detección de las lesiones NIC 2-3: Umbral de referencia  
64.5% para las ASCUS, 58.0% para las LIEBG y 45.4% para las LEIAG
- Especificidad: 92.3%, 94.9% y 99.2%, respectivamente
- Valor positivo predictivo (VPP): 11.8%, 15.2% y 46.3%, respectivamente



# Sensibilidad, especificidad & VPP en el umbral de ASCUS

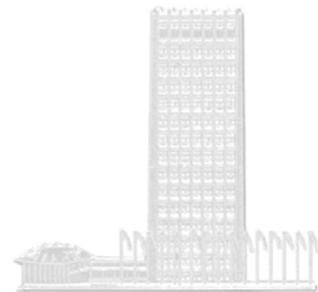
ACCP Study

■ Sensitivity ■ Specificity ■ PPV



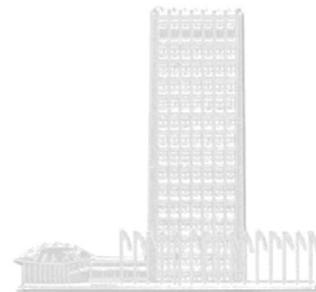
# Citología en medio líquido

- Uniformidad de la capa de células sin residuos externos
- Se puede utilizar células de suspensión para la prueba de VPH de reflejo
- Reivindicaciones diferentes sobre una mejora de los resultados
- Más caro que la prueba de Pap

