



10 y 11 de mayo

*San Carlos de Bariloche*



**4° REUNIÓN  
REGIONAL  
PATAGONIA  
FASGO**

Federación Argentina de Sociedades  
de Ginecología y Obstetricia

Dr. Diego Häbich  
2019

## **Prevención de Cáncer Cérvicouterino: Tamizaje y Vacunación**

**Dr. Diego Häbich**

Especialista en Ginecología Oncológica y Oncología Clínica

Jefe de Servicio de Ginecología

Hospital Alemán – Buenos Aires

# Principios para un Programa de Tamizaje

---



Dr. Diego Habich

# Principios para un Programa de Tamizaje

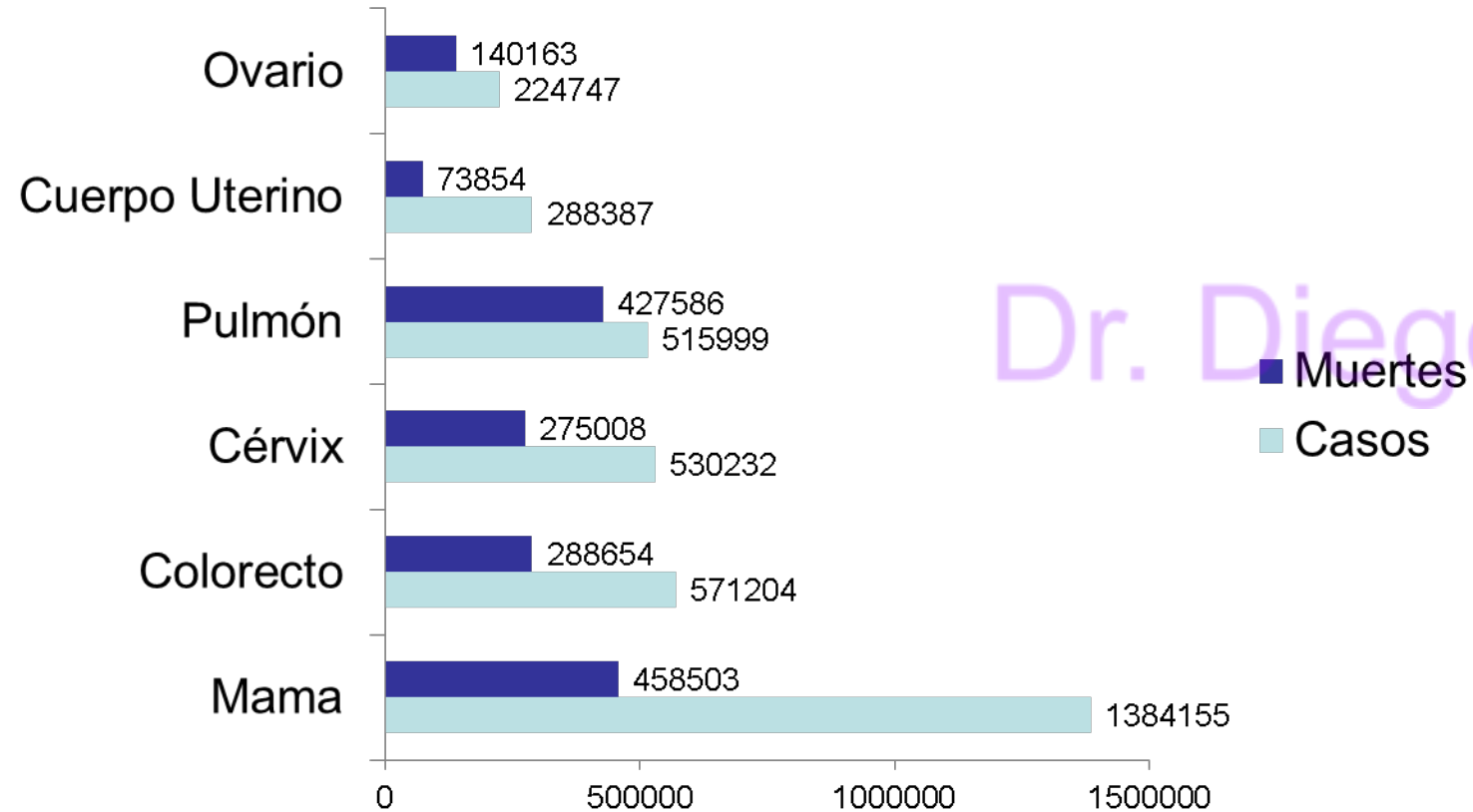
---

- Problema de Salud Publica Importante
- Etapa latente reconocible
- Comprensión de la historia natural de la enfermedad
- Prueba fácil de realizar, interpretar y aceptable
- Prueba precisa, confiable, sensible y especifica
- Tratamiento Aceptado
- Tratamiento temprano efectivo
- Políticas sobre manejo de la patología
- Costo-eficacia
- Pesquisa de casos en curso

Dr. Diego Habich

# Tumores malignos en la mujer

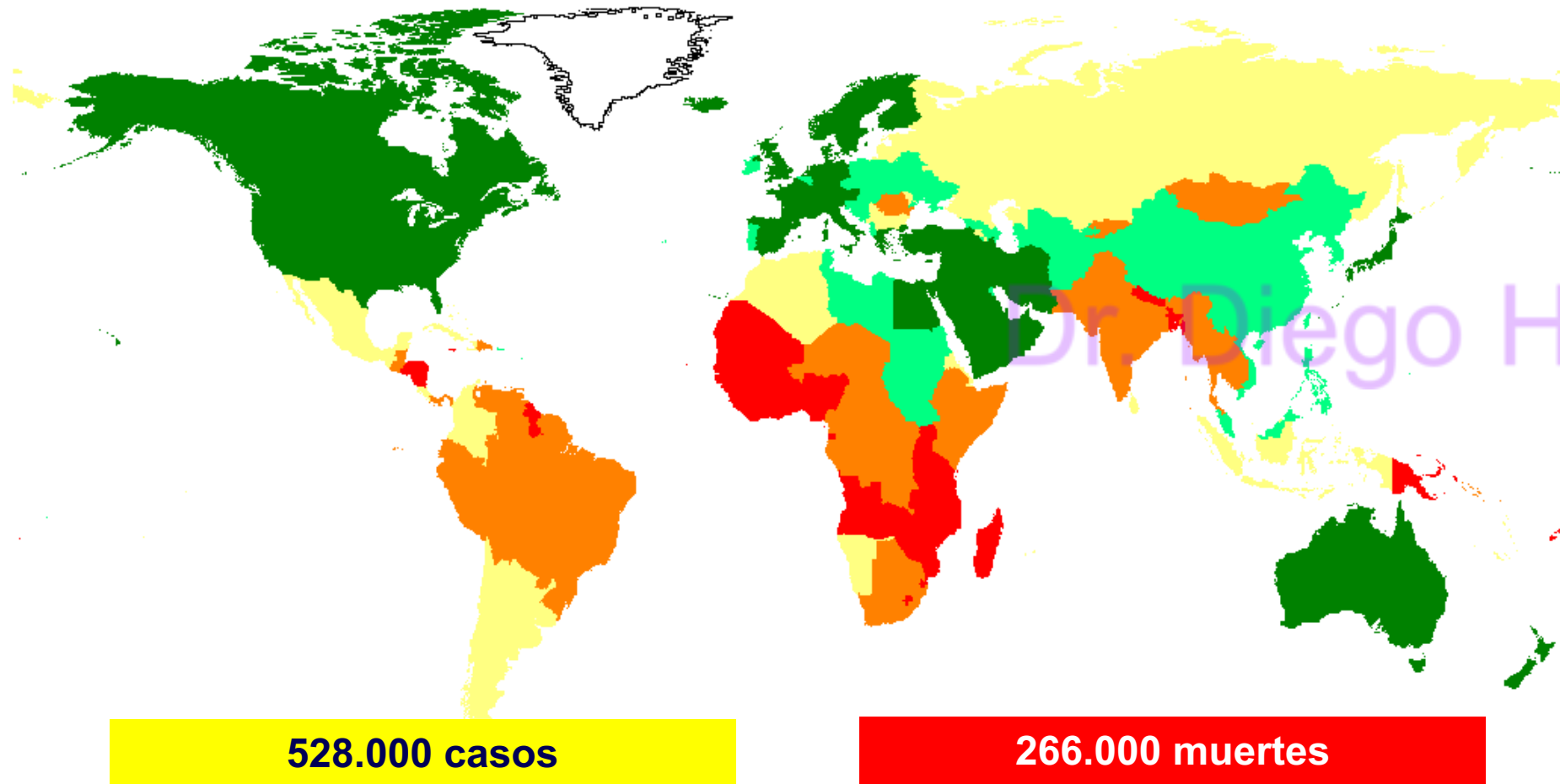
## Globocan 2008



Dr. Diego Habich

■ Muertes  
■ Casos

# Mortalidad por Cáncer de Cuello Uterino Globocan 2012



■ < 2.7   ■ < 5.9   ■ < 10.1   ■ < 17.6   ■ < 41.7

# Situación Global del Cáncer de Cérvix entre las neoplasias de la mujer

Puesto	Países Subdesarrollados		Países desarrollados	
	Países (n)	%	Países (n)	%
1ro	<b>58</b>	<b>45.7</b>	0	0.0
2do	<b>46</b>	<b>36.2</b>	4	9.1
3ro	7	6.0	4	9.1
4to	6	5.0	3	6.8
5to	2	1.6	7	15.9
6to o más	8	6.3	26	59.1
Total	127		44	

