

# TAMIZAJE EN LA ERA DE LA VACUNA DEL VPH

## RESUMEN

Existe mucha expectativa acerca de la introducción de las vacunas profilácticas contra el virus del papiloma humano (VPH), específicamente contra los tipos oncogénicos 16 y 18, ya que teóricamente permitiría prevenir aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino del mundo. La vacuna ha sido aprobada en algunos países y hay intenciones de introducirlo en los programas nacionales de inmunizaciones; por ejemplo, algunos estados de los Estados Unidos de Norteamérica están considerando la vacunación obligatoria de niñas en edad escolar. El objetivo de este capítulo es evaluar el efecto que la vacunación podría tener en el tamizaje del cáncer de cuello uterino, para lo que necesitamos hacer una revisión de la historia natural de la infección por VPH y la neoplasia cervical.

*Palabras clave:* Cáncer cervical, infección por virus papiloma humano, vacunas.

José Jerónimo<sup>1</sup>, Manuel Álvarez<sup>2</sup>

*Rev Per Ginecol Obstet.* 2007;53(2):119-123

1. Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Bethesda, MD, EE UU.
2. Jefe del Departamento de Oncología Ginecológica, Instituto de Enfermedades Neoplásicas "Eduardo Cáceres Graziari". Lima, Perú.

Correspondencia: Jose Jerónimo

Division of Cancer Epidemiology and Genetics  
National Cancer Institute 6120 Executive Blvd., MSC 7234  
Bethesda, MD 20892. Phone: (301) 451-4435  
Fax: (301) 402-0916. guibovij@mail.nih.gov

## ABSTRACT

*There is much expectation on the introduction of prophylactic vaccines against human papilloma virus specifically against 16 and 18 oncogenic type, as theoretically would permit to prevent approximately 70% of uterine cervical cancer in the world. The vaccine has been approved in some countries and there is the intention to introduce it in the national programs of immunizations. For example, some states of the United States of North America are considering vaccination obligatory in girls in school age. The objective of this chapter is to determine the effect vaccination would have in uterine cervical cancer screening. For such we need to review the natural history of HPV infection by cervical neoplasia.*

*Key words:* Cervical cancer, Human papilloma virus infection, vaccines.

## INTRODUCCIÓN

Existe mucha expectativa acerca de la introducción de las vacunas profilácticas contra el virus del pa-

piloma humano (VPH), específicamente contra los tipos oncogénicos 16 y 18, ya que teóricamente permitiría prevenir aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino del mundo<sup>(1)</sup>. La vacuna ha sido aprobada en algunos países y hay intenciones de introducirlo en los programas nacionales de inmunizaciones de algunos de ellos; por ejemplo, algunos estados de Estados Unidos de América están considerando la vacunación obligatoria de niñas en edad escolar<sup>(2)</sup>. El objetivo de este capítulo es evaluar el efecto que la vacunación podría tener en el tamizaje del cáncer de cuello uterino, para lo que necesitamos hacer una revisión de la historia natural de la infección por VPH y la neoplasia cervical.

Aún es muy difundido el esquema de historia natural desarrollado por Richart y Barron<sup>(3)</sup>, en el cual se propone que la neoplasia sigue una serie de pasos sucesivos que empiezan con la displasia leve (NIC), seguida por displasia moderada (NIC2) y severa (NIC3), las cuales, si no se las detecta y trata, tienen el potencial de desarrollar cáncer invasor. Aunque este esquema es aún muy utilizado, es cada vez más evidente que ha perdido validez, ya que actualmente solo el NIC3 es considerado como la lesión con real potencial precanceroso, y es discutible si este aparece *de novo* o es el producto de cambios secuenciales que empiezan desde displasia leve y evolucionan hasta la displasia severa<sup>(4)</sup>.

Todo el proceso carcinogénico empieza cuando el cuello uterino es infectado por uno de los 13 a 15 tipos oncogénicos de VPH. Esta infección es muy común, especialmente en los años siguientes al inicio de la vida sexual<sup>(5)</sup>; pero, muchas de esas infecciones son eliminadas por el sistema inmune y solo unas pocas mujeres se convierten en portadoras crónicas. La infección transitoria no tiene potencial precanceroso y, por el contrario, las mujeres con infección crónica son las únicas en verdadero riesgo de desarrollar NIC 3 y cáncer cervical, que ocurre años después de la infección inicial<sup>(6)</sup>. Actualmente, se considera que el NIC 1 es solo una manifestación de la infección por VPH; mientras que el NIC2 no está bien definido y aún se discute su significado.

