



# Pruebas de tamizaje basadas en la prueba VPH: características de las pruebas de tamizaje y su utilidad clínica

**R. Sankaranarayanan MD**

Jefe de sección, Detección temprana y Prevención  
(EDP)

Centro International de Investigaciones sobre el Cáncer (OMS-  
CIIC)

Lyon, Francia

<http://screening.iarc.fr/>

EL CÁNCER CERVICOUTERINO ES EL  
RESULTADO RARO A LARGO PLAZO DE UNA  
INFECCIÓN PERSISTENTE POR UN TIPO DE  
VPH DE ALTO RIESGO O MÁS

**(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82)**

# Prueba VPH

- Objetivo
- Robusto
- Reproducible
- Preciso
- Eficaz
- La prueba de tamizaje preferida, especialmente en la era de la vacunación post VPH

# La prueba VPH en la prevención del cáncer cervicouterino

- Tamizaje primario
- Cotesting con citología
- Citología con triaje por prueba VPH
- Tamizaje VPH con triaje por citología
- Tamizaje VPH con triaje por nuevos biomarcadores
- Prueba VPH utilizada como una prueba de curación de las lesiones NIC2/NIC3

# Prueba VPH utilizada como tamizaje primario

- Más sensitiva que la prueba de Pap para detectar las NIC3
- Especificidad y VPP mediocres
- Las mujeres de más de 30 años positivas al VPH están expuestas a un riesgo elevado de NIC 3 y merecen un examen y un seguimiento intensificado
- Una prueba VPH negativa proporciona la seguridad de no desarrollar NIC 3 durante los próximos 5-10 años
- Una seguridad aún más grande de no desarrollar un cáncer cervicouterino después de una prueba VPH negativa
- Un VPN elevado permite una prolongación segura del intervalo de tamizaje con una buena relación coste-eficacia : > a 5 años; 7 años o 10 años

# Cotesting con citología y prueba VPH

- VPN elevado cuando ambas prueba de Pap y prueba VPH son negativas
- Permite una prolongación de los intervalos de tamizaje
- ¡La transición de la citología anual (!! ) al cotesting a intervalos de 3 años ha sido aceptable para las pacientes y los profesionales de la salud en los EE-UU!
- El tratamiento de las mujeres positivas al VPH y cuya prueba de citología es positiva sigue siendo un desafío (repetir el cotesting 1 año después es una opción)

# Citología con triaje por prueba VPH

- Opción de triaje VPH para la citología de las ASCUS
- La utilidad del triaje VPH es menos cierto para la citología las L-LIE, H-LIE, ASC-H, y de las células glandulares atípicas
- El triaje de las mujeres de más de 54 años con citología de las L-LIE puede ser eficaz con un VPN elevado de prueba VPH

# Tamizaje VPH con triaje por citología

- ¡La prueba VPH primaria sin citología será casi tan sensitiva como el cotesting!
- ¡Pero demasiado mujeres podrían estar sometidas a una colposcopia!!
- El triaje de las mujeres positivas al VPH con citología es más económico que el cotesting
- Una prevalencia elevada de las lesiones entre la mujeres positivas al VPH mejorará la precisión de la citología



# Tamizaje VPH con triaje por nuevos biomarcadores de transformación asociada con el VPH

- Puede identificar infecciones por VPH que ya han provocado lesiones NIC 2/3
- Estos marcadores son más frecuentes en las NIC 3 que en las infecciones agudas
- Marcadores del aumento de la expresión de oncogenes VPH: proteínas o ARNm del oncogén VPH
- Marcadores del aumento de la proliferación celular: Ki 67, MCM2, TOP2a, p16
- Marcadores de la inestabilidad cromosómica: ganancia del brazo cromosómico 3q; integración del ADN del VPH
- IHQ para la sobreexpresión de p16 es el biomarcador el más prometedor para el triaje
- La sobreexpresión de p16 está asociada con la alteración del ciclo celular del retinoblastoma por el VPH E7
- IHQ para p16 puede utilizar triaje de mujeres positivas al VPH, si el coste habitual es bajo

