Rol del genotipado individual de VPH para el cribado del cáncer de cuello uterino: Proyecto GENOSCREEN

Autores

Raquel Ibáñez Pérez, Cristina Centeno Mediavilla, Cristina Martínez Bueno, Belén Lloveras Rubio, Juliana Esperalba Esquerra

Resumen

Justificación

El cribado del cáncer de cuello uterino debe equilibrar el beneficio de prevenir el cáncer con los posibles perjuicios derivados del sobrediagnóstico y el sobretratamiento en mujeres con infección por VPH. El cribado basado en el riesgo permite una gestión clínica más precisa: identifica a las mujeres con mayor probabilidad de desarrollar lesiones precancerosas de alto grado o de diagnóstico más grave (HSIL/CIN2+), y evita pruebas y procedimientos innecesarios en aquellas con riesgo bajo.

La evidencia científica demuestra que no todos los genotipos de VPH de alto riesgo tienen el mismo potencial carcinogénico, por lo que no todas las mujeres con infección por VPH tienen el mismo riesgo de desarrollar un HSIL/CIN2+. Según la clasificación de la IARC, el VPH16 tiene el mayor potencial de progresión, seguido del VPH18 y el VPH45 por su asociación con adenocarcinomas; luego los VPH31, 33, 35, 52 y 58, relacionados filogenéticamente con el VPH16; y finalmente los VPH39, 51, 56, 59 y 68, con fracciones atribuibles a cáncer mucho menores.

Por tanto, identificar genotipos individuales o grupos según su riesgo, más allá de diferenciar únicamente VPH16 y VPH18, permitiría un cribado más eficiente, individualizando la conducta clínica en función del riesgo, sin añadir costes ni complejidad técnica al laboratorio.

Este enfoque cobra aún más relevancia en poblaciones vacunadas, donde la prevalencia de VPH16/18 ha disminuido, modificando el perfil de riesgo. Surge así la necesidad de incorporar genotipado individual o extendido para optimizar el cribado y reducir colposcopias y tratamientos innecesarios.

Sin embargo, aún no existe consenso sobre cómo agrupar los resultados según genotipos afines por riesgo de progresión a HSIL/CIN3+, ni sobre qué conducta clínica aplicar en cada caso. Tampoco hay evidencia suficiente en poblaciones vacunadas.

Objetivos

1.Estimar la prevalencia de los genotipos individuales de VPH en la población de cribado de cáncer de cuello uterino de 30 a 65 años.

2.Estimar la fracción atribuible para cada genotipo detectado en lesiones confirmadas de HSIL/CIN2+ de mujeres de 30 a 65 años.

Métodos

Estudio de cohorte prospectivo en mujeres de entre 30 y 65 años que se criban mediante una prueba VPH como prueba primaria, complementado con un sub-estudio transversal de mujeres con lesiones HSIL/CIN2, HSIL/CIN3 y adenocarcinoma in situ (AIS), confirmadas histológicamente.

Se solicita consentimiento informado para el uso de los remanentes a las mujeres que se criban en los centros de atención a la salud sexual y reproductiva (ASSIR) de atención primaria de Barcelona ciudad (Muntanya, Esquerra, Dreta y Parc Salut Mar), donde la toma se realizada por personal sanitario (ThinPrep), y los ASSIRs Prat, Baix Llobregat litoral y L'Hospitalet de Llobregat, donde las mujeres se criban mediante autotoma (FLOQswab).

Asimismo, se solicita consentimiento a las mujeres con biopsia de HSIL/CIN2+ obtenidas tras colposcopia en los hospitales de referencia de las mismas áreas (Hospitales Universitarios de Bellvitge, Vall d'Hebron y Mar).

Los remanentes de pruebas VPH positivas y las muestras en parafina de las biopsias se analizan para la detección de genotipos individuales del VPH mediante el ensayo Allple HR HPV (Seegene), validado para cribado y que detecta 14 genotipos de alto riesgo.

El estudio ha obtenido la aprobación de los comités de ética del Hospital Universitario de Bellvitge (PR324/20), Hospital Universitario Vall d'Hebrón (PR(AG)183/2022), IDIAP Jordi Gol (22/082-P), Parc de Salut Mar (2022/10395).

Resultados preliminares/esperados

Hasta ahora, se han procesado 2.417 muestras procedentes de la población de cribado y 126 biopsias con diagnóstico de HSIL/CIN2 y HSIL/CIN3. Quedan por analizar unas 1.600 muestras adicionales de cribado y 200 biopsias, que se prevé completar antes de finales de 2025 (cribado) y primer semestre de 2026 (biopsias).

1. **Genotipos en población de cribado (30-65 años)**

Los resultados preliminares muestran que la mayoría de las infecciones fueron causadas por un único genotipo, tanto en las autotomas (73,2%) como en las muestras recogidas por profesionales sanitarios (69,1%). Las coinfecciones con dos genotipos representaron alrededor del 20%, y las infecciones con tres o más fueron poco frecuentes.

La distribución de genotipos de VPH detectados fue muy similar entre autotomas y muestras recogidas por profesionales. El VPH16 se detectó en el 10% de las mujeres como infección simple y en el 7-8% como coinfección. El 77% de las mujeres tenían una infección por otros tipos de alto riesgo distintos de VPH16/18. El VPH16, VPH31 y VPH52 fueron los más genotipos más prevalentes, seguidos por VPH51, VPH56 y VPH66.

2. **Genotipos individuales de VPH en biopsias con diagnóstico HSIL/CIN2+**

La mayoría de las lesiones de alto grado se asociaron a infecciones simples (85,7%). El VPH16 fue el genotipo más frecuente (41,3%), seguido por VPH31 (8,7%) y VPH52 (7,9%). Otros genotipos, como VPH33, VPH58 y VPH18, se detectaron con menor frecuencia. Las coinfecciones más comunes incluyeron combinaciones con VPH16.

Comparando la prevalencia en la población de cribado y en biopsias, el VPH16, VPH31 y VPH52 fueron los más frecuentes en ambos grupos. Por el contrario, genotipos como VPH59, VPH51, VPH56, VPH66 y VPH68, aunque relativamente prevalentes en la población de cribado, mostraron baja presencia en biopsias.