

Módulo 1: Pruebas de VPH para detectar el cáncer de cuello uterino



Detección de VPH y cáncer de cuello uterino

Temas a tratarse

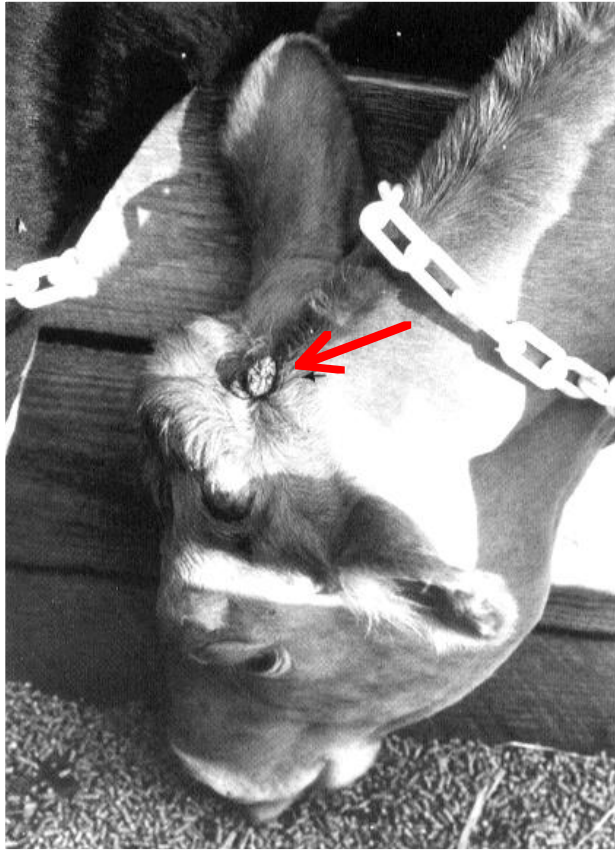
- Los papilomavirus y el ciclo de vida del VPH
- La epidemiología y la historia natural del VPH
- Las asociaciones del VPH con el cáncer
- Detección del cáncer de cuello uterino
- Pruebas de VPH para mejorar la detección del cáncer de cuello uterino
- Tamizaje simultáneo con citología y VPH
- Tamizaje primario con VPH
- Guías actuales para la detección de cáncer de cuello uterino y directivas provicionales

Papilomavirus

- Familia antigua de virus de ADN no encapsulado
- Más de 100 especies (tipos) identificadas
- Infecta a casi todos los mamíferos, al igual que a aves, serpientes y tortugas
- Clasificado por especificidad de especie y grado de parentesco del ADN, como también por biología y patogenicidad
- Son virus muy específicos que exhiben tropismo tisular

Papilomavirus

Bovino



Equino



Tipos de VPH de alto riesgo

Tipos de VPH de alto riesgo según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

- VPH-16
- VPH-18
- VPH-31
- VPH-33
- VPH-35
- VPH-39
- VPH-45
- VPH-51
- VPH-52
- VPH-56
- VPH-58
- VPH-59
- VPH-68*

*Probablemente carcinógeno

Ciclo de vida del VPH en el cuello uterino³

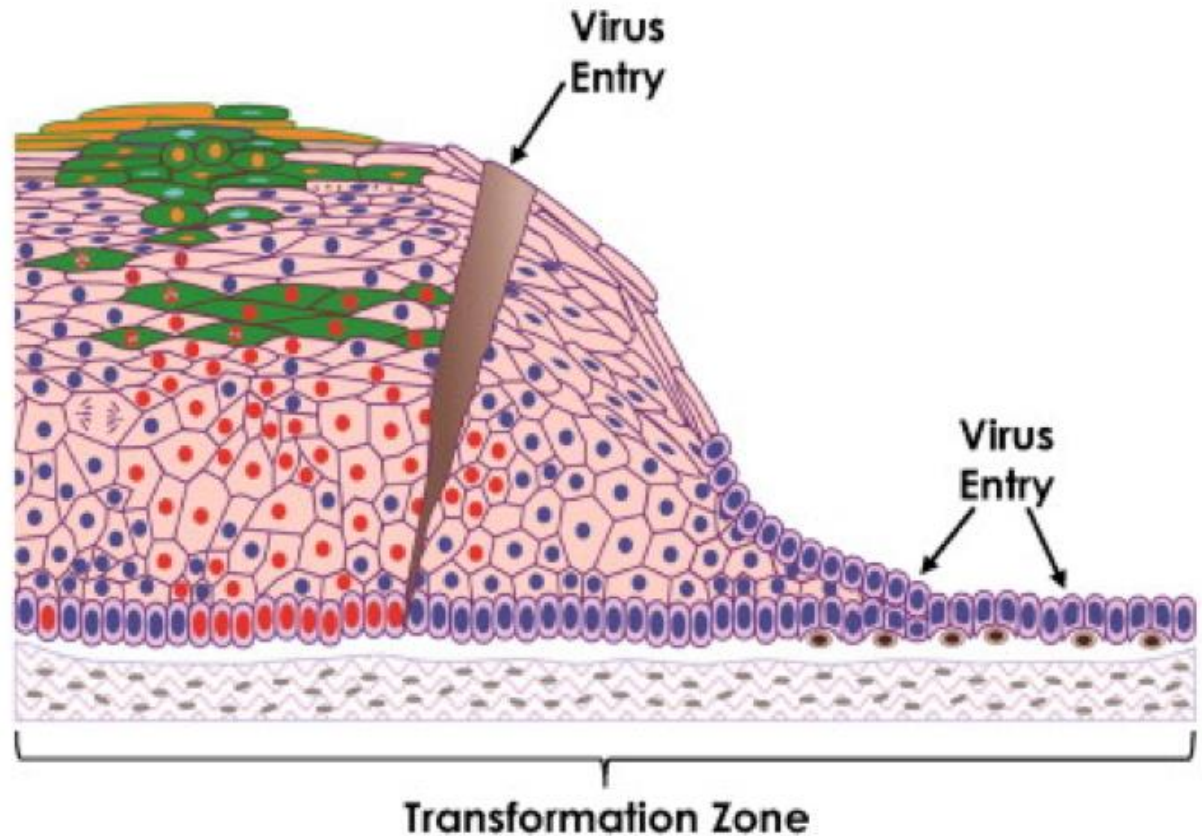
Liberación del virus

Ensamblaje del virus
/ Liberación del virus

Amplificación del
genoma

Mantenimiento del
genoma/proliferación
celular

Mantenimiento del
genoma

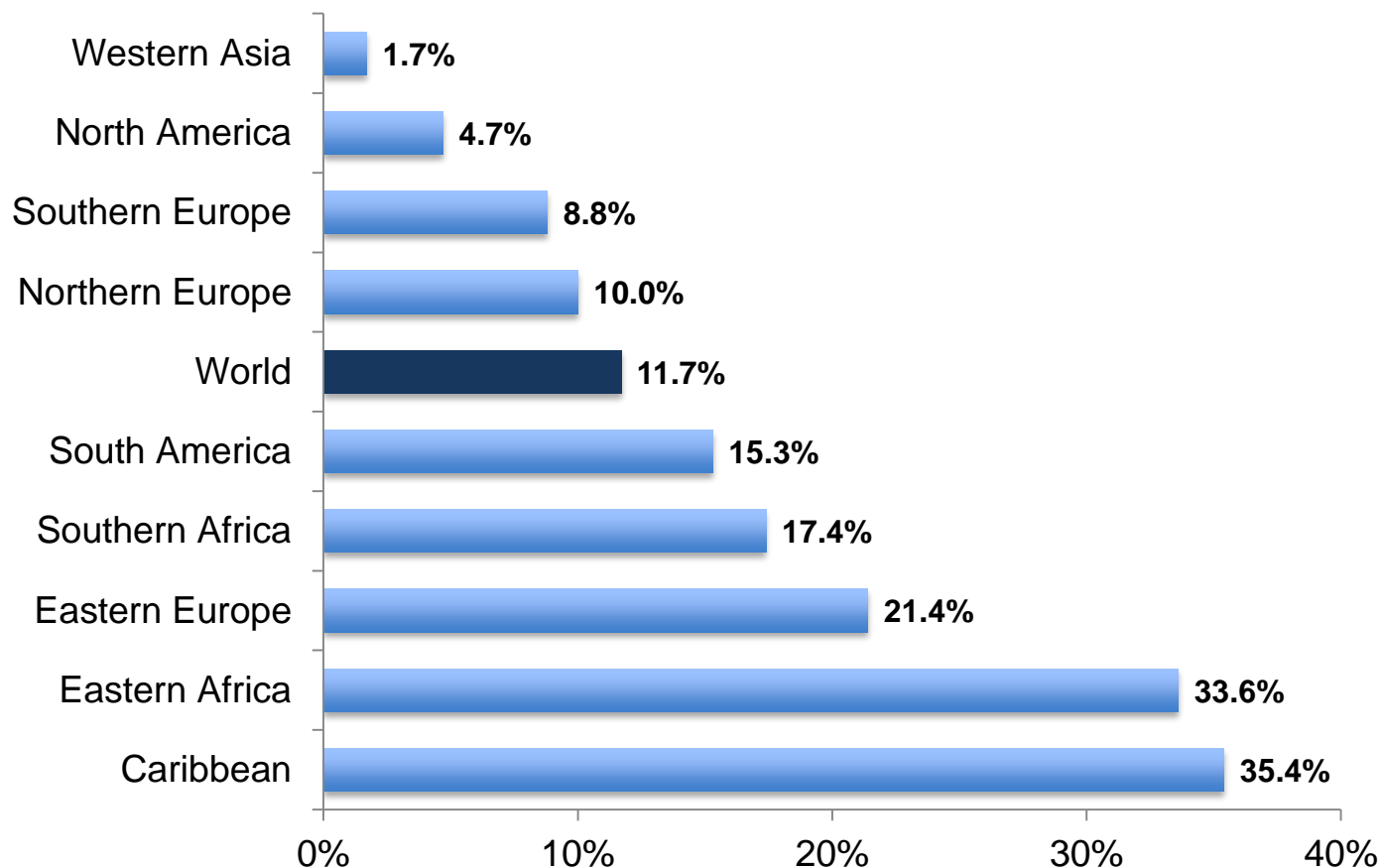


Epidemiología del VPH

- Su prevalencia varía geográficamente:
 - Más alta: África Subsahariana, Europa Oriental, Latinoamérica, el Caribe
 - Más baja: Norteamérica, Asia Occidental
- La prevalencia varía según la edad; la tasa de infección disminuye luego de los 25 años de edad
- Tipos de VPH más comunes en cáncer: VPH-16 y 18