# Prueba VPH utilizada como prueba de curación de las NIC

- La prueba VPH tras el tratamiento de las NIC puede identificar mujeres con riesgo de recurrencia
- Un tratamiento exitoso de las NIC conduce a menudo a un VPH negativo
- La razón de un aclaramiento viral no es clara
- Sin embargo, la prueba VPH negativa tras LEEP/crioterapia predice una probabilidad elevada de curación

# Pruebas VPH

- Pruebas para detectar una infección manifiesta, actual, mediante el ADN
- Prueba ARN
- Ensayo serológico de susceptibilidad o de infección VPH no clínicamente útil

# Métodos de prueba de ADN del VPH

- Hybridización con amplificación de la señal
- Amplificación del genoma utilizando la técnica PCR o otras técnicas
- La detección de ADN del VPH por PCR ha sido la técnica la más utilizada para las investigaciones
- PCR utiliza secuencias de cartilla para la gran amplificación del espectro del ADN seguida por la detección específica de los tipos VPH objetivos utilizando sondas de hibridización específicas según el tipo VPH objetivo
- Las pruebas VPH las más apreciadas tienen un resultado comprable

# Pruebas de ADN del VPH con la tecnología de hybridización

<b>Nombre de la prueba</b>	<b>Molécula diana</b>	<b>Aprobación reglamentaria</b>	<b>VPH objetivo</b>	<b>Genotipado VPH</b>
Care VPH	Genoma completo	CE	13 carcinógeno y VPH 66	No
Cervista	L1	FDA/CE	13 carcinógeno y VPH 66	Parcial (VPH 16 & 18)
Ehc	Genoma completo	n/a	13 carcinógeno, HPV 66 y 82	Parcial (VPH 16,18,45)
HC2	Genoma completo	FDA/CE/sFDA	13 carcinógeno	No

# Pruebas de ADN del VPH con la tecnología PCR

<b>Nombre de la prueba</b>	<b>Molécula diana</b>	<b>Aprobación reglamentaria</b>	<b>VPH objetivo</b>	<b>Genotipado VPH</b>
Amplicor	L1	CE	13 carcinógeno	No
CLART	L1	CE	13 carcinógeno y 22 no carcinógeno	sí
COBAS 4800	L1	CE	13 carcinógeno y VPH 66	Parcial (VPH 16,18)
GP5+/6+EIA	L1	n/a	13 carcinógeno y VPH 66	No
HPV QUAD	E1	CE	13 carcinógeno y VPH 66	Parcial (VPH 16,18,31,33,45)
HR-HPV DxPCR	n/a	n/a	13 carcinógeno y VPH 66	No
Infiniti HPV	E1	CE	13 carcinógeno y 13 no carcinógeno	Sí

# Pruebas de ADN del VPH con la tecnología PCR

<b>Nombre de la prueba</b>	<b>Molécula diana</b>	<b>Aprobación reglamentaria</b>	<b>VPH objetivo</b>	<b>Genotipado VPH</b>
InnoLiPA	L1	CE	13 carcinógeno y 15 no carcinógeno	Sí
Linear Array	L1	CE	13 carcinógeno y 24 no carcinógeno	Sí
Multiplex HPV Genotyping Kit	L1	n/a	13 carcinógeno y 11 no carcinógeno	Sí
Papillocheck	E1	CE	13 carcinógeno y 11 no carcinógeno	Sí
RT HPV	L1	CE	13 carcinógeno y 11 no carcinógeno	Parcial (VPH 16,18)

# Pruebas de ADN del VPH

<b>Nombre de la prueba</b>	<b>Molécula diana</b>	<b>Aprobación reglamentaria</b>	<b>VPH objetivo</b>	<b>Genotipado VPH</b>
Aptima	ARNm E6/E7	CE	13 carcinógeno y VPH 66	No
NucliSENSEasyQ HPV	ARNm E6/E7	CE	Tipos VPH 16,18,31,33, 45	Sí
OncoTect	ARNm E6/E7	CE	13 carcinogenic	n/a
PreTect Proofer	ARNm E6/E7	CE	Tipos VPH 16,18,31,33, 45	Sí