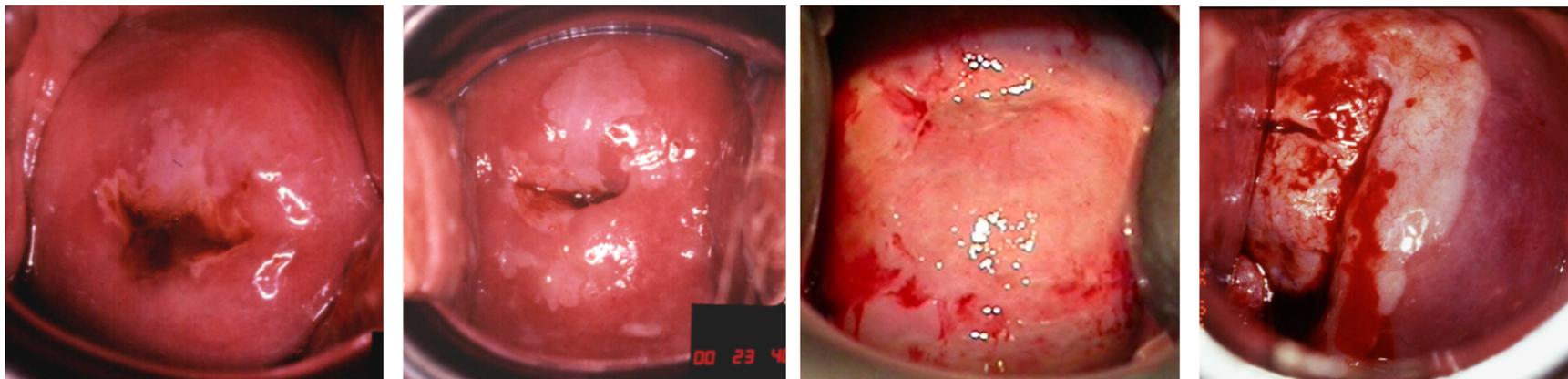


# Tamizaje visual

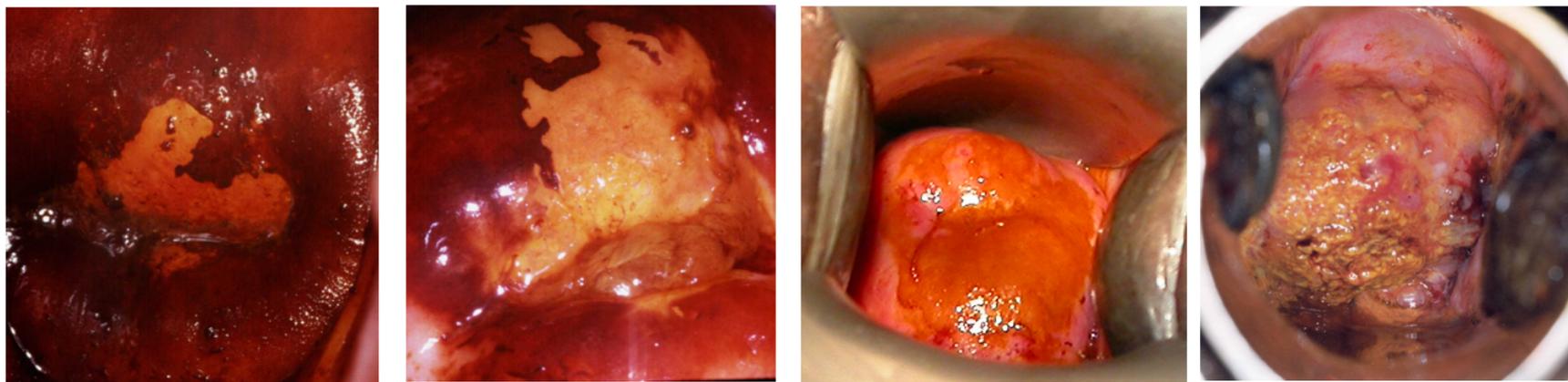
- Utiliza el ácido acético al 3-5% (IVA) o la solución yodoyodurada de Lugol (IVL)
- Resultados disponibles de inmediato
- Precio asequible y es un método que ofrece la posibilidad de una visita única
- Prueba subjetiva y resultados con una amplia variación



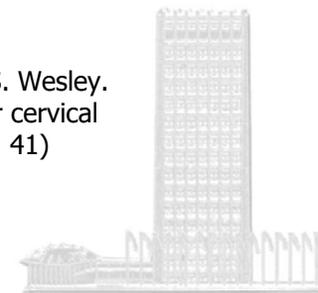
## Ejemplo de IVA positiva



## Ejemplo de IVL positiva



**Source:** R. Sankaranarayanan, Ramani S. Wesley.  
A practical manual on visual screening for cervical  
neoplasia (IARC Technical Publication No. 41)



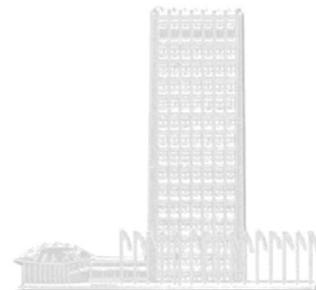
# Prueba VPH (HPV test)

- Objetiva
- Robusta
- Reproducible
- Cara
- Material y procedimientos sofisticados



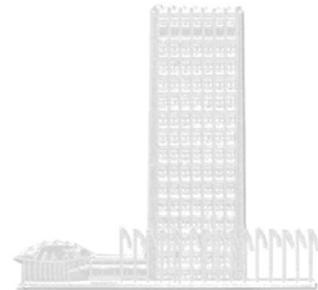
# Métodos de la prueba VPH

- Ensayo de amplificación de señales de ácidos nucleicos (por ejemplo HCII)
- Técnicas de amplificación específicas (por ejemplo PCR)
- Tests para los oncogenes E6/E7
- Rápido, pruebas baratas



# Pruebas de VPH: aplicaciones (papeles clínicos)

- Principales tests de tamizaje para la detección de las NIC/cáncer
- Triage para las mujeres con ASCUS/AGUS/LIEBG
- Test de seguimiento para los fracasos/éxitos del tratamiento
- Gestión continuada de las mujeres referidas por colposcopia

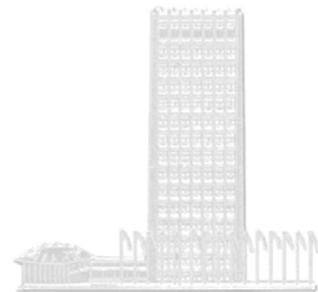


# Performance y características de los diferentes métodos de pruebas de tamizaje

Test de tamizaje	Sensibilidad	Especificidad	Características
Citología convencional	Moderada (44-78%)	Elevada (91-96%)	Requiere infraestructuras de salud adecuadas; basado en laboratorio; estrictos control de calidad y formación
Pruebas de DNA de VPH	Elevada (66-100%)	Moderada (61-96%)	Basado en laboratorio; rendimiento elevado; objetivo, reproducible y robusto; actualmente caro
Método de inspección visual			Baja tecnología; bajos costos
IVA	Moderada (67-79%)	Baja (49-86%)	Vínculo con un tratamiento inmediato
IVAA	Moderada (62-73%)	Baja (86-87%)	posible; apropiado en los contextos de bajos recursos
IVL	Moderada a elevada (78-98%)	Baja (73-93%)	



