

XXXII REUNIÓN ANUAL
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

Y

DIVISIÓN ESPAÑOLA DE LA
ACADEMIA INTERNACIONAL
DE PATOLOGÍA
(SEAP-DEAIP)



Utilidad de la determinación de virus de papiloma humano en la práctica clínica

Silvia de Sanjosé

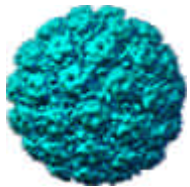
Madrid 5 de febrero 2009
Unit of Infections and Cancer
Programa de Epidemiología del Cáncer
Instituto Catalán de Oncología

EVIDENCIA ETIOLÓGICA

EPIDEMIOLOGÍA DEL VPH Y DEL CÁNCER CERVICAL

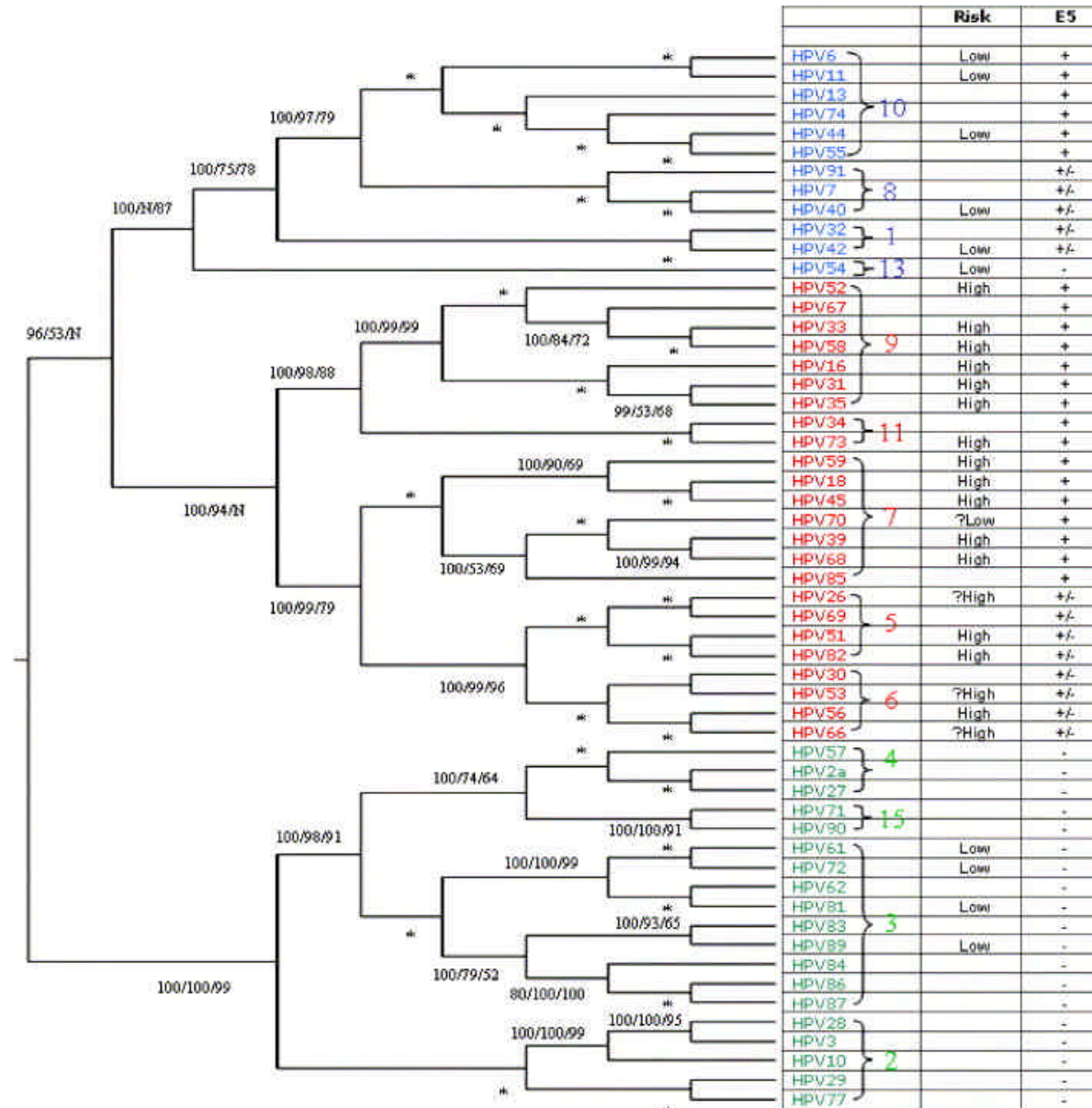
✿ VPH ES UNA CAUSA NECESARIA

- ✍ Con tecnología adecuada, el ADN del VPH esta **siempre** presente en el cáncer cervical. La asociación es universal e incluye a los dos tipos histológicos principales
- ✍ Hay unos 15 tipos del VPH implicados **pero los VPH 16 & 18 explican 70% de los casos**
- ✍ Los **VPH 16 & 18** inducen la **progresión neoplásica mas rápidamente** que los demás tipos de alto riesgo