Dr. Diego Habich

# Principios para Programas de Tamizaje: Etapa Latente Reconocible

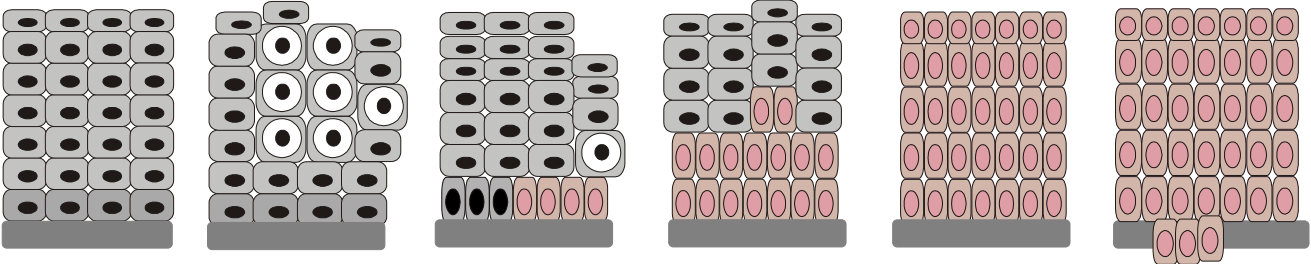


La progresión de CIN3 a cáncer invasor puede llevar aproximadamente 10 años

Dr. Diego Habich



1940s



# Principios para Programas de Tamizaje: Comprensión de la Historia Natural



La progresión de CIN3 a cáncer invasor puede llevar aproximadamente 10 años

Dr. Diego Habich

1940s

1980s

1990s

2006

2010s

2020s



En 1976 publica la hipótesis de la vinculación del HPV con CA de Cuello

En 1983 se identifican los HPV 16 y 18 en CA de Cuello



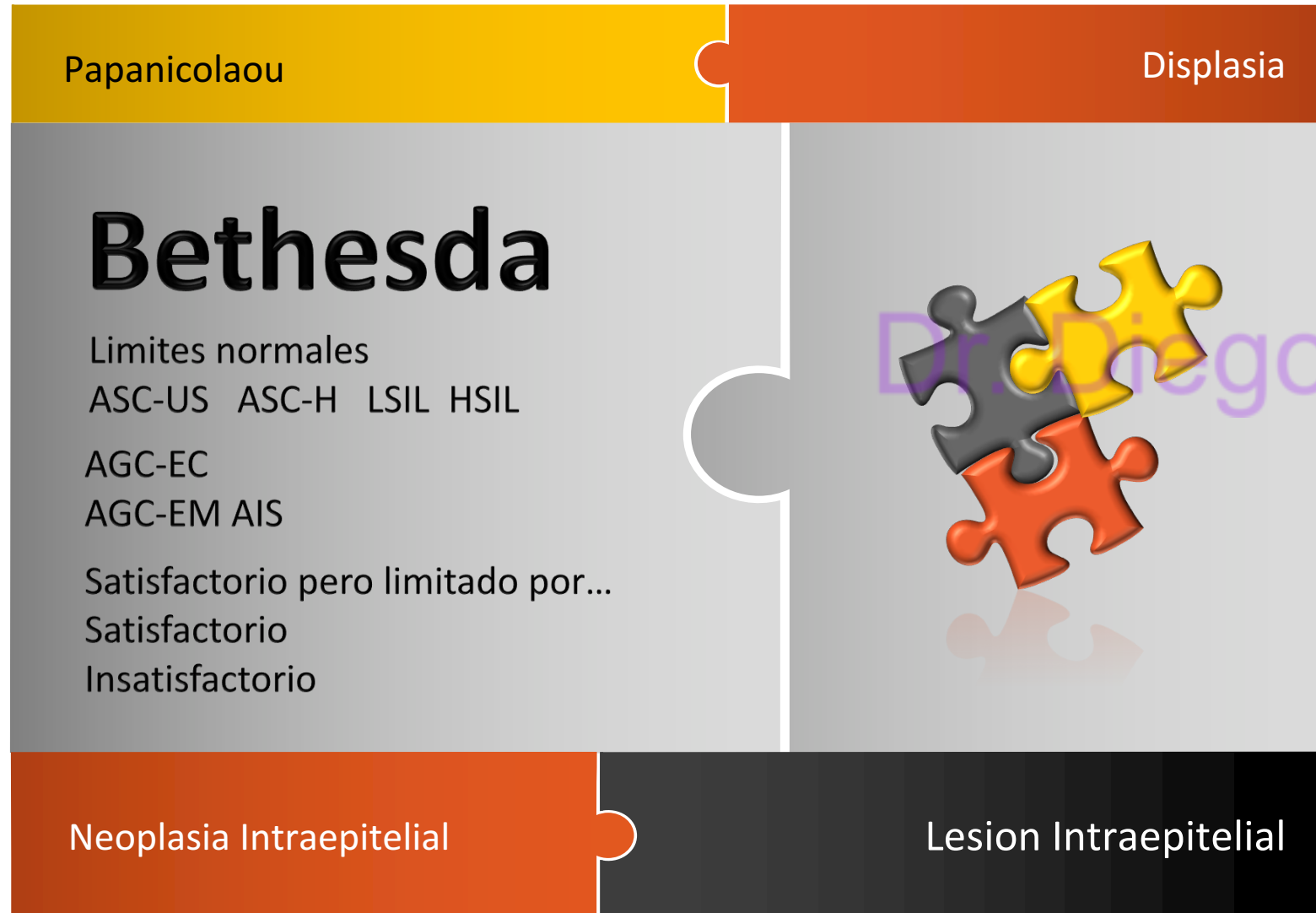
# Principios para Programas de Tamizaje: Fácil de Realizar y Aceptable

---



Dr. Diego Habich

# Principios para Programas de Tamizaje: Fácil de Interpretar



# Principios para Programas de Tamizaje: Fácil de Interpretar

**Concordancia con el diagnóstico de los revisores de control de calidad**  
Relectura de 4.948 láminas de citología en base líquida

**Diagnóstico original**

	Limites Normales	ASC-US	LSIL	≥HSIL
Limites Normales	71%	19%	3%	<1%
ASC-US	4%	43%	17%	2%
LSIL	4%	22%	6%	6%
≥HSIL	3%	23%	47%	47%

**57%**  
diferencia de diagnóstico

**53%**  
diferencia de diagnóstico

Dr. Diego Habich

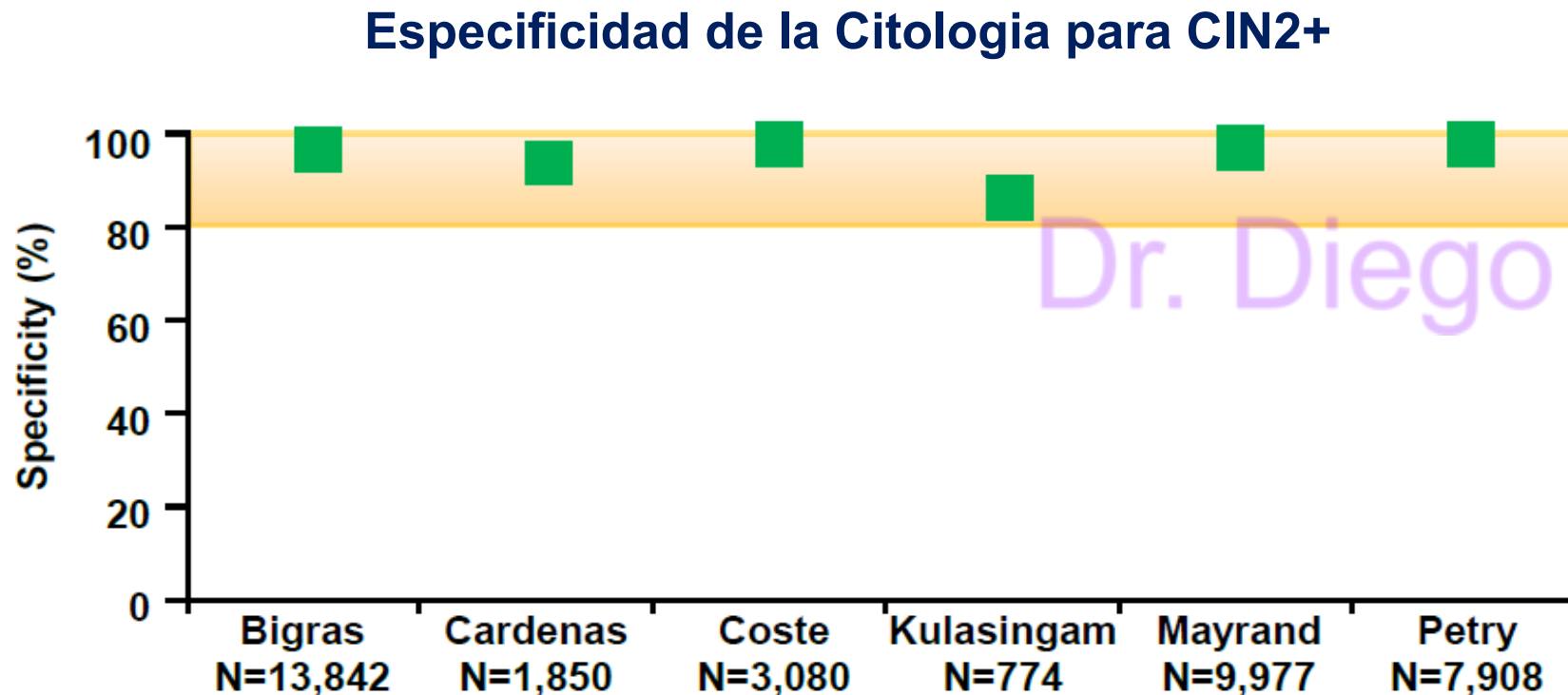
# Principios para Programas de Tamizaje: Prueba Confiable, **Sensible** y Especifica

## Sensibilidad de la Citologia para CIN2+

Author	Year	Number	Method	Sensitivity	95% CI
Petry	2003	8466	Conv	44%	(30-58)
Coste	2003	3080	Conv	65%	(50-80)
Taylor	2005	3114	LBC	71%	(58-81)
Ronco	2006	22,760	LBC	74%	(62-84)
Mayrand	2007	10,153	Conv	57%	(34-78)

Dr. Diego Habich

# Principios para Programas de Tamizaje: Prueba Sensible y **Especifica**



Dr. Diego Habich

# Antecedentes de *Screening* de Mujeres con Diagnostico de Cáncer Cervical

Description	No Recent Cytology* %	Cytology WNL (FN) %	Failure to Follow-up %
Kaiser <sup>1</sup>	56	32	13
Sweden <sup>2</sup>	64	24	11
Netherlands <sup>3</sup>	63	23	13
New Zealand <sup>4</sup>	51	37	12

\* Different definitions in the different studies

<sup>1</sup>Leyden et al. *JNCI* 2005; 97:675

<sup>2</sup>Andrae et al. *JNCI* 2008; 100:622

<sup>3</sup>Gok et al. *BJC* 2011; 104:685

<sup>4</sup>Priest et al. *BJOG* 2007; 114:398

# Antecedentes Citológicos en Mujeres con Diagnostico de Cáncer Cervical

Revisión de Historia Clínica de 965360 mujeres  $\geq 30$  años entre 2003 y 2010 en Kaiser Northern California

	SCC	AdenoCA
Total	198	114
NILM result	41 (20.7%)	52 (45.6%)
ASC-US / ASC-H	27 (13.6%)	14 (12.3%)
Other abnormal	130 (65.7%)	50 (43.9%)

Dr. Diego Habich

# Principios para Programas de Tamizaje: Tratamiento Aceptado y Efectivo

---

## ¿y las complicaciones del tratamiento?

### Perdidas del 2do trimestre (aborto):

Conizadas 15.108 Vs no conizadas 2.164.006.

Pérdida de embarazo menor de 24 semanas **1.5 vs 0.4%**

Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, et al. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study . BMJ 2008; 337: a1343

Dr. Diego Habich

Evento	Complicación (RR)
Muerte Perinatal	2.8
Prematuro Extremo	4.9
Pretérmino (en re-cono)	10.0
Rotura Prematura de Membranas	10.4

Cox TJ. 24th International Papillomavirus Conference. Montreal 2010.



# Principios para un Programa de Tamizaje

---

- Problema de Salud Publica Importante
- Etapa latente reconocible
- Comprensión de la historia natural de la enfermedad

- Prueba fácil de realizar, interpretar y aceptable

- Prueba precisa, confiable, sensible y especifica

- Tratamiento Aceptado
- Tratamiento temprano efectivo
- Políticas sobre manejo de la patología
- Costo-eficacia
- Pesquisa de casos en curso

Dr. Diego Habich

# Limitaciones de la Citología Cervical como elemento de Tamizaje



- La citología tiene una **baja sensibilidad** para detectar CIN2+<sup>1</sup>
- **Importante variabilidad** diagnóstica entre citopatólogos y laboratorios<sup>2</sup>
- Identifica mujeres con lesiones precursoras de cáncer pero no a aquellas con riesgo de desarrollarlas
- **Pobre desempeño** en detección de adenocarcinoma<sup>3</sup>

Dr. Diego Habich

1.Castle PE, et al. Lancet Oncol 2011; 12: 880-90. 2.Wright TC, et al. Int J Cancer 2014; 134: 1835-43.

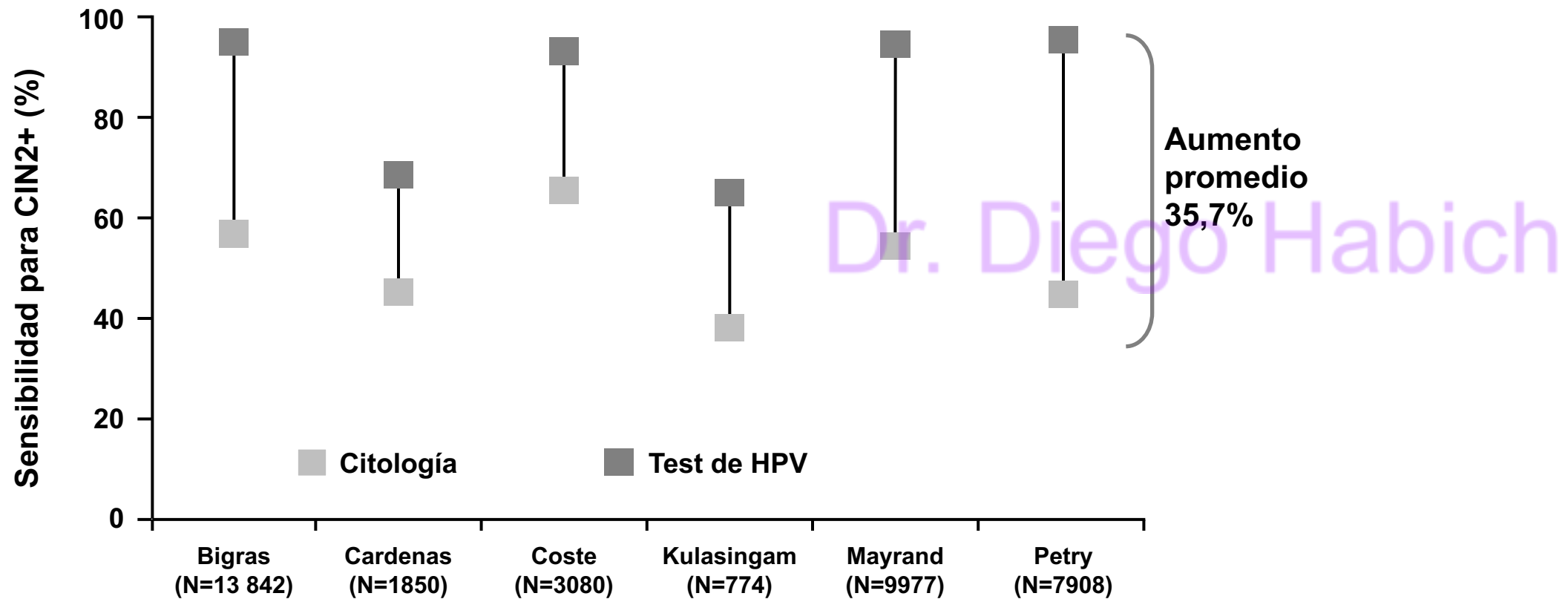
3.Herzog TJ, Monk BJ. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 566-71.