# Pruebas de biomarcadores VPH

<b>Nombre de la prueba</b>	<b>Molécula diana</b>	<b>Aprobación reglamentaria</b>	<b>VPH objetivo</b>	<b>Genotipado VPH</b>
E6Protein	E6	n/a	VPH 16,18,45	n/a
Cytoactiv	L1	n/a	?	n/a
CINtec plus	P16 <sup>INK4a</sup> /Ki-67	CE	n/a	n/a
ProExC	MCM2/Top2A	IVD Class1	n/a	n/a
oncoFISH	3q/TERC	CE	n/a	n/a

# Resultados de las pruebas VPH

- Los resultados de las pruebas VPH son interpretados positivos o negativos
- La medición de la carga viral no debería estar utilizada como “dosis-efecto”
- Infecciones agudas (“productivas”) se traducen en una carga viral alta
- ¡Muchas personas que presentan lesiones NIC 3 tienen cargas virales bajas!
- La carga viral no puede predecir la presencia de lesiones NIC 3

# Características del desempeño de diferentes métodos de tamizaje

Pruebas de tamizaje	Sensibilidad	Especificidad	Características
Citología convencional	Moderada (44-78%)	Elevada (91-96%)	Requiere infraestructuras sanitarias adecuadas; se hacen en laboratorio; formación y control de calidad estrictos
Pruebas de ADN del VPH	Elevada (66-100%)	Moderada (61-96%)	Se hacen en laboratorio; rendimiento elevado; objetivo, reproducible y robusto; actualmente caro
Método de inspección visual			
IVA	Moderada (67-79%)	Baja (49-86%)	Baja tecnología; costos bajos Vínculo con tratamiento inmediato
IVAA	Moderada (962-73%)	Baja (86-87%)	posible; apropiado en los contextos de bajos recursos
IVL	Moderada a elevada (78-98%)	Baja (73-93%)	

# Pruebas de ARNm del VPH para la detección de lesiones NIC

- La sensibilidad variaba entre el 41% y el 86% y la especificidad variaba entre el 63% y el 97% para las pruebas PreTect Proofer/Easy Q
- La sensibilidad variaba entre el 90% y el 95% y la especificidad variaba entre el 42% y el 61% para el ensayo APTIMA
- Se necesitan otros estudios y otras evaluaciones económicas

Estudio en la Ciudad del Cabo:  
Magnitud de reducción de las lesiones NIC 2 y 3 a los 36 meses  
en el marco del enfoque “tamizaje y tratamiento” en Sudáfrica,  
basado sobre pruebas de ADN del VPH o sobre IVA

<b>Características</b>	<b>Prueba de VPH y Tratamiento (N= 2163)</b>	<b>IVA y Tratamiento (N=2227)</b>	<b>Evaluación retrasada Grupo de control (N=2165)</b>
Frecuencia acumulada de lesiones NIC 2 y 3	29 (1,5%)	71 (3,8%)	105 (5,6%)
Razón de tasas (IC del 95%)	0,27 (0,17-0,43)	0,68 (0,50-0,92)	1,0
Porcentaje de NIC 2 y 3 prevenidas (IC del 95%)	73 (60-85)	32 (11-53)	-

Denny et al., J Natl Cancer Inst. 2010;102(20):1557-67

Estudio en la Ciudad del Cabo:  
 Magnitud de reducción de las lesiones NIC 2 y 3 a los 36 meses  
 en el marco del enfoque “tamizaje y tratamiento” en Sudáfrica,  
 basado sobre pruebas de ADN del VPH o sobre IVA  
 en mujeres seropositivas

<b>Características</b>	<b>Prueba de VPH y Tratamiento (N= 270)</b>	<b>IVA y Tratamiento (N=279)</b>	<b>Evaluación retrasada Grupo de control (N=265)</b>
Casos acumulados de lesiones NIC 2 y 3	4	18	36
Razón de tasas (IC del 95%)	0,20 (0,06-0,69)	0,51 (0,29-0,89)	1,0