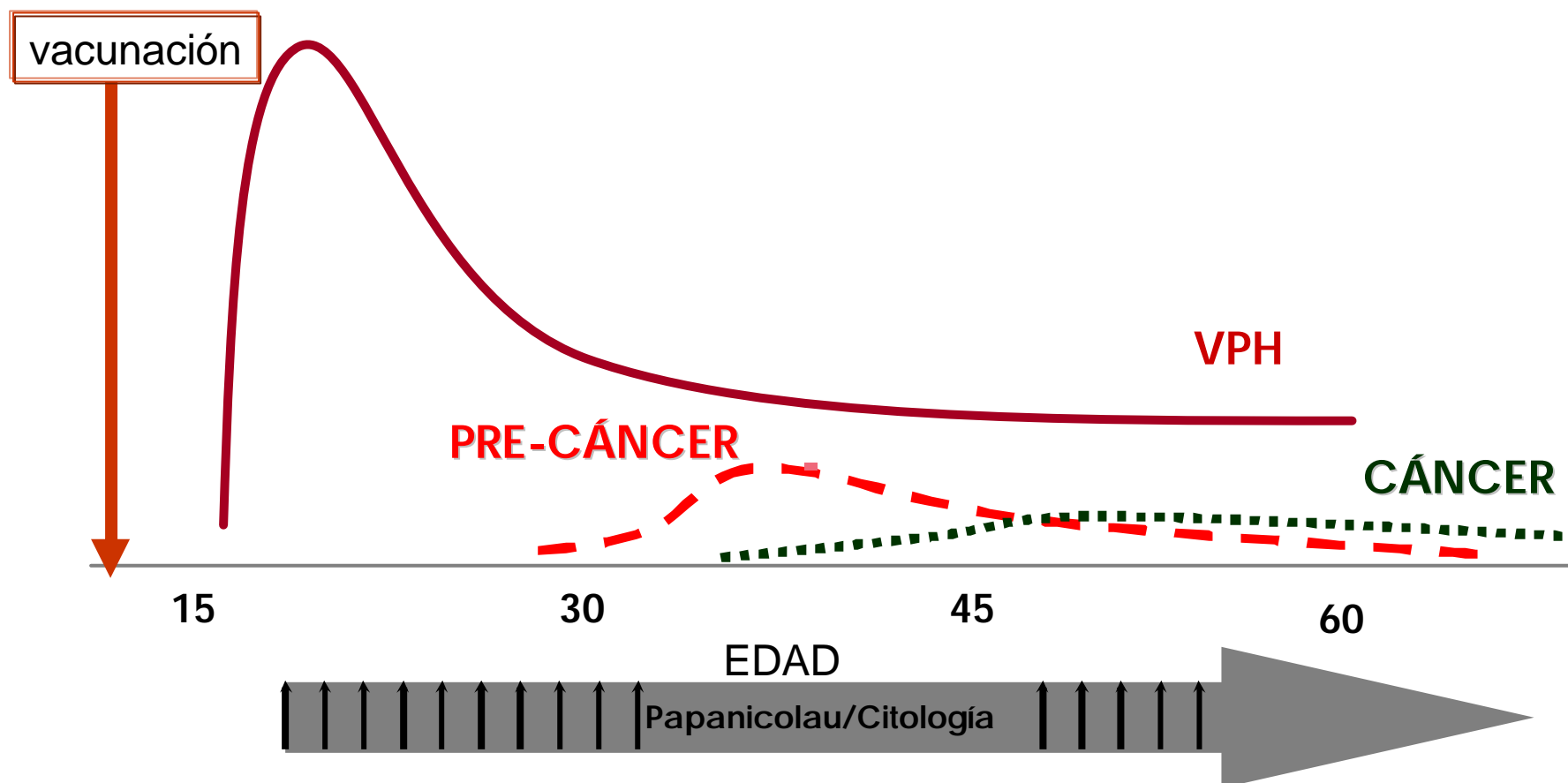


TIPOS VPH

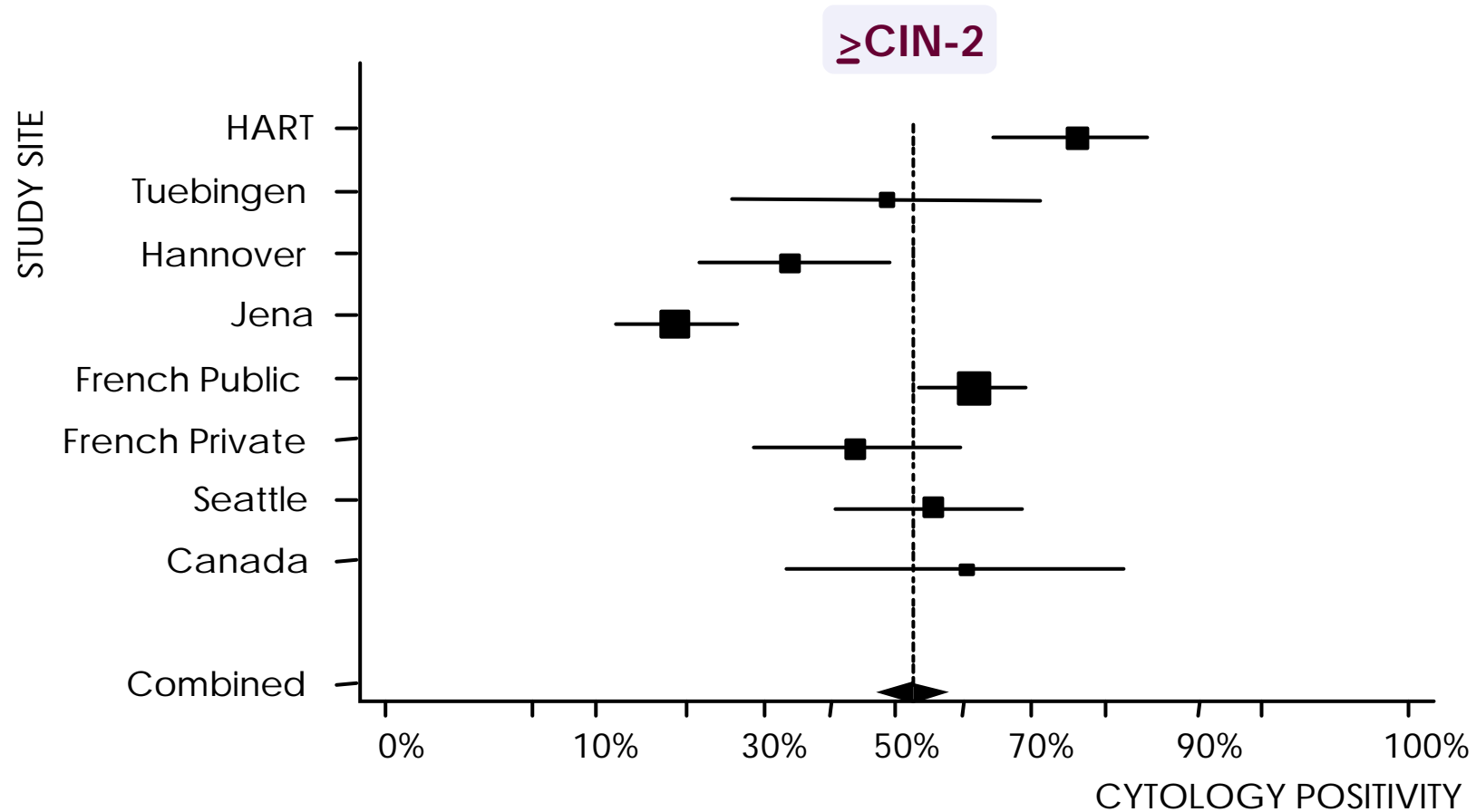
Schiffman et al. 2005



Historia natural y prevención



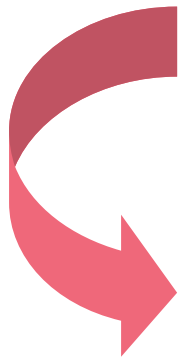
FOREST PLOT OF CYTOLOGY POSITIVITY AT THE THRESHOLD OF ASCUS OR GREATER TO DETECT CIN-2 OR GREATER, REPORTED FROM SEVERAL CYTOLOGY LABORATORIES



ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance
 CIN: Cervical intraepithelial neoplasia

Reprinted from Cuzick J, *et al.* Int J Cancer. 2006 Sep 1;119(5):1095-101 with permission from Wiley-Liss, Inc. a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.

