

Nota Informativa de las Sociedades Españolas de Anatomía Patológica y de Citología sobre la implantación del nuevo modelo de cribado de cáncer de cérvix en el SNS, 2020

La Orden Ministerial del 26 de abril de 2019, alineada con las recomendaciones de las guías nacionales (1) y europeas (2), establece una estrategia de cribado común a las diferentes administraciones del territorio español. De esta manera, en la cartera de servicios del SNS se modificará el cribado oportunista actual basado en citología ginecológica cada 3-5 años en mujeres entre 35 y 65 años, a un cribado poblacional en el mismo rango de edad pero introduciendo un modelo mixto con mujeres menores de 35 años que continuarán con citología ginecológica cada 3 años y mujeres entre 35 y 65 años a las que se realizará la determinación molecular del virus del papiloma humano (VPH) cada 5 años.

La introducción de la determinación del VPH se basa en la evidencia científica de la capacidad oncogénica de este virus en el cáncer de cuello uterino. Teniendo en cuenta que la infección transitoria por el VPH en mujeres jóvenes sexualmente activas es habitual y no refleja esta capacidad oncogénica, no sería deseable detectar solamente infecciones en un número elevado de mujeres jóvenes que conllevaría a tratamientos y pruebas adicionales innecesarias con los consiguientes efectos adversos y consumo de recursos.

En mujeres entre 35 y 65 años, la detección del VPH constituye una mayor preocupación porque un porcentaje importante de estas mujeres está desarrollando lesiones precancerosas que pueden ser evitadas con un diagnóstico precoz, lo cual constituye la esencia del cribado.

Aún así, más del 70% de las mujeres mayores de 35 años con un test VPH positivo (aproximadamente un 10% de la población cribada con VPH), no tienen lesión. Por ello, para contrarrestar la baja especificidad de la prueba, tal como indican las guías de cribado y la Orden Ministerial, es necesario que a todas las mujeres con un test VPH positivo se les realice una citología ginecológica partiendo de una muestra única de citología en medio líquido (CML).

La implantación de este modelo de cribado afronta varios retos importantes:

- la transición progresiva de un modelo epidemiológico oportunista con una cobertura menor del 50% a un cribado poblacional con una cobertura deseable del 70-80%.
- La adopción de CML de forma universal. Actualmente menos del 10% de los Servicios de Anatomía Patológica cuentan con el 100% de CML en su cartera de servicios.
- El incremento de pruebas moleculares de VPH. Actualmente, desde hace más de una década, casi todos los Servicios de Anatomía Patológica realizan estas pruebas de forma sistemática en mujeres con un cribado citológico equívoco o de bajo grado (atipia de significado incierto, ASCUS, Sistema Bethesda 2014), en mujeres con cribado inadecuado, en el seguimiento de lesiones previas, etc... En hospitales sin demasiados recursos, estas pruebas se derivan a otros servicios de Anatomía Patológica o unidades como Microbiología.
- La homogenización de las pruebas moleculares que en la actualidad varían ampliamente dependiendo de los centros y de las diferentes CCAA. Existen 5, plataformas automatizadas con la aprobación de la FDA, 4 de ellas basadas en la detección del ADN y 1 en la del ARN viral. Cualquiera de ellas es aceptable para el proyecto de implantación. Se entiende que las diferentes administraciones se encargarán de seleccionar en concursos públicos la técnica que cumpla los requisitos que se persiguen.
- La disminución en el número de citologías ginecológicas realizadas. Se calcula una disminución aproximada de un 62% anualmente, que supondrá la reasignación de tareas de los técnicos de laboratorio y citotécnicos. Estos profesionales sanitarios, en la mayor parte de los Servicios de Anatomía Patológica están capacitados desde hace décadas para la determinación molecular de múltiples biomarcadores tumorales, ya sean víricos, como es el caso del virus de Epstein Barr en linfomas o del VPH en lesiones preneoplásicas o neoplásicas, no solo de cuello uterino sino también de tumores de cabeza y cuello, ano, piel, etc., o no víricos en cáncer de colon, pulmón, endometrio, etc..