Kuhn et al., AIDS. 2010;24:2553-61

**Comparación de la eficacia de la inspección visual con  
ácido acético, de las pruebas VPH y de la citología  
convencional para el tamizaje del cáncer cervicouterino :  
un ensayo aleatorio de intervención en el distrito de  
Osmanabas, Estado de Maharashtra, India**

*Un proyecto colaborativo de :*

Nargis Dutt Memorial Cancer Hospital (NCMCH), Barshi, India

Tata Memorial Centre (TMC), Mumbai, India

International Agency for Research Cancer (WHO-IARC), Lyon, Francia

***Financiado por la Fundación Bill & Melinda Gates a través de la ACCP***

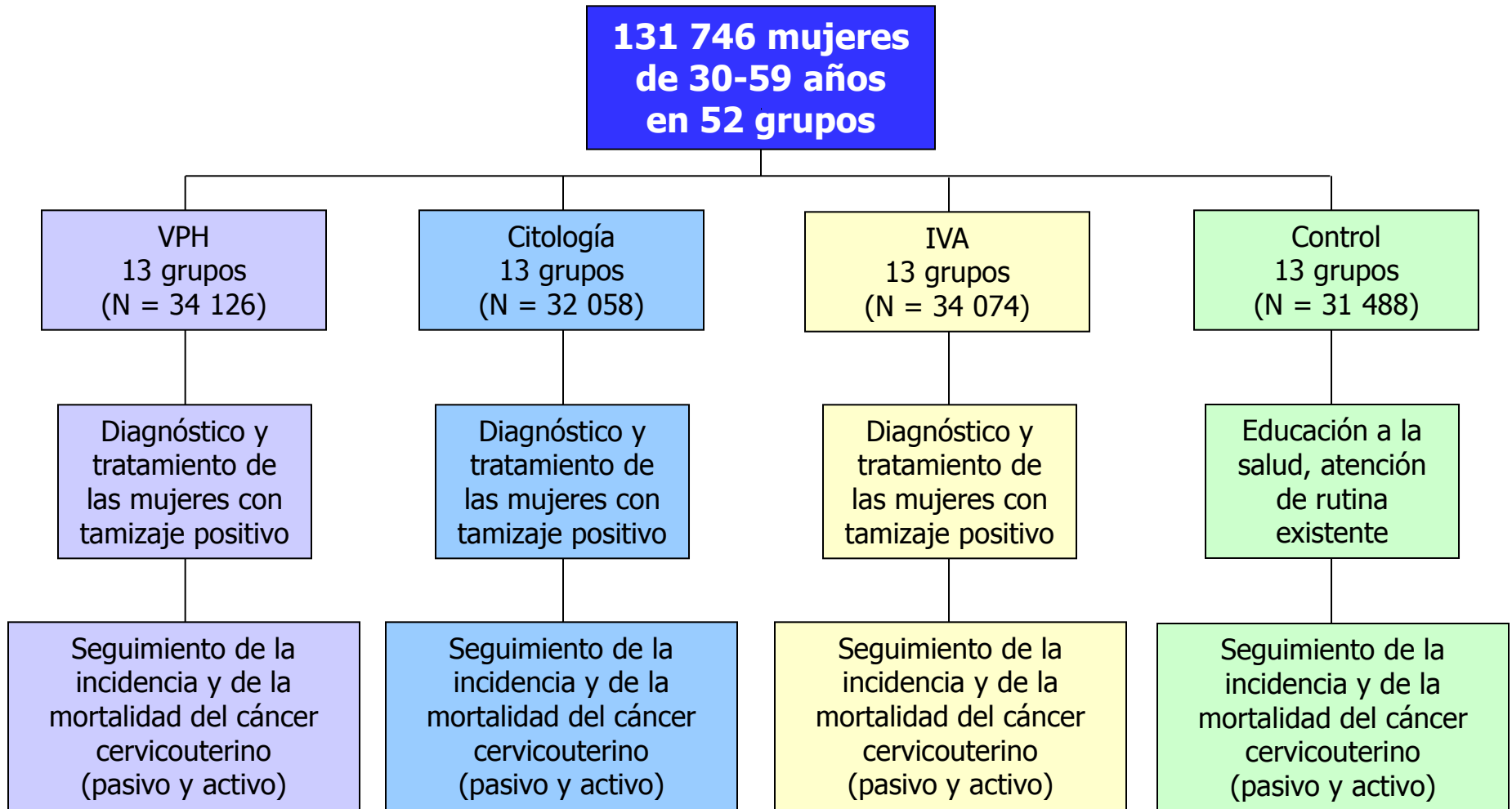


# Objetivos principales

- Evaluar la reducción de la incidencia y de la mortalidad del cáncer cervicouterino con inspección visual con ácido acético (IVA), citología o pruebas VPH, en comparación con el grupo de control sin tamizaje
- Evaluar la relación coste-eficacia (CE) de dichos métodos



# Diseño del estudio



## Razón de riesgo de la incidencia del cáncer cervicouterino de estadio II+ y de la mortalidad por cáncer cervicouterino en los grupos de estudio (2000-2007)

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)
IC: Intervalo de confianza	* Ajustado por edad		

## Tasas de incidencia del cáncer cervicouterino entre mujeres cuya prueba es positiva, por grupo de estudio (2000-2007)

<b>Grupo</b>	<b>Número de mujeres</b>	<b>Casos de cánceres</b>	<b>Tasa de incidencia estandarizada por edad (por 100 000)</b>
VPH	24 380	8	3,7
Citología	23 762	22	15,5
IVA	23 032	25	16,0