Debido a la baja sensibilidad y baja reproducibilidad de la citología cervical :



? Modelo tradicional:
citología-colposcopia-histología

? Modelo biomolecular:
ADN VPH, interacciones moleculares (p16, ARNm..)

Técnicas de detección de ADN VPH

- ? Las dos metodologías más utilizadas para la detección del VPH son la Reacción en Cadena de la PolimerasaTM (PCR) utilizando cebadores genéricos o de consenso, y la Captura de HíbridosTM -2 (HC2).
- ? Ambas técnicas han sido optimizadas para detectar los tipos del VPH de mayor relevancia clínica, concretamente los tipos de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.
- ? La identificación de tipos específicos con PCR

Técnicas de detección de ADN VPH

Los protocolos de PCR más utilizados
-basados en L1

GP5+/6+ ;

MY09/11 (PGMY09/11 versión modificada).

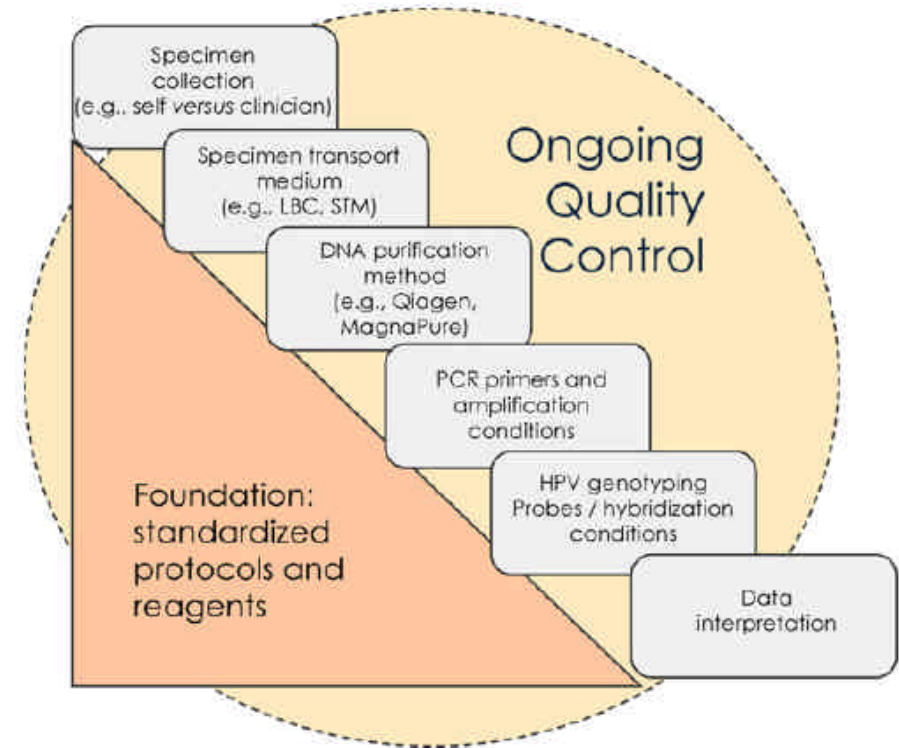
SPF.

Los sistemas PCR que utilizan cebadores múltiples como PGMY09/11 y SPF parecen ser más eficientes para la detección de **infecciones múltiples** en comparación con los que utilizan cebadores de consenso únicos como el GP5+/6+.

Técnicas de detección de ADN VPH

La **sensibilidad** y la **especificidad** analíticas varían ampliamente, en función de las características de:

- **la técnica,**
- **calidad de la muestra biológica,**
- **calidad y condiciones de los reactivos utilizados** (ej. polimerasas de ADN).



Validez de las técnicas

<i>Prueba</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>Características</i>
Citología convencional	Moderada 44-78%	Alta (91-96%)	Necesita buena infraestructura, formación y control de calidad
ADN VPH	Alta (66-100%)	Moderada (61-96%)	Reproducibile, robusta, objetiva, alta producción, Cara
Colposcopia	Baja (44-77%)	Baja (85-90%)	Cara, necesita alto entrenamiento

De qué manera puede ayudar la determinación de VPH

? En la prevención:

- ✍ prueba de cribado ádyuvante o seguido de citología

? En el diagnóstico:

- ✍ criba de lesiones ASC-US

? En el seguimiento clínico:

- ✍ Persistencia de infección
- ✍ Evaluación de recidivas tras tratamiento de lesiones pre-neoplásicas

La evaluación de la detección de AND del VPH en el cribado primario y de triaje ha sido muy satisfactorio

? Pruebas evaluadas extensamente:

- ✍ Captura de híbridos (HC2) (25 estudios)
- ✍ PCR Sharp/test MY09/11; GP5+/6+ (9 estudios)

? Estudios

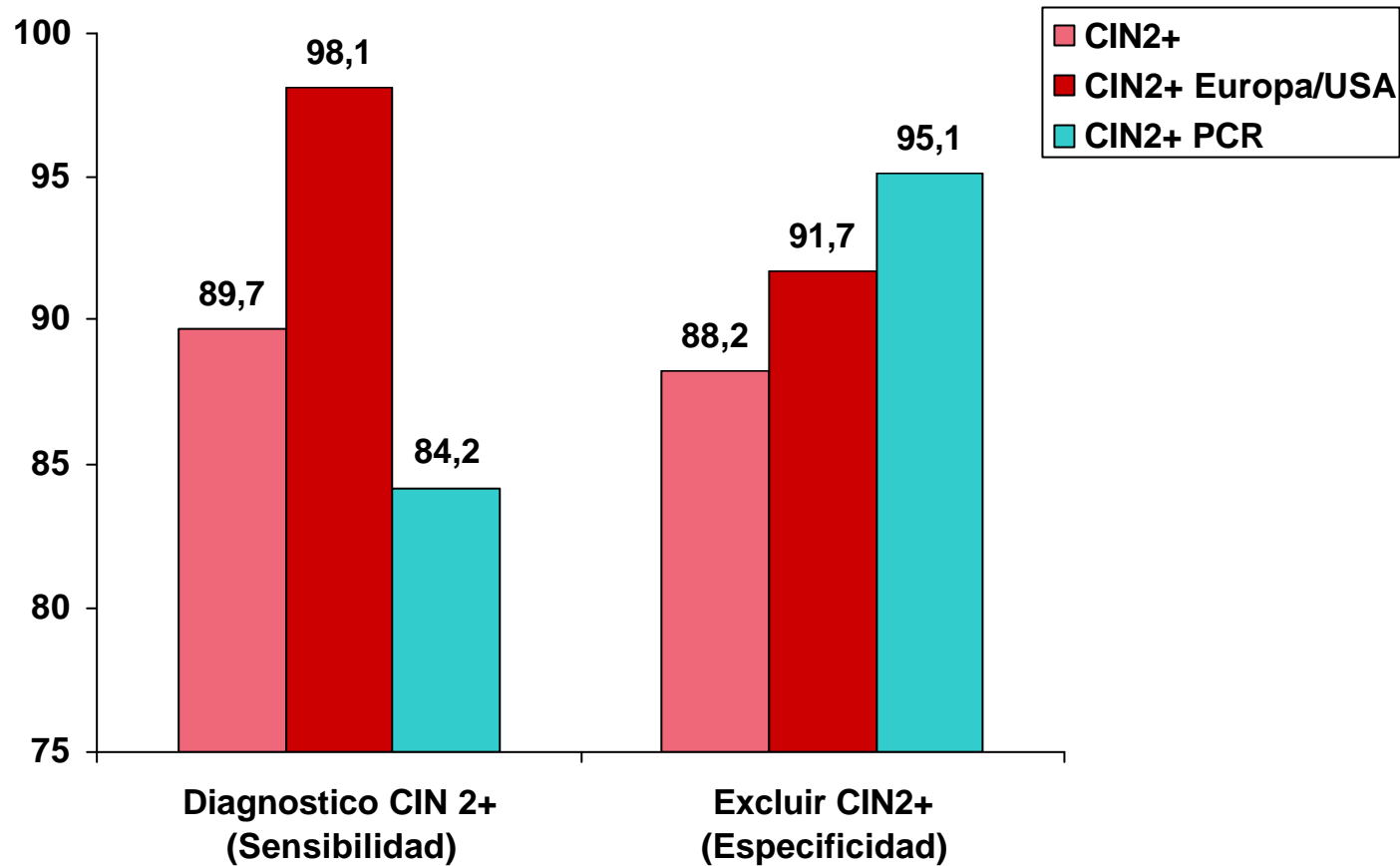
- ✍ 3 ensayos randomizados*, 25 estudios transversales