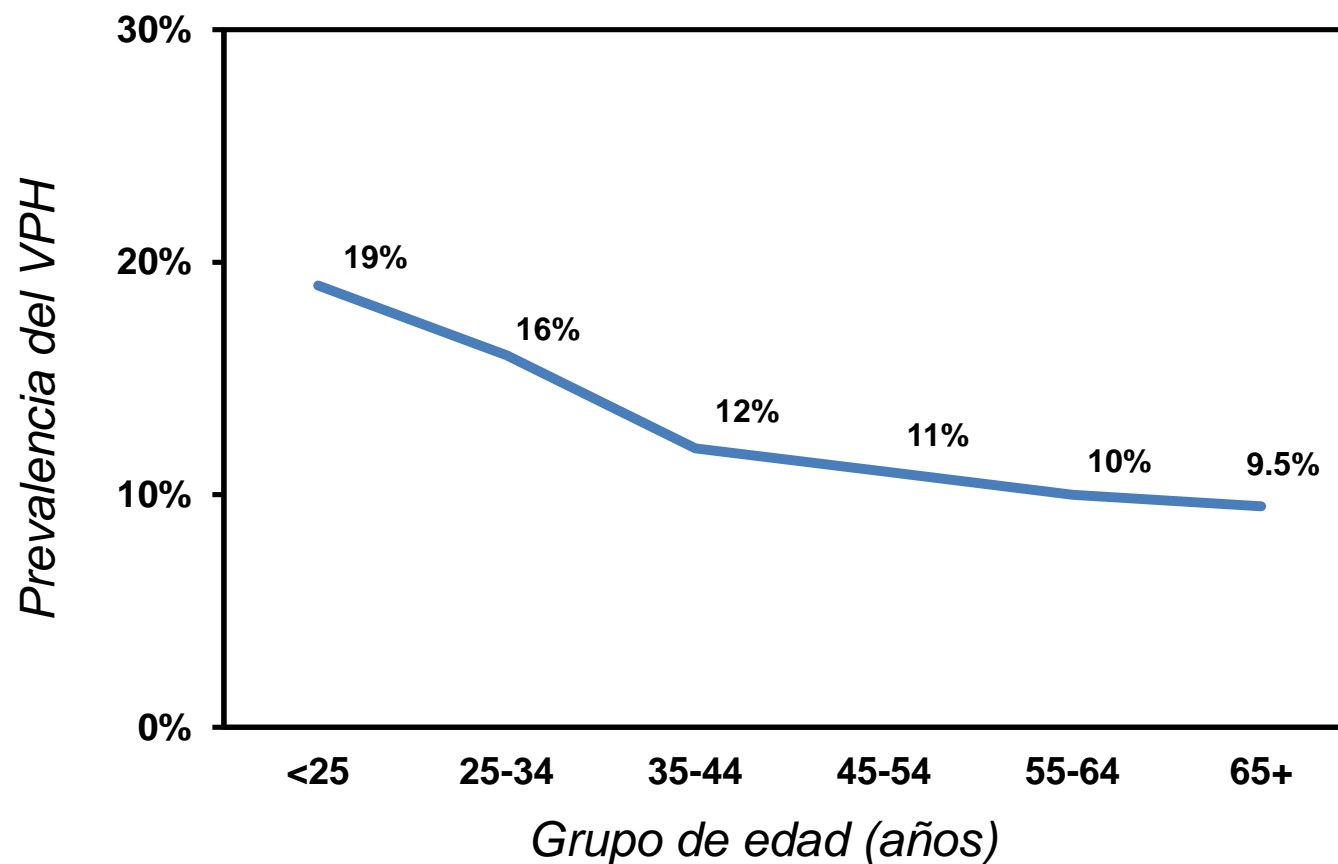
Epidemiología del VPH

Prevalencia ajustada de VPH cervical en mujeres⁶



Epidemiología del VPH

Prevalencia mundial, por grupo de edad, con citología negativa⁶



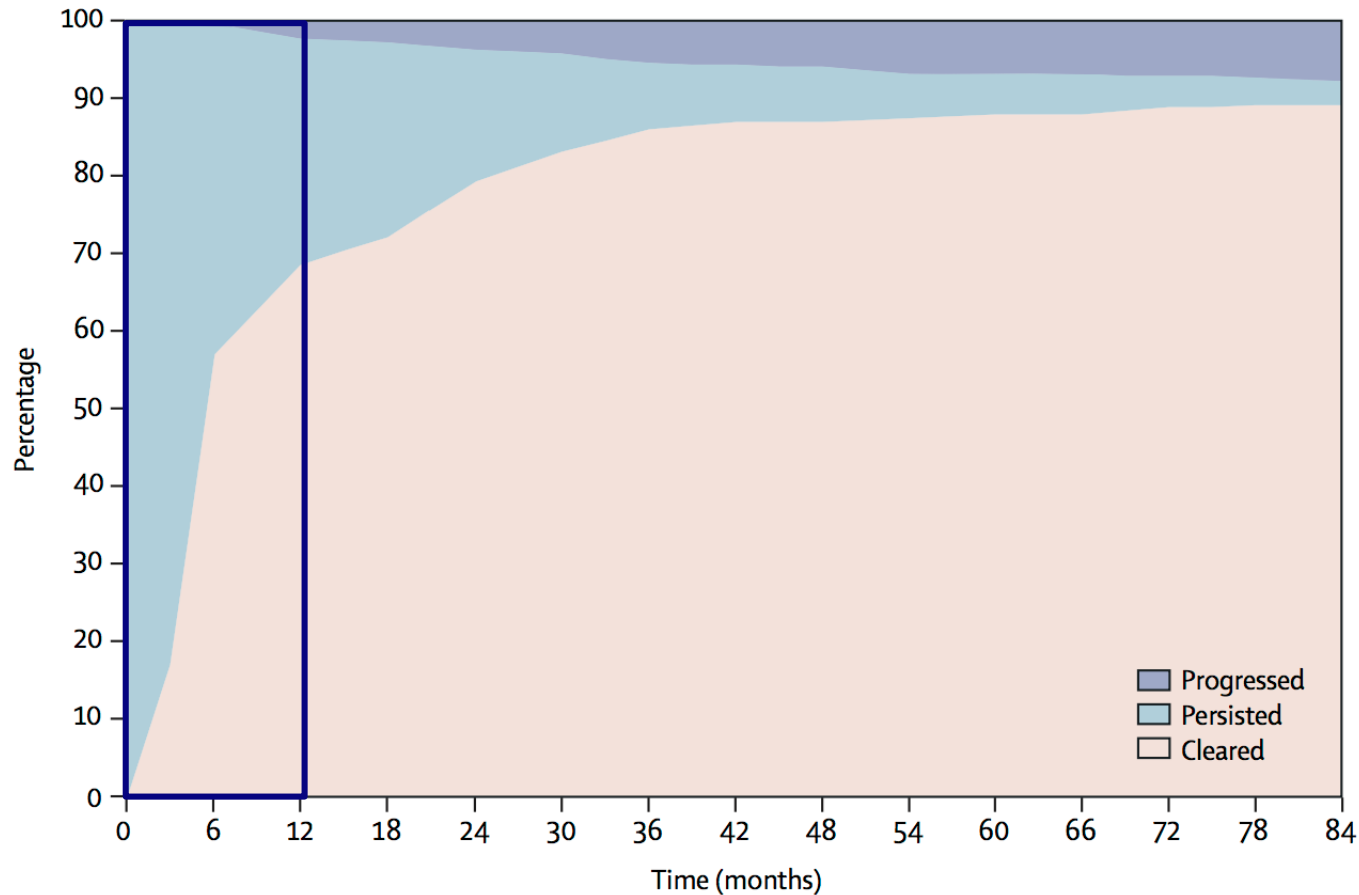
Historia natural de las infecciones de VPH

Principios básicos que gobiernan los estudios clínicos

- El VPH genital se propaga a través del contacto sexual y contacto cutáneo genital. La mayoría de las mujeres se exponen y se infectan con VPH luego de su primera relación sexual.
- La prevalencia alcanza su punto máximo unos años después de la edad media del inicio de las relaciones sexuales (17 años de edad en EEUU)
- La mayoría (>90%) de las infecciones de VPH son pasajeras y se vuelven indetectables al cabo de 1-2 años.
- La persistencia del VPH (especialmente el VPH-16) predice el desarrollo futuro de neoplasia cervical intraepitelial (NIC 3+).

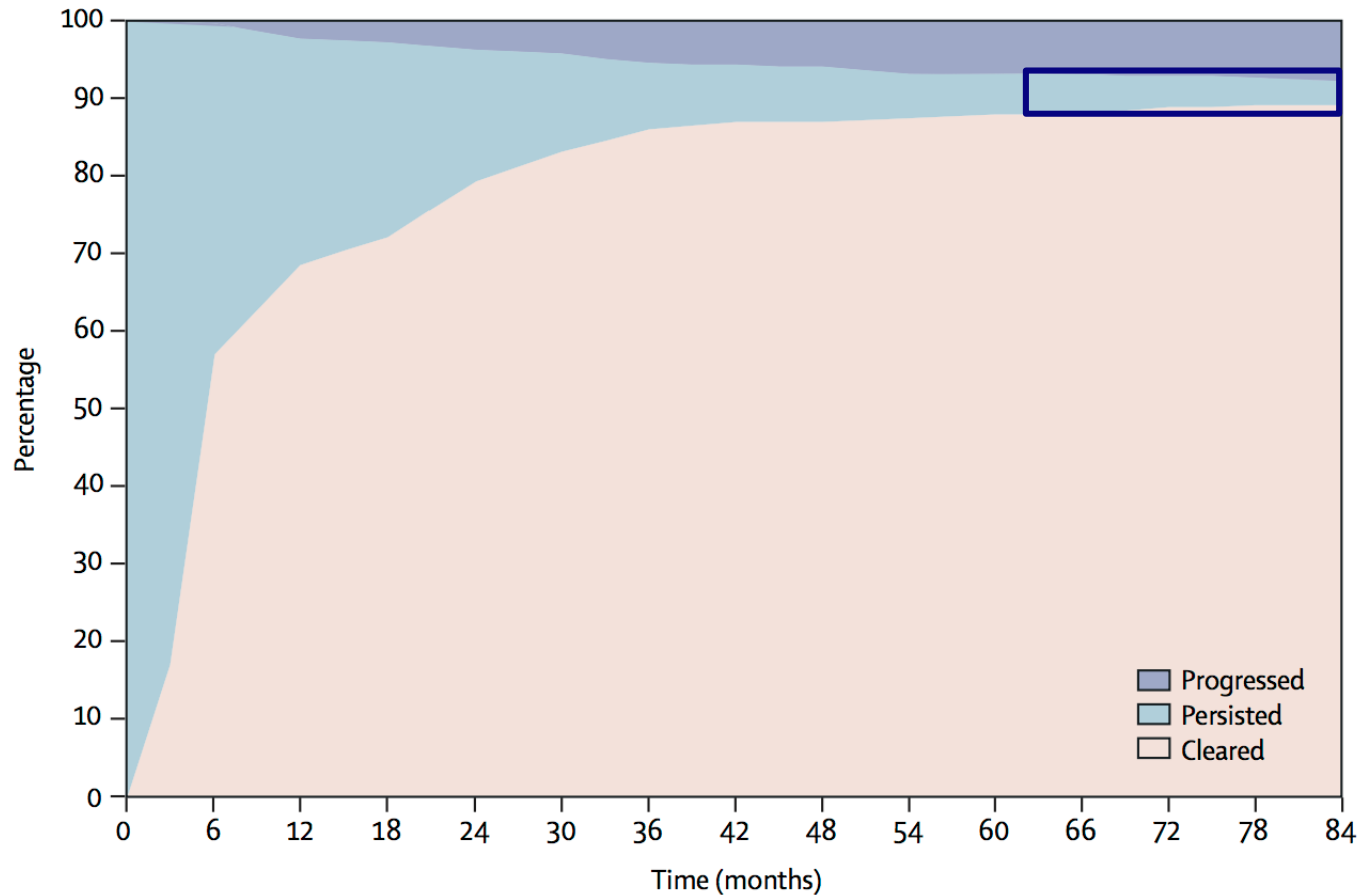
Historia natural de las infecciones de VPH