# Distintas modalidades para la Prevención del Cáncer de Cuello Uterino

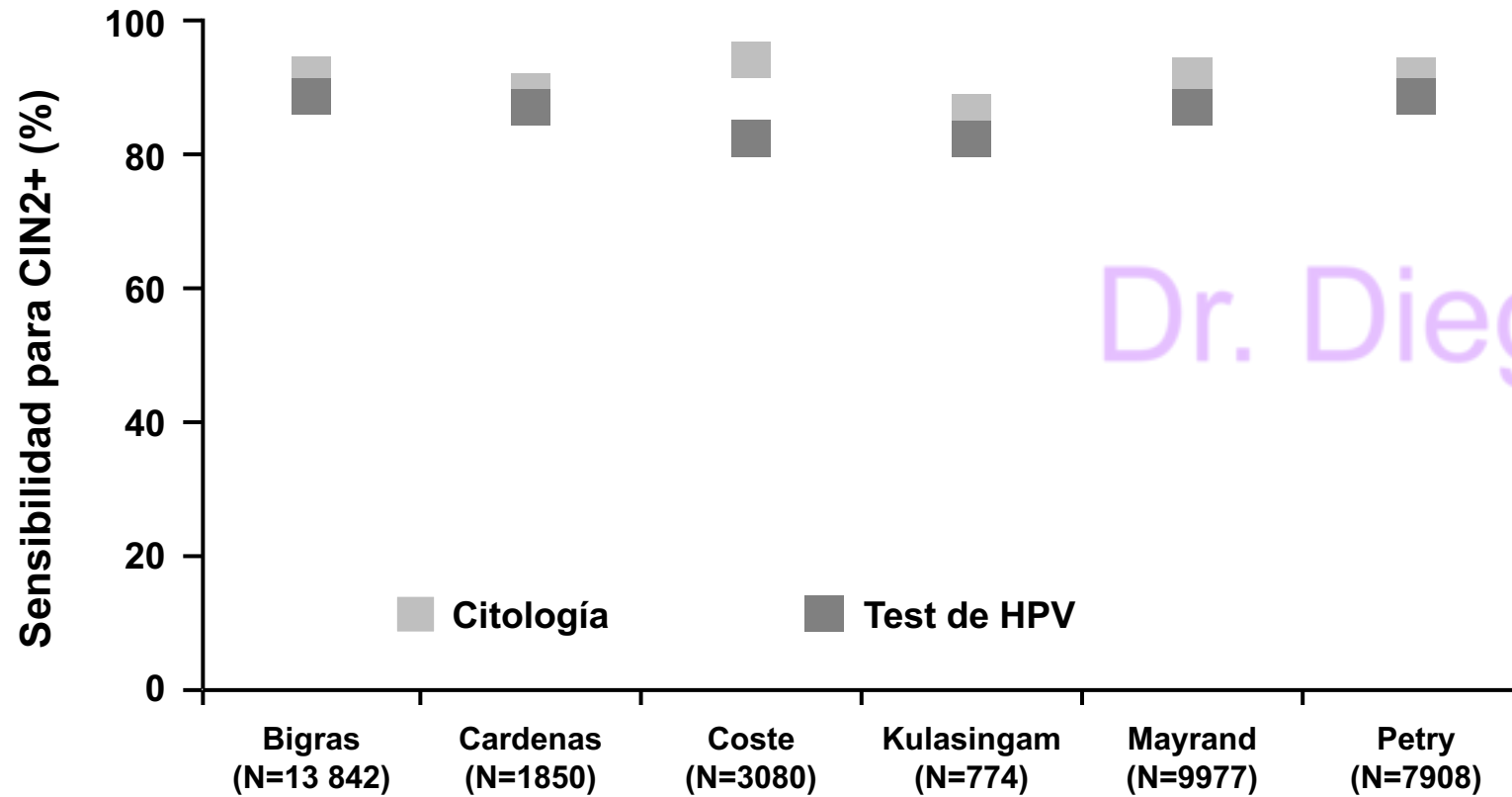
PRUEBA DE TAMIZAJE	TRIAGE	CONFIRMACION DIAGNOSTICA
Citología	Colposcopía	Biopsia
Test de HPV	Citología	Biopsia
Citología + Test de HPV	Colposcopía	Biopsia

Dr. Diego Habich

# Sensibilidad de la citología vs. Test de HPV para CIN2+

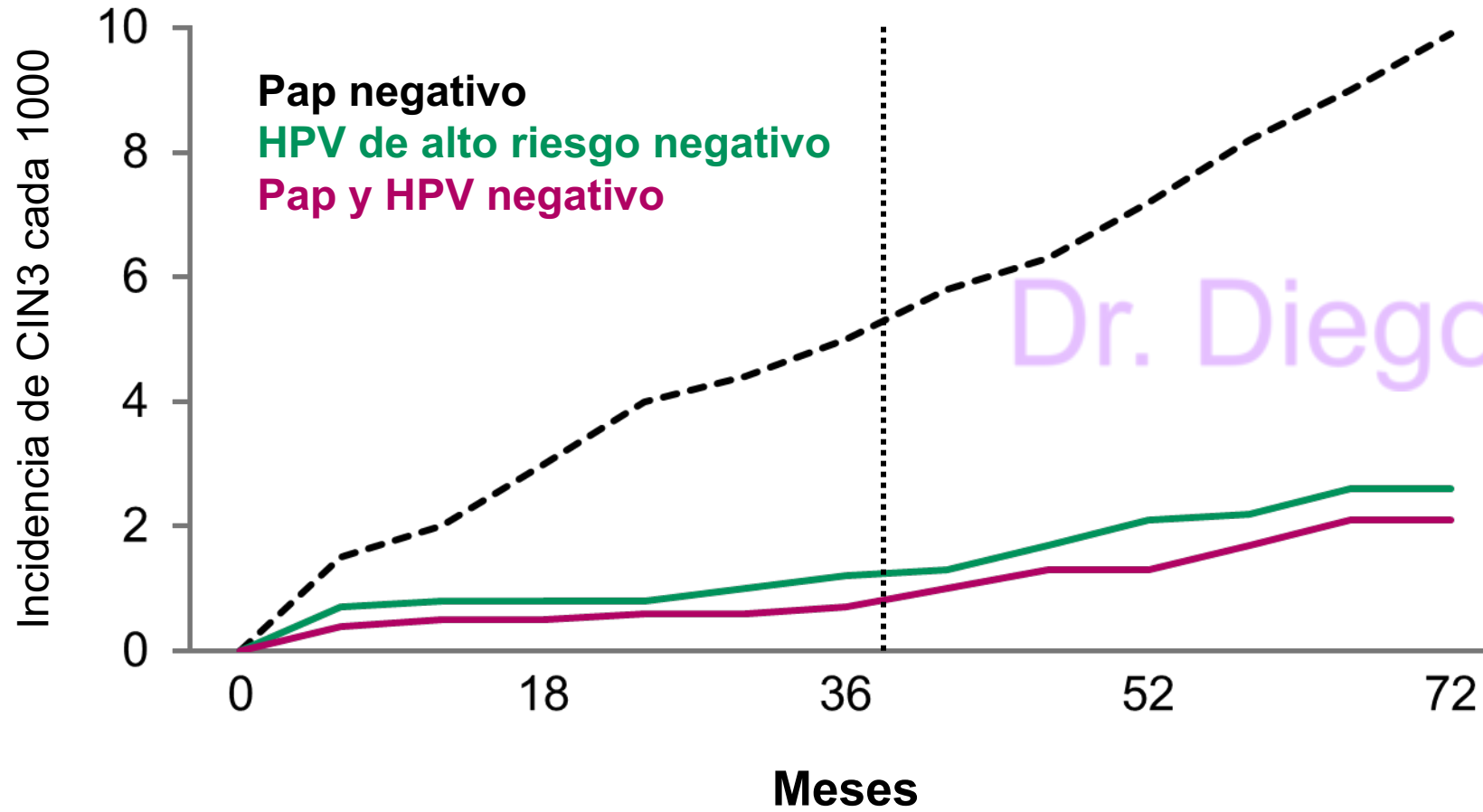


# Especificidad de la citología vs. Test de HPV para CIN2+



Dr. Diego Habich

# Incidencia acumulativa de CIN3 según Papanicolaou Negativo vs Test de HPV Negativo



Dr. Diego Habich

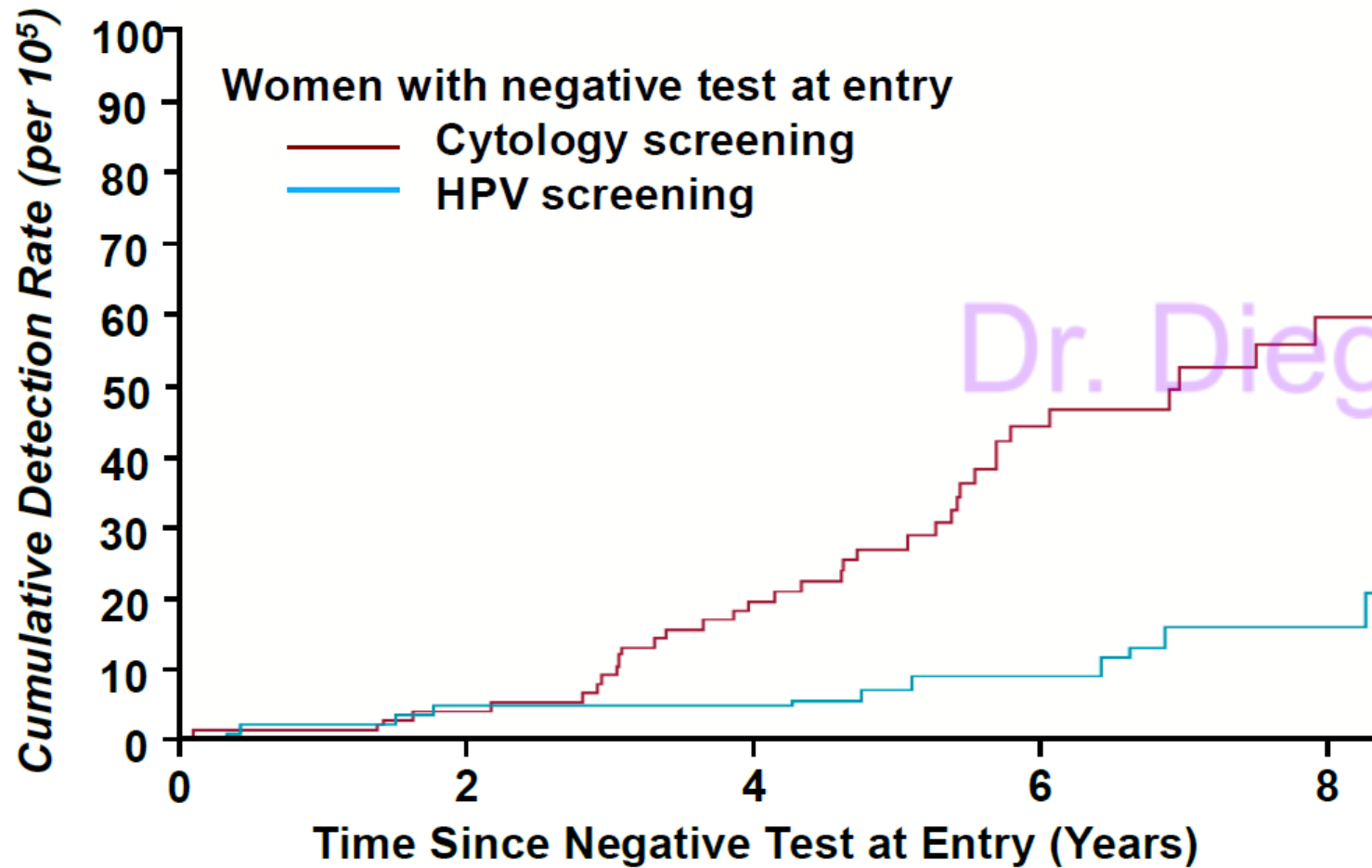
# Tamizaje con Prueba de HPV: Experiencia Europea

---

- 4 Estudios randomizados realizados en Suecia, Holanda, Reino Unido e Italia.
- Incluyeron 176.464 mujeres de 20 a 64 años de edad.
- Seguimiento medio de 6,5 años
- El tamizaje con prueba de HPV brinda una protección **60-70% mayor** versus cáncer cervical que el tamizaje citológico.