? HPV DNA como:

- ✍ Cribado primario seguido de citología “*trriage*”
- ✍ Cribado primario adyuvante a la citología “combinación”
- ✍ Con variaciones en la edad de inicio y fin y en los intervalos

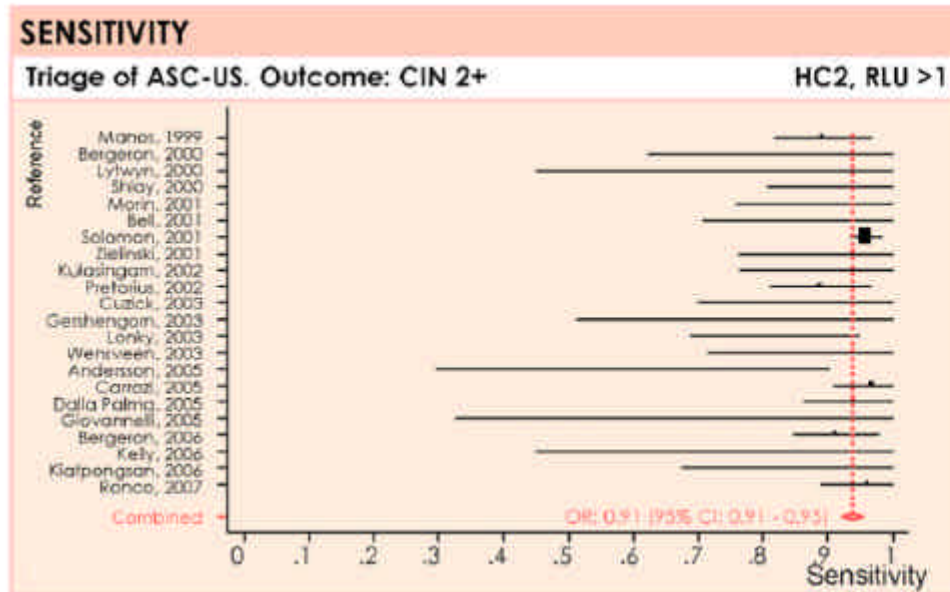
*Ronco et al. 2006, Bulkman et al. 2007 , Naucler et al. 2007,

Cribado primario: Resultados en la evaluación de HC2 /PCR de 28 estudios en el diagnóstico de CIN2+

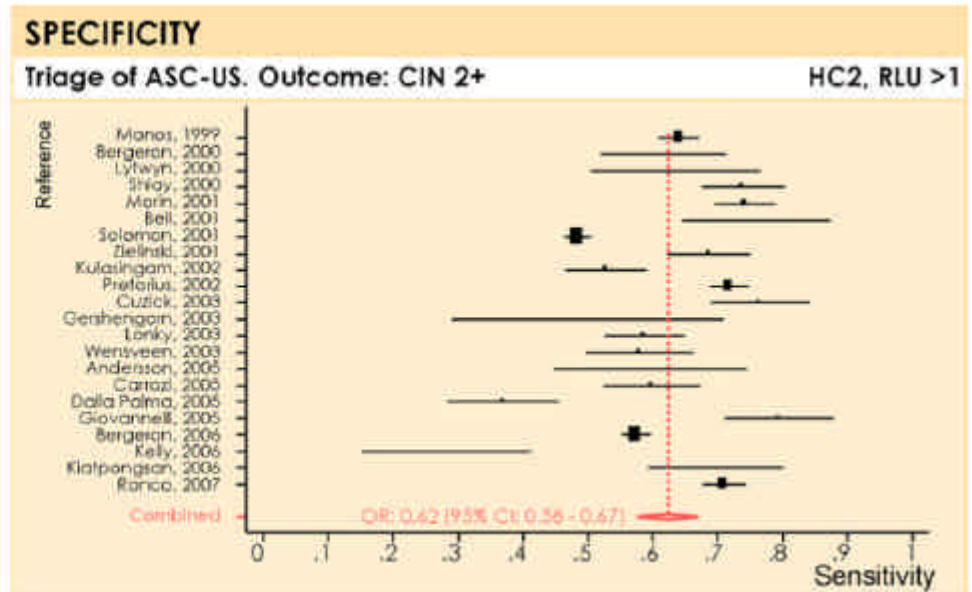


Referencia: Histologia

Criba o Triage de lesiones ASCUS con HC2 que derivan en CIN 2+



Global 91%



Global 62%

HC2 14% mejor captación que repetición de la citología

Referencia: Histologia

Valor predictivo tras conizacion

Repeticion de HPV (+) @ 6 meses:
en HPV (+) and Citologia (-)

Clavel - France:

10 de 10 CIN 2+

Cuzick - England:

9 de 9 CIN 2+

Wright - South Africa:

13 de 14 CIN 2+

Seguimiento de lesiones: Seguimiento de lesiones La detección de VPH mejora el valor predictivo de recidiva en mas de 30 estudios publicados (Arbyn et al 2007).