## Razón de riesgo de la incidencia del cáncer cervicouterino de estadio II+ y de la mortalidad por cáncer cervicouterino en el grupo VPH, con el grupo citología como referencia (2000-2009)

Grupo	casos	Tasa (por 100 000)	RR (IC del 95%)
<b>Incidencia del cáncer cervicouterino</b>			
Citología	161	51,6	1,00
VPH	145	43,6	0,85 (0,66-1,09)
<b>Incidencia del cáncer cervicouterino de estadio 2+</b>			
Citología	62	19,9	1,00
VPH	46	13,8	<b>0,70 (0,49-0,98)</b>
<b>Mortalidad por cáncer cervicouterino</b>			
Citología	66	21,1	1,00
VPH	45	13,5	<b>0,64 (0,44-0,93)</b>

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

**Datos no publicados, no deben ser citados**

# Pruebas VPH en ensayos aleatorios en países desarrollados

- Frecuencia más elevada de lesiones NIC 2/3 detectadas al principio del estudio
- Frecuencia menos elevada de lesiones de alto grado detectadas durante fases posteriores
- Las pruebas VPH permiten de detectar las lesiones NIC 3+ más temprano
- Las pruebas VPH podrían permitir la prolongación de los intervalos de tamizaje

# Eficacia de las pruebas VPH para la prevención del cáncer cervicouterino : un ensayo aleatorio controlado en Italia

	<b>Número total de NIC 2-3 por grupo</b>	
	Grupo VPH (N = 47369)	Grupo citología (N = 47001)
Primera fase de tamizaje	399	163
Secunda fase de tamizaje	34	63
Total	433	226

# Eficacia de las pruebas VPH para la prevención del cáncer cervicouterino : un ensayo aleatorio controlado en Italia

	<b>Número total de cánceres invasivos por grupo</b>		
	Grupo VPH (N = 47369)	Grupo citología (N = 47001)	Valor de P
Primera fase de tamizaje	7	9	0.62
Secunda fase de tamizaje	0	9	0.004
Total para las dos primeras fases	7	18	0.028