Dr. Diego Habich

# Tamizaje con Prueba de HPV: Experiencia Europea



Dr. Diego Habich



# Impacto del Tamizaje sobre Riesgo de CCU y Mortalidad según intervención

*Comparative efficacy of visual inspection with acetic acid, HPV testing and conventional cytology in cervical cancer screening: a randomized intervention trial in Osmanabad District, Maharashtra State, India*

Grupo	Casos	Años-persona de seguimiento	Razón de riesgo* (IC del 95%)
<i>Incidencia del cáncer cervicouterino de estadio II+</i>			
Control	82	247 895	1,00
<b>VPH</b>	<b>39</b>	<b>268 185</b>	<b>0,47 (0,32-0,69)</b>
Citología	58	250 523	0,75 (0,51-1,10)
IVA	86	267 326	1,04 (0,72-1,49)
<i>Mortalidad por cáncer cervicouterino</i>			
Control	64	248 175	1,00
<b>VPH</b>	<b>34</b>	<b>268 674</b>	<b>0,52 (0,33-0,83)</b>
Citología	54	251 144	0,89 (0,62-1,27)
IVA	56	267 917	0,86 (0,60-1,25)

Dr. Diego Habich

# Escenario Post-vacunación

---

- A medida que las tasas de cobertura vacunal mejoren, la infección por HPV y el CIN serán menos frecuentes.
- La citología/VIA estarán desafiadas por este escenario de baja prevalencia.
- La norma será un tamizaje menos frecuente.
- El *Screening* podrá ser iniciado de forma mas tardía (aproximadamente a los 35 años).
- El testeo para HPV aparece como una opción mas adecuada en la era post-vacuna.
- El intervalo entre visitas de tamizaje podrá ser de hasta 10 años y mas.

Dr. Diego Habich

# ¿Por qué el Test de HPV es una opción atractiva como herramienta de tamizaje?

---

- Mas sensible y reproducible que la citología.
- Detección anticipada en la historia natural de la carcinogénesis, por lo que permite un margen de seguridad mayor para los intervalos del tamizaje.
- Puede ser automatizado y centralizado, con adecuado control de calidad.
- Puede ser mas costo-efectivo que la citología al implementar en gran numero de muestras.
- Una opción adecuada para poblaciones vacunadas contra la infección por HPV.

Dr. Diego Habich

# Proyecto de Incorporación del Test de VPH como Tamizaje Primario – Año 2011

## Nueva Estrategia de Prevención Secundaria

Mujeres 25 – 29 Años

Pap (1-1-3)

Mujeres 30+ Años

Test de HPV (CH2)

Papanicolaou  
(toma simultanea,  
lectura si HPV +)

Colposcopia para HPV+ y  
Pap ASCUS+

Dr. Diego Habich



# Tamizaje con Prueba de HPV en la Provincia de Jujuy 2012

## Tasa de Detección

### Tamizaje Año 2011 n: 21,694

Pap LIE Alto Grado	Biopsia CIN2+	Tasa de Deteccion
261 (1,2%)	133	0,62%**

Dr. Diego Habich

### Tamizaje Año 2012 n: 22,515

HPV (+) Pap LIE Alto Grado	Biopsia CIN2+	Tasa de Deteccion
529 (2,4%)	281	1,25%

\*p<0,0001

El 84% de los casos CIN2+ completaron tratamiento

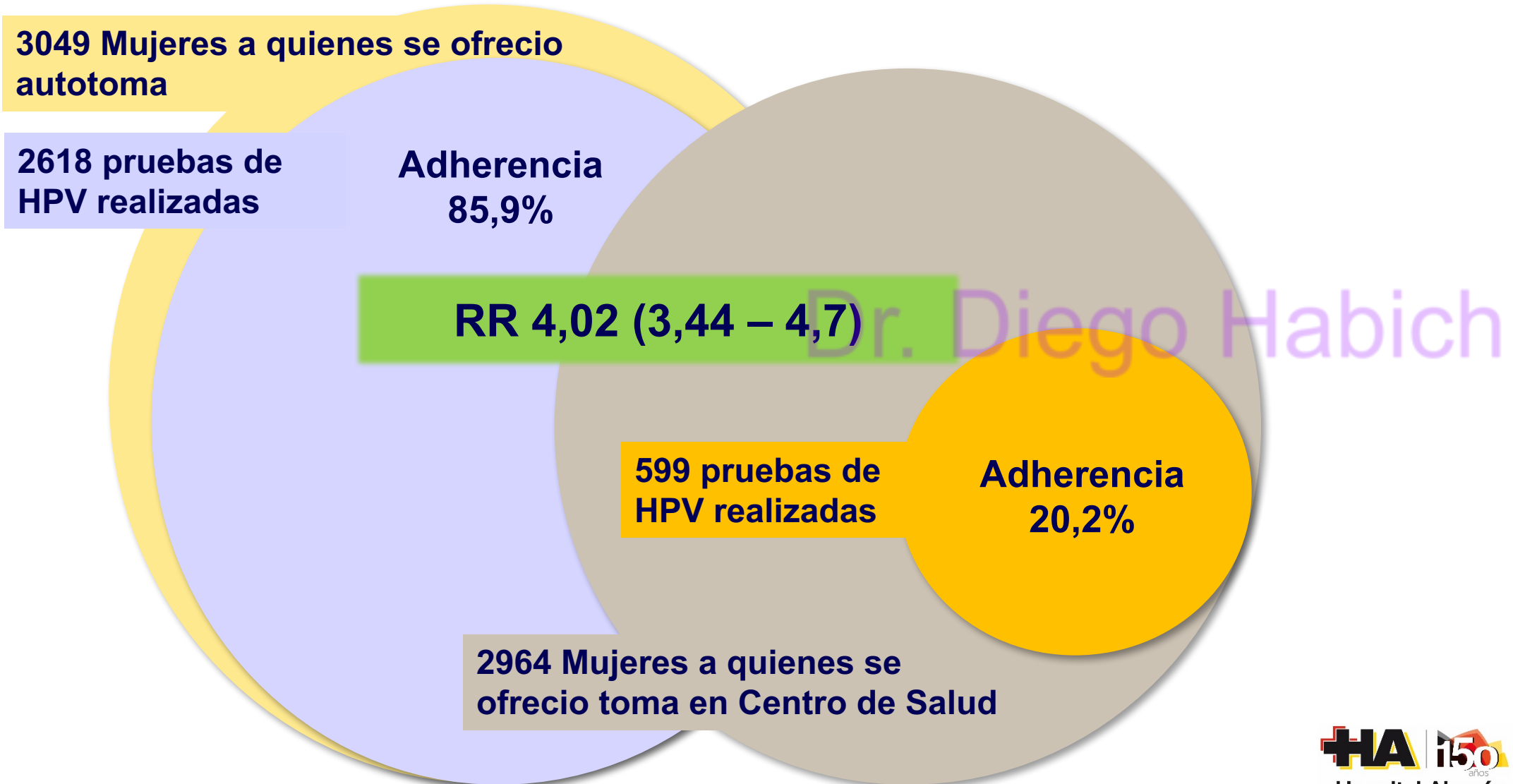
# Tamizaje con Prueba de HPV en la Provincia de Jujuy

## Tasa de Detección

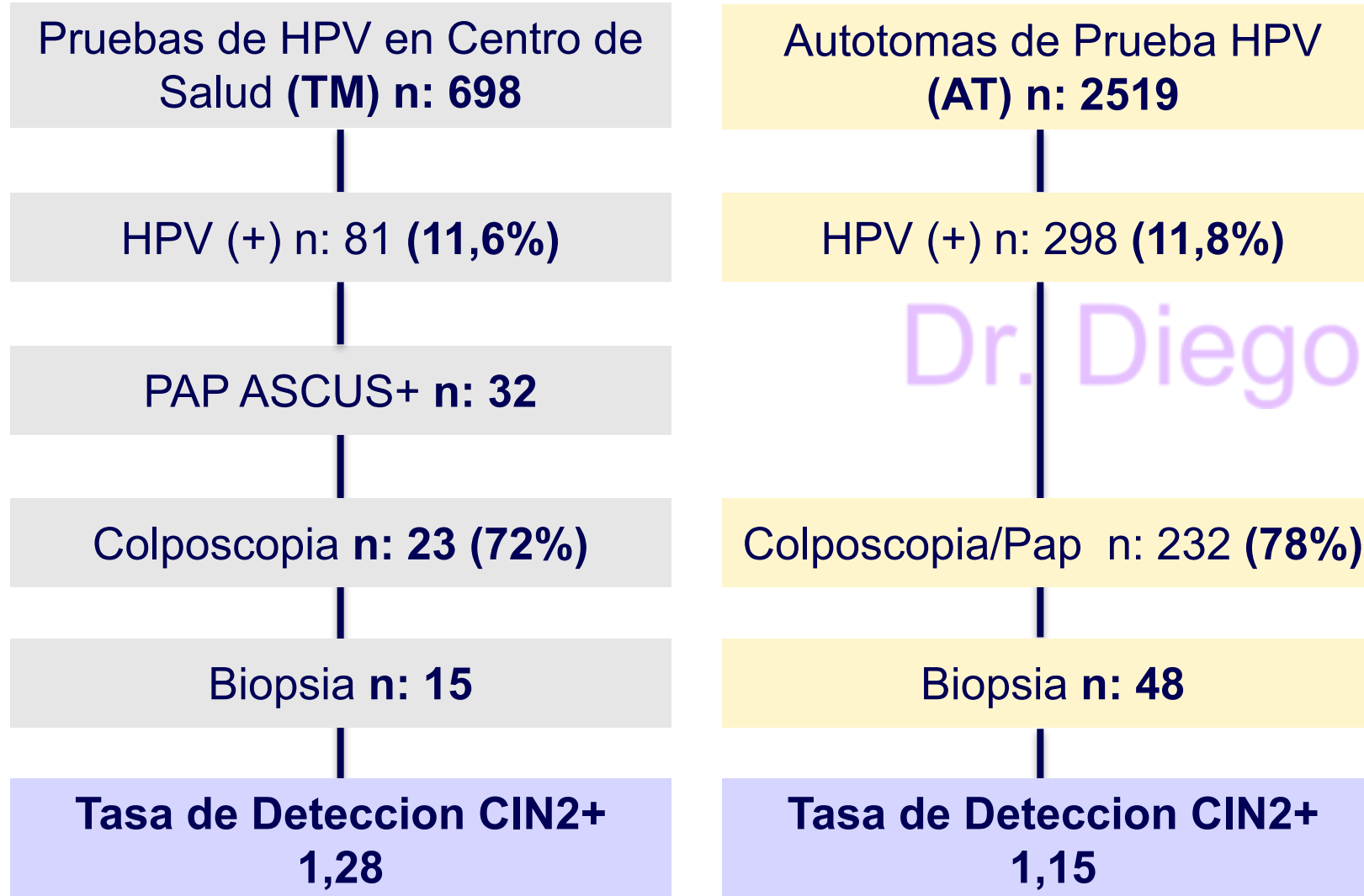
	2011	2012	2013	2014
Detección Citología (HSIL+)	261 (1,2%)	529 (2,4%)	278 (1,9%)	144 (1,8%)
Detección CIN2+	133 (0,62%)	281 (1,25%)	162 (1,13%)	100 (1,26%)

2011: Tamizaje Citológico 2012-2014: Test Molecular

# Proyecto de Evaluación de Modalidad Autotoma Adherencia al *Screening*



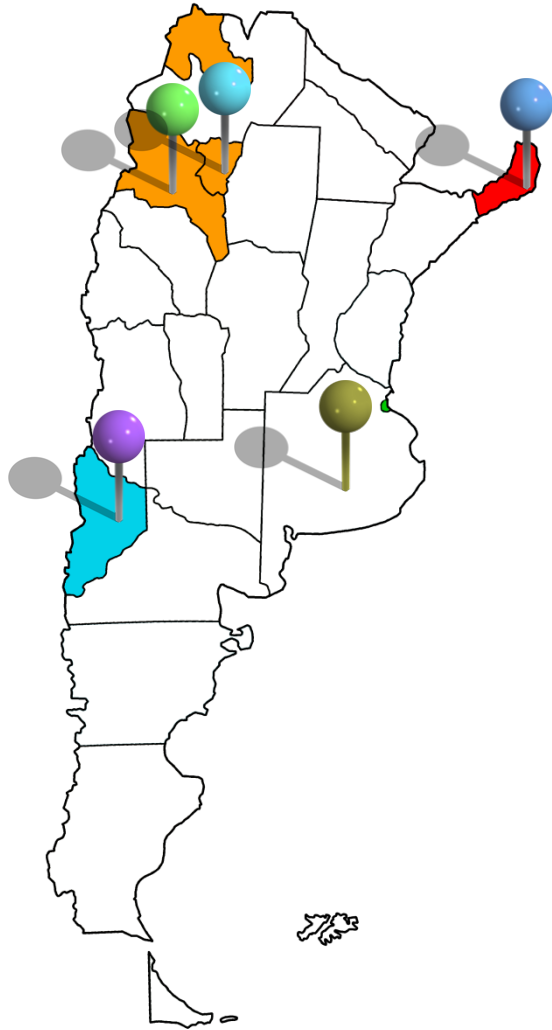
# Proyecto de Evaluación de Modalidad Autotoma Resultados / Detección CIN2+



Arrosi S, et al. PH.OA03.02. IPVC 2014, Agosto 23, 2014. Seattle, USA.



