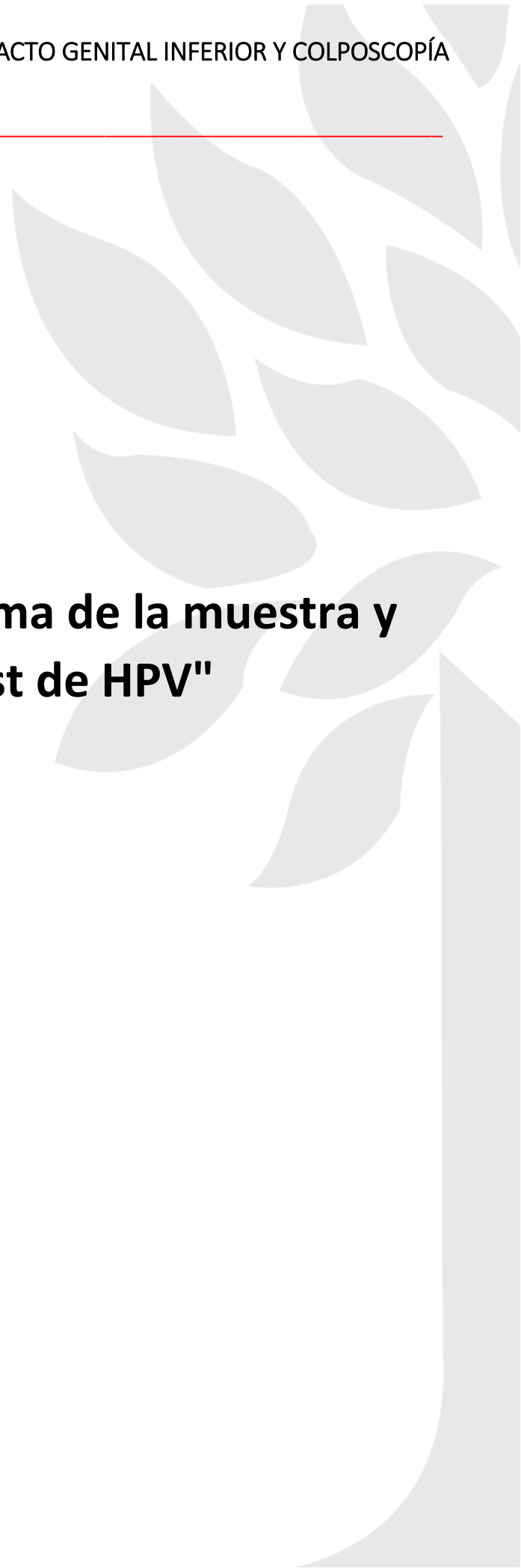




"Aplicaciones clínicas, toma de la muestra y lectura de los test de HPV"





Módulo I:

Informe científico sobre aplicaciones clínicas de la práctica ambulatoria de prueba de HPV

Adendum: Modalidad Autotoma

Módulo II:

Informe técnico sobre toma de muestra y lectura de test de HPV para prevención de Cáncer Cérvico Uterino

(Documento elaborado por la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia para la Confederación Médica de la República Argentina, COMRA)

Autores:

Dr. Agustín Apas Perez de Nucci

Médico de Planta Servicio de Ginecología Hospital Ángel C. Padilla de Tucumán.

Médico Asociado Servicio de Ginecología Hospital Italiano de Buenos Aires.

Dra. Myriam Perrotta

Jefa de Ginecología Oncológica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Profesora Adjunta de Ginecología de la Facultad de Medicina de la U.B.A.

Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia.

Dra. Alejandra Maciel

Médica Patóloga del Hospital Bernardino Rivadavia de Buenos Aires.

Profesor Titular Asociado de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador.

Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia.



SOCIEDAD ARGENTINA DE PATOLOGÍA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR Y COLPOSCOPIA
FUNDADA EN LA CIUDAD DE BUENOS AIRES EL 15 DE AGOSTO DE 1964
PERSONERIA JURIDICA RESOLUCION N° 1427

COMISION DIRECTIVA 2015 - 2016

PRESIDENTE
Dra. Alejandra Maciel

VICEPRESIDENTE
Dra. Elida Mauro

SECRETARIO GENERAL
Dr. Mariano Toziano

PROSECRETARIA
Dra. Ediviges Somma

TESORERO
Dr. Fernando Monge

PROTESORERA
Dra. Andrea Velazco

SECRETARIOS DOCENTES
Dr. Ricardo Gueglio
Dra. Myriam Perrotta

SECRETARIOS CIENTIFICOS
Dr. Baltasar Lema
Dr. Silvio Tatti

SECRETARIA DE ACTAS
Dra. Gisela Castro

DIRECTOR DE PUBLICACIONES
Dr. Alberto Santomé Osuna

VOCALES TITULARES
Dr. Jorge Huguet
Dra. Liliana Rossi
Dra. Marcela Piccone
Dr. Luis Paul

VOCALES SUPLENTES
Dr. Andrés Humphreys
Dra. Laura Fleider
Dra. Laura Ariel
Dr. Agustin Apás Pérez de Nucci

COMISION REVISORA
DE CUENTAS

REVISORES DE CUENTAS TITULARES
Dr. Otilio Rosato
Dr. Juan Mural
Dr. Daniel Abeszyc

REVISORES DE CUENTAS SUPLENTES
Dr. Edgardo Sánchez Pinedo
Dra. Marcela de Luque
Dra. Patricia Cingolani

*Módulo I - Informe Técnico Científico sobre
aplicaciones clínicas de la practica ambulatoria
de prueba de Virus de Papiloma Humano*

Junio 2016

	Página
Introducción	3
Características de la prueba	4
Toma de Muestra y Almacenamiento	6
Aplicaciones clínicas	7
<i>Tamizaje Poblacional como Test Primario</i>	7
<i>Esclarecimiento de citologías de bajo grado (LSIL) o con anomalías de significado indeterminado (ASCUS)</i>	8
<i>Control post tratamiento de lesiones de alto grado</i>	8
Conclusiones	8
Referencias	9

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que anualmente en el mundo, unas 530000 mujeres son diagnosticadas de cáncer cérvico uterino (CCU), y que aproximadamente 275000 morirán por esta patología. El CCU es reconocido como la tercera causa más frecuente de cáncer entre las mujeres en el mundo y la segunda entre los países en vías de desarrollo. Existe una importantísima diferencia de incidencia y mortalidad por esta patología cuando consideramos las características socioeconómicas entre países, ya que los países en vías de desarrollo concentran un 85% de la mortalidad mundial por la patología. En nuestro país, se diagnostican anualmente alrededor de 5000 casos y mueren aproximadamente unas 1800 mujeres a causa de esta patología.^{1,2,3,4,5}