Aclaramiento, persistencia y progresión promedio¹⁰



Historia natural de las infecciones de VPH

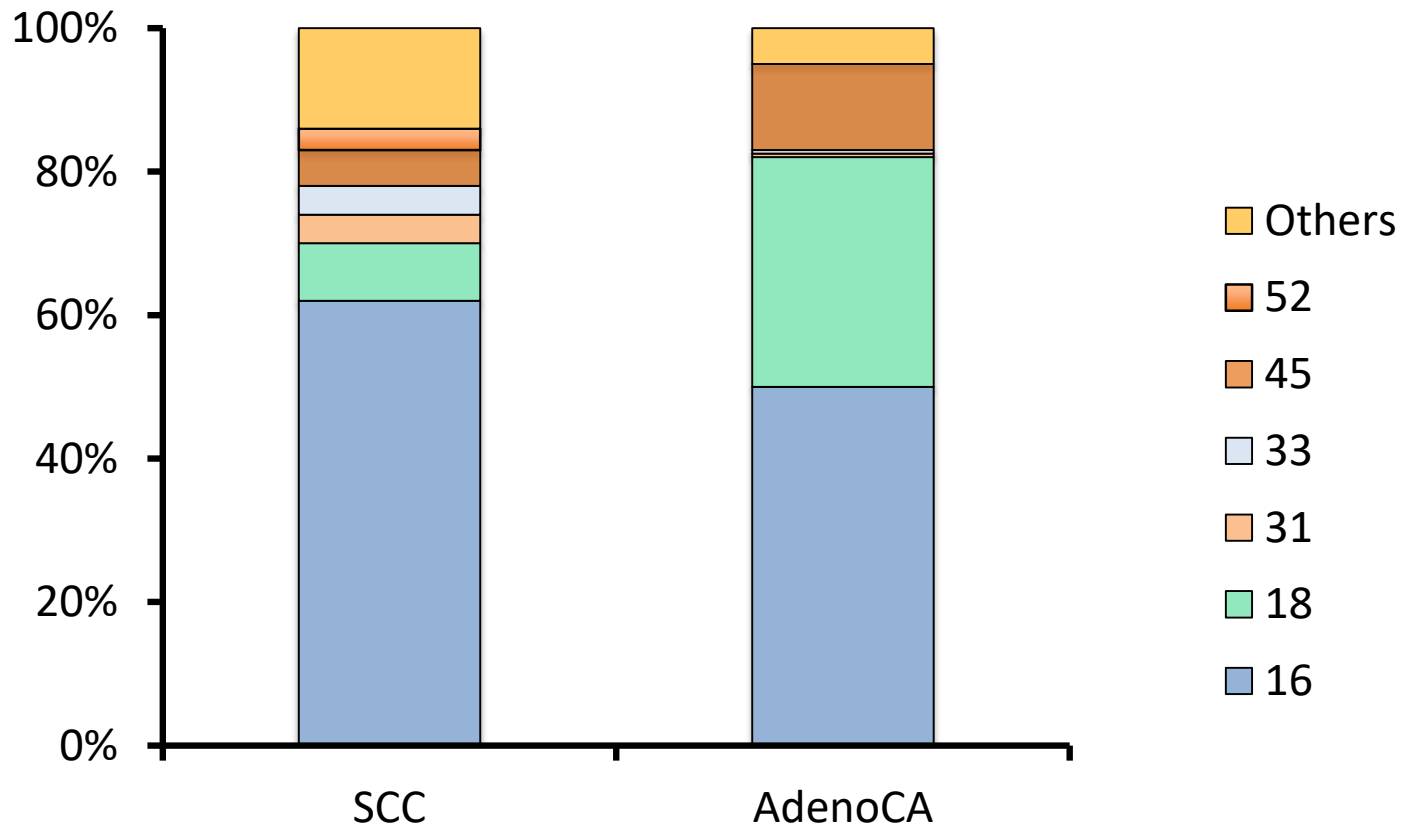
*Aclaramiento, persistencia y progresión promedio (continuación)*¹⁰



Genotipos de VPH y cáncer de cuello uterino

Análisis PCR, Estudio en Barcelona¹²

Porcentaje con determinados genotipos



VPH y cáncer de cuello uterino

Poniendo el riesgo en perspectiva

- Riesgo (probabilidades) de cáncer de cuello uterino con VPH-16 comparado con VPH- es 435.¹⁴
- Riesgo de cáncer de pulmón en hombres blancos de EEUU que fuman comparados con no fumadores es solo 8.
- Riesgo de cáncer del seno con terapia de reemplazo hormonal es solo 1,3.

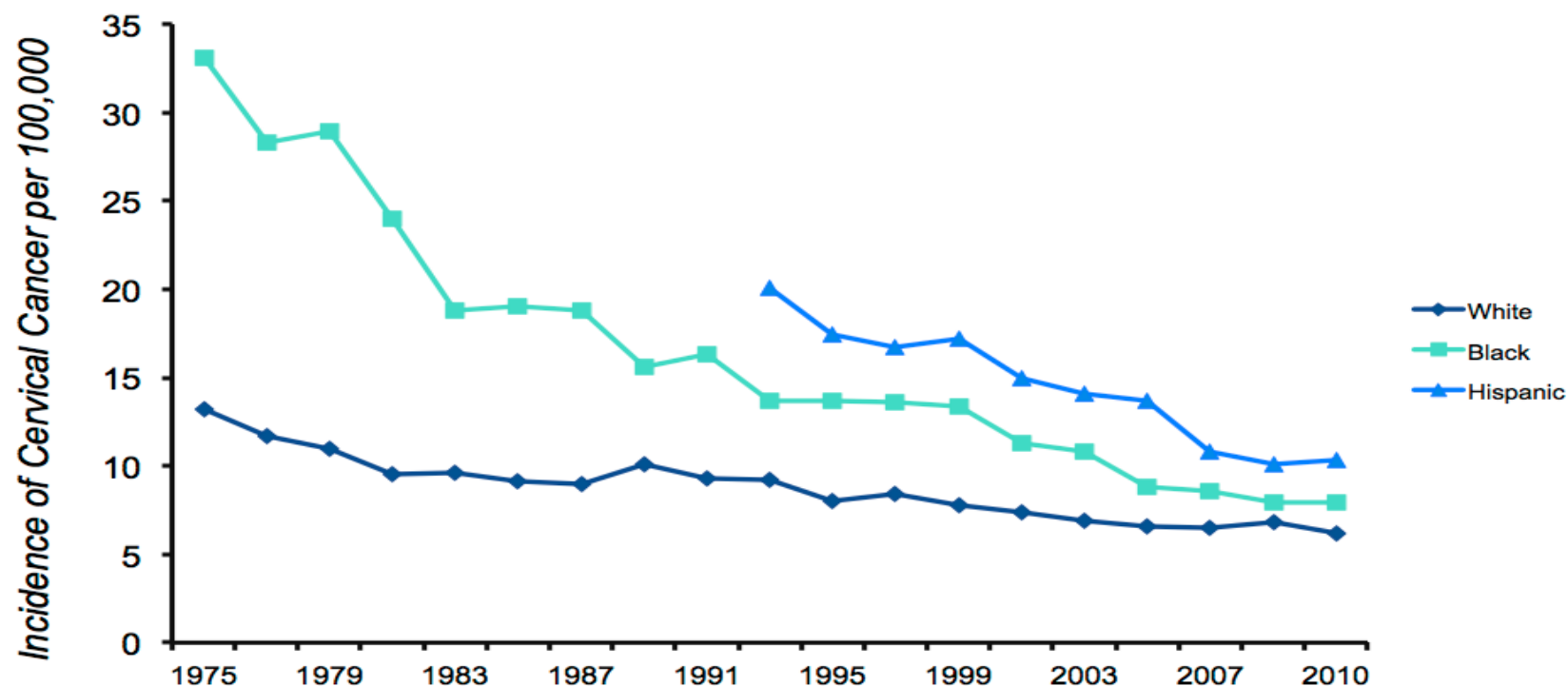
Detección de cáncer de cuello uterino

*Objetivos fundamentales*¹⁹

- Evitar la morbilidad y mortalidad por el cáncer de cuello uterino
- Identificar precursores que puedan progresar a cáncer (maximizar los beneficios de la detección)
- Evitar la detección/tratamiento de infecciones y lesiones pasajeras de VPH que no se volverán cancerosas (minimizar el daño potencial de la detección)

Efecto de la detección mediante citología cervical

*Índices de cáncer de cuello uterino en EEUU**



*Base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer

Limitaciones de la citología cervical

- Resultados falsos positivos son comunes; la mayoría de los ASC-US y LSIL no están asociados con NIC 3+
- La sensibilidad para NIC 3+ solo es 50-75%, según los estudios específicos
- Alta variabilidad de tasas de anormalidad e interpretación de casos individuales entre laboratorios
- Identifica enfermedades actuales, pero no el riesgo futuro de enfermedades

Sensibilidad citológica para NIC 2+

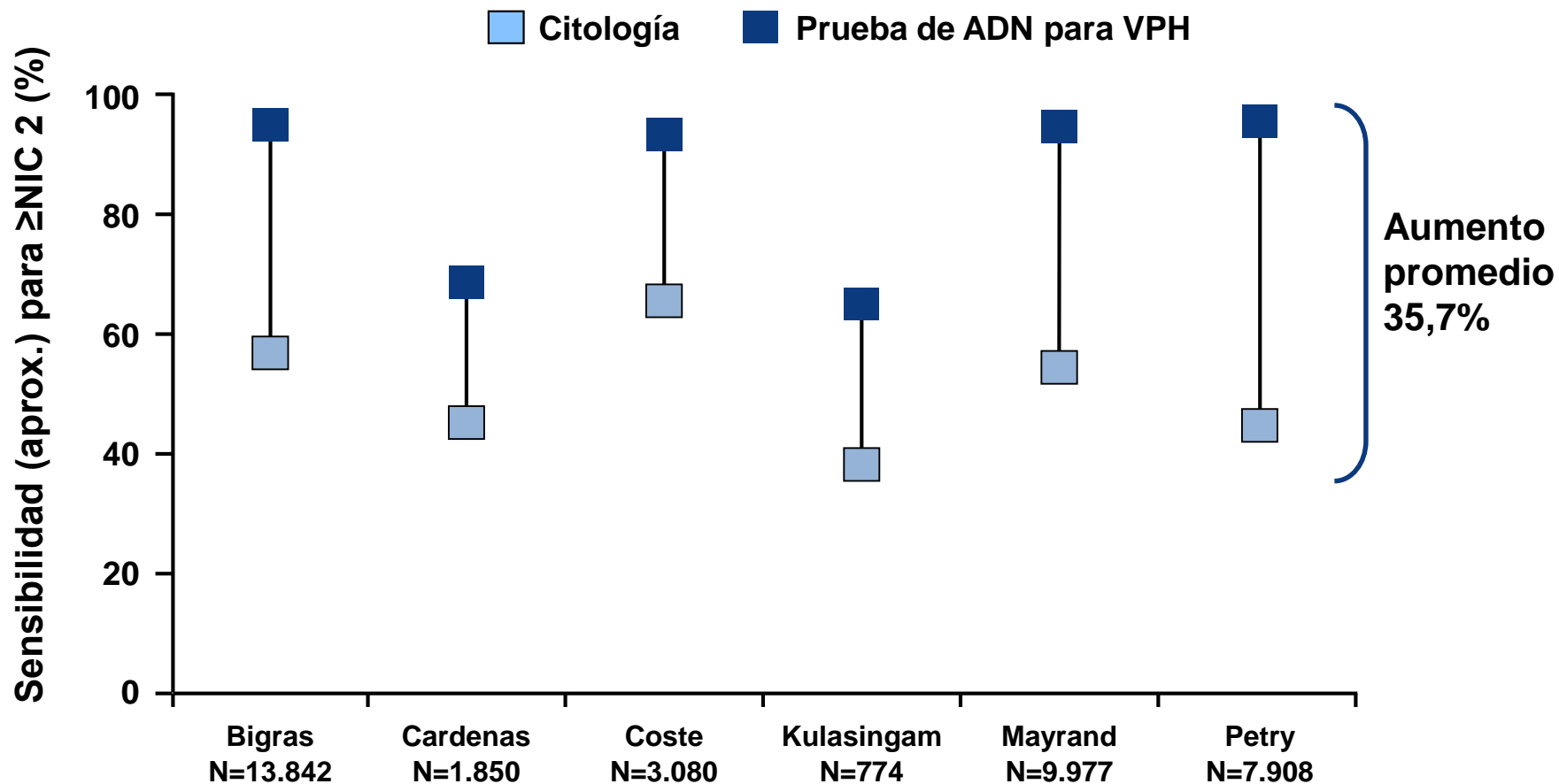
Revision de Oregon para las directrices del USPSTF en 2012²¹

| Autor | Año | Cantidad | Método | Sensibilidad | 95% IC |
|-------------------|------|----------|--------|--------------|---------|
| Petry | 2003 | 7.908 | Conv | 44% | (30-58) |
| Coste | 2003 | 3.080 | Conv | 65% | (50-80) |
| Bigras | 2005 | 13.842 | LBC | 59% | (49-68) |
| Taylor | 2005 | 3.114 | LBC | 71% | (58-81) |
| Mayrand | 2007 | 9.977 | Conv | 56% | NA |
| Cardenas-Turanzas | 2008 | 1.850 | LBC | 44% | (20-70) |