# Incorporación del Test de HPV como Tamizaje Primario en Argentina - 2014



## Incorporación de 4 provincias

- Tucuman: Mortalidad 9,1/100000
- Misiones: Mortalidad 16,3/100000
- Neuquen: Mortalidad 7,8/100000
- Catamarca: Mortalidad 9,2/100000

Ituzaingo, La Matanza, Florencio Varela

Morón, 3 de Febrero, Almirante Brown, Pilar



PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN DE  
CÁNCER CERVICOUTERINO

# 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

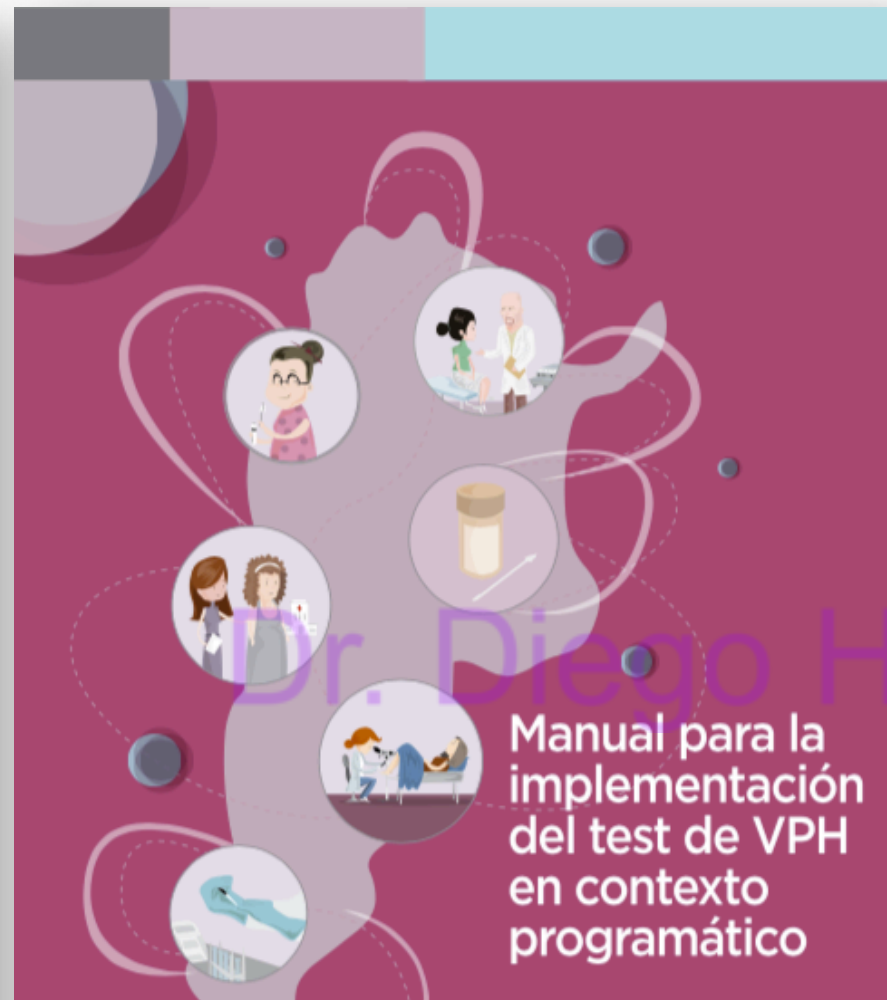
**Mujeres de 30 años o mas, cada 5 años**



INC  
INSTITUTO  
NACIONAL  
del CÁNCER



Ministerio de Salud  
Presidencia de la Nación



Dr. Diego Habich

Manual para la  
implementación  
del test de VPH  
en contexto  
programático



INC  
Instituto  
Nacional del Cáncer



Ministerio de Salud  
Presidencia de la Nación



**SOGIBA**  
Sociedad de Obstetricia  
y Ginecología de Bs. As.  
Fundada en 1908

**Mujeres de 30 años o mas, cada 3 años (Test de HPV)**

**Mujeres de 30 años o mas, cada 5 años (Co-test)**

**GUIAS DE MANEJO 2015  
CITOLOGÍA ANORMAL y LESIONES  
INTRAEPITELIALES CERVICALES**

Dr. Diego Habich

# Tamizaje con Test Molecular de HPV

**Test por  
PCR-ADN  
de HPV\***

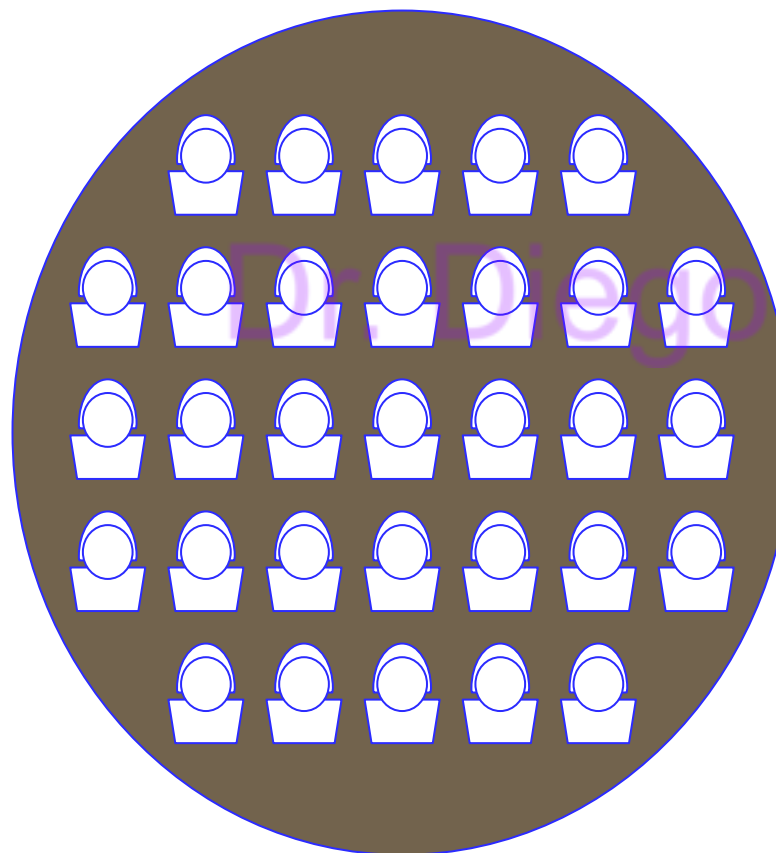
¿Conocemos la causa  
del cáncer de cuello  
uterino?

**Citología  
de tinción  
dual**

¿Existen células con  
transformación  
oncogénica?

**P16  
Histología**

¿Se observa lesión  
cervical?

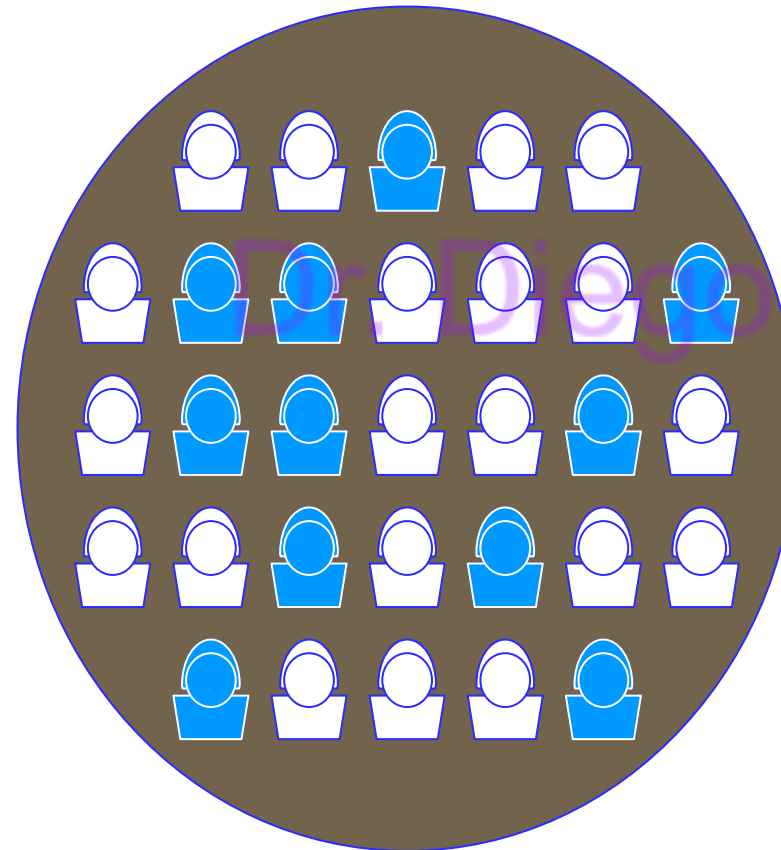


Habich

\*Prueba validada clínicamente para los genotipos de HPV de alto riesgo

# Tamizaje con Test Molecular de HPV

<b>Test por PCR-ADN de HPV*</b>	¿Conocemos la causa del cáncer de cuello uterino?
<b>Citología de tinción dual</b>	¿Existen células con transformación oncogénica?
<b>P16 Histología</b>	¿Se observa lesión cervical?