La evidencia científica muestra que más de la mitad de los casos de CCU podrían ser prevenidos por medio de la correcta aplicación de estrategias organizadas de tamizaje poblacional. Aproximadamente el 50% de las mujeres con diagnóstico de CCU nunca recibieron tamizaje y un 10% adicional, no recibió tamizaje durante los 5 años previos al diagnóstico. La experiencia proveniente de la implementación de programas organizados en países desarrollados, demuestra que la mortalidad e incidencia por esta patología pueden ser reducidas en forma significativa. Sin embargo, los países latinoamericanos que han implementado esos programas de prevención basados principalmente en la citología exfoliativa, se han encontrado con limitaciones para alcanzar el impacto deseado en la reducción de la incidencia y mortalidad, las cuales se mantienen elevadas o al menos sin cambios claros en los últimos años.^{6,7,8,9}

La disponibilidad de nuevas herramientas que pueden aplicarse bajo el formato escalonado de niveles preventivos, y durante diferentes momentos de la vida de la mujer (figura 1), ha reactivado el interés de la comunidad científica internacional, planteando incluso la hipótesis de considerar a esta enfermedad como erradicable en el futuro. Para esto, la OMS recomienda que, a nivel nacional, debe establecerse un enfoque de prevención y control integral multidisciplinario. El mismo debe estar constituido por varios componentes clave que parten desde la educación comunitaria, la concientización social, vacunación, tamizaje y tratamiento, entre otros.³

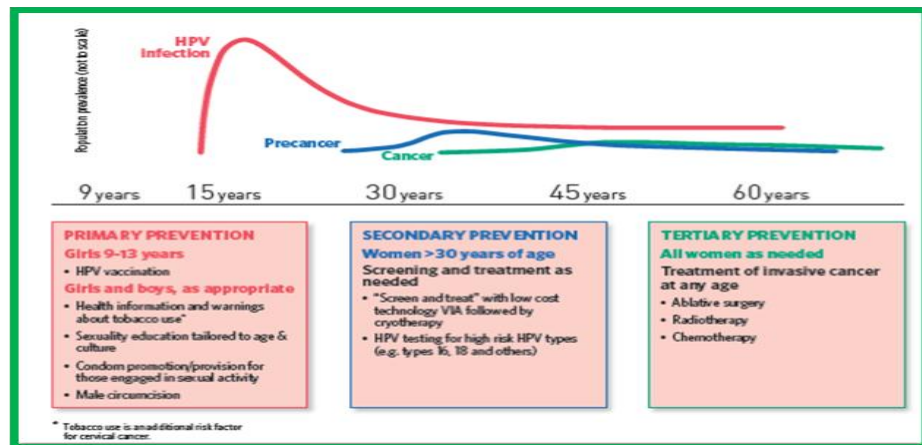


Figura 1: Estrategia Integral para la prevención del Cáncer Cérvico Uterino. Organización Mundial de la Salud. Modificado de: **World Health Organization 2013**. WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. ISBN 978 92 4 150514 7. Disponible online en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9789241505147/es/>.

Está demostrado que el CCU es una consecuencia poco frecuente de la infección persistente por el Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo oncogénico. La presente infección se encuentra ampliamente distribuida en la población general, siendo la infección de transmisión sexual más frecuente, con estimaciones que dan cuenta de que alrededor del 70% de las personas sexualmente activas tendrán contacto con el virus en algún momento durante sus vidas.⁸

Existen identificados unos 200 serotipos de virus de VPH en la actualidad, de los cuales 18 están directamente relacionados al CCU. Estos subtipos de alto riesgo oncogénico son responsables del 95% de todos los casos de CCU, y dentro de éstos, dos subtipos especiales, el 16 y el 18 están presentes en alrededor del 70% de los casos.^{10, 11}

Casi el 90% de las infecciones iniciales por VPH están destinadas a la resolución espontánea en el curso de 1-2 años desde el contacto y solamente un grupo minoritario del total de las infecciones por VPH de alto riesgo están destinadas a persistir en el tiempo. Estas lesiones persistentes son las que tienen mayores posibilidades de desarrollar una lesión precursora, llamada actualmente Lesión Intraepitelial Cervical de alto grado. Este lento proceso tiene su pico de incidencia alrededor de los 30-40 años de edad y luego, una fracción de estas lesiones cercano al 30% desarrollarán, aproximadamente una década después, un CCU. Este modelo etiopatogénico temporal de desarrollo de la patología invasora cuenta con amplio soporte bibliográfico, consenso en la comunidad científica y es la base para la implementación de políticas sanitarias en diferentes lugares del mundo.^{12,13,14,15,16,17}

La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, Lyon, Francia), perteneciente a la OMS, ha establecido en 1995 que los VPH de alto riesgo son carcinogénicos en humanos. Esta carcinogénesis está sustentada en evidencias epidemiológicas y experimentales que indican que proteínas de esos virus tienen la capacidad de interferir en el control de la proliferación celular. Así se marcó un hito, poniendo fin a la controversia sobre el rol etiológico del virus en el desarrollo del cáncer y señalando a la infección por VPH como condición necesaria para la génesis de la patología invasora. Esto dio lugar a la apertura de un nuevo y amplio campo de trabajo en la inmunoprevención y la aplicación clínica de la detección viral.^{8,18,19,20,21,22}

Como vemos, la mayor comprensión de la correlación existente entre el HPV y el CCU permitió el desarrollo, entre otros, de test moleculares de elevada sensibilidad. La disponibilidad de nuevas técnicas de tamizaje poblacional con pruebas moleculares que nos asisten en la detección de infecciones persistentes y, por medio de éstas, la detección de lesiones pre cancerosas, junto a la administración de vacunas altamente eficaces en mujeres no expuestas al virus, representan una gran oportunidad preventiva en la lucha contra el CCU. Se considera que el impacto de estas nuevas intervenciones será particularmente importante en países en vías de desarrollo como consecuencia de la posibilidad de implementar nuevos formatos para lograr una mayor cobertura poblacional.^{8, 23, 24.}

En nuestro país, el Ministerio de Salud de la Nación ha aprobado la incorporación del test de VPH como método de tamizaje para la prevención del CCU. En el año 2011, el Programa Nacional de Prevención de CCU (PNPCCU) dependiente del Instituto Nacional del Cáncer (INC) del Ministerio de Salud de la Nación comenzó la aplicación de esta metodología mediante un proyecto de demostración en la provincia de Jujuy. Luego de tres años, quedó demostrado que esta nueva tecnología duplica la capacidad de detección de lesiones precancerosas y cáncer. A partir de la citada experiencia, en los años 2014 y 2015 se incorporaron 5 nuevas provincias al tamizaje poblacional basado en test de VPH (Catamarca, Neuquén, Misiones, Tucumán, y tres partidos de la Provincia de Buenos Aires), puntapié inicial para la planificada y paulatina incorporación del test a los programas de tamizaje poblacional del subsector público del resto de las provincias del país.^{4,25}

Características de la Prueba

Debido a que el VPH no puede ser propagado en los cultivos celulares convencionales, las pruebas para su estudio se fundamentan en la biología molecular, enfocando en la detección de los ácidos nucleicos virales. La gran mayoría de las pruebas disponibles emplea en alguno de sus pasos a la amplificación génica por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (figura 2), tanto convencional como en tiempo real y/o la hibridación de ácidos nucleicos.⁸

Actualmente, se estima que hay disponibles en el mercado más de cien pruebas comerciales. Estas pruebas pueden ser divididas en tres grupos según detecten: ^{8,26}