El vínculo entre tamizaje (pruebas), diagnóstico y tratamiento es crucial para el éxito del tamizaje del cáncer de cuello de útero



# Enfoques alternativos del programa

- Reducción de la frecuencia del tamizaje: una o dos veces en su vida
- Reducir el número de visitas y mejorar la adherencia al tratamiento
  - Tamizaje y tratamiento en (1 o 2 visitas)\*
  - Tamizaje, inspección visual (colposcopia), y tratamiento (1 o 2 visitas) (con confirmación histológica a *posteriori*)\*\*

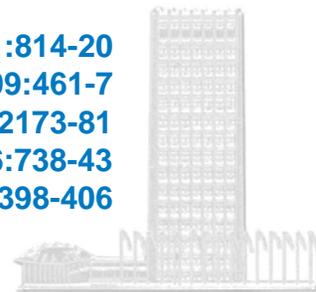
\*RTCOG/ JHPIEGO, Lancet, 2003; 361:814-20

\*\* Sankaranarayanan et al., Int J Cancer, 2004; 109:461-7

\* Denny et al., JAMA, 2005; 294:2173-81

\*Sankaranarayanan et al., Br J Cancer, 2007;96:738-43

\*Sankaranarayanan et al., Lancet, 2007;370:398-406



# El enfoque : “Tamizaje y tratamiento” en una sola visita

- Combinación del IVA o de la prueba de VPH con crioterapia
- Mujeres IVA positivas o con prueba de VPH sin sospecha clínica de cáncer invasivo reciben la crioterapia sin triaje colposcopia/biopsia previo

RTCOG/ JHPIEGO, Lancet, 2003; 361:814-20

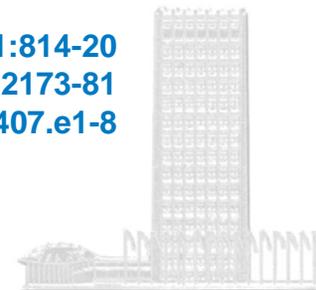
Denny et al., JAMA, 2005; 294:2173-81

Blumenthal et al., Am J Obstet Gynecol, 2007;196:407.e1-8



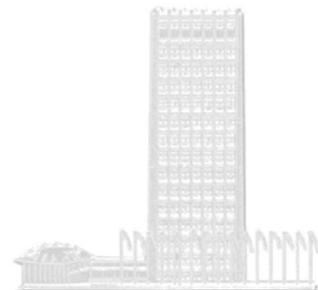
International Agency for Research on Cancer

Centre International de Recherche sur le Cancer



# Países donde se implementa el tamizaje con IVA en una sola visita

- Asia: Tailandia (30 provincias), Bangladesh\*
- África: Angola, Congo Brazzaville, Ghana, Guinea, Madagascar, Malawi, Mali, Tanzania, Uganda, Zambia, Zimbabue
- América Latina : Guatemala