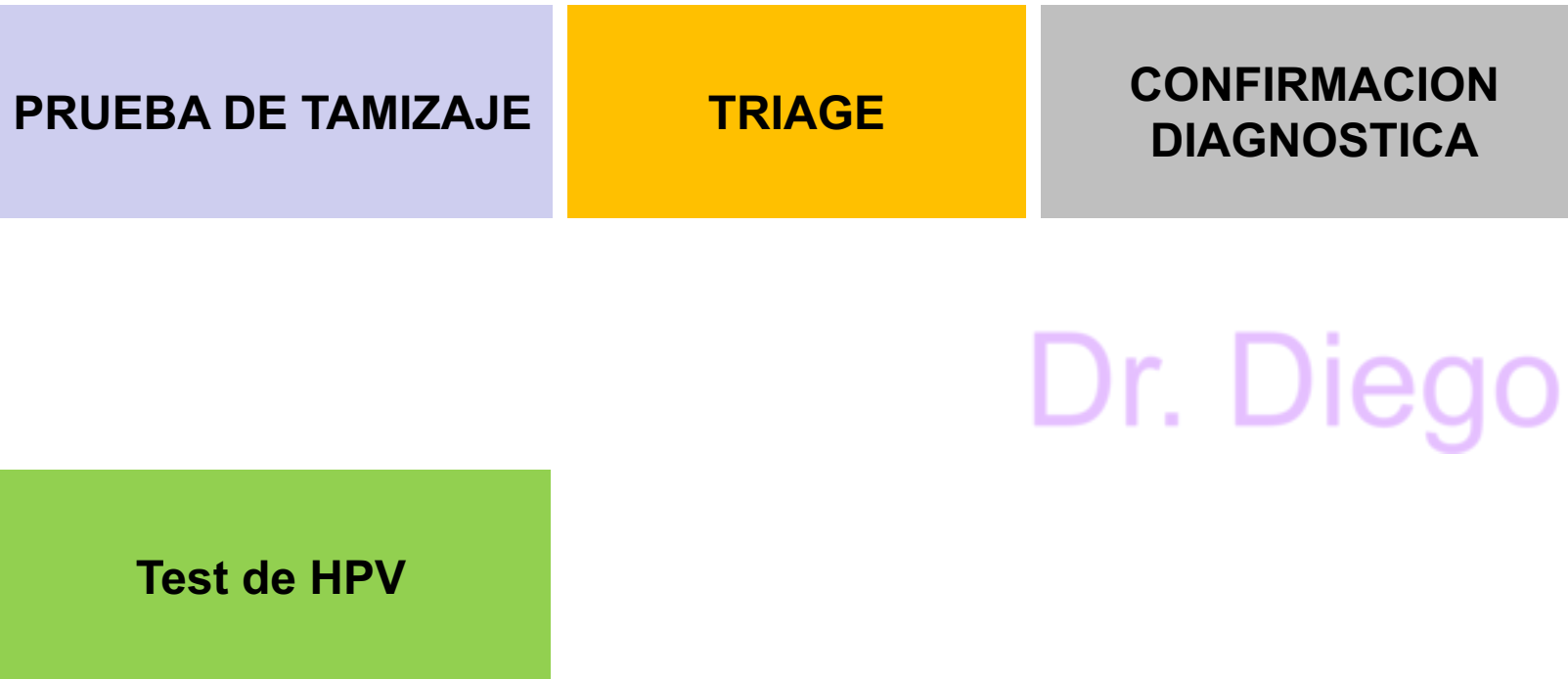


Habich

\*Prueba validada clínicamente para los genotipos de HPV de alto riesgo

# Distintas modalidades para la Prevención del Cáncer de Cuello Uterino

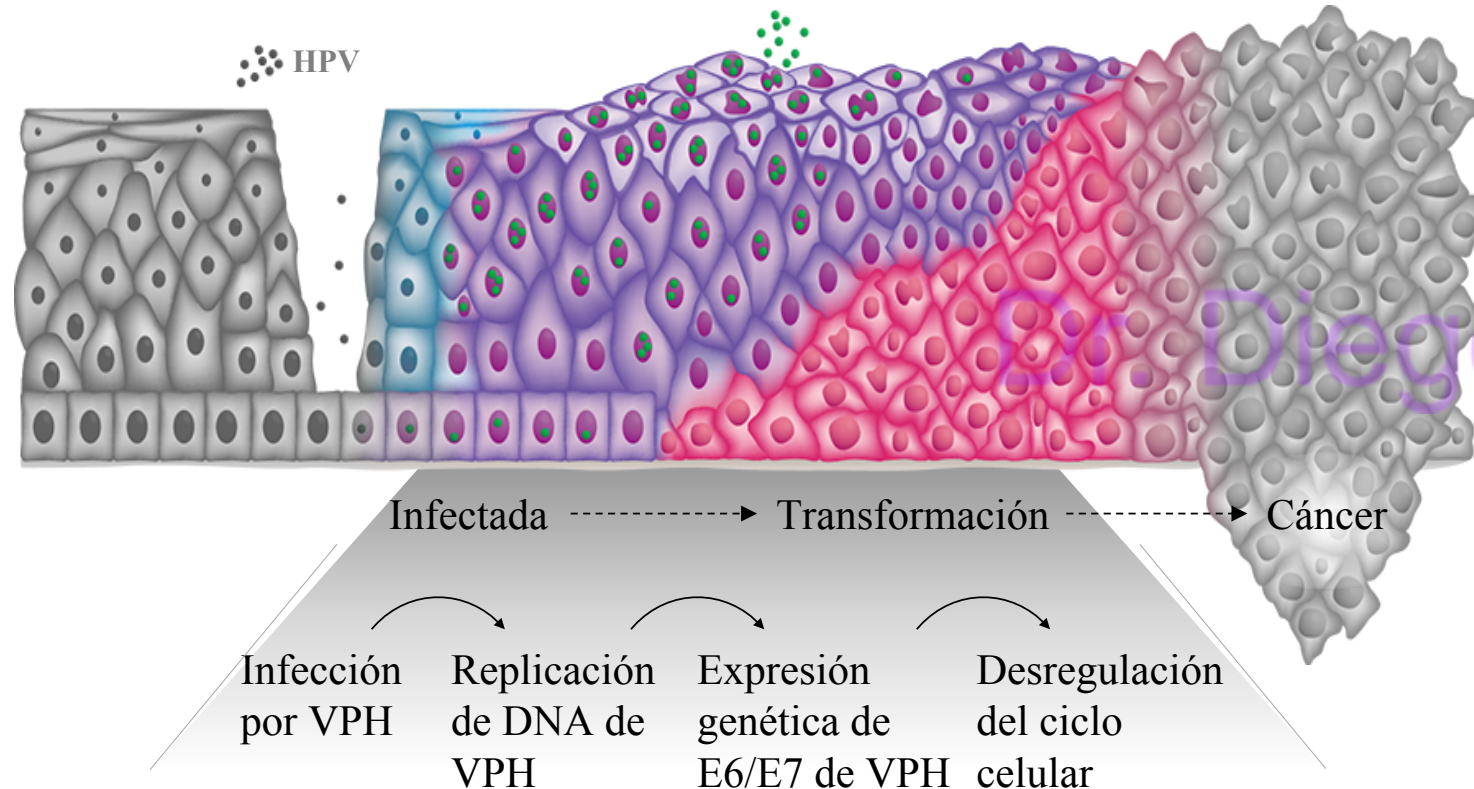
---



Dr. Diego Habich

# Biología de la Infección por HPV

## Infección Productiva vs Transformante



Logo Habich

# TRIAGE con Tinción dual en Citología

CINtec *PLUS*

**Negativo**

La expresión del p16 (marrón) indica detención de la división celular.

CINtec *PLUS*

**Negativo**

La expresión del Ki-67 (rojo) indica proliferación celular.

CINtec *PLUS*

**Enfermedad**

La coexpresión de p16 y Ki-67 (marrón y rojo) indica una anomalía.

Citología Pap

**Subjetivo**

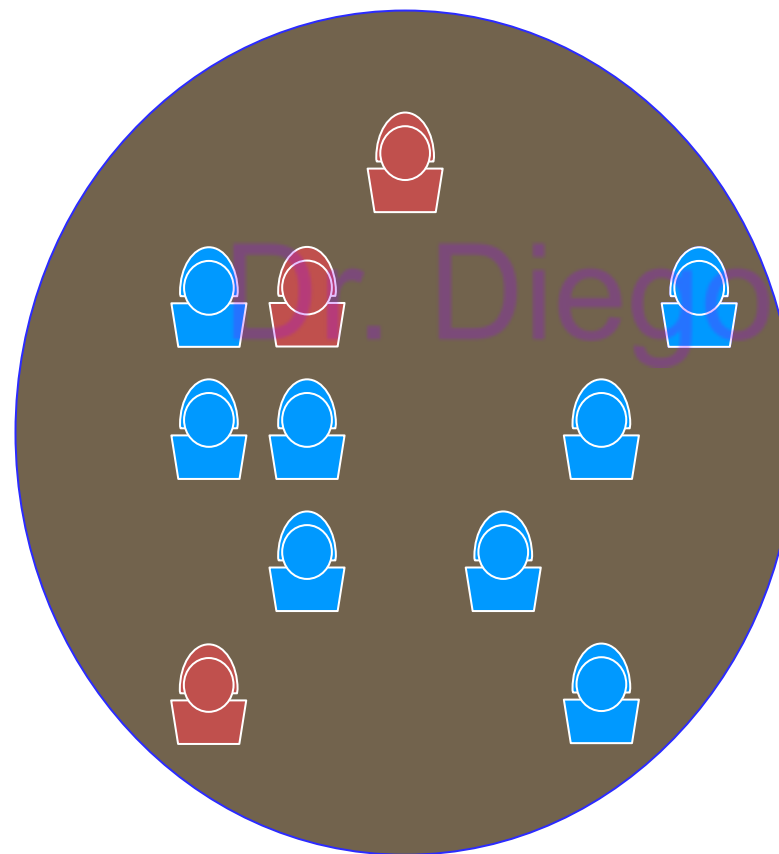
Depende únicamente de la interpretación de la morfología.

Dr. Diego Habich



# TRIAGE con Tinción dual en Citología

<b>Test por PCR-ADN de HPV*</b>	¿Conocemos la causa del cáncer de cuello uterino?
<b>Citología de tinción dual</b>	¿Existen células con transformación oncogénica?
<b>P16 Histología</b>	¿Se observa lesión cervical?