- a) el ADN de los VPH-AR (sin ningún tipo de genotipificación individual)
- b) el ADN de los VPH-AR con la concomitante genotipificación parcial de algunos de los principales tipos de alto riesgo
- c) el ARNm de las oncoproteínas E6 y E7 de los VPH-AR

Sin embargo, sólo una minoría de ellas tiene documentada la validación clínica correspondiente, que acredite su uso según las indicaciones específicas. En nuestro país, hasta la fecha solo están disponibles dos técnicas validadas para uso clínico: la captura de híbridos y el sistema Cobas. ⁸

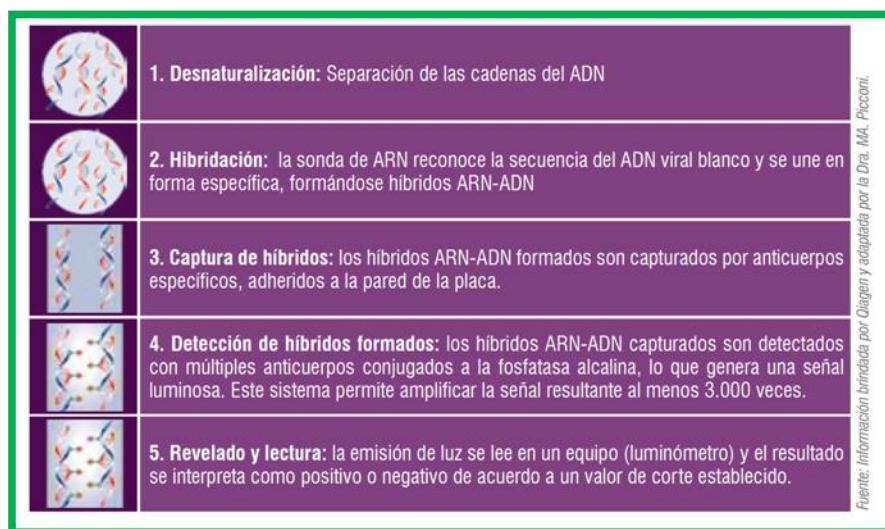


Figura 2: Fundamento de captura de híbridos. Pasos básicos para el procesamiento automático de las muestras de laboratorio. Modificado de: *Prevención del Cáncer Cervicouterino basada en el tamizaje. Guía para la utilización de la prueba de VPH como método de tamizaje primario en la Argentina. Instituto Nacional del Cáncer. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino. Diciembre de 2011.*

Cuando las presentes pruebas son evaluadas en cuanto a su rendimiento, y particularmente de manera comparativa con el sistema tradicional de tamizaje, la citología, debemos destacar una serie de características que las diferencian:

1. Las pruebas de detección de VPH, detectan sólo serotipos virales de VPH de alto riesgo, y presentan una mayor reproducibilidad que la citología. ²⁷
2. Por otro lado, el test es un test objetivo, con la posibilidad de ser completamente automatizado, con controles de calidad internos y externos. ²⁷
3. Se ha demostrado de manera consistente una mayor sensibilidad que la citología en el contexto de tamizaje para lesiones precursoras de CCU. Estos hallazgos han sido validados por medio de estudios internacionales en diferentes contextos de investigación, estudios prospectivos y randomizados, meta-análisis de los mismos, estudios de base poblacional, estudios en el contexto de programas de tamizaje organizados y estudios en diferentes rondas de tamizaje. Respecto a esto último cabe mencionar que, incluso existe evidencia que demuestra que el tamizaje primario con test de VPH continúa teniendo una ventaja de sensibilidad sobre la citología aún luego de múltiples

rondas de tamizaje. Incluso está documentada una menor incidencia de CCU invasor a 6.5 años de seguimiento cuando el mismo se compara con la citología sola. (RR: 0.45, 95% CI: 0.25–0.81).
28,29,30,31,32,33,34

4. También es destacable que la presente prueba puede alcanzar un valor predictivo negativo cercano al 100%, lo cual tiene importantes implicancias cuando se analiza programáticamente. Una mujer en edad objetivo con prueba negativa, tiene una menor posibilidad de desarrollar una lesión de CIN2-3 en los próximos 4 a 6 años respecto de la citología. Esto permite un reaseguro respecto del resultado a nivel de pacientes y la extensión de los eventos de tamizaje a intervalos tan amplios como los 5 años para las pacientes negativas, tal cual lo está llevando a cabo el PNPCCU en las provincias donde el test está disponible.^{25,35,36}
5. Esta característica permite considerar que, a pesar del mayor costo inicial del test, el mismo probablemente termina significando un costo a nivel programático menor al de otras estrategias como la citología anual. Si consideramos que la prevalencia poblacional de VPH en mujeres en edad objetivo (>30a) ronda el 13%, esto se traduce en que aproximadamente un 87% de las mujeres mayores de 30 años de esa población no deberán repetir nuevos controles por 5 años. Incluso existe evidencia que apoya la mayor costo efectividad a largo plazo de la prueba cuando la misma se combina con las correctas estrategias de triage post tamizaje, diagnóstico y tratamiento.²⁷
6. La evolución en el conocimiento sobre la aplicación de esta prueba ha validado a través de un estudio observacional pivotal y una revisión sistemática, la aplicación del test como prueba de tamizaje primario sin la citología como test conjunto. Esto se encuentra en línea con la política de tamizaje estimulada por el PNPCCU en nuestro país, por varios países europeos e incluso por los Estados Unidos recientemente.^{25,34}
7. Otra característica destacable y crucial al momento de considerar que uno de los condicionantes para tener un CCU es la poca accesibilidad del paciente, es que este test se ha convertido en una herramienta para aumentar la cobertura poblacional. Existe evidencia respecto de que la modalidad de autotoma, esto es, que el propio paciente pueda realizarse la prueba en su domicilio, brinda una alternativa segura, confiable, con excelente aceptación social y médica, con rendimientos siempre superiores a la citología y que no solo ha demostrado una elevada tasa de detección de lesiones de alto grado y CCU, sino también con evidencia local que certifica un aumento por cuatro veces de la tasa de participación en el tamizaje. Cuando la presente modalidad es comparada con las muestras tomadas por profesionales, se evidenció que ambas modalidades presentan una precisión cuando menos comparable para detectar lesiones precancerosas y CCU.
37,38,39,40,41,42,43,44,45
8. Finalmente, es importante destacar que, la evidencia disponible actualmente indica que la población actualmente vacunada antes del inicio de la actividad sexual, necesitará en el futuro algún tipo de pauta de tamizaje a partir de los 24 o 30 años. En esta particular población, se especula que, debido a la vacunación, el bajo riesgo de desarrollar una lesión precursora impactará en el valor predictivo de la citología que será muy bajo y que, dadas las características del presente test molecular, sea razonable pensar que el mismo pueda ser aplicado a intervalos quizá aún mayores que los actuales y se convierta en la herramienta de tamizaje adecuada para estas mujeres que a futuro se convertirán en la generalidad de la población.^{6,46}

Como ya se mencionó previamente, si bien la presente prueba tiene una mayor sensibilidad que la citología, la misma tiene una menor especificidad cuando se trata del diagnóstico de lesiones intraepiteliales. Esta característica que aumenta a medida que nos acercamos a la edad de mayor prevalencia de lesiones precursoras, hace que la recomendación internacional sea que la misma se

ofrezca para el tamizaje de mujeres mayores a los 30 años de edad, intentando lograr el mejor balance entre casos detectados versus el sobre-diagnóstico y eventuales tratamientos innecesarios.^{24,47}

Toma de muestra y almacenamiento

Para la toma de muestra se utiliza un cepillo específicamente diseñado, y un tubo colector que contiene medio líquido, ambos provistos por el distribuidor.