? Alonso I et al. 2006

- ✍ N=203
- ✍ The combination of HR-HPV detection and the first cytology during follow-up detected all patients with residual/recurrent disease (sensitivity 100%, negative predictive value 100%) with an acceptable specificity (76.6%).

? Fuste P, et al. 2009

- ✍ N=100
- ✍ The combination of endocervical cytology and HPV determination in the remaining cervix seems to be a good strategy to predict the risk of SIL after conization.

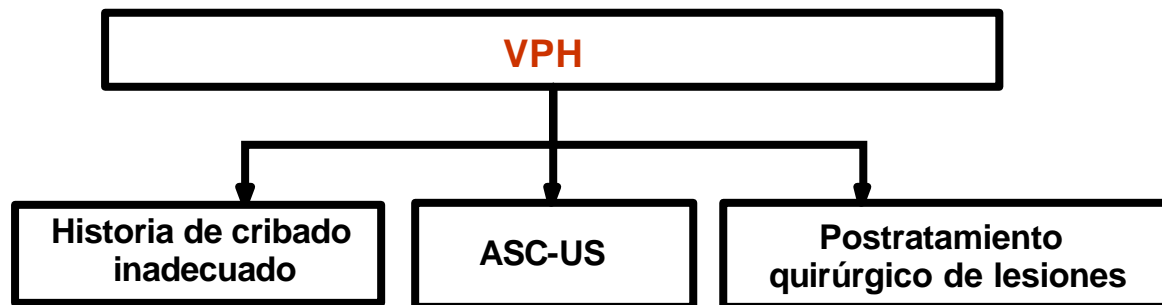
Protocolo de actividades preventivas del cáncer de cuello uterino en atención primaria en Cataluña

HERRAMIENTAS DE CRIBADO:

- CITOLOGIA O PAPANICOLAU
- DETERMINACIÓN DEL ADN DEL VPH

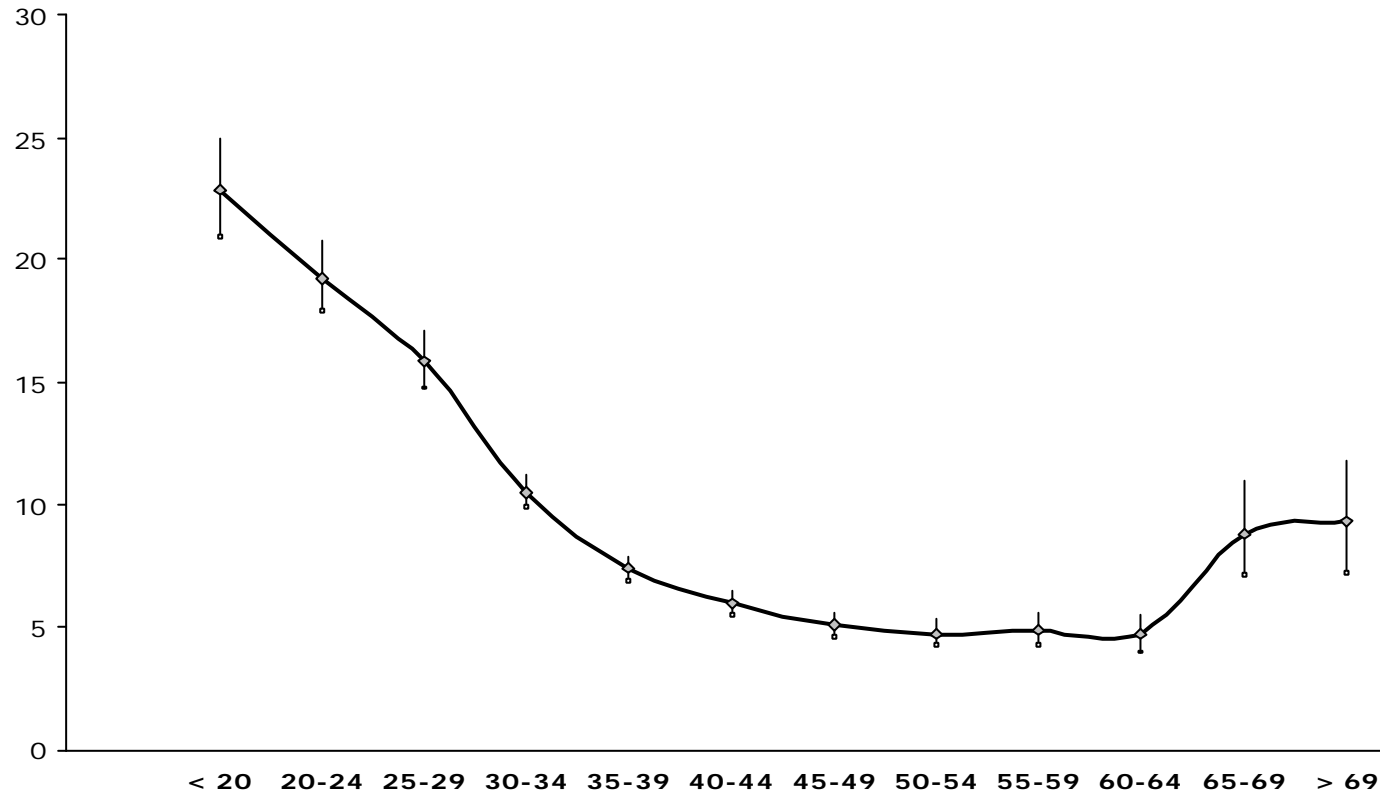
Técnica para la determinación del virus ✍

HC2 con sonda de alto riesgo.



Prevalencia VPH , HC2 or PCR

La edad es un factor determinante en la aplicación de estas pruebas de forma generalizada.