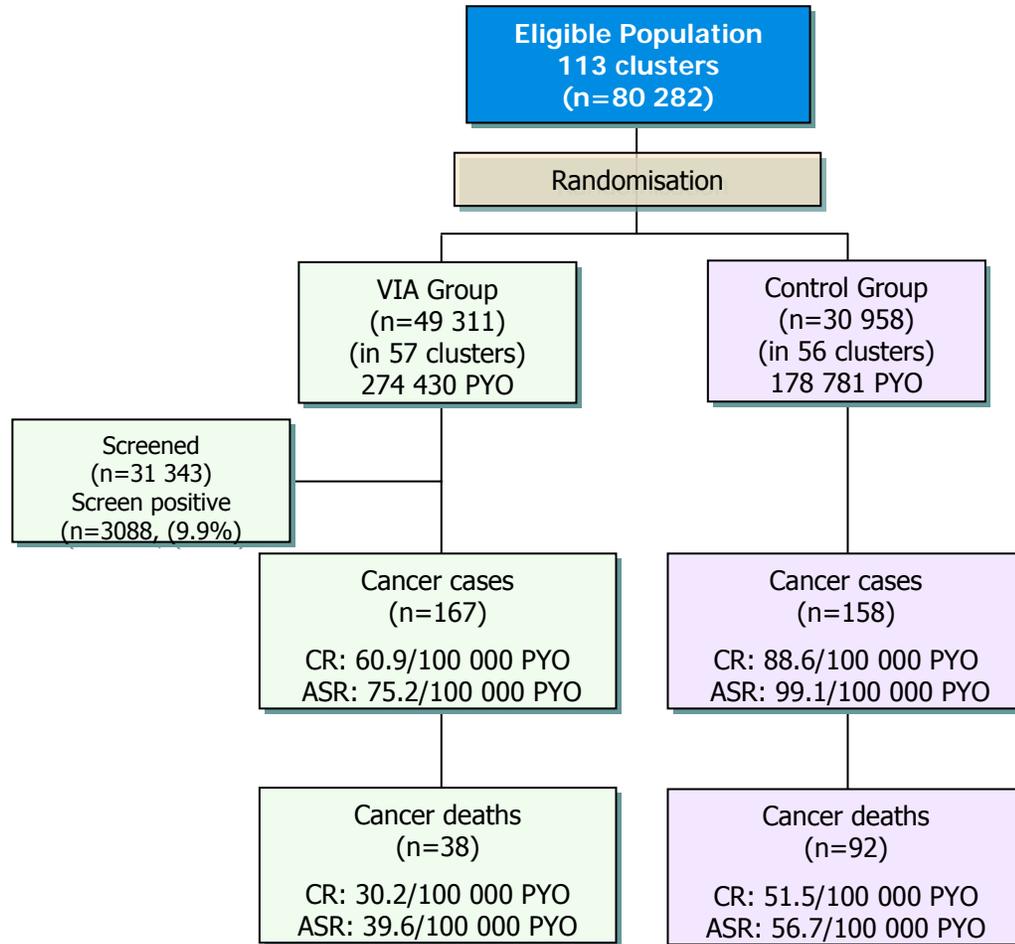
# Ensayo aleatorio controlado con el enfoque "tamizaje y tratamiento" para la prevención del cáncer de cuello uterino en Sudáfrica

Características	Prueba de VPH y Tratamiento (N=2163)	IVA & Tratamiento (N=2227)	Evaluación Retrasada (N=2165)
mujeres evaluadas con prevalencia de NIC 2+ 6 meses después de la aleatorización	1879 15 (0.80%)	1929 43 (2.23%)	1859 65 (3.55%)
Prevalencia de NIC 2 12 meses después de la aleatorización	25 (1.42%)	54 (2.91%)	93 (5.41%)

Denny et al., JAMA, 2005; 294:2173-81

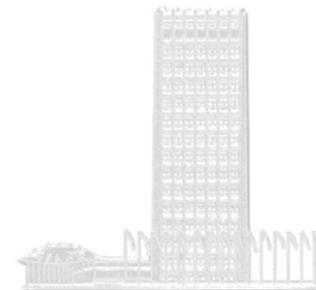


# Organigrama de los resultados del estudio



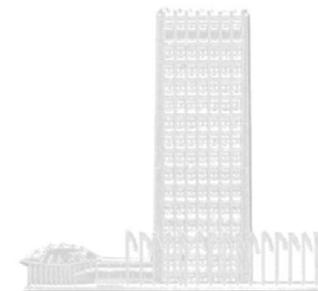
## Hazard ratio global y en función de la edad, de la incidencia y la mortalidad de todos los cánceres del cuello uterino

	Hazard ratio (95% CI)*
<b>Control group</b>	<b>1.0</b>
<b>Intervention group (VIA)</b>	
<b><u>Overall</u></b>	
<i>Cervical cancer incidence</i>	<b>0.75 (0.59-0.95)</b>
<i>Cervical cancer death</i>	<b>0.65 (0.47-0.89)</b>
<b><u>30-39 year</u></b>	
<i>Cervical cancer incidence</i>	<b>0.62 (0.40-0.96)</b>
<i>Cervical cancer death</i>	<b>0.34 (0.18-0.66)</b>
<b><u>40-49 years</u></b>	
<i>Cervical cancer incidence</i>	<b>0.82 (0.55-1.24)</b>
<i>Cervical cancer death</i>	<b>0.55 (0.31-1.00)</b>
<b><u>50-59 years</u></b>	
<i>Cervical cancer incidence</i>	<b>0.76 (0.50-1.16)</b>
<i>Cervical cancer death</i>	<b>0.99 (0.58-1.66)</b>
* C.I.: Confidence interval	