La determinación molecular de VPH, no solo en muestras citológicas, sino también en tejidos, se encuentra en la cartera de servicios de la mayor parte de Servicios de Anatomía Patológica y se realiza de manera habitual en los mismos.

Las Sociedades Españolas de Anatomía Patológica (SEAP) y de Citología (SEC) están coordinadas para afrontar la implementación del nuevo modelo de cribado de cáncer de cérvix, entendiendo que la situación actual de los Servicios de Anatomía Patológica permite el diagnóstico cervical integrado con estudios citológicos, biopsicos y moleculares. Por ello, informan de que las ventajas de dicha integración, como se ha entendido en numerosos países (Reino Unido, Canadá, Australia, Italia, Alemania) en los que ya se ha resuelto integrar la realización de ambas técnicas en Anatomía Patológica, se centran en:

- **Aumento de la seguridad de la mujer en cribado** al establecer una recepción única de la muestra ginecológica procedente de los centros de salud. En el momento de la recepción de la muestra por el personal técnico, con la ayuda de un sistema informático adecuado, se realiza el triage hacia estudio citológico o determinación de VPH dependiendo de la edad de la mujer. Por tanto, no solo es asistencialmente deseable que se realicen diagnósticos integrados en un circuito único, sino que con ello se incrementa la seguridad del proceso, garantizando la disminución de incidencias preanalíticas (en el transporte, registro y almacenamiento de la muestra), las cuales constituyen la principal fuente de errores en el procedimiento según la experiencia de otros países como Reino Unido (3) u Holanda (4). También agiliza el circuito en las pacientes con VPH positivo que requieren estudio citológico.
- **Reducción de tiempos diagnósticos con la consiguiente disminución en la ansiedad generada en la mujer:** la realización de un diagnóstico cervical integral en los Servicios de Anatomía Patológica resultaría en una disminución de los tiempos asociados al proceso dada la posibilidad de integrar los resultados citológicos, virológicos e histológicos de las biopsias resultantes sin necesidad de duplicar visitas médicas y procesos de recepción de toma de muestras. La estrecha colaboración que los patólogos mantienen con los Servicios de Ginecología

de los diferentes hospitales, facilita el manejo de mujeres con resultados anormales en cualquiera de las pruebas realizadas.

- Conceptualmente, la infección por VPH, es mucho más que una infección vírica. Tanto en el cuello uterino, como en el ano, vulva, orofaringe, y más esporádicamente en otras localizaciones, el virus se integra en el genoma huésped, desencadenando la oncogénesis, lo que conlleva expresión anómala de genes virales que actúan como oncogenes, pero también interfiriendo en la expresión de genes que se encuentran en la célula huésped. Por lo tanto, **la integración del VPH en el genoma de la célula huésped forma parte de las alteraciones somáticas del cáncer**, que es un área que debe afrontarse de la misma forma que otras alteraciones somáticas en oncogenes y genes supresores tumorales, y que tienen relevancia en el pronóstico y predicción de respuesta a tratamientos y que los servicios de Anatomía Patológica afrontan cotidianamente. Es posible que en el futuro, algunas de las alteraciones secundarias (expresión proteica o alteraciones epigenéticas) sean muy relevantes en el manejo de los pacientes, incluso por encima de la propia detección viral, y estos biomarcadores tendrán que interpretarse en el contexto patológico preciso. En la clasificación de la OMS de 2020, los cánceres de cérvix, vulva y vagina se clasificarán de forma diferente, en función de la existencia o no de integración genómica. La Sociedad Europea de Patología ha efectuado un claro posicionamiento aclarando que las alteraciones somáticas del cáncer forman parte del alcance de la Anatomía Patológica, por la importancia de interpretarlas en el contexto morfológico (citológico o histopatológico) apropiado (5).
- Diversos servicios de Anatomía Patológica realizan desde hace años **proyectos de investigación**, sobre las implicaciones de la integración del VPH en cánceres de cérvix, vulva, ano u orofaringe. Por su producción científica, miembros de estos grupos han participado en la redacción de la clasificación de estos tumores según la OMS de 2020.
- **Experiencia previa y mínimo impacto profesional** del personal sanitario que en la actualidad están formados para este tipo de actividad. Las herramientas moleculares utilizadas