# La nueva prueba de ADN del VPH para los contextos de bajos recursos - CareHPV



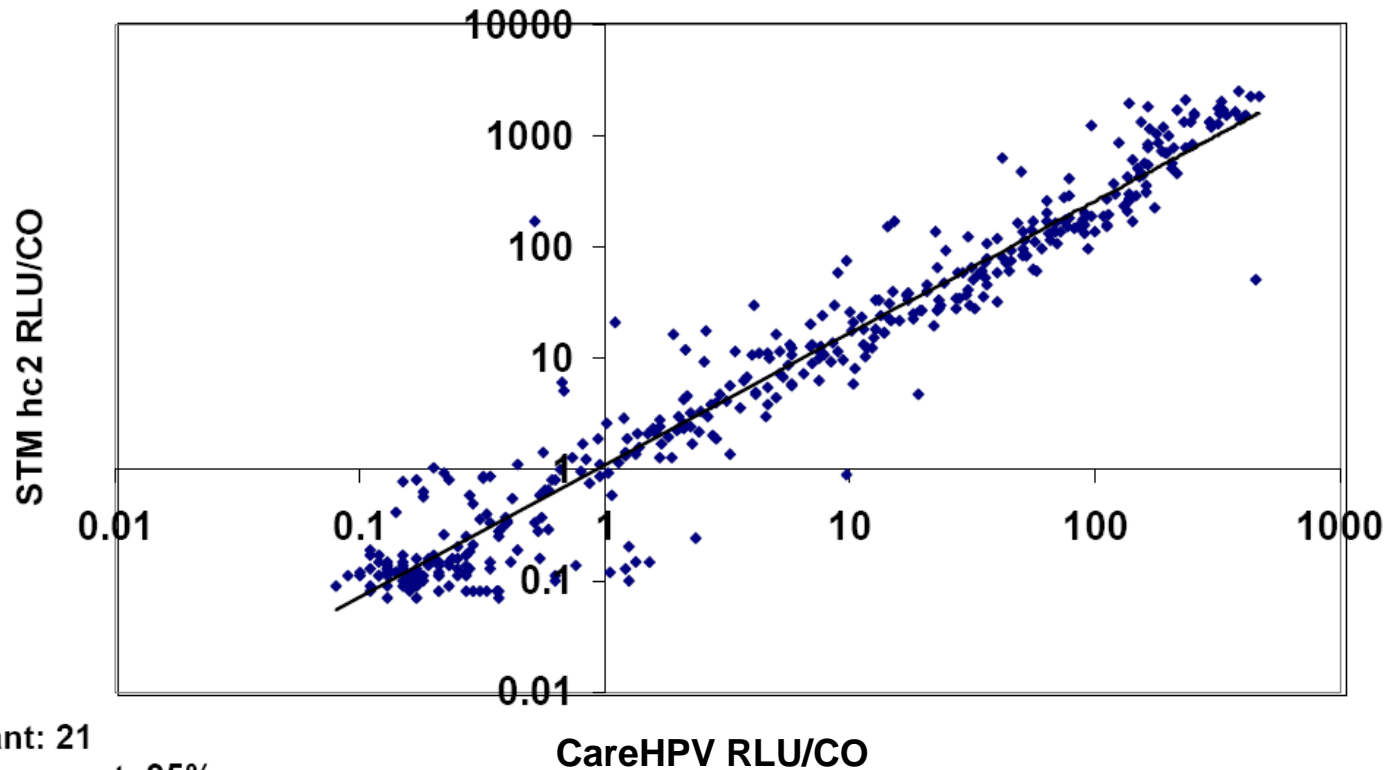
Hybrid capture 2



CareHPV



# Especímenes en China : concordancia entre HC2 y CareHPV



n = 420  
Discordant: 21  
Total Agreement: 95%  
k: 0.89

STM: Standard test medium

# Precisión de la IVA, de CareHPV y de HC2

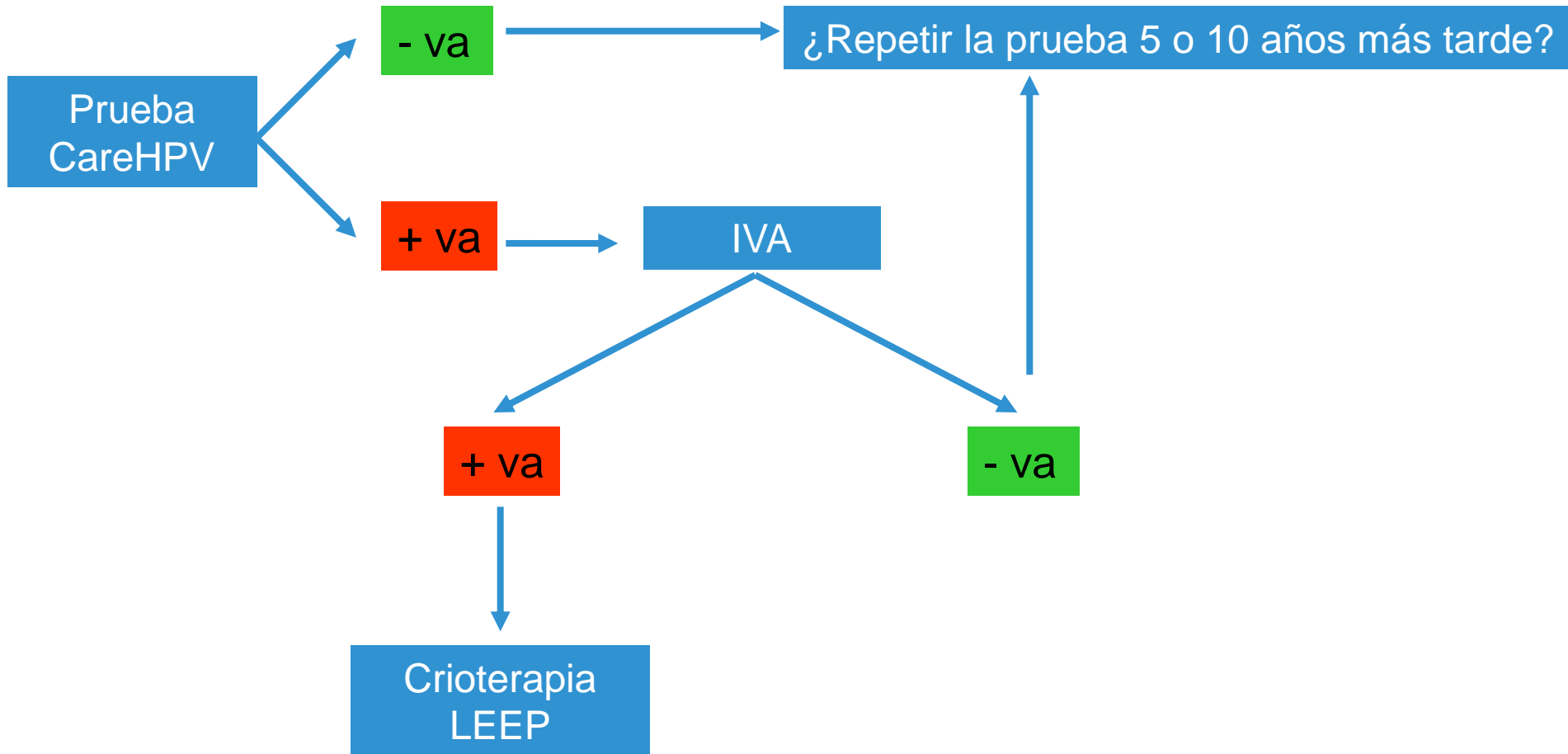
	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Muestras cervicales con CareHPV (corte de 1,0)</b>	<b>84,3</b>	<b>87,5</b>	<b>16,9</b>	<b>99,5</b>
Muestras vaginales con CareHPV (corte de 1,0)	72,9	87,7	15,1	99,1
Muestras cervicales con HC2	97,1	85,6	17,0	99,9
Citología en medio líquido (ASC-H+)	85,3	97,0	45,7	99,5
IVA	41,4	94,5	18,6	98,2

N = 2388

Norma de referencia : biopsia dirigida y LEC ( $\geq$  NIC 2) con interpretación independiente