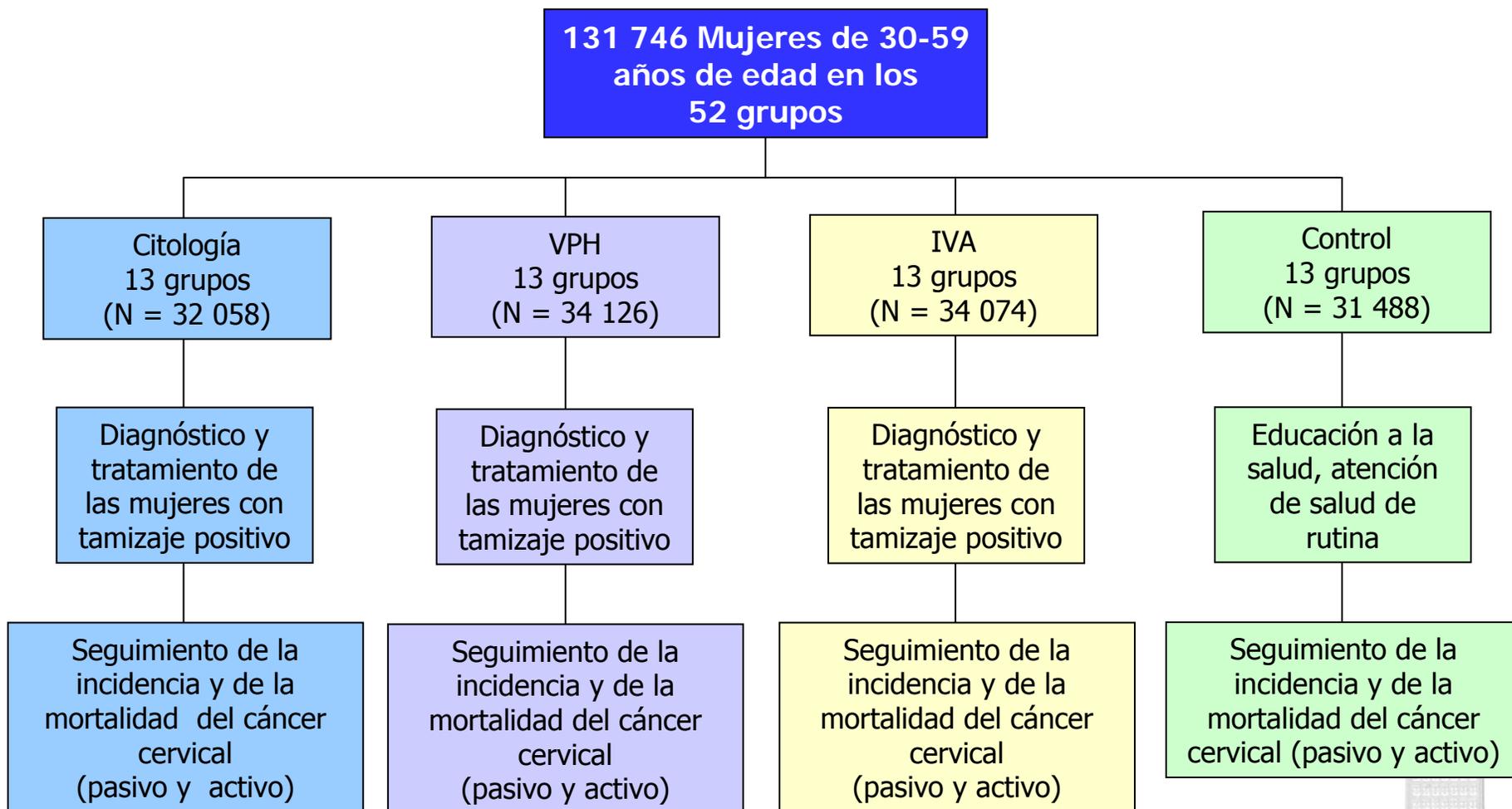


## Objetivos principales

- Evaluar la reducción de la incidencia y de la mortalidad del cáncer cervical con un tamizaje único con inspección visual con ácido acético (IVA), citología o pruebas de VPH, en comparación con el grupo testigo sin tamizaje
- Evaluar la relación costo-eficacidad (CE) de dichos métodos