La toma de muestra realizada por un profesional, tiene una técnica similar a la del Papanicolaou, tomando una muestra de las células del cuello uterino con el cepillo. El mismo posteriormente es colocado en el tubo y enviado al laboratorio para ser analizado.

El material puede ser conservado a temperatura ambiente y debe transportarse para procesamiento hasta las dos semanas de la muestra. El transporte NO requiere refrigeración.

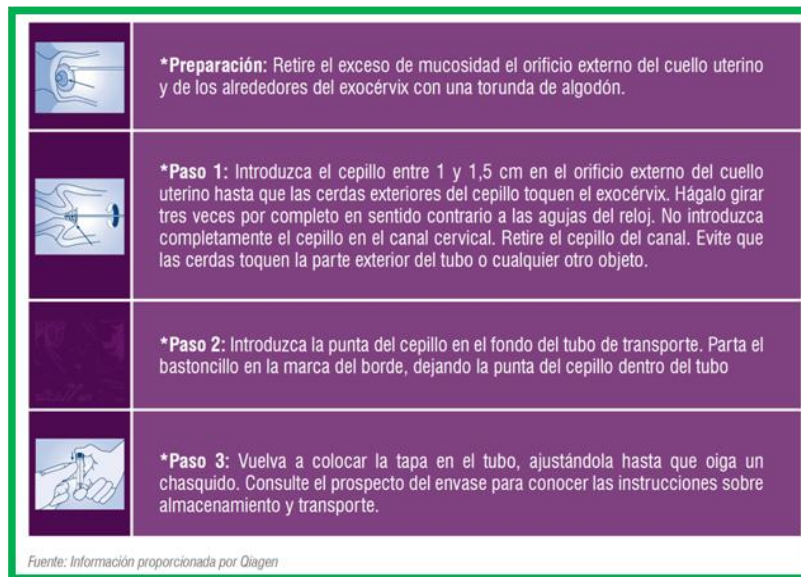


Figura 2: Instrucciones para la recolección de la muestra cervical para test de VPH. Modificado de: *Prevención del Cáncer Cervicouterino basada en el tamizaje. Guía para la utilización de la prueba de VPH como método de tamizaje primario en la Argentina. Instituto Nacional del Cáncer. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino. Diciembre de 2011.*

Aplicaciones clínicas

Tamizaje Poblacional, como test primario

El objetivo final del tamizaje poblacional es el de encontrar reales lesiones precursoras del CCU y la patología invasora asintomática inicial, e intenta evitar encontrar y tratar lesiones producidas por infecciones transitorias, que son la mayoría de las lesiones existentes, con lo cual, el margen de error y la posibilidad de producir daño es bastante importante.

En la actualidad el test de VPH ofrece la mayor sensibilidad para la detección de lesiones, característica que junto a la selección adecuada de la edad objetivo y de la estrategia de triage, en el intento de optimizar la especificidad, permite pensar en optimizar el diagnóstico de las lesiones de alto grado, reales precursoras.^{23,24}

Para sumar a estas virtudes debemos mencionar que el elevado valor predictivo negativo, permite confiar en que el resultado negativo, es realmente indicativo de que el paciente no tiene VPH y, de este modo, ampliar los intervalos de tamizaje a períodos tan largos como los 5 años.^{48,49,50,51}

Guías americanas recientemente publicadas, sostienen que, debido a su equivalente o superior efectividad, el tamizaje primario con test de VPH sólo, puede ser utilizado como una alternativa a la citología

convencional. Por otro lado, y esto en línea con la mayoría de la evidencia internacional, mencionan que la prueba no debe ser implementada en mujeres menores de 25 años de edad, y que ante un resultado negativo la frecuencia de re-testeo no debe ser inferior a los tres años.³⁴

Respecto de la mejor estrategia de triage, es importante mencionar que existen varias alternativas que van desde la citología, pruebas visuales, test moleculares reflejos en el mismo material de toma del test y finalmente una de las más prometedoras que resulta de realizar a los pacientes positivos la genotipificación parcial en busca de los genotipos 16 y 18, posibilidad ofrecida por el test COBAS HR de Roche Diagnostics y realizar citología al resto de las pacientes positivas. Aparentemente, esta estrategia permite minimizar el número de colposcopías innecesarias y ofrece el mejor balance entre seguridad/utilización de la prueba. De todas maneras, la mejor estrategia de triage, surge de la correcta evaluación no solo de la prueba sino también de las características globales y particulares de la población a tamizar.^{6,34, 52}

En nuestro país el PNPCCU, implementó el tamizaje primario con test de VPH, con el triage de los casos positivos con citología, en búsqueda de alteraciones citológicas para definir la necesidad de evaluación colposcópica. La presente estrategia se inició, como ya se mencionó, para el subsector público en el año 2011 en la provincia de Jujuy, para mujeres de entre 30 y 64 años y posteriormente se extendió a las provincias de Catamarca, Misiones, Neuquén, Tucumán y algunos distritos de la provincia de Buenos Aires, para luego gradualmente extenderse a todo el país.⁸

□ *Esclarecimiento de citologías de bajo grado (LSIL) o con anomalías de significado indeterminado (ASCUS)*

Esta aplicación clínica surgió hace ya varios años dada la importante frecuencia de estos diagnósticos en el contexto del tamizaje citológico y la necesidad de esclarecer cuales pacientes merecían una colposcopia, dado que la mayoría de estas citologías solo representan lesiones transitorias pero, aun así, estas pacientes tienen un riesgo mayor de patología que la población general. La evidencia existente sugiere que la realización de pruebas de VPH en el contexto de ASCUS es más seguro que la repetición de la citología y que en las citologías LSIL, puede ser una estrategia apropiada, con la salvedad de que es necesaria una correcta selección de la edad a aplicar el test (mujeres mayores).^{48,53,54,55}

Esta indicación resulta atractiva, para aquellos sistemas con una comprobada eficacia en el tamizaje citológico que no desean mudar aún al tamizaje molecular y que tienen acceso a la prueba molecular. Ejemplo de esto es la recomendación canadiense del año 2013.⁵⁶

□ *Control post tratamiento de lesiones de alto grado*

Los pacientes con este antecedente, permanecen durante un considerable período de tiempo en riesgo de desarrollar una nueva lesión de alto grado e incluso un CCU, de hecho, evidencia del Reino Unido destaca que cerca de un 16% de sus diagnósticos de CCU provienen de pacientes con el antecedente de un tratamiento previo. En cifras, podemos mencionar que estas pacientes tienen un aumento de 2.8 veces el riesgo de persistencia o recurrencia, por un período de tiempo de 20 años, que plantea la necesidad de definir una correcta estrategia de seguimiento.^{6,57,58}