Entonces, queda claro que el patrón de infección del VPH es similar a otras infecciones de transmisión sexual, con una incidencia elevada luego del inicio de la actividad sexual. Pero, la gran mayoría de esas infecciones y las alteraciones citológicas asociadas (displasia leve o ASCUS) desaparecen en los siguientes meses. Es muy común que ocurran infecciones sucesivas por diferentes tipos, pero cada una de estas infecciones tiene un comportamiento individual, es decir, el riesgo de persistencia no se incrementa por la presencia de otros tipos de VPH e, igualmente, su desaparición no se vería influenciada por los otros tipos<sup>(7)</sup>. La inmunidad desarrollada por la mujer contra uno de los tipos de VPH le proporciona protección duradera contra ese tipo, pero los estudios disponibles no permiten determinar un límite en el tiempo de protección.

Asimismo, es necesario anotar que existen marcadas diferencias entre los tipos oncogénicos, tanto en el riesgo de persistencia, desarrollo de enfermedad neoplásica, manifestaciones citológicas y colposcópicas<sup>(8)</sup>. El VPH 16 conlleva un riesgo incrementado de NIC3, independientemente del resultado citológico, mientras que los tipos no-oncogénicos se pueden asociar a anomalías citológicas o colposcópicas, pero no aumentan el riesgo de presentar NIC3 histológico.

En resumen, es importante tener presente que las infecciones por VPH son muy comunes y variables. Las infecciones agudas acompañadas de cambios microscópicos menores son mucho más frecuentes que las lesiones significativas, especialmente en mujeres jóvenes. Estas diferencias de persistencia y carcinogenicidad entre los tipos oncológicos del VPH explican por qué los fabricantes de las vacunas priorizaron los tipos 16 y 18 del virus. La infección persistente por VPH 16 es uno de los agentes carcinogénicos más potentes en seres humanos, aún mayor que la asociación entre tabaco y cáncer de pulmón. Como se menciona líneas arriba, VPH 16 y 18 son responsables de alrededor de cerca de 70% de las neoplasias en el mundo<sup>(1)</sup>.

En el Perú, como en casi todos los países del mundo, los programas de control de cáncer de cuello uterino están diseñados alrededor del diagnóstico citohistológico y colposcópico. Pero, en años recientes se está haciendo más popular el uso de la prueba para detectar el ADN del VPH, debido a que provee una mejor sensibilidad para detectar NIC3, tiene un mejor valor para predecir riesgo de enfermedad y se puede

reducir la frecuencia del tamizaje a cada 5 o 10 años. Las limitantes de la prueba de VPH son el costo y tecnología requeridas, pero que debe resolverse una vez que se cuente con la nueva prueba de VPH rápida desarrollada por el *Program for Appropriate Technology in Health* (PATH), con el apoyo de la fundación Gates ([http://www.path.org/projects/start\\_project.php](http://www.path.org/projects/start_project.php)). Otra limitante de la prueba de VPH disponible es que no tipifica cuál genotipo del virus está presente, lo que impide determinar si un resultado repetido positivo se debe al mismo genotipo detectado anteriormente o es debido a una nueva infección por otro tipo de VPH. Este problema es especialmente importante en mujeres jóvenes, donde las infecciones agudas transitorias son más frecuentes. Se espera para los siguientes años el desarrollo de pruebas de VPH comerciales con capacidad de tipificar el genotipo presente.

Es importante tener en cuenta dos conceptos muy importantes, cuando se evalúa cualquier método de tamizaje. Se conoce como valor predictivo positivo (VPP) al riesgo de tener enfermedad cuando el resultado de la prueba es positivo. Asimismo, se conoce como valor predictivo negativo (VPN) a la capacidad de pronosticar ausencia de enfermedad cuando la prueba es normal o negativa. El VPN es el más importante para los médicos, debido a que les permite asegurar a sus pacientes que no van a presentar enfermedad por un periodo determinado de tiempo. Una comunicación reciente<sup>(9)</sup> muestra que una prueba de VPH negativa en una mujer mayor de 30 años asegura que el riesgo de esa mujer de tener NIC 3 en los siguientes 10 años es casi nulo.