Identificación del VPH HC2 HR en muestras cervicales en Atención Primaria (N= 16.327 mujeres), Cataluña

- ? Cribado inadecuado (>40 años) 7%
- ? ASC-US 40%
- ? Post-tratamiento 6%
- ? Otros motivos 30%

Table 2.- Distribution by HPV and Paps results in women with inadequate screening from 3 health regional counties in Catalonia (Spain)

		HPV RESULTS		
		Negative	Positive	Total
Cytology results				
	NORMAL	1033	47	1081
	*HSIL	0	6	6
	ASCUS	4	2	6
	LSIL	1	2	3
	ASC-H	1	0	1
Total		1040	57	1097

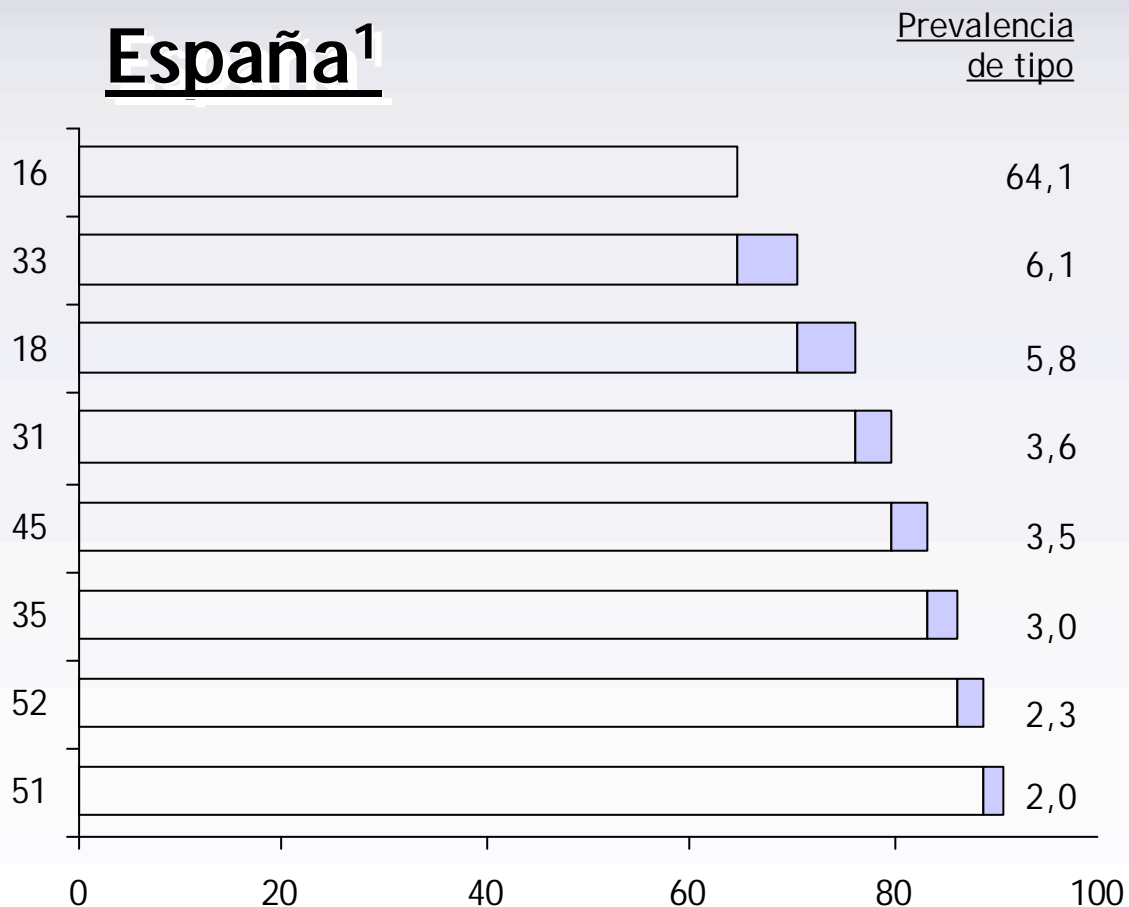
Datos provisionales CER_CAT Presentado en Dinamarca,2008

Genotipado

Utilidad del genotipado

- ? Confirmar persistencia vs. nueva infección (ojo con latencia!)
- ? Evaluar lesiones de mayor riesgo para el desarrollo de cáncer (tipos oncológicos)
- ? Evaluar lesiones “mas agresivas”
HPV16/18?

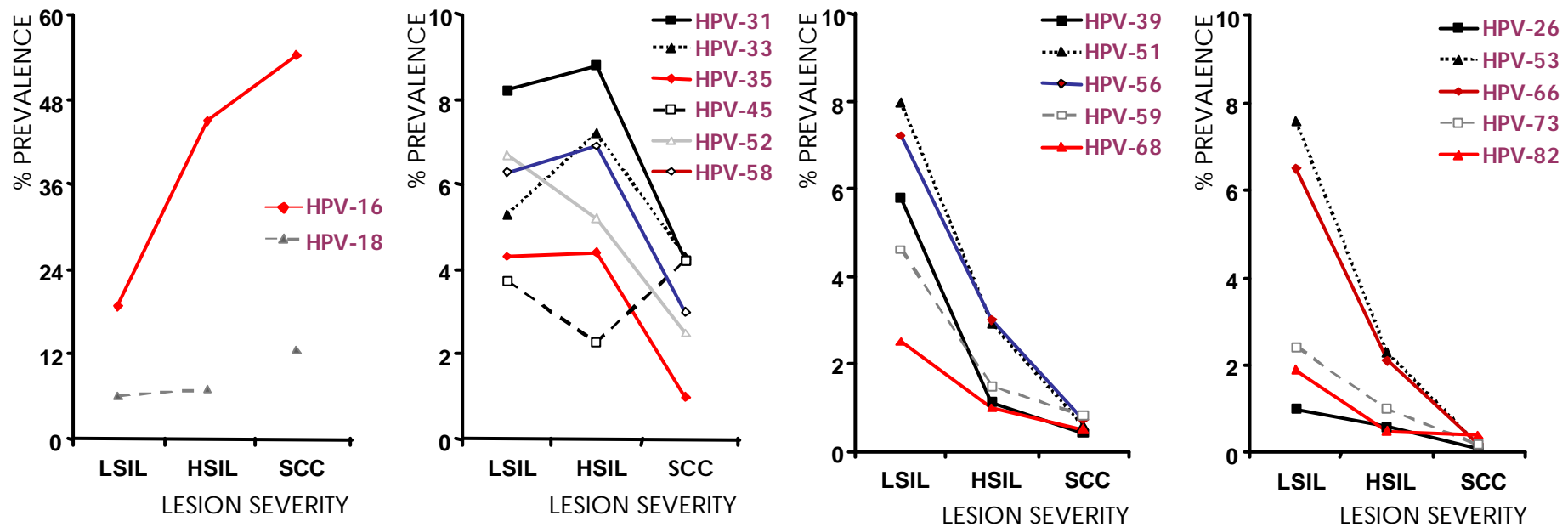
PREVALENCIA Y CONTRIBUCIÓN CUMULATIVA DE LOS 8 TIPOS PRINCIPALES DEL VPH - *Estudio Retrospectivo Internacional ICO*



1) RIS HPVTT: Barcelona (n=203), Canarias (n=15), Madrid (n=48), Pamplona (n=40), Valencia (n=499)

□ Estimación de la fracción prevenible en modelos sin (1) y con (2) protección cruzada