# Diseño del estudio



Sankaranarayanan et al., N Engl J Med 2009;360:1385-1394



## Hazard ratios de la incidencia del cáncer cervical de estadio II+ y de la mortalidad del cáncer cervical con el grupo VPH como referencia

Grupo	Casos	Person years of follow-up	Hazard ratio* (95% IC)
<i>Incidencia del cáncer cervical</i>			
Testigo	82	247,895	1.00
VPH	39	268,185	0.47 (0.32-0.69)
Citología	58	250,523	0.75 (0.51-1.10)
IVA	86	267,326	1.04 (0.72-1.49)
<i>Mortalidad del cáncer cervical</i>			
Testigo	64	248,175	1.00
VPH	34	268,674	0.52 (0.33-0.83)
Citología	54	251,144	0.89 (0.62-1.27)
IVA	56	267,917	0.86 (0.60-1.25)

IC: intervalo de confianza      \* Age-adjusted

Sankaranarayanan et al., N Engl J Med 2009;360:1385-1394



## Tasas de incidencia del cáncer cervical entre las mujeres negativas durante el período 2000-2007

Grupo	Casos de Cáncer	Número de mujeres	Tasa de Incidencia (per 100 000 PYO)	
			Crude	ASR
VPH	8	24,380	4.1	3.7
Citología	22	23,762	11.7	15.5
IVA	25	23,032	13.7	16.0

PYO: person-years of observation;  
ASR: age standardized rate

Sankaranarayanan et al., N Engl J Med 2009;360:1385-1394



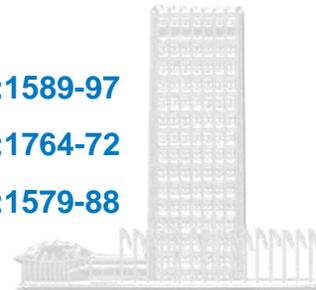
# Prueba de VPH en ensayos aleatorios en Europa

- Frecuencia más alta de las lesiones NIC 2/3 detectadas a la suscripción
- Frecuencia más baja de las mujeres con lesiones de alto grado detectadas durante las series subsiguientes
- La prueba de VPH permite la detección temprana de lesiones NIC 3 o lesiones peores
- La prueba de VPH podría permitir una prolongación de los intervalos de tamizaje

[Naucner et al., N Engl J Med 2007;357:1589-97](#)

[Bulkmans et al., Lancet 2007;370:1764-72](#)

[Mayrand et al., N Eng J Med 2007;357:1579-88](#)



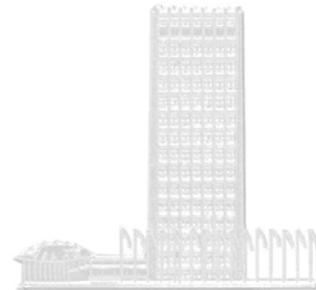
# La nueva prueba de DNA de VPH para los contextos de bajos recursos- CareHPV