## IMPACTO DE LA VACUNACIÓN EN LOS PROGRAMAS DE CONTROL DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Como se ha explicado en otros capítulos de esta revista, las vacunas contra el VPH son altamente efectivas para evitar la infección contra los serotipos 16 y 18, lo que teóricamente permitiría que esos tipos de VPH sean prácticamente eliminados si un programa de vacunación con cobertura nacional amplia es implementado. Para hacer más simple el análisis del impacto de la vacunación contra el VPH, vamos a empezar ignorando la potencial protección cruzada de alguna de las vacunas contra otros tipos de VPH no incluidos en ella, ya que esa protección aún no se ha probado. Pero, vamos a asumir que la protección contra los tipos 16 y 18 son de muy larga duración o quizás para toda la vida. Obviamente que, si esta asunción no fuera verdadera, el impacto de la vacunación en los programas de control de cáncer sería mucho menor que los descritos en este capítulo.

En el Perú y la mayoría de países del mundo, los programas de control de cáncer de cuello uterino se basan principalmente en el tamizaje con citología cervical<sup>(10)</sup>, aunque la inspección visual con ácido acético es usada en forma marginal en algunas áreas del país. Por lo tanto, es importante evaluar el posible impacto de la vacunación en la sensibilidad y valor predictivo positivo de la citología cervical para detectar lesiones preneoplásicas (NIC 3). Comunicaciones recientes muestran que el VPH 16 está asociado con los cambios citológicos más claros y severos (lesiones de grado alto), mientras que los otros tipos de VPH se aso-

cián a alteraciones citológicas más leves (lesiones de grado bajo y ASCUS)<sup>(11)</sup>. Por lo tanto, en el contexto de la eliminación del VPH 16, donde habría menos lesiones citológicas de grado alto y una proporción importante de alteraciones más leves, se debe esperar una disminución del valor predictivo positivo de la citología cervical.

Teóricamente, la sensibilidad de una prueba no se altera al realizarse bajo iguales estándares de calidad en diferentes poblaciones. Pero, Schiffman y colaboradores<sup>(12)</sup> mostraron que la prueba de detección del ADN del VPH tiene distinta sensibilidad y especificidad cuando se realiza para tamizaje que cuando el objetivo es triaje. Por lo tanto, la incidencia de enfermedad en una población altera el valor predictivo y la sensibilidad de una prueba como la citología. Recapitulando, podríamos decir que, en el contexto de una vacunación masiva contra el VPH, el valor predictivo positivo y la sensibilidad de la citología cervical sufrirían un decremento debido a que se van a tener menos pacientes con lesiones de NIC3 o cáncer; además que, la citología detectada en las pacientes con lesiones de grado alto podría ser más confusa.

Ahora, veamos el posible efecto en el VPN. Recordemos que el VPN permite a los trabajadores de salud dar la seguridad a sus pacientes que un resultado citológico normal significa que las posibilidades de enfermedad neoplásica en el cuello uterino son casi nulas. Empecemos haciendo un ejercicio mental muy simple considerando que solo un porcentaje pequeño de mujeres que acude a tamizaje va a tener enfermedad cer-

vical. Por lo tanto, incluso si no realizáramos ninguna prueba y le dijéramos a todas las pacientes que su cuello uterino está sano, acertaríamos en más de 95% de los casos. Entonces, tenemos que una prueba de tamizaje debería tener al menos un VPN mayor de 95% para ser mejor que el azar. Y eso se cumple en la actualidad con la citología cervical, ya que tiene un VPN mayor de 98%.

Pero, en el contexto de una disminución dramática (~70%) de los casos de NIC3 o cáncer por efecto de la vacunación, si repetimos el ejercicio mental anterior y le decimos a todas las pacientes que su cuello está sano, es probable que acertaríamos en 98% simplemente por azar; por lo que, el VPN de la citología debería ser aún mayor, lo que podría ser muy difícil de lograr y quizás el tamizaje citológico perdería un poco del valor actual que tiene, debido a su muy alto VPN.