IC = intervalos de confianza, Conv = citología convencional; LBC = citología en medio líquido

Pruebas de VPH para mejorar la sensibilidad*

Revisión de Oregon para las directrices del USPSTF en 2012²¹



*Para \geq NIC 2

Pruebas de VPH para facilitar la detección

Validación clínica

- Debido a sus posibles perjuicios, las pruebas de VPH requieren extensa validación clínica antes de usarse para cuidado clínico rutinario.
- Las directrices para validación clínica están bien establecidas, pero requieren estudios clínicos que están fuera del alcance de la mayoría de los laboratorios individuales.
- En Estados Unidos **solo se deben usar pruebas de VPH aprobadas por la FDA** y que hayan pasado un proceso extenso de validación clínica.

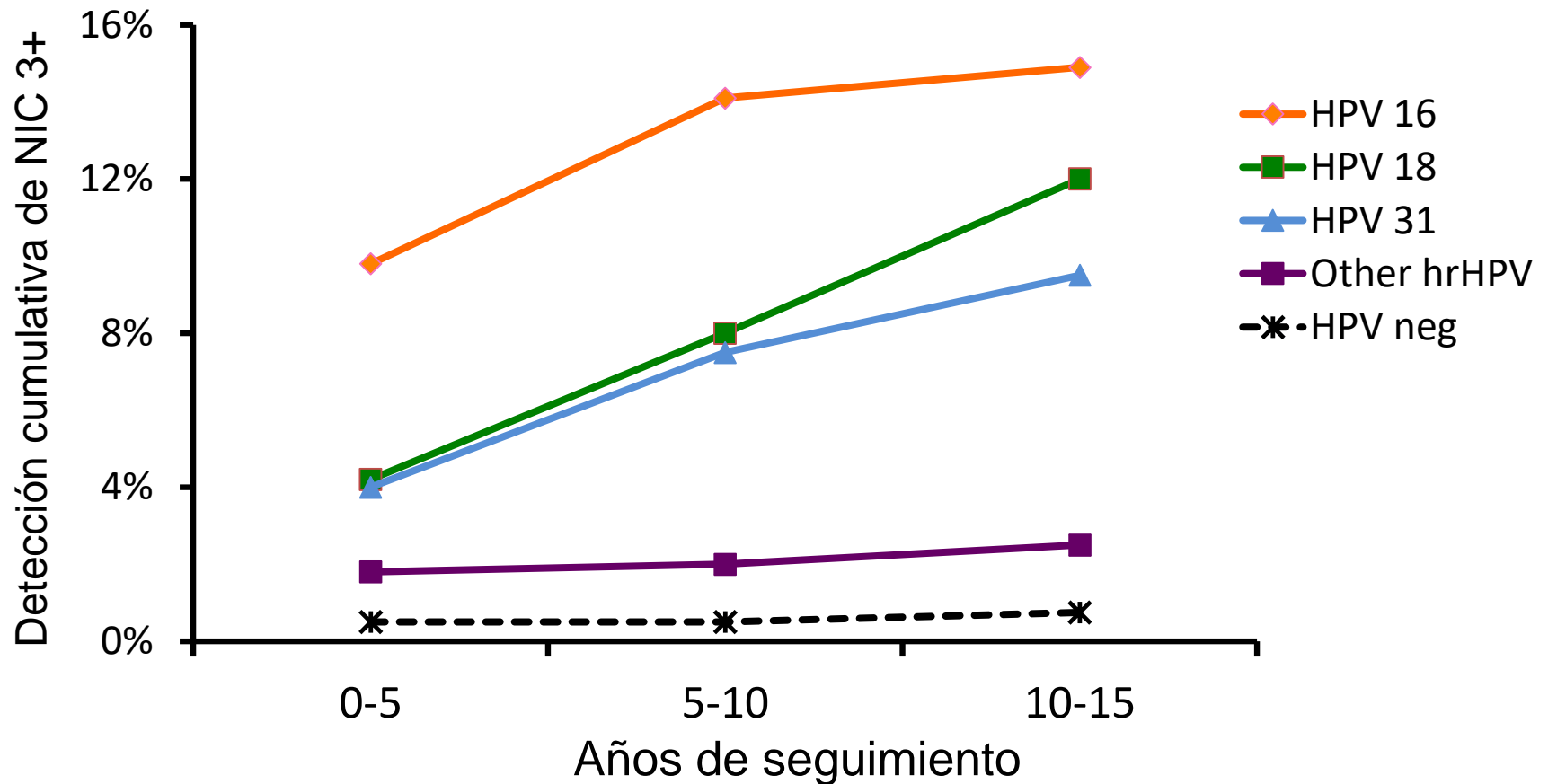
Pruebas de VPH aprobadas por la FDA

Comparación de pruebas e indicaciones

| Prueba de VPH | Método | Tipificación | ASC-US Triaje | Coprueba | Primaria |
|-----------------------------|--|----------------------------|------------------|----------|----------|
| Hybrid Capture 2 | ADN - genómico <i>Hibridación ADN:ARN</i> | No | ✓ | ✓ | |
| Cervista | ADN <i>Tecnología Invader</i> | 16/18 <i>reflex</i> | ✓ | ✓ | |
| cobas HPV | ADN L1 <i>PCR Taqman</i> | 16/18 | ✓ | ✓ | ✓ |
| APTIMA | ARNm E6/E7 <i>Amplificación mediada por transcripción</i> | 16/18, 45 <i>reflex</i> | ✓ | ✓ | |

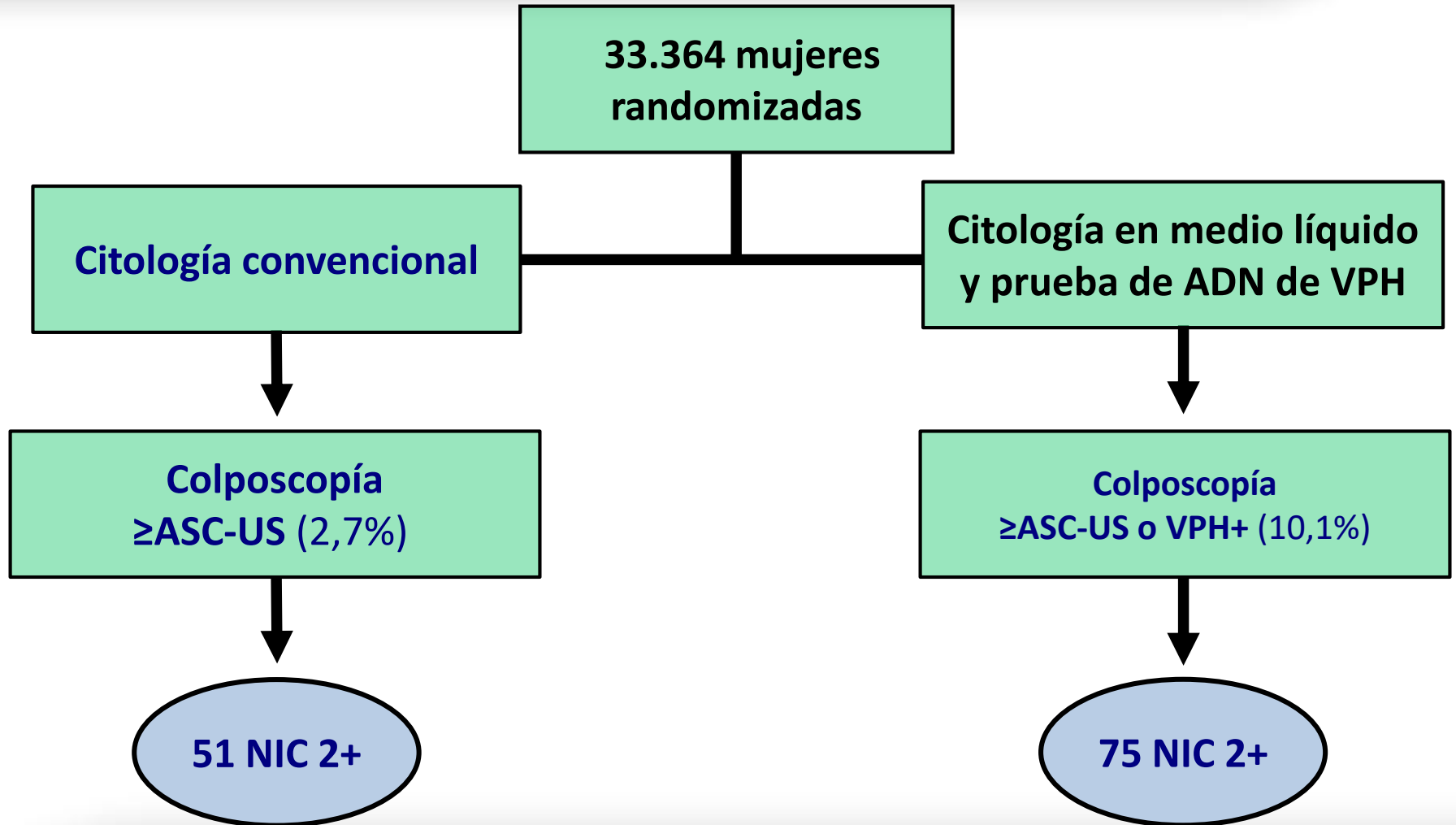
Valor predictivo de la genotipificación VPH

Riesgo de NIC 3+ a 15 años en población de Kaiser Northwest ²⁸



Tamizaje simultaneo con citología y prueba de VPH

Resultados del NTCC por brazo de estudio³¹



Tamizaje simultaneo con citología y prueba de VPH

Comparación de rendimiento de pruebas en NTCC ³¹

| Tamizaje simultaneo* | Total | NIC 2+ (%) |
|----------------------|-------|------------|
| VPH+/citología+ | 300 | 52 (69%) |
| VPH-/citología+ | 594 | 2 (3%) |
| VPH+/citología- | 885 | 21 (28%) |