La evidencia actual remarca que las pruebas de VPH son capaces de detectar enfermedad residual o recurrencia, más rápidamente, con mayor sensibilidad y similar especificidad que el seguimiento citológico y, por otro lado, un resultado negativo, permite establecer una pauta de seguimiento más espaciada, dado el menor riesgo de recaída en estos casos.^{48,57}

La presente aplicación clínica se encuentra recomendada tanto por las guías actualizadas del PNPCCU del Ministerio de Salud de la Nación, como también por las guías de Manejo recientemente publicadas por la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia y la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires.^{25,59}

Conclusiones

Está demostrado que el mayor efecto en la mortalidad por esta patología se logrará cuando se impacte en la población sub o no tamizada y que toda la cadena de eventos que siguen al tamizaje debe ser asegurada para lograr que el tamizaje sea exitoso. Es necesario continuar considerando con prudencia la aplicación de

todos estos innovadores avances, pero con el objetivo final de vencer las barreras que el sistema de salud impone sobre determinados grupos poblacionales.^{24,27}

Está proyectado que la universalización de la vacunación y el tamizaje molecular disminuirán la necesidad de realizar citología tradicional en el futuro, y por esto, las guías y recomendaciones continuarán siendo modificadas, con lo que es esperable que los significativos avances logrados en términos de prevención, tamizaje, diagnóstico y tratamiento del CCU y sus precursores continuarán en los próximos años.⁶

La prevención del CCU involucra un enfoque multifacético de intervenciones combinadas. La extensión y foco de cada una de ellas puede variar entre comunidades y países, según las diferentes características de los mismos. En la actualidad, el test de VPH se plantea como una alternativa sólida, aceptada, posible, con un adecuado balance costo efectividad, y adaptable a diferentes contextos, instancias y escenarios.

Referencias:

1. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370: 1609-1621 [PMID: 17993361 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5]
2. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, Ferlay J. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011; 22: 2675-2686 [PMID: 21471563 DOI: 10.1093/annonc/mdr015]
3. World Health Organization 2013. WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. ISBN 978 92 4 150514 7. Disponible online en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9789241505147/es/>.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [citado 23 oct 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
5. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino. Datos epidemiológicos [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; [citado 23 oct 2015]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino/images/stories/3-equipos-salud/pdf/2014-05_2.2_Mortalidad-cncer-cuello-1980-2011.pdf/.
6. Schlichte MJ, Guidry J. Current Cervical Carcinoma Screening Guidelines. *J Clin Med*. 2015 May 7;4(5):918-32. doi: 10.3390/jcm4050918. Review. PubMed PMID: 26239455; PubMed Central PMCID: PMC4470206.
7. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ* 2001; 79:954-62.
8. Picconi MA. Detección de virus papilloma humano en la prevención del cancer cérvico-uterino. (Spanish). *Medicina (Buenos Aires)* 2013 12;73(6):585-596.
9. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, Lazcano-Ponce E, Herrero R. [New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America]. *Salud Publica Mex*. 2010 Nov-Dec;52(6):544-59. Review. Spanish. PubMed PMID: 21271014.

10. Garland SM. Can cervical cancer be eradicated by prophylactic HPV vaccination? Challenges to vaccine implementation. *Indian J Med Res* 2009; 130: 311-321 [PMID: 19901440]
11. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1157-1164 [PMID: 15894666 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0812]
12. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, Solomon D, Burk R. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 513-517 [PMID: 18364507 DOI: 10.1093/jnci/djn044]
13. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
14. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer* 2009; 4: 8.
15. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005; 353: 2101-4.
16. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890-907.
17. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Rådberg T, Strander B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1589-1597 [PMID: 17942872 DOI: 10.1056/NEJMoa073204]
18. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1995; 64: 1-378.
19. zur Hausen H. Papillomavirus infection- a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288, F55-78.
20. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F55-70.
21. McLaughlin-Drubin ME, Meyers J, Munger K. Cancer associated human papillomaviruses. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 459-66.
22. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
23. Stoler MH, Castle PE, Solomon D, Schiffman M. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP- guided management requires the use of well-validated assays. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 335-337 [PMID: 17276947]
24. McGraw SL, Ferrante JM. Update on prevention and screening of cervical cancer. *World J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;5(4):744-52. doi: 10.5306/wjco.v5.i4.744. Review. PubMed PMID: 25302174; PubMed Central PMCID: PMC4129537.
25. Arrossi, Silvina. Prevención del cáncer cervicouterino : recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el test de

VPH : actualización 2015. / - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2015. ISBN 978-987-3945-16-8

26. Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, Iftner T, Dillner J, Arbyn M. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F100-6.
27. Aggarwal P. Cervical cancer: Can it be prevented? *World J Clin Oncol.* 2014 Oct 10;5(4):775-80. doi: 10.5306/wjco.v5.i4.775. Review. PubMed PMID: 25302177; PubMed Central PMCID: PMC4129540.
28. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPVbased screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524–32.
29. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Rozendaal L, Heideman DA, et al. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer* 2012;106(5):975–81.
30. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomized trial in Finland. *BMJ* 2012;345:e7789.
31. Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test — a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer* 2013;132(9):2141–7.
32. Gyllensten U, Gustavsson I, Lindell M, Wilander E. Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in post-menopausal women. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):343–5.
33. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk DJ, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, et al. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial — the HPV FOCAL Study. *Br J Cancer* 2012;107(12):1917–24.
34. Huh WK, et al, Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance, *Gynecol Oncol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.022>
35. Committee on Practice Bulletins—Gynecology ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet. Gynecol.* 2012;120:1222–1238. [PubMed: 23090560]
36. Dillner J., Rebolj M., Birembaut P., Petry K.U., Szarewski A., Munk C., de Sanjose S., Naucler P., Lloveras B., Kjaer S., et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: Joint European cohort study. *BMJ.* 2008;337 doi: 10.1136/bmj.a1754. [PMCID: PMC2658827]
37. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmerón J, Uribe P, Velasco-Mondragón E, Nevarez PH, Acosta RD, Hernández-Avila M. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 Nov 26;378(9806):1868-73. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61522-5. Epub 2011 Nov 1. PubMed PMID: 22051739.
38. Arrossi S, Thouyaret L, Herrero R, Campanera A, Magdaleno A, Cuberli M, Barletta P, Laudi R, Orellana L; EMA Study team. 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 Feb;3(2):e85-94. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70354-7. PubMed PMID: 25617202.