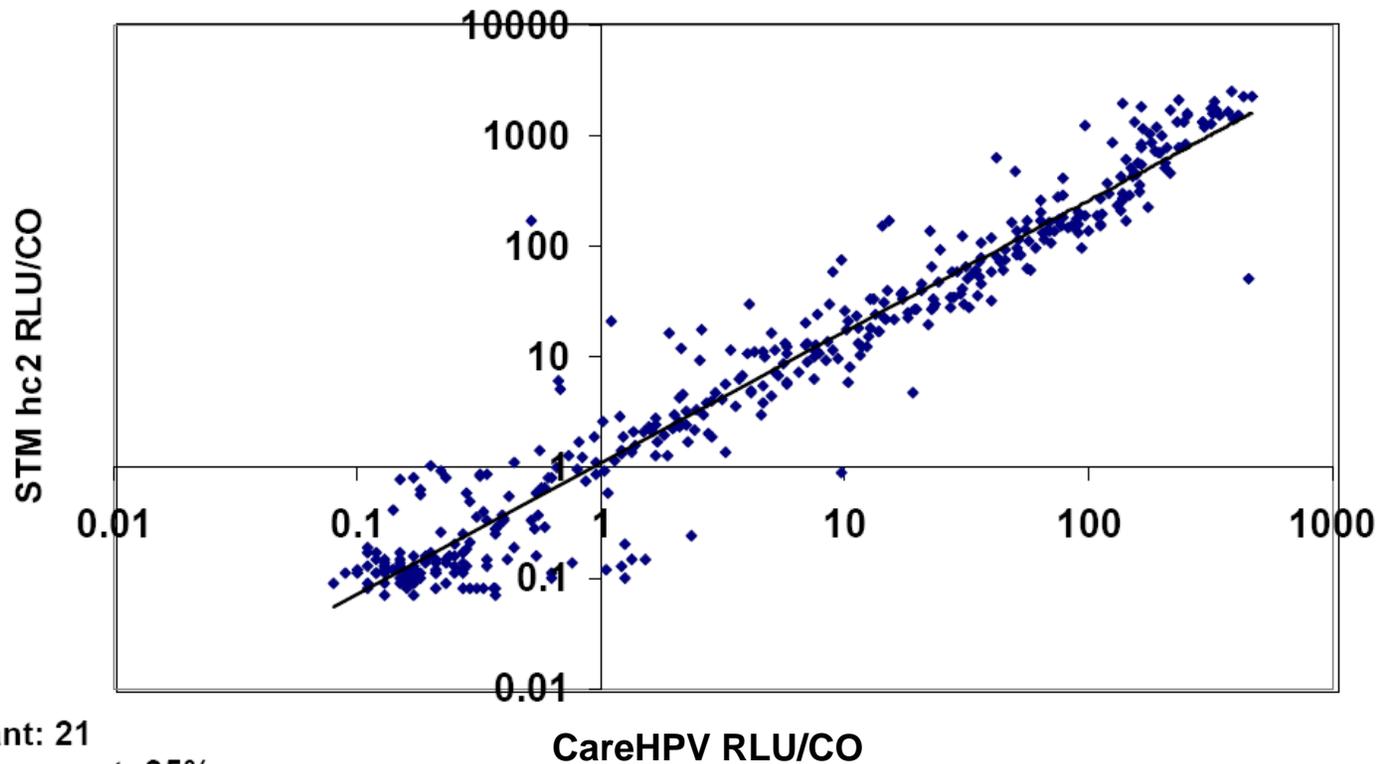
Hybrid capture 2



CareHPV



# China specimens: HC2 vs. CareHPV agreement



n = 420  
Discordant: 21  
Total Agreement: 95%  
k: 0.89

STM: Standard test medium

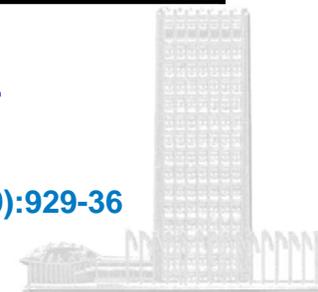


# Precisión de la IVA, CareHPV, y HC2

	Sensibilidad	Especificidad	PPV	NPV
CareHPV muestras cervicales (0.5 cutoff)	90.0	84.2	14.7	99.6
CareHPV muestras vaginales (0.5 cutoff)	81.4	82.4	12.2	99.3
CareHPV muestras cervicales (1.0 cutoff)	84.3	87.5	16.9	99.5
CareHPV muestras vaginales(1.0 cutoff)	72.9	87.7	15.1	99.1
HC2 muestras cervicales	97.1	85.6	17.0	99.9
Citología en medio líquido (ASC-H+)	85.3	97.0	45.7	99.5
IVA	41.4	94.5	18.6	98.2

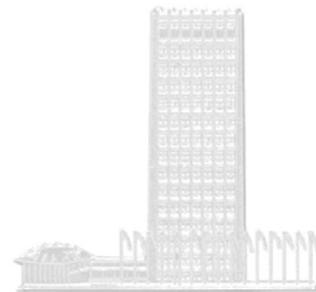
N = 2,388

Reference standard: four-quadrant biopsy and ECC ( $\geq$  CIN 2) externally read.