en el cribado se utilizan rutinariamente por el personal de los Servicios de Anatomía patológica como se detalló anteriormente. Los servicios de Anatomía Patológica llevan muchos años realizando el estudio molecular del VPH, que, como se ha mencionado previamente, no se limita al cribado del cáncer de cérvix, sino que es relevante en otros tumores, como en los anales o en los cánceres de orofaringe. Algunos servicios de Anatomía Patológica disponen de la acreditación ISO 15189, con alcances que cubren la determinación del VPH en diversos tipos de tumores y casi la totalidad de nuestros servicios se someten anualmente a programas de control de calidad internos y externos. Además, nuestras sociedades científicas disponen de un programa propio de control de calidad externo de VPH.

La existencia de comités de patología cervical constituida por ginecólogos y patólogos en algunos centros con experiencia en el campo del cribado de cáncer cervical procura el mejor manejo de las pacientes y aumenta la optimización de los recursos tumor.

Entendemos que la creación de unidades mixtas con servicios de microbiología se puede considerar excepcionalmente en aquellos centros con experiencia previa de colaboración en el tema, y siempre que no se pongan en riesgo los aspectos asistenciales y científicos a los que aludimos en esta nota, especialmente lo referente a la seguridad del paciente.

Reducción de costes al evitar traslados innecesarios de viales a diferentes unidades y, por tanto, el coste asociado a la necesidad de realizar consultas sucesivas encaminadas a la obtención de una nueva muestra por errores o extravíos de la primera. Se propone un modelo colaborativo con los Servicios de Atención Primaria, siendo generalmente las matronas las responsables de la toma ginecológica en un vial de CML. Este modelo constituye a la vez una continuidad para la mujer con el cribado oportunista actual, sin modificar el lugar de la toma ni los servicios asistenciales implicados en el cribado desde hace décadas y garantiza el mínimo impacto sobre el proceso asistencial actual al no involucrar nuevas áreas asistenciales con una escasa participación actual en el programa de cribado y

cuya inclusión en el proceso sería más laborioso y, en consecuencia, más costoso.

La mejor garantía de la validez de este programa colaborativo entre Atención Primaria, Anatomía Patológica, Ginecología y Salud Pública se encuentra en el éxito obtenido con la implantación, ahora completa, de un cribado poblacional organizado en el País Vasco con una estrategia de cribado idéntica a la recomendada por el Ministerio de Sanidad y con diagnósticos citológico y molecular integrados en una Unidad de Anatomía Patológica del Hospital de Donosti.

Consideramos, por tanto, muy útil este modelo a seguir ya que constituye la primera administración del territorio español que ha logrado, en tan solo cuatro años y medio, una implantación completa del programa con excelentes resultados en cobertura poblacional, calidad y tiempos de diagnóstico.

Por todo ello, desde la confianza que nos aportan los resultados mencionados y la evidencia científica disponible en la implantación de este tipo de programas de cribado, contemplamos con ilusión la colaboración con las diferentes administraciones en el cambio tan importante que suponen las modificaciones que se van a llevar a cabo en el cribado del cáncer de cérvix en el territorio nacional.

Referencias

- 1.- Torné A, Del Pino M, Cusidó M et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Revista Española de Patología 2014;47(suppl 1, October).
- 2.- von Karsa L et al (2015) European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Papillomavirus Res, Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. doi:10.1016/j.pvr. 2015.06.006i.
- 3.- Legood R, Sadique Z, Patnick J, Kitchener H, Kelly R, Moss S. Cost and logistics of alternative roll-out options for implementing human papillomavirus testing as a triage in cervical screening: results of the sentinel sites study. Br J Cancer. 2012;107(9):1574-9
- 4.-Meijer C, et al. HPV Based Screening, first data from the population based Dutch program. 41st European Congress of Cytology, Madrid 2018.
- 5-Matias-Guiu X, Stanta G, Carneiro F, Ryska A, Hoefler G, Moch H, on behalf of the European Society of Pathology (ESP). The leading role of Pathology in assessing the somatic molecular alterations of cancer. Position paper of the European Society of Pathology. Virchows Arch 2020 (en prensa)