## COLPOSCOPIA EN LA ERA DE LA VACUNA CONTRA PVH

En los últimos años han aparecido múltiples publicaciones mostrando que la sensibilidad de la colposcopia está muy por debajo de la que se pensaba anteriormente. Durante el proyecto ALTS<sup>(13)</sup> realizado en 4 instituciones de EE UU, la colposcopia mostró una sensibilidad de aproximadamente 60% para la detección de NIC3, lo que en términos sencillos significa que 40% de las pacientes con NIC3 tuvo un estudio colposcópico normal. Otro estudio realizado por Pretorius y col<sup>(14)</sup>, en China, en el cual las pacientes fueron sometidas a estudio colposcópico y biopsias de los cuatro cuadrantes del cuello uterino, encontraron que

30% de las biopsias de NIC3 fueron obtenidas de cuadrantes colposcópicamente normales. Un estudio similar realizado por Sellors<sup>(15)</sup> encontró que 20% de NIC fue hallado en áreas colposcópicamente normales. Todos estos estudios son importantes para ver las limitaciones que tiene la colposcopia y cuestionar su valor como *gold-standard* que algunos investigadores le dieron en el pasado.

Una publicación reciente<sup>(16)</sup> hace una compilación de los problemas que enfrenta la colposcopia y analiza algunas alternativas para mejorar su sensibilidad. Un grupo de investigadores de los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (NIH) y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) han formado un grupo de investigación, cuyas dos primeras publicaciones son bastante ilustradoras acerca de los retos que enfrenta la colposcopia. La primera comunicación<sup>(17)</sup> muestra que las lesiones de NIC3 producidas por el VPH 16 son más evidentes y fáciles de identificar por los colposcopistas, mientras que las lesiones de NIC3 asociadas a otros VPH oncogénicos distintos al 16 son más confusas y más probables de ser consideradas no significativas durante la evaluación colposcópica. Por lo tanto, ante la eventualidad de una eliminación del VPH 16 debemos esperar que las lesiones de grado alto a las que se enfrenten los colposcopistas sean más difíciles de diagnosticar y por lo tanto más fáciles de pasar inadvertidas, a menos que se haga una revisión de los criterios colposcópicos actuales.

La segunda publicación<sup>(18)</sup> muestra que los colposcopistas tienen una pobre concordancia en el diagnós-

tico colposcópico y no se encuentra una correlación entre el diagnóstico colposcópico, el número de lesiones y la presencia o ausencia de infección por VPH. Pacientes con múltiples infecciones no presentaban alteración colposcópica y pacientes sin evidencia de VPH presentaban múltiples lesiones acetoblanco. Fue muy interesante encontrar nuevamente que el VPH 16 se asoció con lesiones más fáciles de reconocer colposcópicamente. Esto lleva de nuevo a lo planteado líneas arriba, que la colposcopia se puede convertir en más difícil de interpretar si el VPH 16 es eliminado.

#### VACUNACIÓN Y PRUEBA DE DETECCIÓN DEL VPH

La prueba de VPH ha surgido en las últimas décadas como una alternativa para el tamizaje de cáncer cervical, debido a que cuenta con una sensibilidad mucho mayor que la citología, aunque con una especificidad más pobre. La prueba más usada es de la captura del híbrido HC2 producido por Digene (Gaithersburg, Maryland, EE UU), pero su costo elevado lo convierte en una alternativa poco realista para los países latinoamericanos. Actualmente, se está desarrollando una alternativa más barata, rápida y de baja tecnología (PATH, Proyecto START), que sería más accesible para países en desarrollo. Se espera tener la prueba disponible para finales del 2008. Si ya hemos visto que la vacunación contra el VPH tendría un efecto marcado en el tamizaje citológico y la evaluación colposcópica, ¿cuál sería su efecto sobre el tamizaje basado en la prueba del VPH?

Como es sabido, cerca de 70% de los casos de cáncer de cuello uterino están relacionados a los tipos

16 y 18 del VPH. Una vez que la vacunación elimine estos virus y la enfermedad se vuelva mucho más rara, podríamos esperar algo similar a lo visto para la citología: el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba de VPH se verían afectados, lo que a largo plazo afectaría el costo-beneficio de la prueba.

#### CONCLUSIÓN

Es muy difícil poder predecir el futuro del tamizaje y diagnóstico de lesiones neoplásicas del cuello uterino en una población con vacunación de amplia cobertura contra VPH. Lo que sí podemos ver es que, debido a que la vacunación se va a priorizar en mujeres muy jóvenes, el grupo de mujeres mayores aún necesita ser tamizada de manera similar a la que se realiza actualmente. Lo que se va a tener que definir con futuros estudios son las características del programa de tamizaje en mujeres vacunadas cuando alcancen edad de riesgo de neoplasia cervical. Debido a que el VPH 16 y 18 son los genotipos de comportamiento más agresivo y ligados a neoplasias de presentación temprana, una vez que sean eliminados por la vacunación podría ser más costo-efectivo el aumentar la edad de inicio del tamizaje<sup>(19)</sup>. También, se tendría que reevaluar el intervalo del tamizaje, ya que en ausencia de los tipos agresivos de VPH, el intervalo del tamizaje podría extenderse. El inicio tardío del tamizaje y a intervalos más prolongados se va a traducir en un volumen mucho menor de muestras citológicas, las cuales a su vez van a ser más difíciles de interpretar por lo expuesto anteriormente.