39. Ogilvie GS, Patrick DM, Schulzer M, Sellors JW, Petric M, Chambers K, White R, FitzGerald JM. Diagnostic accuracy of self collected vaginal specimens for human papillomavirus compared to clinician collected human papillomavirus specimens: a metaanalysis. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 207-212 [PMID: 15923286 DOI: 10.1136/sti.2004.011858]
40. Catarino R, Vassilakos P, Stadali-Ullrich H, Royannez-Drevarid I, Guillot C, Petignat P. Feasibility of at-home self-sampling for HPV testing as an appropriate screening strategy for nonparticipants in Switzerland: preliminary results of the DEPIST study. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19: 27-34 [PMID: 25148227 DOI: 10.1097/LGT.000000000000051]
41. Dzuba IG, Díaz EY, Allen B, Leonard YF, Lazcano Ponce EC, Shah KV, Bishai D, Lorincz A, Ferris D, Turnbull B, Hernández Avila M, Salmerón J. The acceptability of self-collected samples for HPV testing vs. the pap test as alternatives in cervical cancer screening. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11: 265-275 [PMID: 11988136 DOI: 10.1089/152460902753668466]
42. Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, van Kemenade FJ, Heideman DA, Meijer CJ. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2013; 132: 2223-2236 [PMID: 22907569 DOI: 10.1002/ijc.27790]
43. Untiet S, Vassilakos P, McCarey C, Tebeu PM, Kengne-Fosso G, Menoud PA, Boulvain Z M, Navarria I, Petignat P. HPV self-sampling as primary screening test in sub-Saharan Africa: implication for a triaging strategy. *Int J Cancer* 2014; 135: 1911-1917 [PMID: 24615324 DOI: 10.1002/ijc.28834]
44. Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramèr MR, Franco EL, Coutlée F. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 530-535 [PMID: 17335880 DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.01.023]
45. Gravitt PE, Belinson JL, Salmeron J, Shah KV. Looking ahead: a case for human papillomavirus testing of self-sampled vaginal specimens as a cervical cancer screening strategy. *Int J Cancer* 2011; 129: 517-527 [PMID: 21384341 DOI: 10.1002/ijc.25974]
46. Dinkelspiel H., Kinney W. State of the science: Cervical cancer screening in transition. *Gynecol. Oncol.* 2014;133:389–393. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.04.040. [PubMed: 24878390]
47. Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 156: 880-891, W312 [PMID: 22711081 DOI: 10.7326/1091-6791-156-12-201206190-00424]
48. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S78-89.
49. Cox JT. History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results. *J Clin Virol* 2009; 45 (Suppl. 1): S3-12.
50. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26 (Suppl 10): K29-41.
51. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* 2012; 30(S5): F107-16

52. Apás Pérez de Nucci A., Habich D. Triage en el Screening Molecular del Cáncer de Cuello Uterino: Diferentes opciones, Nuevas oportunidades. Revista FASGO (Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia). In Press
53. Cuschieri K. Human papillomavirus testing: the challenges of picking the right tools for the job. *Exp Rev Obstet Gynecol* 2011; 6: 643-53.
54. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results. A meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 648-59.
55. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PPL, Prendiville WJ. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD008054. DOI: 10.1002/14651858.CD008054.pub2.
56. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, Lewin G, Shaw E, Singh H, Joffres M, Birtwhistle R, Tonelli M, Mai V, McLachlin M. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ*. 2013 Jan 8;185(1):35-45. doi: 10.1503/cmaj.121505. Epub 2013 Jan 7. PubMed PMID: 23297138; PubMed Central PMCID: PMC3537778.
57. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, Hogewoning CJ, Zaal A, Verheijen RH, Snijders PJ, Meijer CJ. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):441-50. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X. PubMed PMID: 21530398
58. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W., Killackey M., Kulasingam S.L., Cain J., Garcia F.A., Moriarty A.T., Waxman A.G., Wilbur D.C., 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;62:147–172. doi: 10.3322/caac.21139. [PMCID: PMC3801360] [PubMed: 22422631]
59. Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia. Guías de manejo 2015 Citología anormal y lesiones intraepiteliales cervicales. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/images/Guias-de-manejo-TGI-2015.pdf>



Módulo II - Toma de muestra y Lectura de Test de VPH para prevención de Cáncer Cérvico uterino

Nombre de la práctica a nomenciar

Toma de muestra para Test de Virus del Papiloma Humano (VPH).

Procedimientos - Consultas médicas en el contexto del Test VPH

1° Consulta (Nivel de complejidad sugerido para el Nomenclador COMRA: 4)

- Anamnesis y toma de datos de la paciente
- Información detallada acerca del cambio de estrategia
- Examen ginecológico
- Especuloscopia y evaluación general del tracto genital inferior
- Toma de muestra de test de VPH, asociada o no a la toma de citología
- Identificación y correcto rotulado del material
- Traslado del material al laboratorio para su procesamiento.

2° Consulta (Nivel de complejidad sugerido para el Nomenclador COMRA: 2)

- Entrega y explicación de resultados a la paciente
- Definición de la estrategia de seguimiento apropiada, acorde a la estratificación de riesgo provista por el resultado del test de VPH, asociado o no al resultado de la citología (Papanicolaou o tinción dual p16-Ki67 u otras pruebas de biología molecular)
 - En casos de test de VPH positivo con prueba de ADN por PCR en tiempo real para genotipos 16 y/o 18, realización de colposcopia/biopsia (que deberá ser jerarquizada en el contexto del test de VPH)

- En casos de test de VPH positivo con prueba de captura de híbridos o para otros 12 genotipos de alto riesgo (con prueba de ADN por PCR en tiempo real), toma de muestra para test de triage (Papanicolau o tinción dual p16-Ki67 u otras pruebas de biología molecular).

3° Consulta (Nivel de complejidad sugerido para el Nomenclador COMRA: 2)

- Entrega y explicación de resultados de pruebas de triage a la paciente
- En casos de pruebas de triage negativas, control entre los 12 y 18 meses posteriores con un nuevo test de VPH
- En casos de pruebas de triage positivas, realización de colposcopia/biopsia (que deberá ser jerarquizada en el contexto del test de VPH).

Fundamentos

Principales ventajas respecto de la estrategia citológica convencional:

- Trabajando con población en edad objetivo (30 a 64 años), aproximadamente un 85% de pacientes tendrán test negativos, lo que permite que las mismas espacien sus controles por 5 años. Esto representa un cambio sustancial respecto de la estrategia convencional de citologías anuales para todas las pacientes. La visita anual al ginecólogo se mantendrá a fin de controlar la salud integral de la mujer.
- Dentro del porcentaje de pacientes con test de VPH positivo, un porcentaje significativo (alrededor del 68%) tendrán test de triage negativo, por lo que sólo necesitarán controles entre los 12 y 18 meses posteriores con un nuevo test de VPH.
- Sólo necesitarán colposcopia/biopsia aquellas pacientes (1) con resultados de test de VPH por captura de híbridos y un test de triage positivos, o (2) con un resultado de test de VPH por detección del ADN por PCR a tiempo real positivo para genotipos 16 y/o 18; o (3) con un resultado de test de VPH por detección del ADN por PCR a tiempo real positivo para otros 12 genotipos de alto riesgo y un test de triage positivos, lo que disminuye significativamente el requerimiento de colposcopia/biopsia, biopsias y tratamientos innecesarios. Si bien se estima que la

cifra de colposcopías/biopsias sería menor a un 10%, la misma puede variar con la estrategia de triage seleccionada.