*Brazo experimental

Riesgo absoluto de NIC en mujeres con citología-

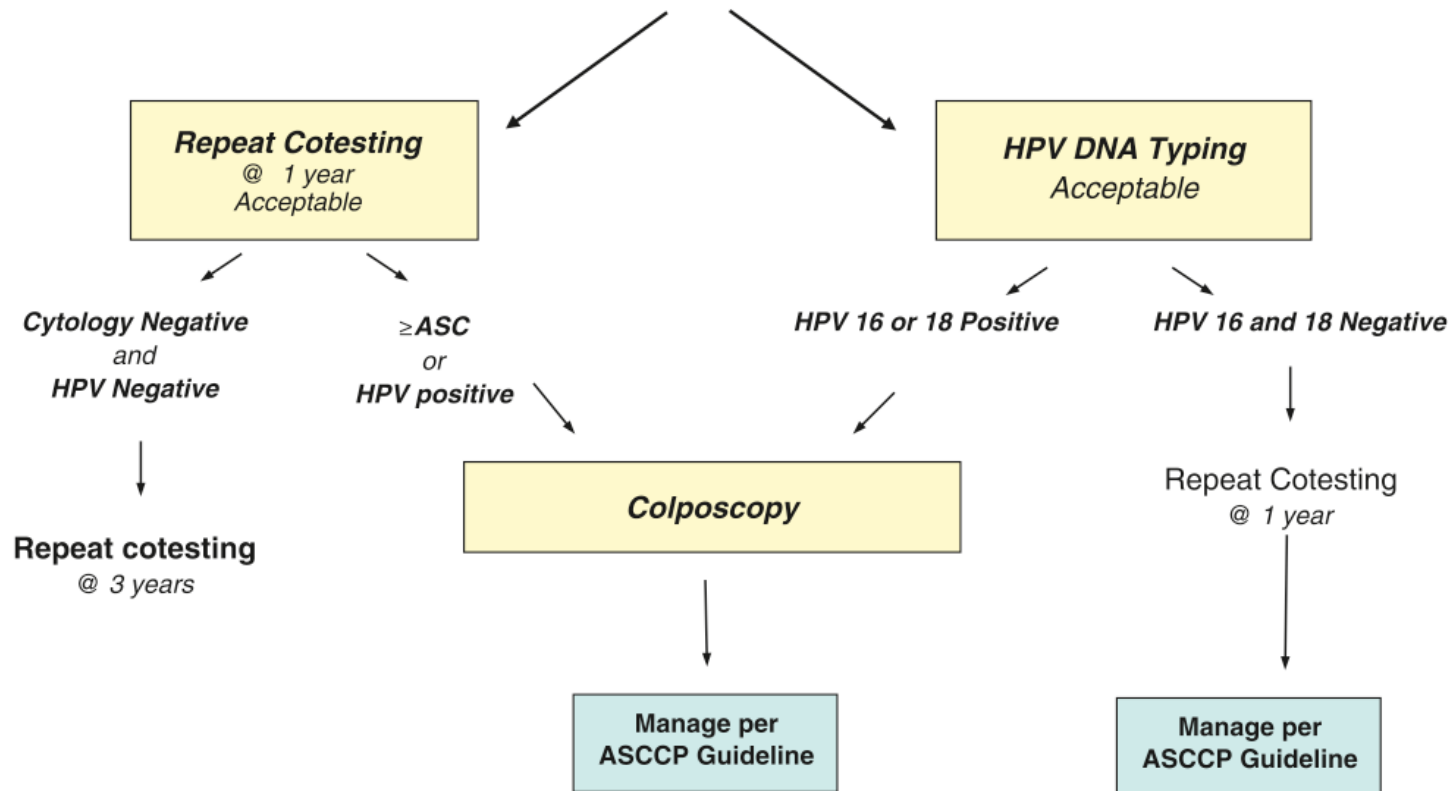
Mujeres ≥ 30 años, estudio ATHENA²⁴

| Estado del VPH | NIC 2+ | NIC 3+ |
|------------------------------------|--------|--------|
| VPH de alto riesgo- | 0,9% | 0,3% |
| VPH de alto riesgo+ (combinado) | 6,3% | 4,1% |
| VPH-16/18 de alto riesgo+ | 11,7% | 9,9% |
| Otros 12 VPH de alto riesgo+ | 4,7% | 2,5% |

Guías actuales de ASCCP

Manejo de mujeres ≥ 30 años con VPH+/citología-³⁷

Management of Women \geq Age 30, who are Cytology Negative, but HPV Positive



VPH como método primario de detección

¿Qué aporta realmente la citología?

- Los datos obtenidos de los estudios europeos de tamizaje simultaneo demuestran claramente que la citología aportan poco a las pruebas de VPH como prueba inicial de detección.
- Utilizar dos pruebas en lugar de una aumenta los costos (evaluación de citología, pruebas diagnósticas para mujeres con VPH-/citología+).
- Eliminar la citología para mujeres con VPH- simplifica los algoritmos de detección.

VPH como método primario de detección

Visita en donde se detectó NIC 2+, estudio NTCC³⁸

| Identificado | NIC 2+ | |
|----------------|--------------|--------------|
| | Citología | VPH |
| Prueba inicial | 0,21% | 0,97% |
| Segunda prueba | 0,12% | 0,06% |
| Total | 0,33% | 1,04% |

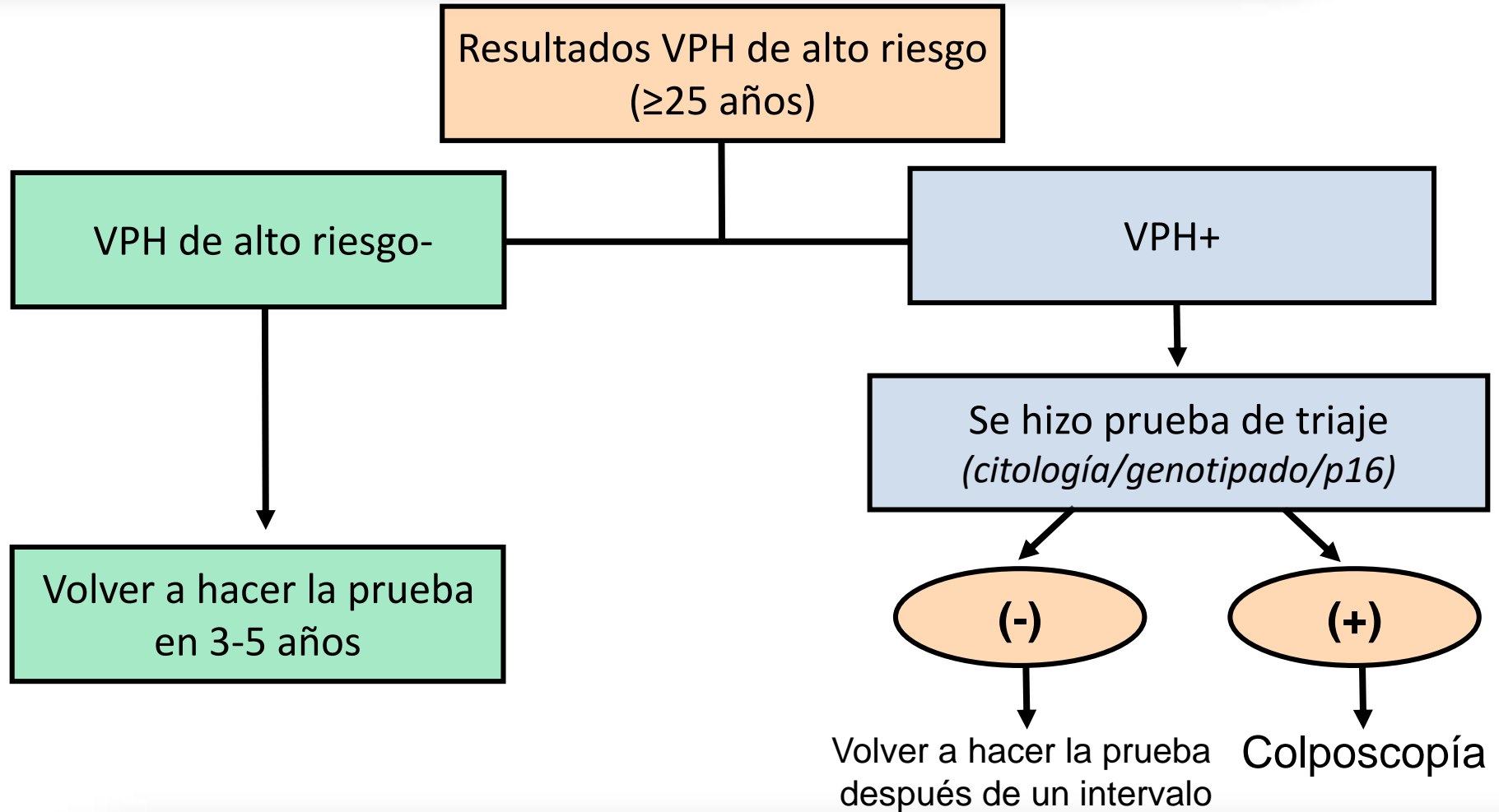
VPH como método primario de detección

Visita en donde se detectó NIC 3+, estudio NTCC³⁸

| Identificado | Sección VPH | | Sección Citología | |
|----------------|-------------|----------|-------------------|-----------|
| | NIC 3 | Cáncer | NIC 3 | Cáncer |
| Prueba inicial | 98 | 6 | 47 | 8 |
| Segunda prueba | 8 | 0 | 17 | 7 |
| Total | 106 | 6 | 64 | 15 |

VPH como método primario de detección

Requiere triaje para VPH+



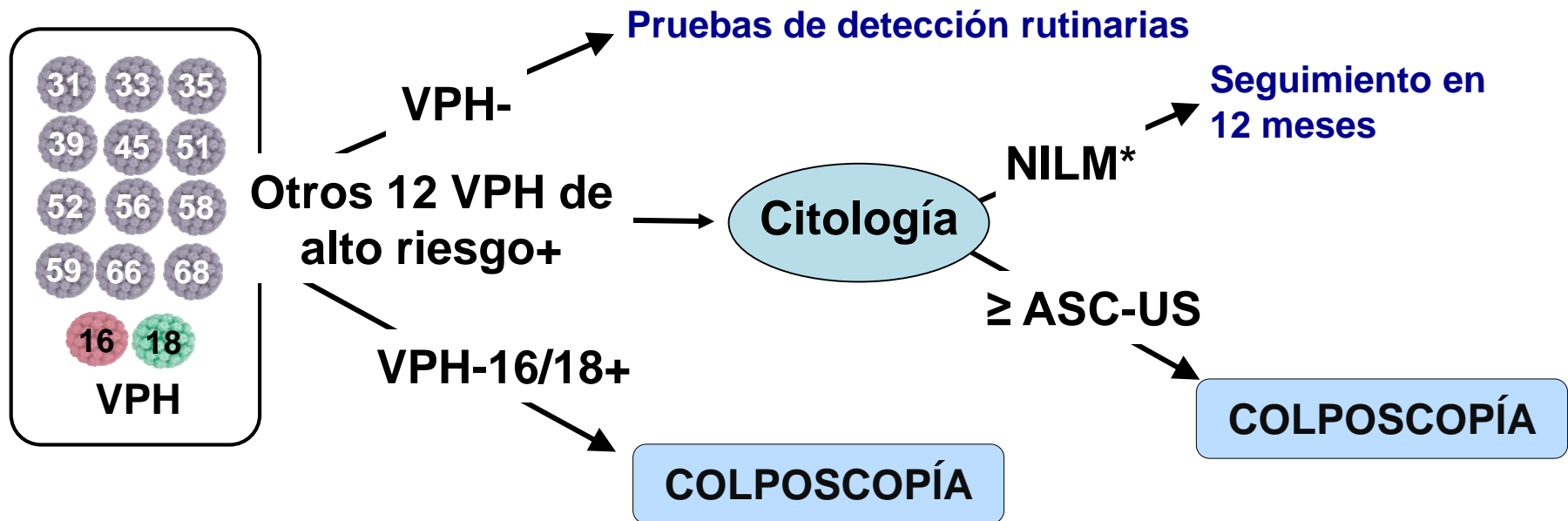
VPH como método primario de detección en EEUU