Por otro lado va a ser necesario reevaluar la población objetivo para tamizaje debido a que, como es ya conocido, las mujeres con infección crónica con VPH oncogénico son las únicas en real riesgo de desarrollar displasia o cáncer cervical. Si consideramos que actualmente en el Perú aproximadamente el 10% de las mujeres presenta infección por VPH oncogénico<sup>(20)</sup>, en un contexto de vacunación masiva tendríamos que el porcentaje de infección prevalente disminuiría a 3 o 4%, la mayoría de las cuales se van a resolver espontáneamente. Entonces, tendríamos que evaluar la conveniencia de realizar citología poblacional masiva, ya que alrededor de 99% de mujeres tamizadas no estaría en verdadero riesgo.

Consideramos que el futuro del tamizaje se va a basar en una prueba de detección de VPH rápido y barato, idealmente con capacidad de tipificación de tipos oncogénicos, debiendo luego determinarse la mejor estrategia a seguir una vez que se haya identificado las mujeres infectadas. Una alternativa podría ser la citología cervical a la cual no le vemos rol como tamizaje primario. La otra posibilidad podría ser colposcopia inmediata. Pero, se va a necesitar más estudios para revisar los criterios colposcópicos en mujeres infectadas con tipos oncogénicos distintos al genotipo 16.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27.
- Charo RA. Politics, parents, and prophylaxis-mandating HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1905-8.
- Barron BA, Richart RM. A statistical model of the natural history of cervical carcinoma based on a prospective study of 557 cases. *J Natl Cancer Inst.* 1968;41(6):1343-53.
- Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):14-9.
- Rodriguez AC, Burk R, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME et al. The natural history of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia among young women in the Guanacaste cohort shortly after initiation of sexual life. *Sex Transm Dis.* 2007 Jul;34(7):494-502.
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S42-S51.
- Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucourt-Boulch D, Wheeler CM. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis.* 2007;195(11):1582-9.
- Schiffman M, Herrero R, Des alle R, Hildesheim A, Wacholder S, Cecilia RA, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 2005;337(1):76-84.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1072-9.
- Eluf-Neto J, Nascimento CM. Cervical cancer in Latin America. *Semin Oncol.* 2001; 28(2):188-97.
- Butsch-Kovacic M, Castle PE, Herrero R, Schiffman M, Sherman ME, Wacholder S, et al. Relationships of Human Papillomavirus type, qualitative viral load, and age with cytologic abnormality. *Cancer Res.* 2006; (Accepted).
- Schiffman M, Khan MJ, Solomon D, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A et al. A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(2):147-50.
- Schiffman M, Adriaenza ME. ASCUS-LSIL Triage Study. Design, methods and characteristics of trial participants. *Acta Cytol.* 2000;44(5):726-42.
- Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):430-4.
- Sellors J, Qiao Y, Bao Y, Ren S, Lim J, Zhao F et al. False-negative colposcopy: quantifying the problem. [Book of Abstracts: 22nd International HPV Conference and Clinical Workshop 2005; 2005 Apr 30 - May 6; Vancouver, B.C., Canada], 490. 2005. Canada.
- Jerónimo J, Schiffman M. Colposcopy at a crossroads. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Aug;195(2):349-53. Epub 2006 May 3.
- Jerónimo J, Massad LS, Schiffman M, for the National Institutes of Health / American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (NIH/ASCCP) Research Group. Visual Appearance of the Uterine Cervix: Correlation with Human Papillomavirus Detection and Type. *Am J Obstet Gynecol.* En prensa.
- Jerónimo J, Boardman L, Massad LS, Schiffman M, for the National Institutes of Health / American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (NIH/ASCCP) Research Group. Inter-observer agreement in the evaluation of digitized cervical images. *Obstet Gynecol.* En prensa.
- Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA.* 2003;290(6):781-9.
- Santos C, Munoz N, Klug S, Almonte M, Guerrero I, Alvarez M et al. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. *Br J Cancer.* 2001;85(7):966-71.