- La prueba brinda la posibilidad de desarrollar, en el contexto de programas organizados, estrategias que apliquen la modalidad automática como forma de aumento de la cobertura de mujeres en edad objetivo.

- El test de VPH ha demostrado mayor sensibilidad respecto del screening primario con citología, lo que permite mayor seguridad al momento de organizar actividades de tamizaje y asegura una mayor tasa de detección. Esto hace esperable un mayor número de tratamientos de lesiones de alto grado durante la primera ronda de tamizaje, que irán disminuyendo en rondas subsiguientes.

- Menor necesidad de recursos abocados a la lectura citológica que, por otro lado, deberá ser jerarquizada en el contexto del test de VPH, es decir, la misma cumplirá un rol de triage o selección de pacientes VPH positivas.

- Mejora del rendimiento de la estrategia con test molecular en el diagnóstico de lesiones pre-invasoras respecto de la citología con el paso de las rondas de tamizaje que, sumado al mayor acceso a la vacunación para VPH, reducirá la incidencia de cáncer de cuello uterino en el mediano plazo.

Características de la visita ginecológica en el contexto Test VPH:

El cambio de paradigma en el control ginecológico de rutina, generado por la introducción de esta nueva estrategia y todas sus implicancias, representa un importante desafío informativo para el profesional de la salud al momento de realizar a sus pacientes los controles ginecológicos de rutina. En este punto, el médico debe destinar un importante volumen de tiempo para informar a la paciente respecto de las características de la nueva prueba, haciendo hincapié en algunos mensajes comunicacionales clave para la paciente:

- La prueba de VPH cuenta con un importante volumen de aval científico, nacional e internacional, que sustenta su aplicación.

- El tamizaje primario de cáncer cérvico uterino con prueba de VPH se está aplicando en el país, en pacientes sin obra social de 5 provincias desde el año 2011 (Jujuy, Tucumán, Catamarca, Misiones y Neuquén), con muy buenos resultados.
- La muestra es procesada en Argentina hoy con dos tecnologías diferentes, clínicamente validadas, denominadas (1) test de captura de híbridos (HC2[®] Digene, Qiagen) y (2) test de detección del ADN viral por método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real (cobas[®] HPV, Roche), las cuales se realizan en laboratorios de anatomía patológica o biología molecular certificados y bajo estrictos controles de calidad. Existen en otros países pruebas adicionales, clínicamente validadas, que utilizan también la metodología de PCR a tiempo real para la detección de oncogenes E6/E7 en ADN (test BD Onclarity[®] HPV) o ARN mensajero viral (test Hologic Aptima[®] HPV), ADN viral (test Abbott RealTime[®] High Risk HPV) y ARN mensajero
- El test de VPH se realiza bajo un proceso automatizado y monitoreado, que minimiza la variabilidad en los resultados.
- La prueba puede tener un resultado positivo que demuestra la presencia de virus de VPH con alto riesgo oncogénico o tener un resultado negativo, que asegura la ausencia de virus en los genitales o la presencia de otros genotipos virales -de bajo riesgo oncogénico- no asociados al cáncer de cuello uterino. Adicionalmente, el test de ADN-PCR informa por separado y en simultáneo resultados individuales sobre los genotipos de mayor riesgo, VPH 16 y VPH 18, y posee un control interno con β -globina para garantizar que la muestra sea adecuada y reducir así la tasa de falsos negativos.
- En el caso de tener una prueba negativa, la misma puede ser repetida con tranquilidad a los 3 a 5 años, ya que demostró una mayor capacidad diagnóstica (valor predictivo negativo) que la estrategia de citología (que brindaba seguridad sólo luego de la repetición anual de la prueba de Papanicolaou).
- Una prueba positiva no implica tener ninguna enfermedad, lesión o la necesidad de realizar ningún tratamiento. Sólo implica la presencia del virus en los genitales,

condición que puede ser completamente asintomática y, en un porcentaje importante de casos, resolverse sola sin necesidad de intervención. Por lo tanto, la mayoría de estos casos sólo necesitarán control.

- En caso de prueba positiva se realizarán, durante la misma toma de muestras o en una segunda consulta, pruebas adicionales (de triage), como por ejemplo una toma de muestra citológica para Papanicolau o tinción dual p16-Ki67, cuyo resultado definirá el riesgo de tener alguna lesión y la necesidad de realizar una colposcopia/biopsia.

- Sólo necesitarán una colposcopia/biopsia aquellas pacientes donde el riesgo de la presencia de una lesión en cuello uterino justifique la intervención diagnóstica.

- En general la prueba es muy bien tolerada por las pacientes y la intervención es comparable a una toma de citología (Papanicolaou) convencional.

- Los tiempos de espera y procesamiento de los resultados varían según los laboratorios, pero son comparables con los de la estrategia anterior e incluso menores.

Indicaciones sugeridas del test de VPH:

- 1- screening primario de cáncer cérvico uterino;
- 2- esclarecimiento de citologías inconclusas (ASCUS);
- 3- seguimiento post tratamiento de lesiones de alto grado;
- 4- esclarecimiento de anomalías citológicas menores (LSIL) en mujeres mayores.

Referencias

1. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370: 1609-1621 [PMID: 17993361 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5]
2. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, Ferlay J. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011; 22: 2675-2686 [PMID: 21471563 DOI: 10.1093/annonc/mdr015]

3. World Health Organization 2013. WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. ISBN 978 92 4 150514 7. Disponible online en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9789241505147/es/>.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [citado 23 oct 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
5. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino. Datos epidemiológicos [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; [citado 23 oct 2015]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino/images/stories/3-equipos-salud/pdf/2014-05_2.2_Mortalidad-cncer-cuello-1980-2011.pdf/.
6. Schlichte MJ, Guidry J. Current Cervical Carcinoma Screening Guidelines. *J Clin Med*. 2015 May 7;4(5):918-32. doi: 10.3390/jcm4050918. Review. PubMed PMID: 26239455; PubMed Central PMCID: PMC4470206.
7. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ* 2001; 79:954-62.
8. Picconi MA. Detección de virus papilloma humano en la prevención del cancer cérvico-uterino. (Spanish). *Medicina (Buenos Aires)* 2013 12;73(6):585-596.
9. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, Lazcano-Ponce E, Herrero R. [New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America]. *Salud Publica Mex*. 2010 Nov-Dec;52(6):544-59. Review. Spanish. PubMed PMID: 21271014.
10. Garland SM. Can cervical cancer be eradicated by prophylactic HPV vaccination? Challenges to vaccine implementation. *Indian J Med Res* 2009; 130: 311-321 [PMID: 19901440]
11. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1157-1164 [PMID: 15894666 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0812]
12. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, Solomon D, Burk R. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 513-517 [PMID: 18364507 DOI: 10.1093/jnci/djn044]
13. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
14. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer* 2009; 4: 8.
15. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005; 353: 2101-4.
16. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890-907.
17. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Rådberg T, Strander B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and

- Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1589-1597 [PMID: 17942872 DOI: 10.1056/NEJMoa073204]
18. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1995; 64: 1-378.
 19. zur Hausen H. Papillomavirus infection- a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288, F55-78.
 20. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F55-70.
 21. McLaughlin-Drubin ME, Meyers J, Munger K. Cancer associated human papillomaviruses. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 459-66.
 22. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
 23. Stoler MH, Castle PE, Solomon D, Schiffman M. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP- guided management requires the use of well-validated assays. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 335-337 [PMID: 17276947]
 24. McGraw SL, Ferrante JM. Update on prevention and screening of cervical cancer. *World J Clin Oncol.* 2014 Oct 10;5(4):744-52. doi: 10.5306/wjco.v5.i4.744. Review. PubMed PMID: 25302174; PubMed Central PMCID: PMC4129537.
 25. Arrossi, Silvina. Prevención del cáncer cervicouterino : recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el test de VPH : actualización 2015. / - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2015. ISBN 978-987-3945-16-8
 26. Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, Iftner T, Dillner J, Arbyn M. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F100-6.
 27. Aggarwal P. Cervical cancer: Can it be prevented? *World J Clin Oncol.* 2014 Oct 10;5(4):775-80. doi: 10.5306/wjco.v5.i4.775. Review. PubMed PMID: 25302177; PubMed Central PMCID: PMC4129540.
 28. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPVbased screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524–32.
 29. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Rozendaal L, Heideman DA, et al. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer* 2012;106(5):975–81.
 30. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pukkala E, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomized trial in Finland. *BMJ* 2012;345:e7789.
 31. Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test — a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer* 2013;132(9):2141–7.
 32. Gyllensten U, Gustavsson I, Lindell M, Wilander E. Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in post-menopausal women. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):343–5.
 33. Ogilvie GS, Kraiden M, van Niekerk DJ, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, et al. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of

round 1 of a randomised controlled trial — the HPV FOCAL Study. *Br J Cancer* 2012;107(12):1917–24.

34. Huh WK, et al, Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance, *Gynecol Oncol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.022>
35. Committee on Practice Bulletins—Gynecology ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet. Gynecol.* 2012;120:1222–1238. [PubMed: 23090560]
36. Dillner J., Rebolj M., Birembaut P., Petry K.U., Szarewski A., Munk C., de Sanjose S., Naucler P., Lloveras B., Kjaer S., et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: Joint European cohort study. *BMJ.* 2008;337 doi: 10.1136/bmj.a1754. [PMCID: PMC2658827]
37. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmerón J, Uribe P, Velasco-Mondragón E, Nevarez PH, Acosta RD, Hernández-Avila M. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 Nov 26;378(9806):1868-73. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61522-5. Epub 2011 Nov 1. PubMed PMID: 22051739.
38. Arrossi S, Thouyaret L, Herrero R, Campanera A, Magdaleno A, Cuberli M, Barletta P, Laudi R, Orellana L; EMA Study team. 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 Feb;3(2):e85-94. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70354-7. PubMed PMID: 25617202.
39. Ogilvie GS, Patrick DM, Schulzer M, Sellors JW, Petric M, Chambers K, White R, FitzGerald JM. Diagnostic accuracy of self collected vaginal specimens for human papillomavirus compared to clinician collected human papillomavirus specimens: a metaanalysis. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 207-212 [PMID: 15923286 DOI: 10.1136/sti.2004.011858]
40. Catarino R, Vassilakos P, Stadali-Ullrich H, Royannez-Drevard I, Guillot C, Petignat P. Feasibility of at-home self-sampling for HPV testing as an appropriate screening strategy for nonparticipants in Switzerland: preliminary results of the DEPIST study. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19: 27-34 [PMID: 25148227 DOI: 10.1097/LGT.0000000000000051]
41. Dzuba IG, Díaz EY, Allen B, Leonard YF, Lazcano Ponce EC, Shah KV, Bishai D, Lorincz A, Ferris D, Turnbull B, Hernández Avila M, Salmerón J. The acceptability of self-collected samples for HPV testing vs. the pap test as alternatives in cervical cancer screening. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11: 265-275 [PMID: 11988136 DOI: 10.1089/152460902753668466]
42. Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, van Kemenade FJ, Heideman DA, Meijer CJ. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2013; 132: 2223-2236 [PMID: 22907569 DOI: 10.1002/ijc.27790]
43. Untiet S, Vassilakos P, McCarey C, Tebeu PM, Kengne-Fosso G, Menoud PA, Boulvain Z M, Navarria I, Petignat P. HPV self-sampling as primary screening test in sub-Saharan Africa: implication for a triaging strategy. *Int J Cancer* 2014; 135: 1911-1917 [PMID: 24615324 DOI: 10.1002/ijc.28834]
44. Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramèr MR, Franco EL, Coutlée F. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 530-535 [PMID: 17335880 DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.01.023]

45. Gravitt PE, Belinson JL, Salmeron J, Shah KV. Looking ahead: a case for human papillomavirus testing of self-sampled vaginal specimens as a cervical cancer screening strategy. *Int J Cancer* 2011; 129: 517-527 [PMID: 21384341 DOI: 10.1002/ijc.25974]
46. Dinkelspiel H., Kinney W. State of the science: Cervical cancer screening in transition. *Gynecol. Oncol.* 2014;133:389–393. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.04.040. [PubMed: 24878390]
47. Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 156: 880-891, W312 [PMID: 22711081 DOI: 10.732 arbyen6/0003-4819-156-12-201206190-00424]
48. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S78-89.
49. Cox JT. History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results. *J Clin Virol* 2009; 45 (Suppl. 1): S3-12.
50. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26 (Suppl 10): K29-41.
51. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* 2012; 30(S5): F107-16
52. Apás Pérez de Nucci A., Habich D. Triage en el Screening Molecular del Cáncer de Cuello Uterino: Diferentes opciones, Nuevas oportunidades. *Revista FASGO (Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia)*. In Press
53. Cuschieri K. Human papillomavirus testing: the challenges of picking the right tools for the job. *Exp Rev Obstet Gynecol* 2011; 6: 643-53.
54. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results. A meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 648-59.
55. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PPL, Prendiville WJ. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD008054. DOI: 10.1002/14651858.CD008054.pub2.
56. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, Lewin G, Shaw E, Singh H, Joffres M, Birtwhistle R, Tonelli M, Mai V, McLachlin M. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ*. 2013 Jan 8;185(1):35-45. doi: 10.1503/cmaj.121505. Epub 2013 Jan 7. PubMed PMID: 23297138; PubMed Central PMCID: PMC3537778.
57. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, Hogewoning CJ, Zaal A, Verheijen RH, Snijders PJ, Meijer CJ. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol.* 2011 May;12(5):441-50. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X. PubMed PMID: 21530398
58. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W., Killackey M., Kulasingam S.L., Cain J., Garcia F.A., Moriarty A.T., Waxman A.G., Wilbur D.C., 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;62:147–172. doi: 10.3322/caac.21139. [PMCID: PMC3801360]
[PubMed: 22422631]

59. Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia. Guías de manejo 2015 Citología anormal y lesiones intraepiteliales cervicales. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/images/Guias-de-manejo-TGI-2015.pdf>
60. <http://www.msal.gob.ar/cancer-cervico-uterino/>