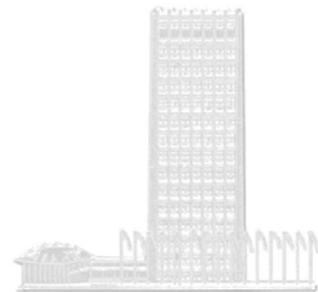
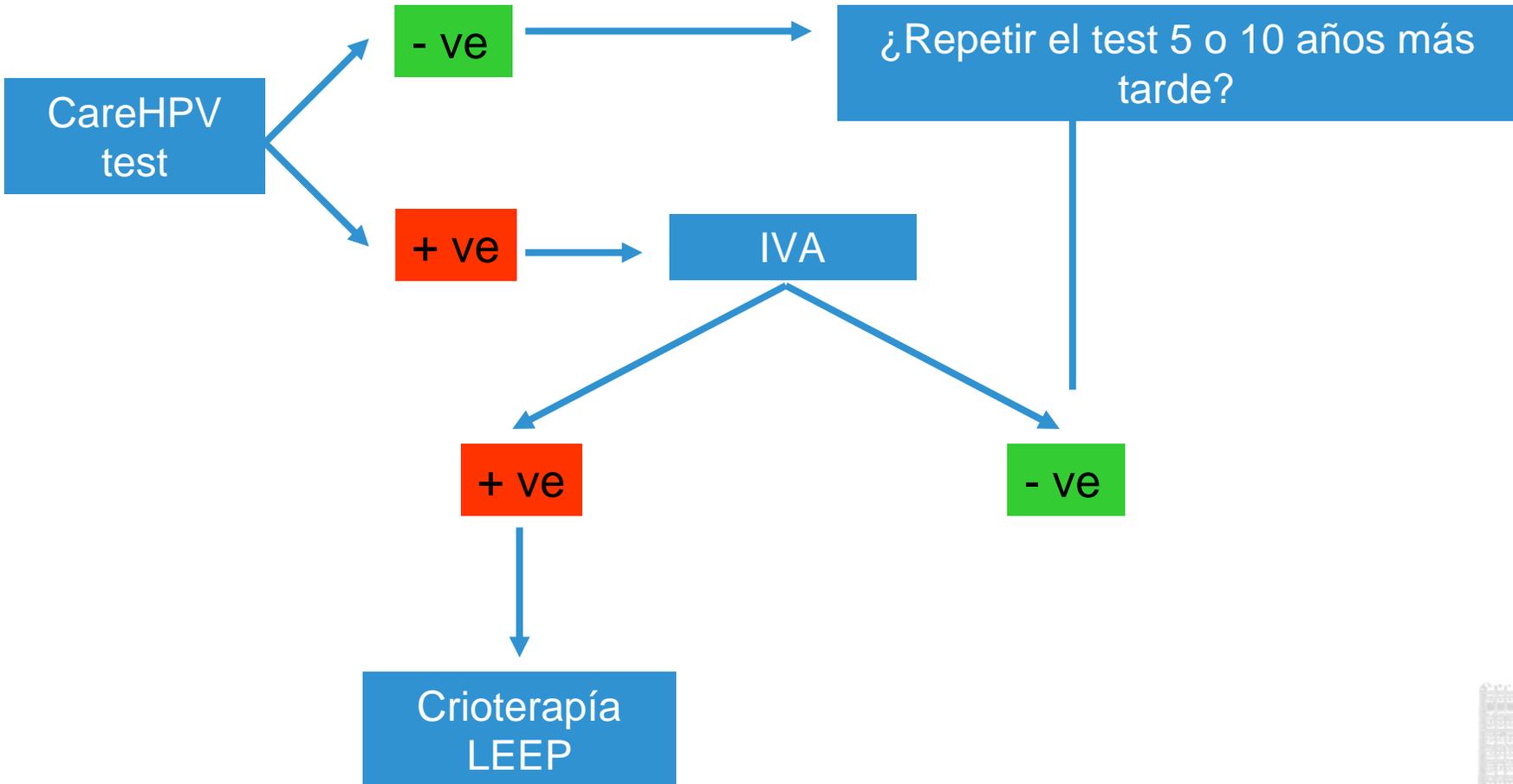
# ¿Nuevos algoritmos para el tamizaje del cuello uterino?

- La prueba de VPH como principal prueba de tamizaje seguida por el triaje con pruebas de Pap/citología en medio líquido en los países de bajos y medianos recursos
- La prueba de VPH seguida por tratamiento o triaje IVA/IVL y tratamiento



# Países en vías de desarrollo

## Nuevos algoritmos para el tamizaje del cuello uterino



# Países desarrollados

## Nuevos algoritmos para el tamizaje del cuello uterino