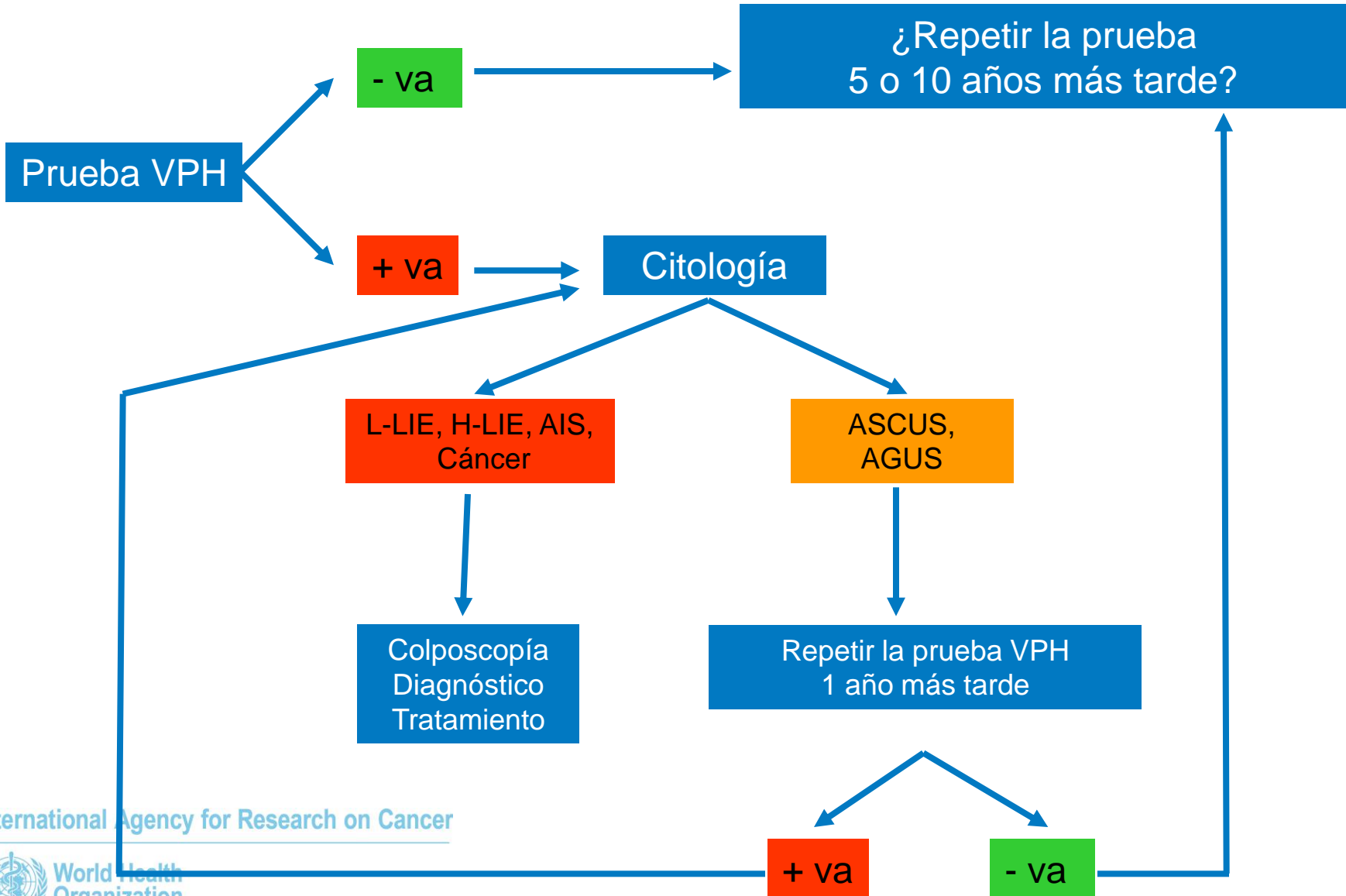
# Países en desarrollo

## Nuevos algoritmos para el tamizaje del cuello uterino



# Países desarrollados

## Nuevos algoritmos para el tamizaje del cuello uterino



# Pruebas VPH

- Las pruebas VPH primarias deberían estar adaptadas a escala mundial, especialmente en los países de bajos recursos de alto riesgo
- Necesidad de tratamientos simples y económicos para permitir programas óptimos de tamizaje y tratamiento en países de bajos recursos