Primera prueba de VPH aprobada por la FDA

- En abril del 2014, la FDA aprobó una prueba de VPH para la detección primaria del cáncer de cuello uterino.
- La aprobación de la FDA incluyó un algoritmo de manejo específico para mujeres con VPH+.
- Las pruebas de detección de VPH pueden comenzar a hacerse a los 25 años de edad.
- La Society of Gynecologic Oncology (SGO) y ASCCP desarrollaron unas guías provisionales para las pruebas de VPH como método primario de detección.⁴⁵

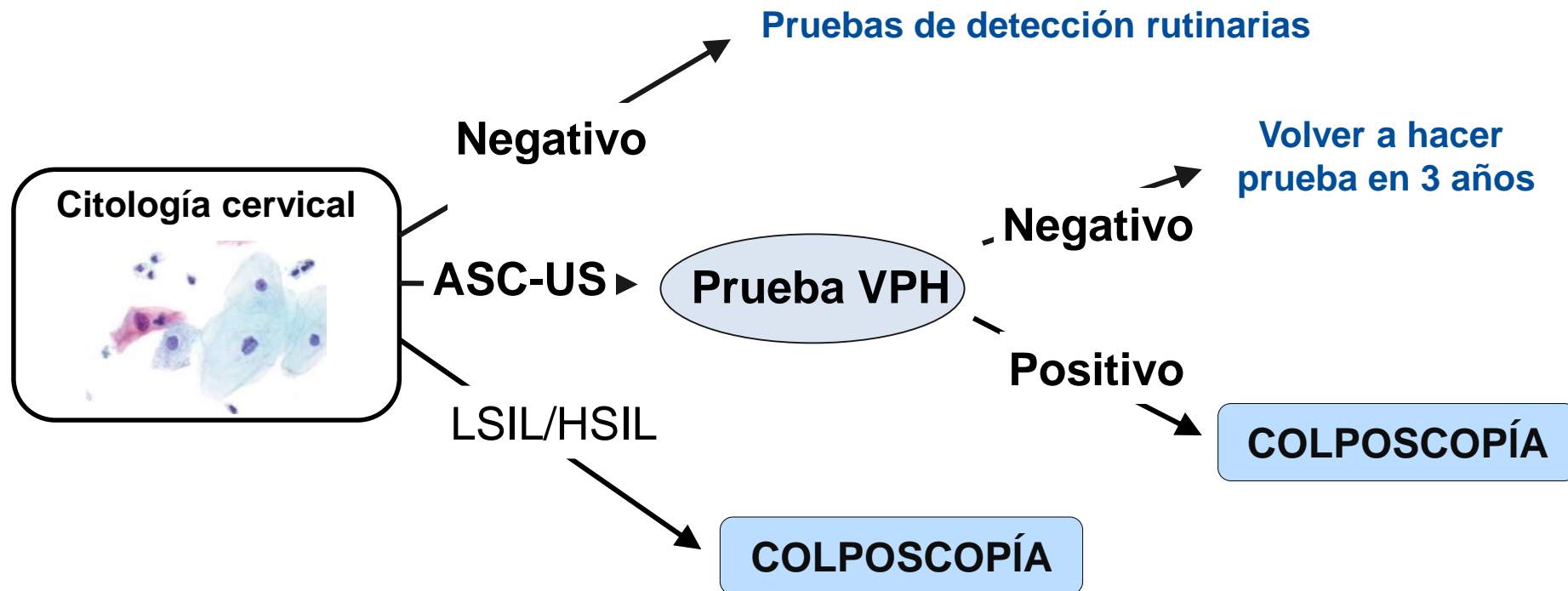
Algoritmo de prueba VPH como método primario de detección

Triage con genotipificación de VPH-16/18 y citología refleja³⁰



*Negativas de lesión o de cáncer intraepitelial

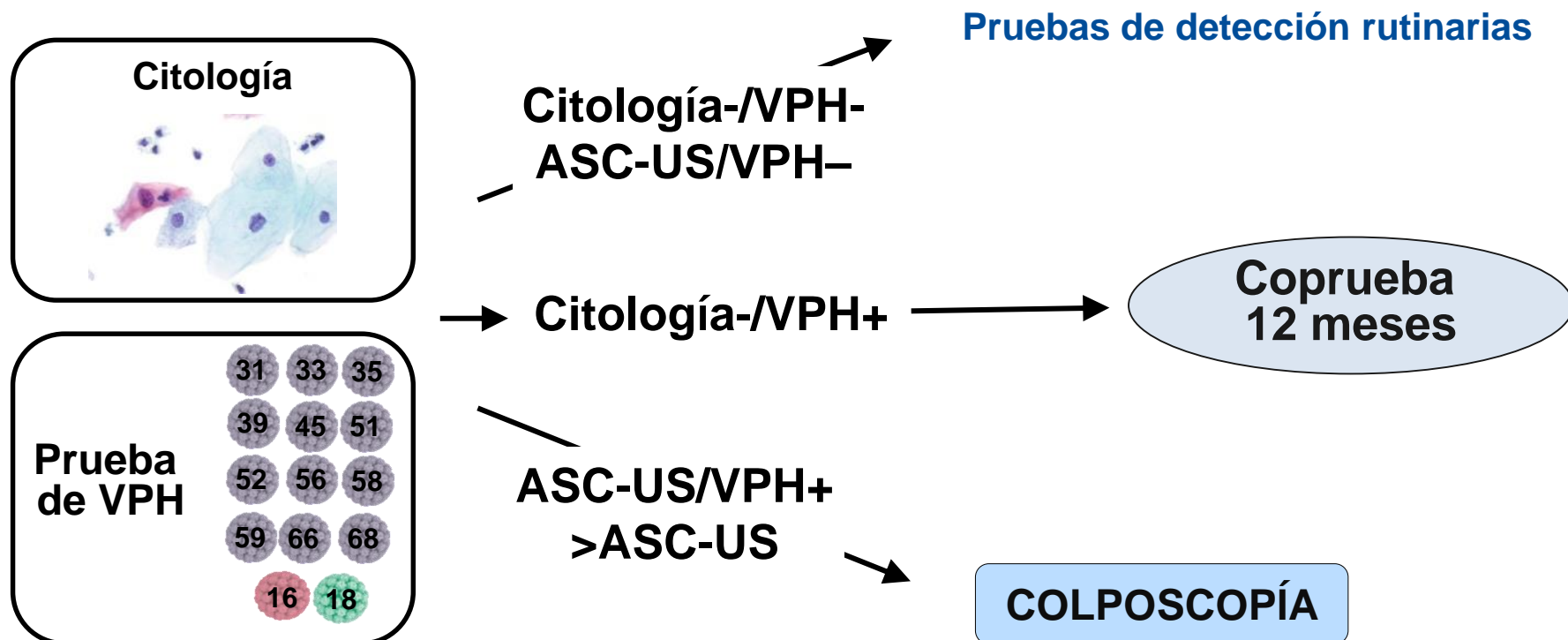
Citología con prueba de VPH para ASC-US



HSIL = lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado

LSIL = lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado

Tamizaje simultaneo con citología y VPH



VPH como método primario de detección

Asuntos pendientes importantes

- Intervalo de tamizaje: No hay datos de EEUU en cuanto a la seguridad más allá de los 3 años; otros países están adoptando un intervalo de 5-7 años
- Edad de inicio: La FDA aprueba ≥ 25 años; hay muchas colposcopías en mujeres de 25-29 años
- Triage de VPH+: La FDA aprobó un algoritmo; pero otras estrategias podrían demostrar ser más efectivas

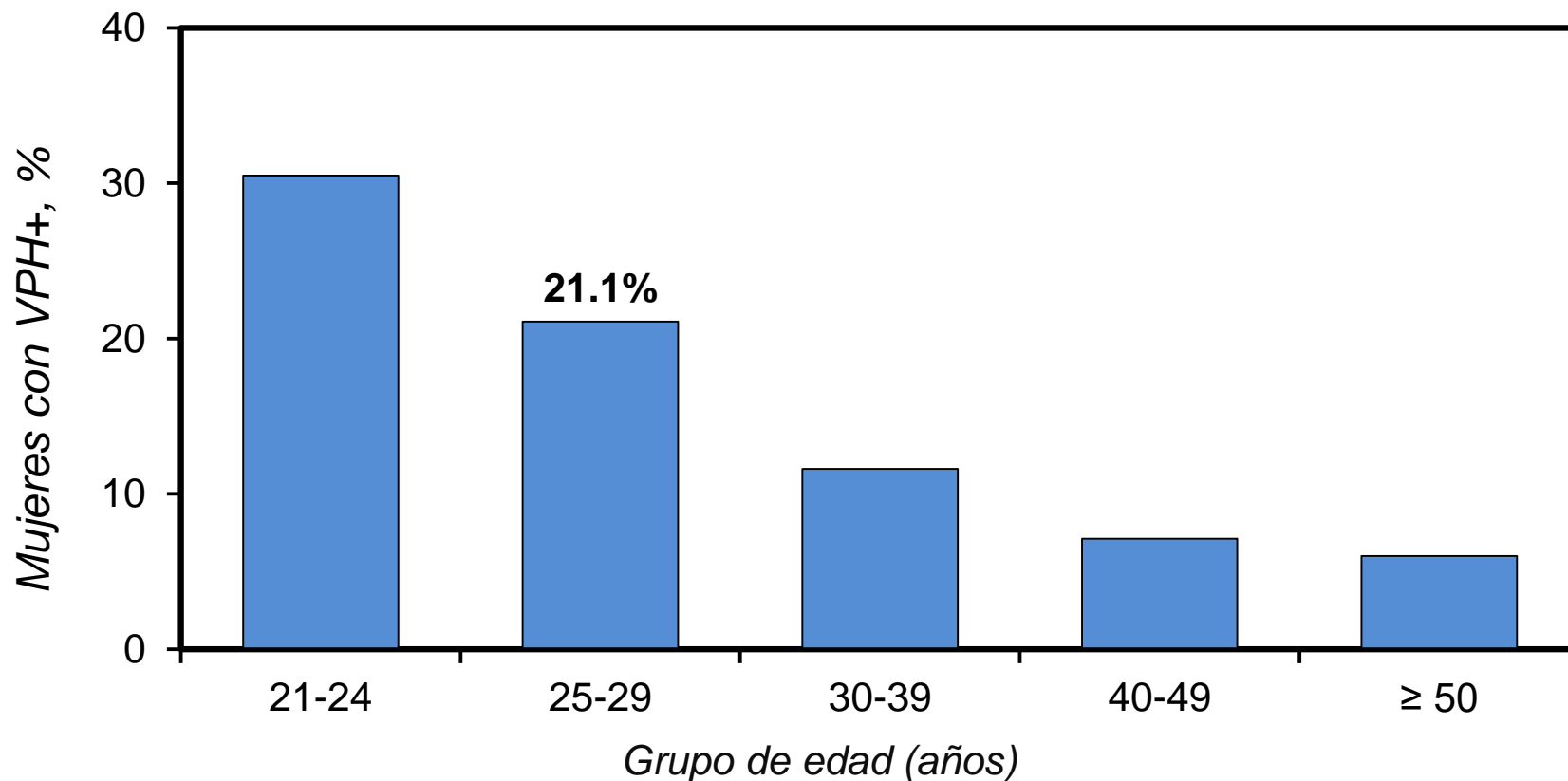
VPH como tamizaje primario

¿Debería usarse en mujeres de 25-29 años de edad?