HPV TYPE-SPECIFIC PREVALENCE FROM META-ANALYSES OF LSIL, HSIL, AND SCC

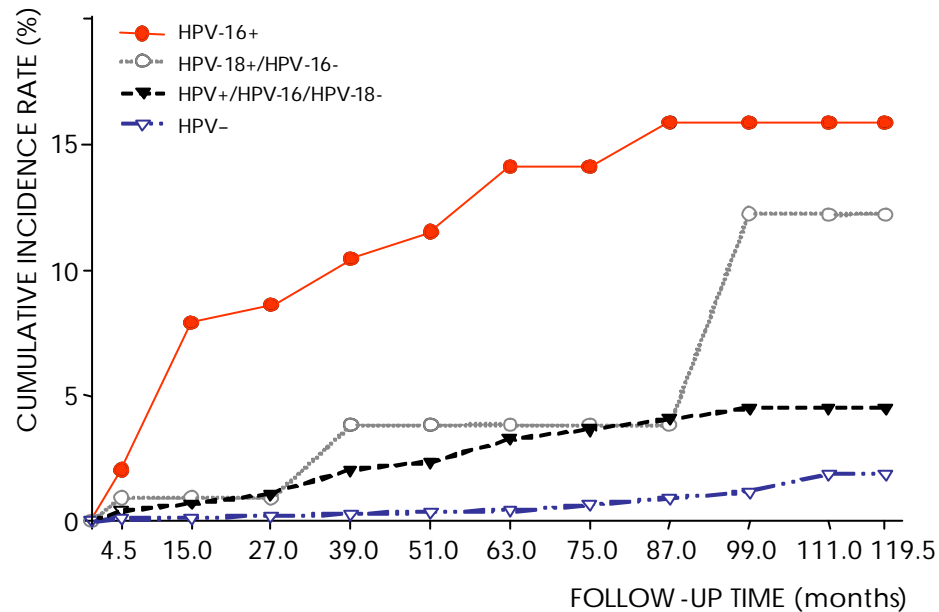


Adapted from Franceschi S, *et al.* J Natl Cancer Inst 2005;97(12):938-9

LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesions
 HSIL: High-grade intraepithelial lesions
 SCC: Squamous cell carcinoma

CUMULATIVE INCIDENCE OF CIN-3 OR GREATER OVER A 10-YEAR PERIOD ACCORDING TO ONCOGENIC HPV STATUS AT ENROLLMENT

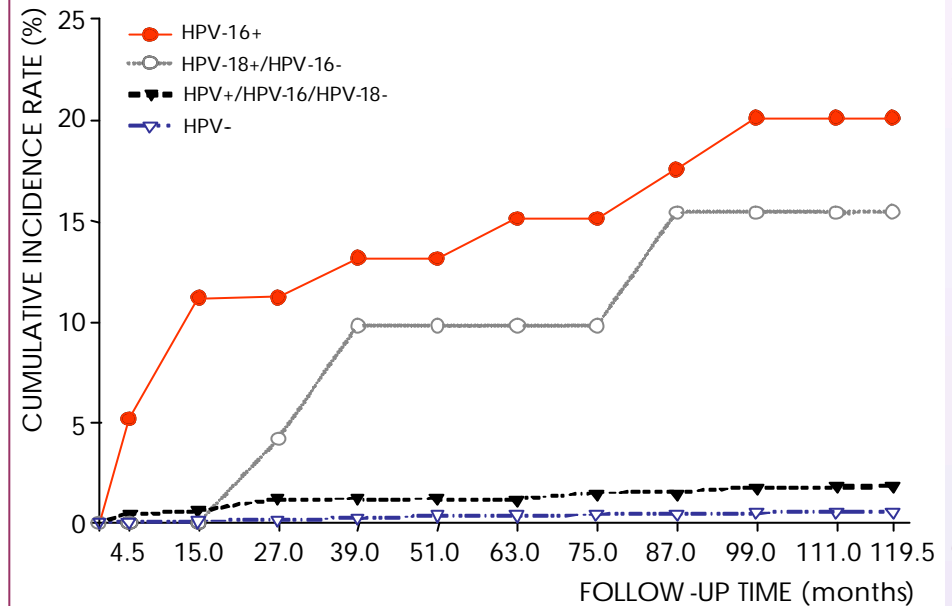
(A) 7,285 WOMEN < 30 YEARS OF AGE



(A) NO. OF WOMEN SEEN DURING FOLLOW-UP INTERVAL

HPV-16+	339	184	140	99	84	68	61	49	57	21	1
HPV-18+/HPV-16-	110	62	50	34	26	26	26	21	23	13	1
HPV+/HPV-16/HPV-18-	1,249	663	514	407	352	312	261	228	229	112	7
HPV-	5,498	2,896	2,349	1,957	1,695	1,493	1,285	1,214	1,083	543	23