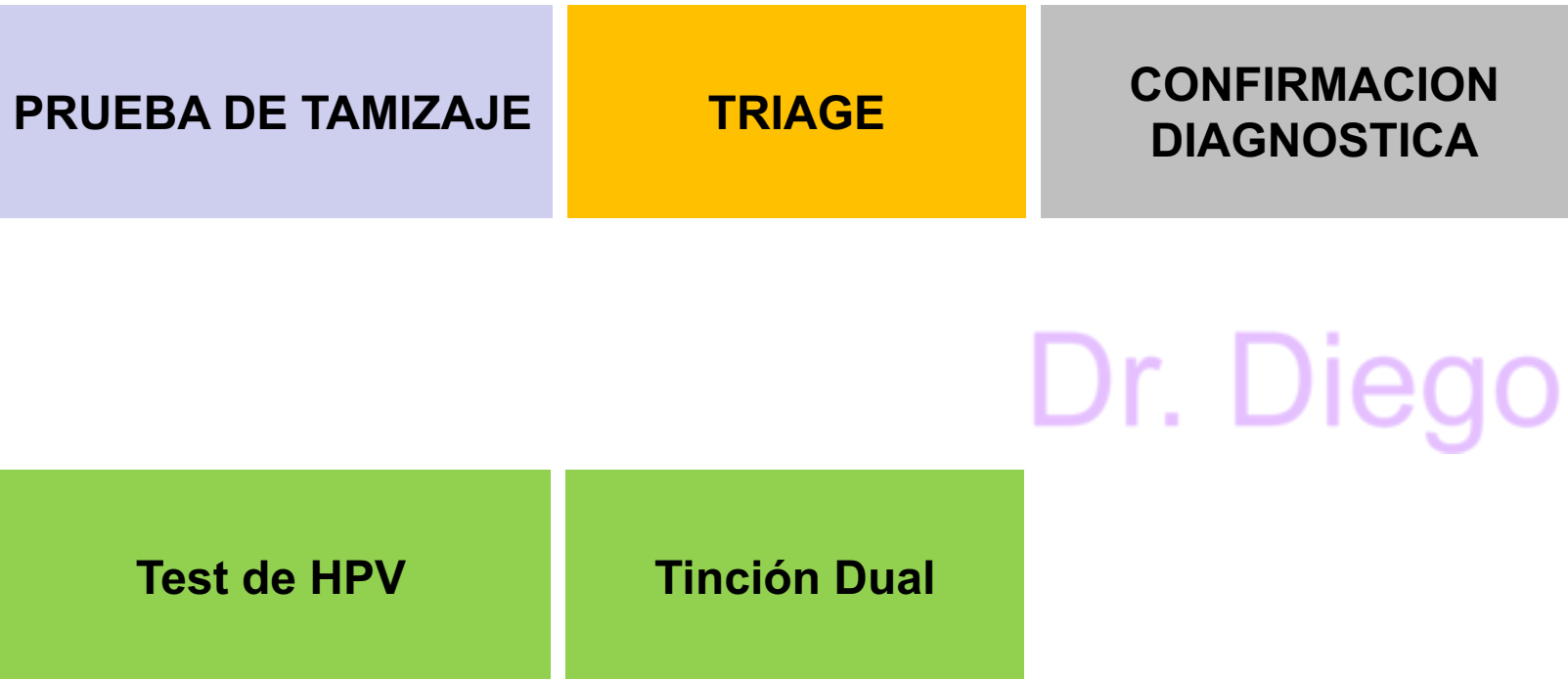


Dr. Diego Habich

\*Prueba validada clínicamente para los genotipos de HPV de alto riesgo

# Distintas modalidades para la Prevención del Cáncer de Cuello Uterino

---

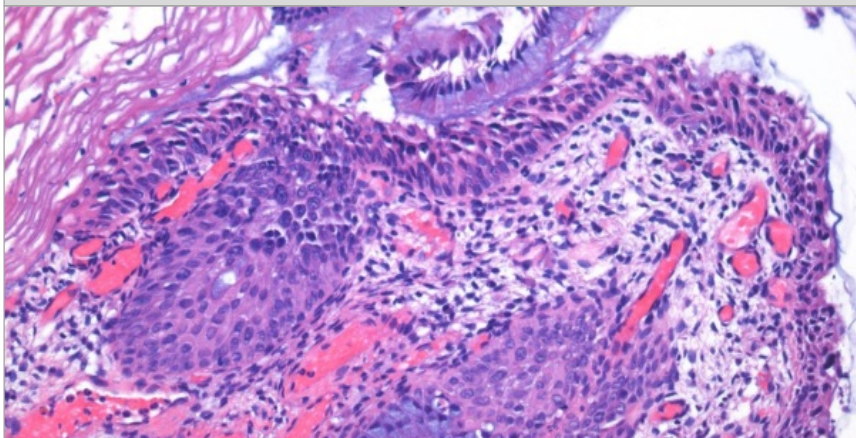


Dr. Diego Habich

# p16 Histología

## Mejora el diagnóstico en el tejido

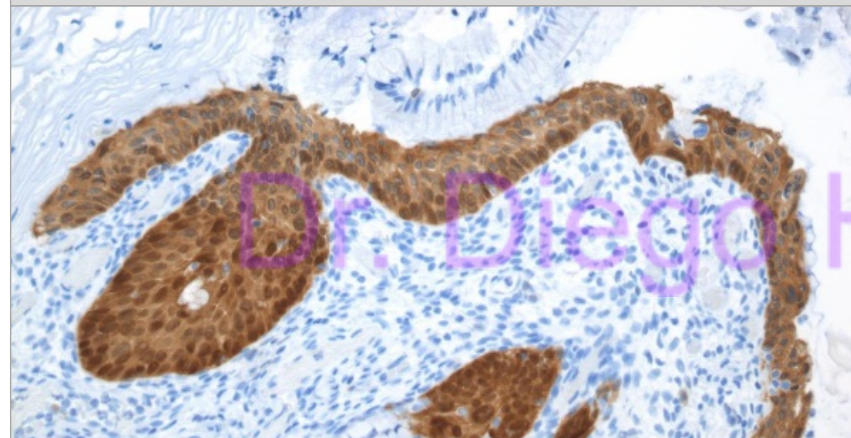
H&E solo



**Subjetivo**

Se basa solamente en la interpretación de la morfología

H&E y CINtec Histology

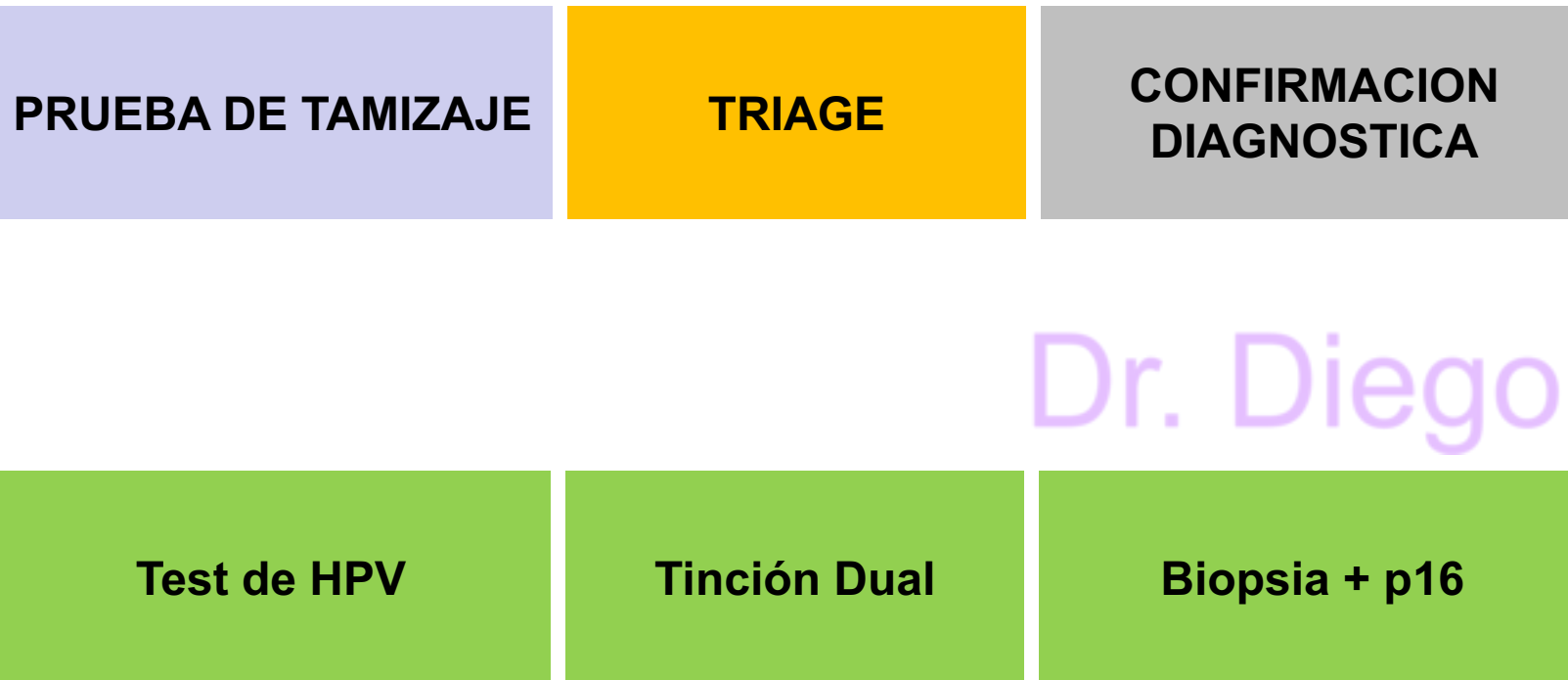


**Biomarcador objetivo: Enfermedad**

Expresión de p16 en secciones de tejido (marrón) indica anomalía

# Distintas modalidades para la Prevención del Cáncer de Cuello Uterino

---



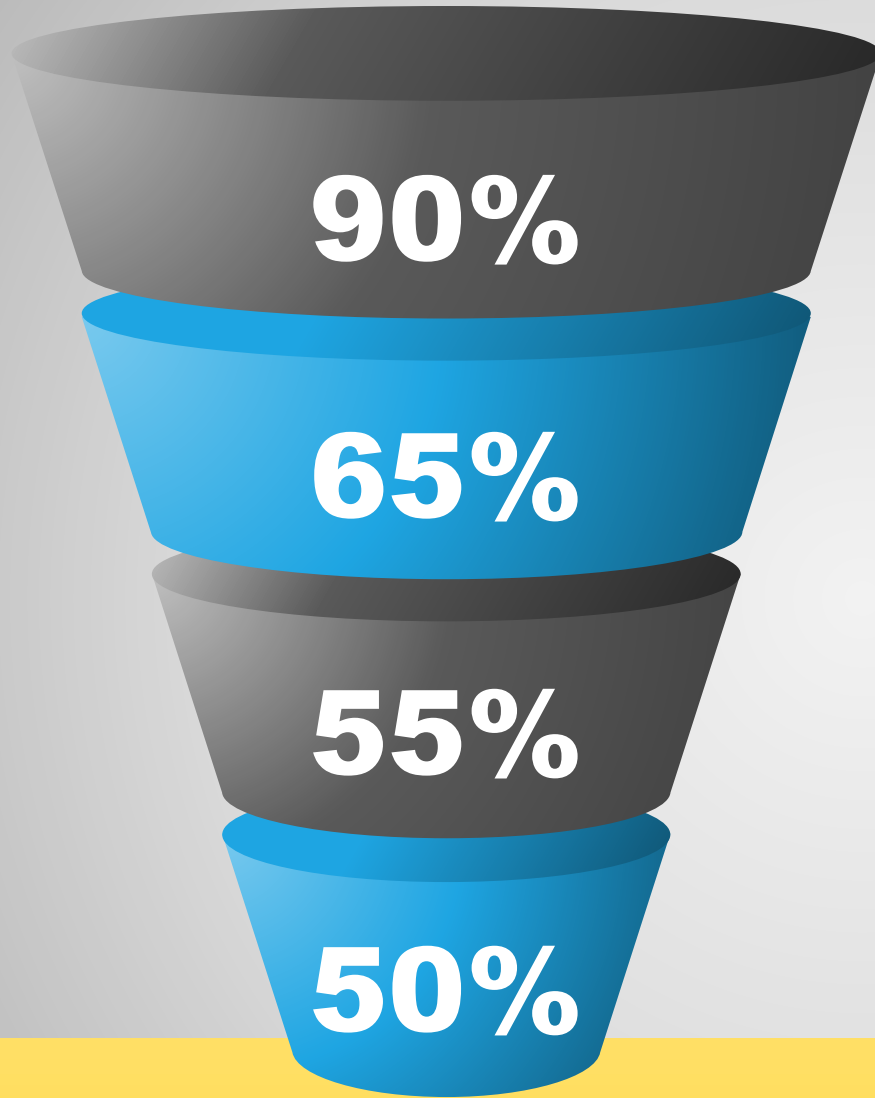
Dr. Diego Habich



Dr. Diego Habich

**Una Idea DIFERENTE**

Generar una Vacuna Profiláctica



### **Cáncer de Ano**

En ambos sexos, principalmente asociado a HPV 16/18.

### **Cáncer de Orofaringe**

En ambos sexos. Mas frecuentemente en base de lengua o amigdalas. Asociado a HPV 16/18

### **Cáncer de Vulva/Vagina**

Asociado principalmente a HPV 16/18.

### **Cáncer de Pene**

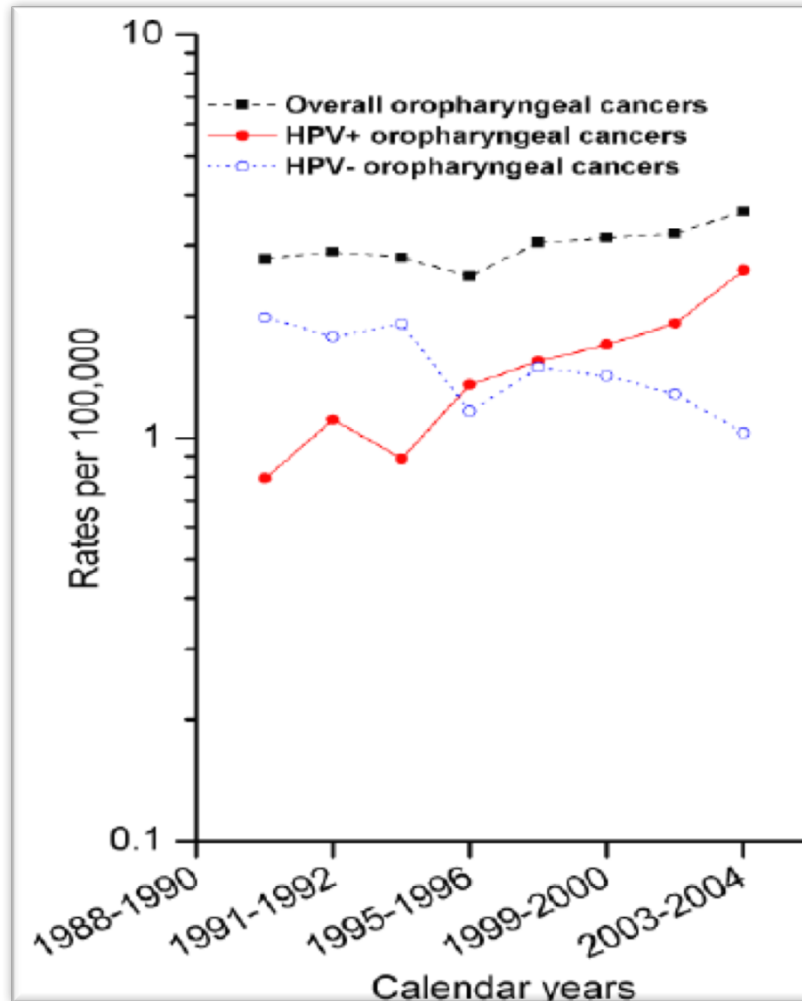
Asociado principalmente a HPV 16/18

Dr. Diego Habich

## **Cánceres en distintas localizaciones**

Siempre asociado principalmente a HPV 16/18

# Cáncer de Orofaringe: USA - Tendencia



Los cánceres de base de lengua y amígdala HPV relacionados se duplicaron en 20 años.