- ATHENA provee una cantidad considerable de información nueva
- Se debe tomar en cuenta la prevalencia del VPH+, específicamente VPH-16 y 18
- Se debe tomar en cuenta la prevalencia del NIC 3+
- Es necesario comparar la capacidad de las diferentes estrategias para detectar NIC 3+ con el número de colposcopías

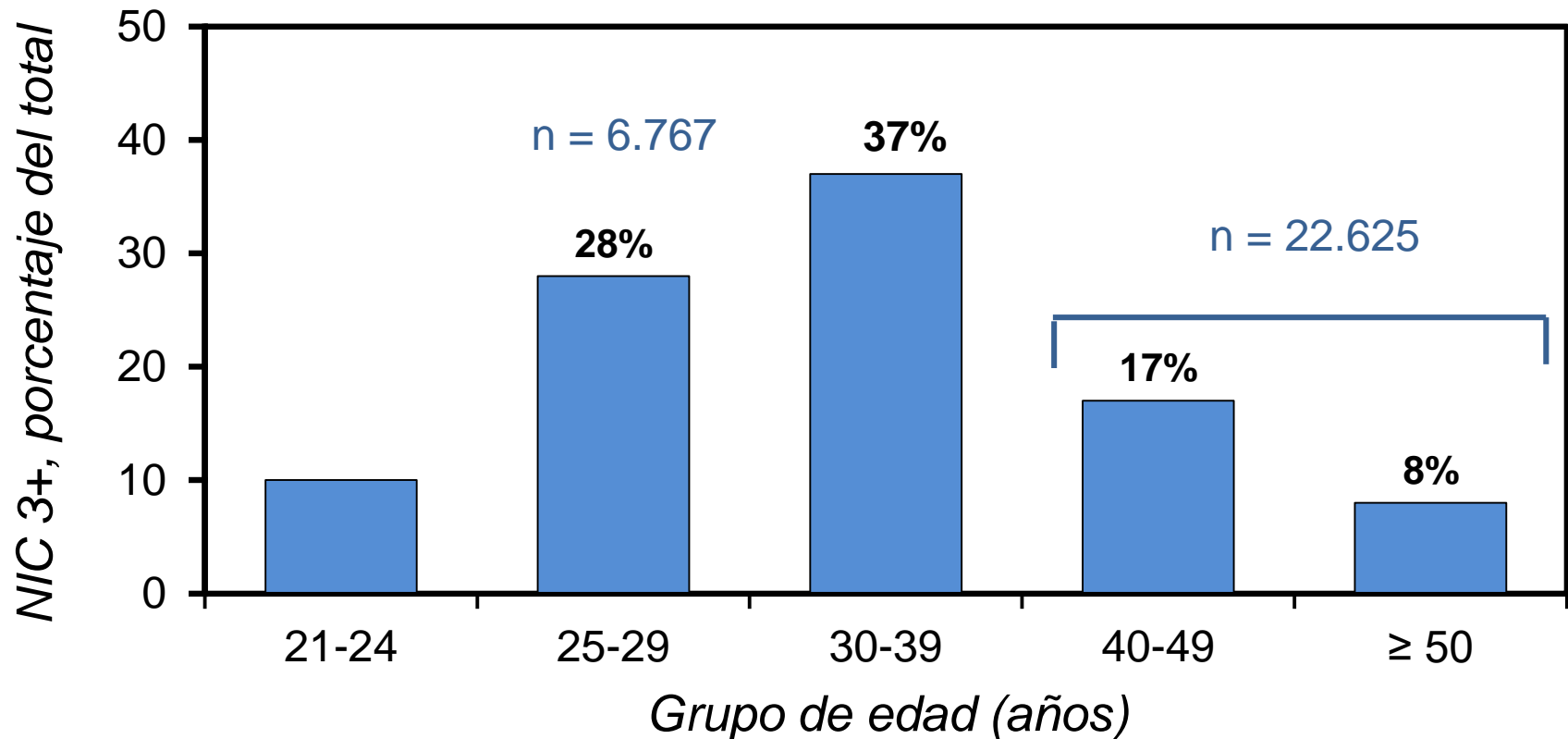
Prevalencia de VPH+ por edad

Resultados de ATHENA⁷



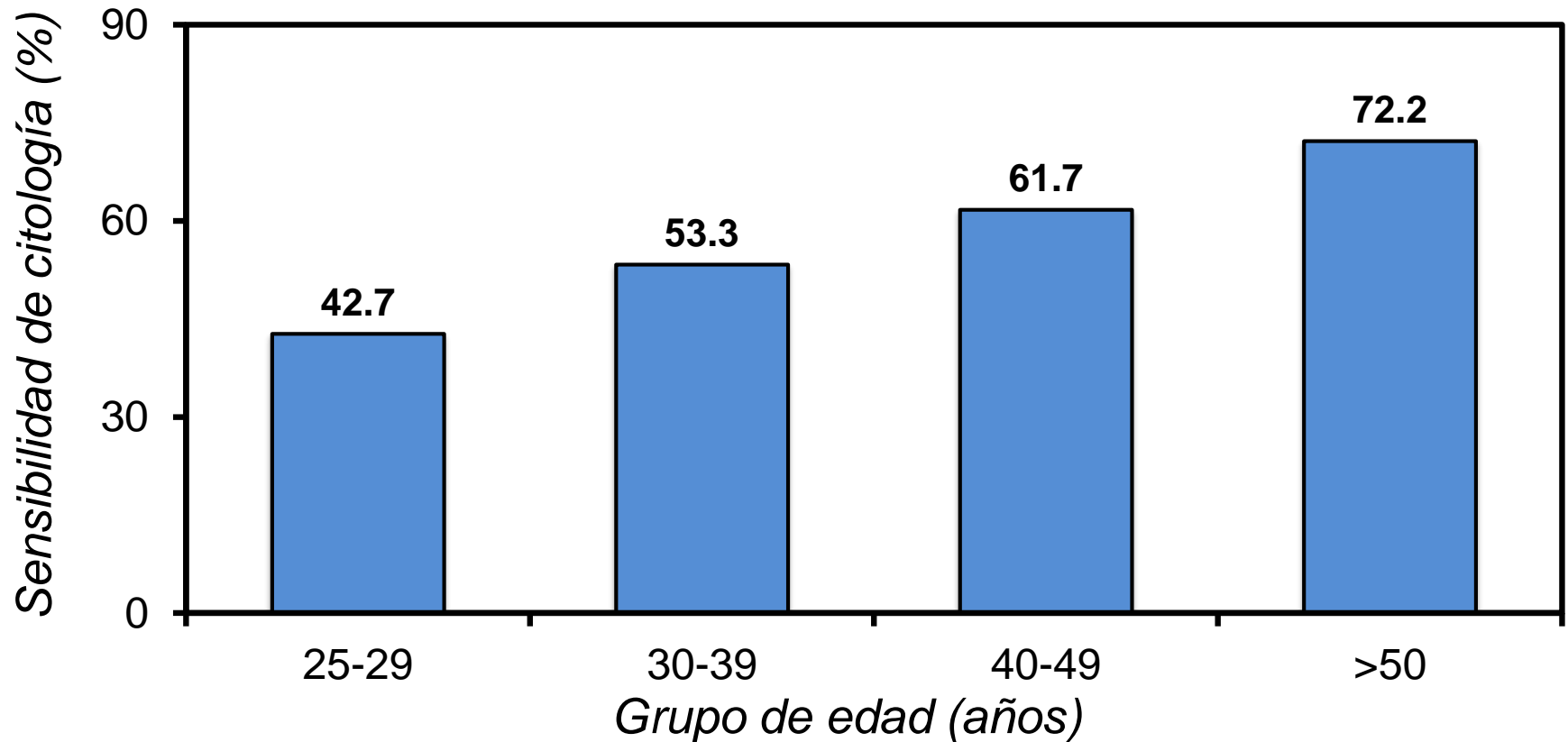
Proporción de NIC 3+ por grupo de edad

Resultados de estudio ATHENA⁷



Sensibilidad de la citología para detectar NIC 3+ por edad

Resultados de estudio ATHENA⁴⁶



VPH como tamizaje primario

Guías provisionales de SGO/ASCCP⁴⁵

“Debido a su eficacia equivalente o superior, las pruebas de tamizaje primario del VPH de alto riesgo se pueden considerar una alternativa a los métodos actuales de detección para el cáncer de cuello uterino en EEUU. La citología sola y el tamizaje simultaneo continúan siendo las opciones específicamente recomendadas por las guías principales.”

VPH como tamizaje primario

Guías provisionales de SGO/ASCCP⁴⁵

“Basado en datos limitados, el triaje de mujeres con VPH de alto riesgo mediante una combinación de genotipificación VPH-16 y 18, y citología refleja para mujeres con resultados positivos para los otros 12 genotipos de VPH de alto riesgo, parece ser un enfoque razonable para el manejo de mujeres con VPH de alto riesgo”.

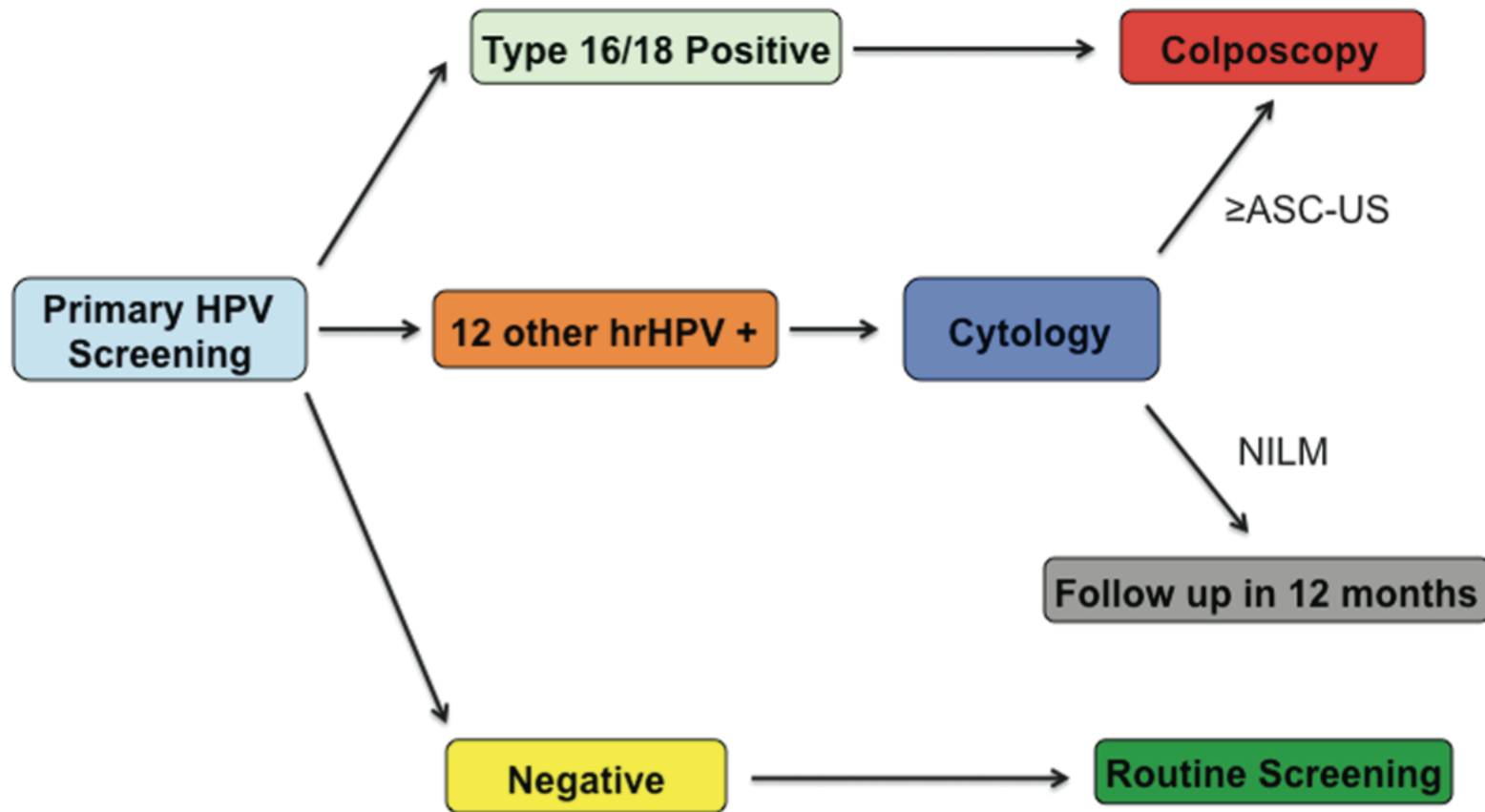
VPH como tamizaje primario

Guías provisionales de SGO/ASCCP⁴⁵

- “No se debe hacer nuevas pruebas en intervalos menores de 3 años luego de un resultado negativo para un tamizaje primario con VPH.”
- “Las pruebas de tamizaje de VPH de alto riesgo no se deben iniciar antes de los 25 años de edad.”
- “Las pruebas de tamizaje primario para VPH de alto riesgo entre los 25 y 29 años de edad pueden llevar a un aumento en la detección de NIC 3, pero se debe investigar más su impacto en el aumento de colposcopías, integración con tamizaje antes de los 25 años y su efecto real en la prevención del cáncer.”