(B) 13,229 WOMEN ≥ 30 YEARS OF AGE



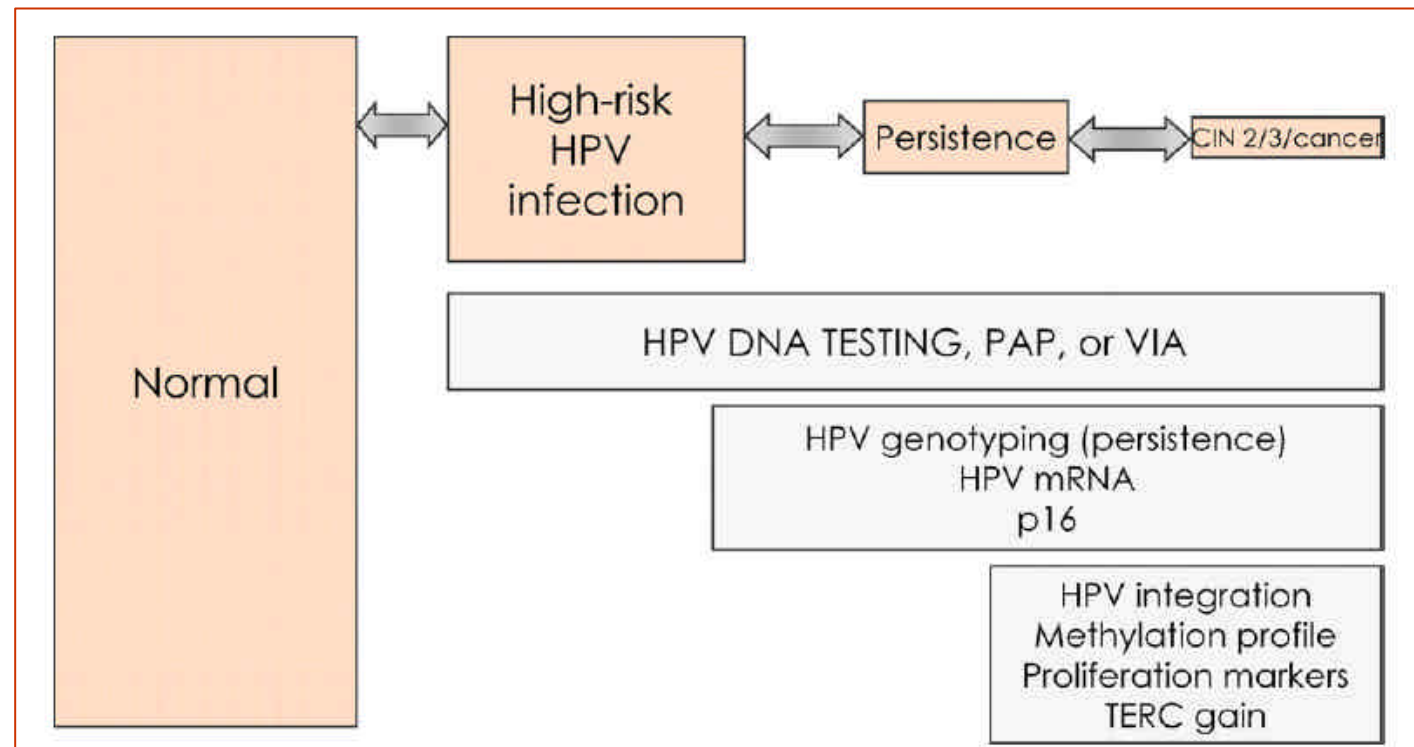
(B) NO. OF WOMEN SEEN DURING FOLLOW-UP INTERVAL

HPV-16+	116	63	50	45	41	44	33	35	32	14	2
HPV-18+/HPV-16-	44	23	24	17	17	15	10	16	12	3	0
HPV+/HPV-16/HPV-18-	962	545	502	455	403	389	339	300	318	144	10
HPV-	11,893	6,863	6,323	5,856	5,441	4,986	4,675	4,337	4,195	2,078	133

Reprinted from Khan MJ, *et al.* J Natl Cancer Inst 2005;97(14):1072-9 with permission from Oxford University Press.

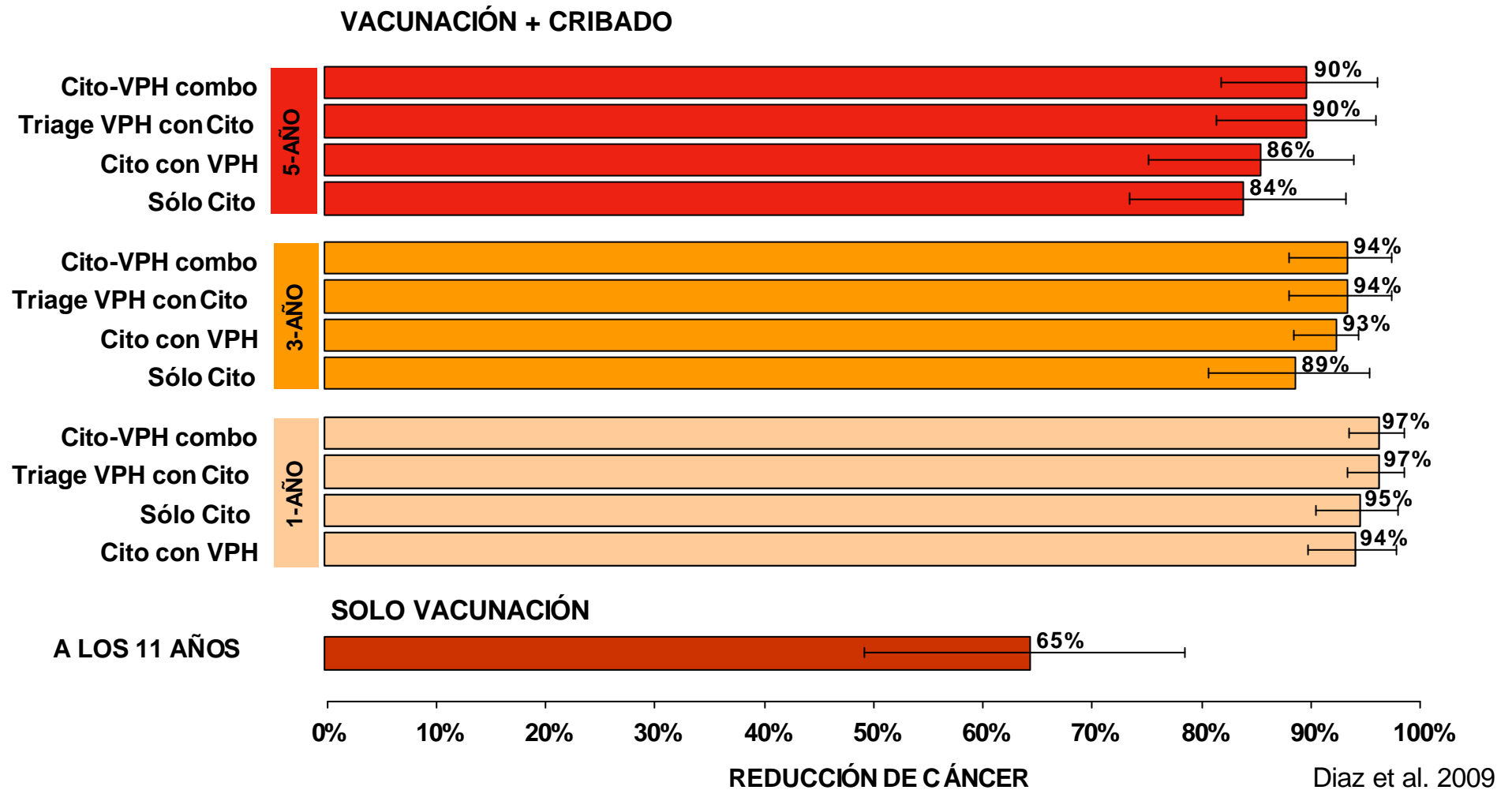
Nuevas tecnologías

- ? Genotipado,
- ? mRNA
- ? Carga viral
- ? Integración
- ? P16
- ? Metilación...



Gravitt et al. 2008

REDUCCIÓN DE CÁNCER INVASOR DE CUELLO UTERINO (100% CRIBADO Y COBERTURA VACUNAL)



Conclusiones

- ? El modelo molecular aporta una mejor calidad diagnóstica a un mayor coste inicial.
- ? Las indicaciones clínicas documentadas son: cribado primario, triaje de ASC-US, control post-cono y seguimiento de VPH positivas.
- ? En evaluación:
 - ✍ Otras situaciones de triaje
 - ✍ Población masculina MSM
 - ✍ Grupo de edad 30,35,40
 - ✍ Intervalo: 5,6, 9 años

Conclusiones

- ? La introducción de nuevas tecnologías es frecuente y se requiere criterios de validación para su introducción masiva.
- ? Es crucial apostar por modelos coste/beneficio

Gracias por su atención