Dr. Diego Habich

De mantener esa tendencia en 2020 podría tener la incidencia del cáncer de cervix en USA

# Vacunas Aprobadas contra HPV

	<b>Bivalente (Cervarix®)</b>	<b>Cuadrivalente (Gardasil®)</b>	<b>9-valente (Gardasil®9)</b>
Fabricante	GlaxoSmithKline	Merck	Merck
Tipos L1 VLP	16,18	6,11,16,18	6,11,16,18 31,33,45,52,58
Producción	<i>Trichoplusia ni</i> (celulas de insecto)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura)
Aprobación	Individuos 9→	Mujeres 9→ Varones 9-26	¿?

Dr. Diego Habich



**Comité de Consensos Federación Argentina de  
Sociedades de Ginecología y Obstetricia**

**F.A.S.G.O.**

**Actualización de Consenso de Ginecología**

**Dr. Diego Habich**

**“Vacunas contra Virus del Papiloma Humano”**

***Coordinador:*** Dr. Diego Häbich

Doctor en Medicina

Ginecólogo Oncólogo

Especialista Universitario en Oncología Clínica

Jefe del Servicio de Ginecología Hospital Alemán – Buenos Aires



InfoFASGO

Uroginecología

Gineco-Oncología

Planificación Familiar

Patología Mamaria

Obstetricia

Tracto Genital Inferior y  
Colposcopia

Infanto Juvenil

Climaterio

Reproducción

Momento de Reflexión

Videoteca

Información a la Comunidad

## InfoFASGO · Tracto Genital Inferior y Colposcopia

### Vacuna nonavalente contra la infección por HPV y neoplasia intraepitelial en mujeres

CLICK PARA VER

Original Article from The New England Journal of Medicine

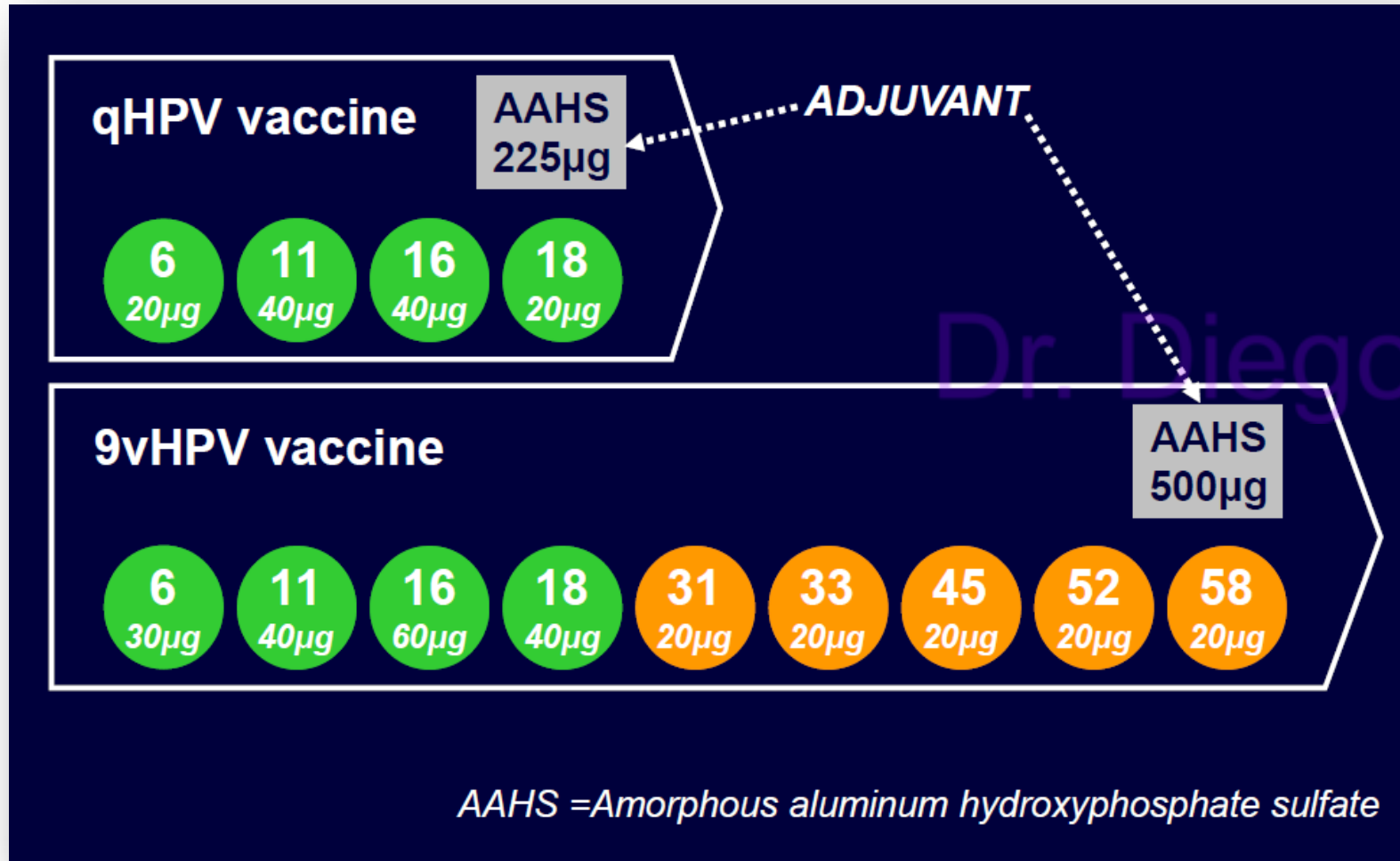
A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in woman.

Publicado en: The New England Journal of Medicine <http://www.nejm.org/>

 Imprimir  Email

# Vacunas contra HPV de Segunda Generación

## Vacuna 9 valente



Dr. Diego Habich

# Vacunas contra HPV de Segunda Generación

## Vacuna 9 valente

---



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

### Disposición

Número: DI-2018-2088-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 28 de Noviembre de 2018

Referencia: 1-0047-1110-000566-15-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-000566-15-4 del Registro de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, y

**Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s:** Inmunización activa de individuos a partir de los 9 años de edad frente a las siguientes enfermedades por VPH: Lesiones precancerosas y cánceres que afectan el cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna; Verrugas genitales (condiloma acuminado) causados por tipos específicos del VPH.



Dr. Diego Habich

# Vacunas contra HPV de Segunda Generación

## Vacuna 9 valente

---

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

*Individuos de 9 a 14 años de edad (inclusive) en el momento de la primera inyección.*

GARDASIL 9 puede administrarse siguiendo una pauta de dos dosis. La segunda dosis se debe administrar entre los 5 y 13 meses después de la administración de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de 5 meses después de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.

*Individuos de 15 años en adelante en el momento de la primera inyección.*

GARDASIL 9 se debe administrar siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

*Individuos que vivan con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y quienes hayan sido trasplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas)*

GARDASIL 9 se debe administrar siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses).

La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.



# Vacunas contra HPV

Experiencia Nacional



Ingreso a calendario

Dos Dosis

Inclusión de varones

Cobertura

2011

**Calendario Nacional**  
Se decidió la inclusión de la vacuna contra HPV en el Calendario Nacional de Vacunación con carácter gratuito y obligatorio para niñas de 11 años de edad.

2015

**Esquema de Dos Dosis**  
Se modifica el esquema para niñas menores de 15 años para recibir dos dosis con un intervalo no menor a 6 meses.

2016

**Inclusión de Varones**  
Se decide la inclusión para el año 2017 de los varones dentro del esquema de vacunación a los 11 años de edad.

2017

**Estrategia para mejorar el impacto de vacunas**  
La inclusión de varones inicia en este año como estrategia para mejorar el impacto en mujeres y como equidad de género.

# VACUNAR ¿A QUIEN?

DISTINTOS ESCENARIOS PARA VACUNAR

→ **escenario 1** MUJERES < 15 AÑOS

→ **escenario 2** MUJERES 15 – 26 AÑOS

→ **escenario 3** MUJERES >26 AÑOS

→ **escenario 4** MUJERES CON ANTECEDENTE DE HPV O LESION

→ **escenario 5** VARONES DE 9 A 26 AÑOS

Dr. Diego Habich

# Evaluación ANMAT sobre Vacunas HPV

---



**INFORME ULTRARRÁPIDO DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍA SANITARIA**

Dr. Diego Habich

**VACUNA DEL VIRUS DEL PAPILOMA  
HUMANO: SEGURIDAD Y EFICACIA**

**PROGRAMA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA-  
ANMAT**



# Comentarios Finales

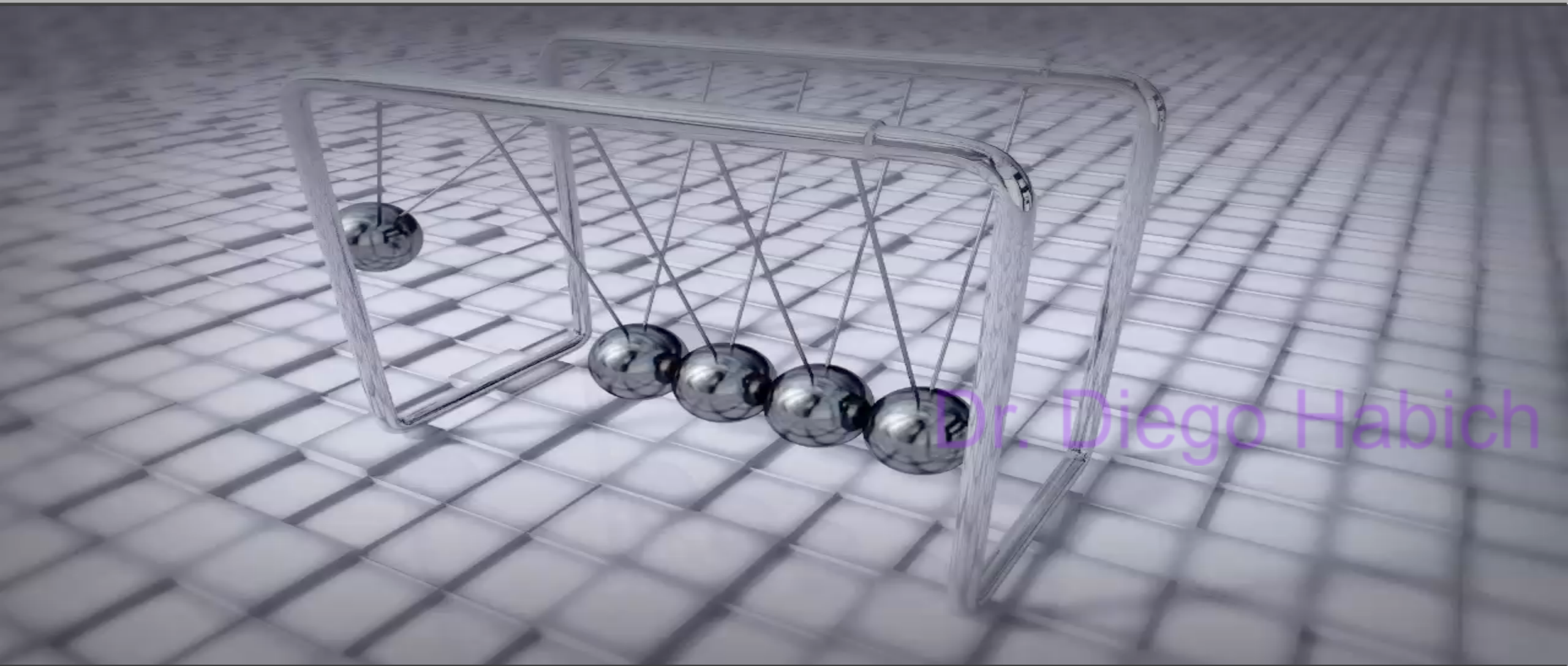
---

Las pruebas de detección de HPV constituyen una herramienta de tamizaje superadora por su elevada sensibilidad, buena especificidad y su alto valor predictivo negativo.

Existe amplia evidencia del beneficio de la incorporación de las pruebas moleculares para detección de HPV como herramienta de tamizaje primario.

La modalidad autotoma representa una gran oportunidad para un programa de tamizaje para sobrepasar barreras de accesibilidad al tamizaje.

La tinción dual en citología y p16 en histología representan herramientas de mayor precisión para el triage y diagnóstico, permitiendo optimizar la prevención del cáncer cervico-uterino



Dr. Diego Habich

**Llego el momento de pensar distinto**

No esperes resultados diferentes si haces siempre lo mismo  
Albert Einstein