VPH como tamizaje primario

Guías provisionales de SGO/ASCCP⁴⁵



hrHPV = VPH de alto riesgo, NILM = negativas de lesión o de cáncer intraepitelial

Guías del 2012 para la detección de cáncer de cuello uterino

- USPSTF, ACS/ASCCP/ASCP y ACOG publicaron unas guías en el 2012 que estaban ampliamente armonizadas por primera vez en varias décadas.
- Los cambios más importantes incluyen:
 - Cuándo comenzar el tamizaje
 - Intervalo del tamizaje
 - Métodos de tamizaje

Guías del 2012 para la detección de cáncer de cuello uterino

| Grupo de edad | USPSTF | ACS/ASCCP/ACOG |
|---------------|---|---|
| <21 años | No tamizar (Se recomienda no hacerlo) | No tamizar (Se recomienda no hacerlo) |
| 21-29 años | Citología cada 3 años | Citología cada 3 años |
| 30-65 años | Citología cada 3 años o tamizaje simultaneo con la prueba de VPH de alto riesgo y citología cada 5 años | Prueba de VPH de alto riesgo y citología cada 5 años es <i>preferible</i> Citología sola cada 3 años es <i>acceptable</i> |
| >65 años | Detener tamizaje si los tamizajes anteriores tuvieron resultados adecuados negativos | Detener tamizaje si los tamizajes anteriores tienen resultados adecuados negativos |

Guías del 2012 para el tamizaje de cáncer de cuello uterino

Estado de VPH como método de tamizaje primario¹⁹

- A pesar de las guías provisionales de SGO/ASCCP para las pruebas de VPH como tamizaje primario, no hay guías actuales de tamizaje que lo recomienden.
- La ACS notó la falta de una estrategia de manejo para mujeres con VPH+ cuando se crearon las guías.
- A la ACS le preocupó la falta de estándares internos de adecuacidad de las muestras con algunas pruebas de VPH.
- Todos estos problemas han sido abordados.

VPH como método de tamizaje primario

Nuevas recomendaciones de tamizaje de ACOG⁴⁷

- Se recomienda seguir las guías de SGO/ASCCP si se utiliza la prueba de VPH como método de tamizaje primario
- Recomendaciones adicionales:
 - Detener el tamizaje en mujeres que hayan cumplido 65 años si tienen historia de resultados negativos.
 - No usar las pruebas de VPH en mujeres que hayan tenido histerectomía.
 - Dar seguimiento con tamizaje simultaneo a los 12 meses si VPH+ y citología negativa y VPH-16/18 negativo.
 - Solo usar la prueba aprobada por la FDA.



Sociedad Americana para el estudio de las
enfermedades del tracto genital inferior desde el 1964

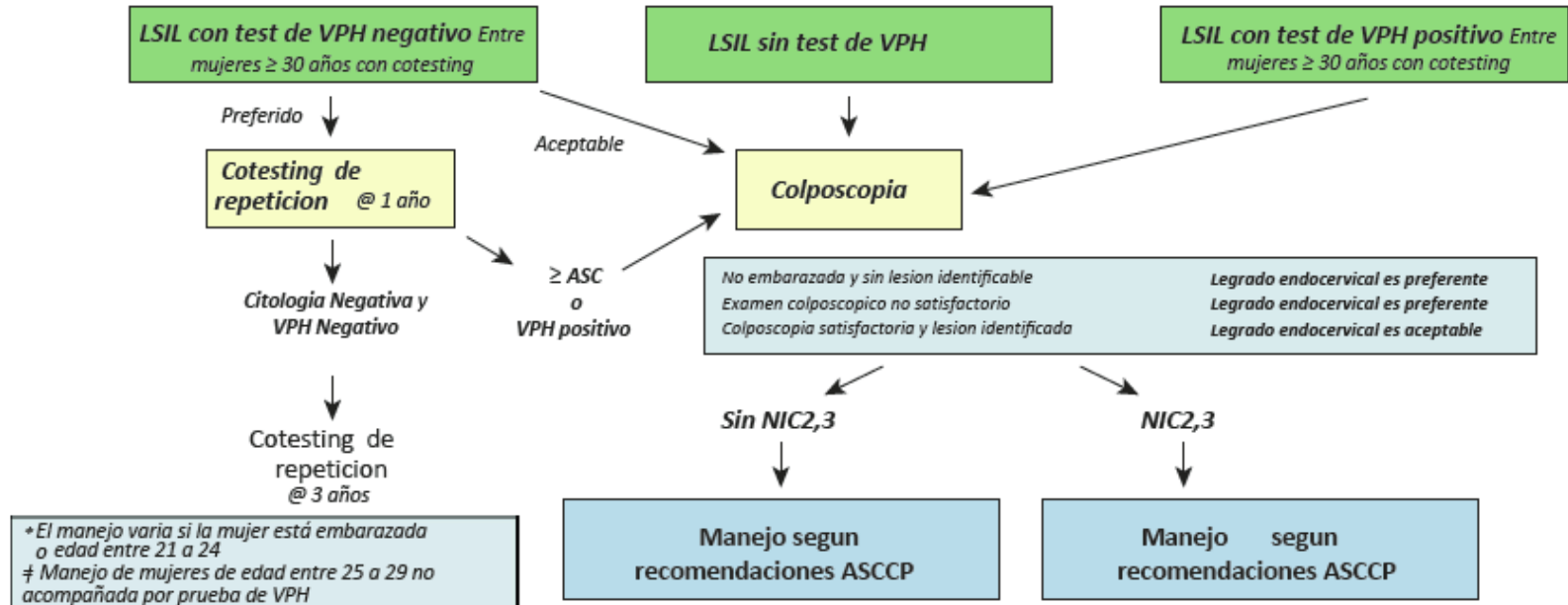
Algorithms

Recomendaciones Actualizadas para el Manejo de
las Anormalidades detectadas durante el cribaje
del carcinoma de cervix y sus precursores.

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

Reimpresion - abril 2013

Manejo de Mujeres con Lesion Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado (LSIL)* ‡



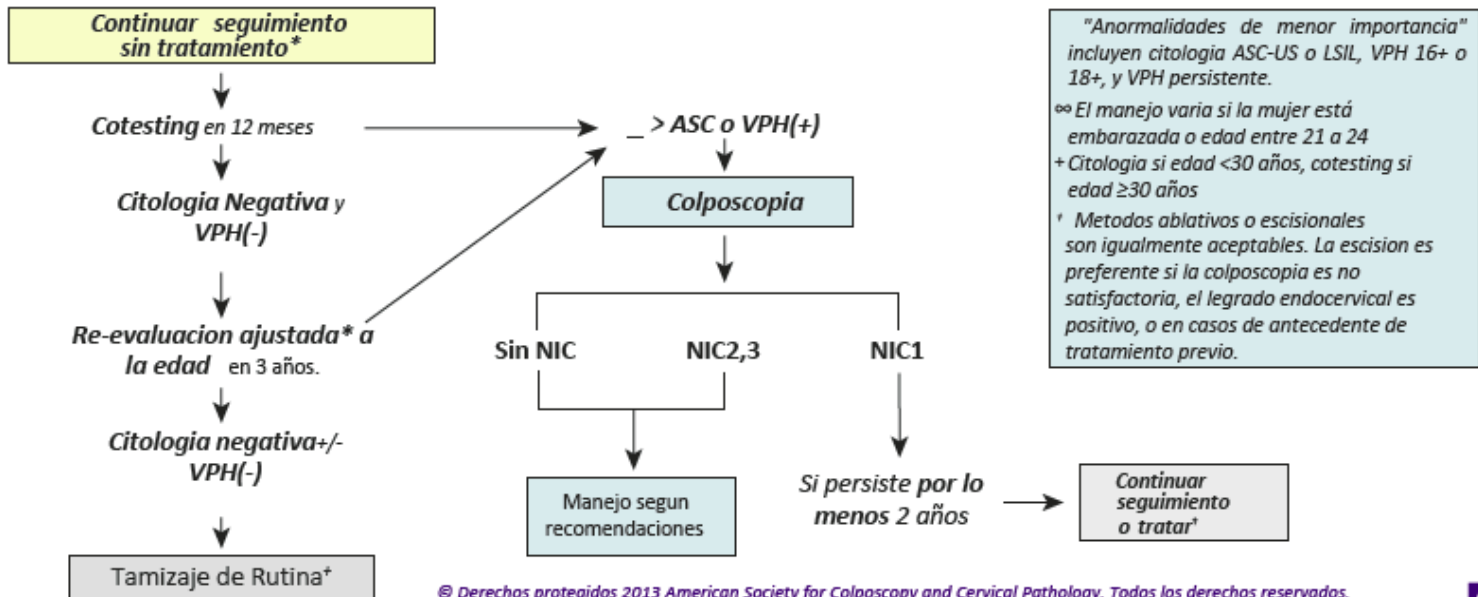
© Derechos protegidos 2013 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Todos los derechos reservados.



LSIL

NIC 1 precedido por una Citología Minimamente Anormal

Manejo de Mujeres con un Diagnostico Anatomopatologico de Neoplasia Intraepitelial Grado 1 (NIC1) precedido de una Citologia "Minimamente Anormal"***



© Derechos protegidos 2013 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Todos los derechos reservados.

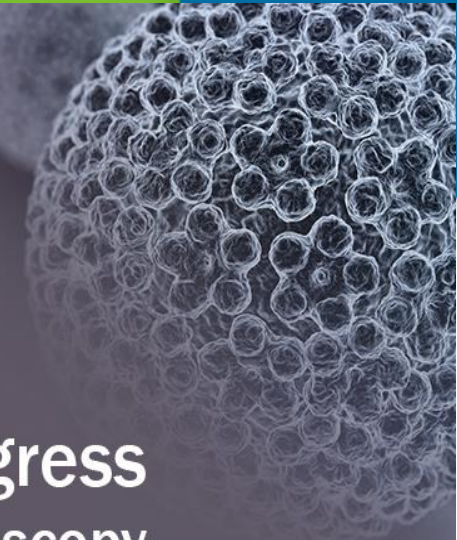
ASCP

Aplicacion con los Algoritmos y Guías de Manejo de la ASCCP Actualizadas - en Español



Separe la Fecha!

**IFCPC 2017 World Congress
for Cervical Pathology and Colposcopy**
April 4-7, 2017 | Orlando, Florida



www.ifcpc2017.com



ASCP

Gracias
jjeronimo@path.org