

Prevención de Cáncer Cérvico Uterino Captura Híbrida, Detección de HPVHR

tecnolab

🕒 9 min.



El Cáncer Cérvico Uterino (CCU) es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres a nivel mundial, en Argentina se diagnostican alrededor de 4000 casos nuevos por año y mueren 2000 mujeres por esta enfermedad. Existe evidencia científica acumulada que ha permitido demostrar la implicancia causal del Virus del Papiloma

Humano (HPV) en el CCU. En este trabajo la Bioq. Mónica Rodríguez de TecnoLab SA analiza la validez, precisión y reproducibilidad de la prueba de DNA HPV de alto riesgo (DNA HPV HR) para la prevención y diagnóstico del Cáncer Cérvico Uterino.



Bioq. Mónica Rodríguez
TecnoLab S.A.
www.tecnolab.com.ar



El Cáncer Cérvico Uterino (CCU) es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres a nivel mundial 493000 nuevos casos y 274000 muertes, cerca del 83 % de los casos ocurren en países en vías de desarrollo, donde el riesgo acumulado al cáncer cervical en mujeres mayores de 65 años es 1,5 %.(1)

En Argentina se diagnostican



Quimioluminiscencia

Access²



Reproductive

AFP (ONTD)
DHEA-S
Estradiol
hFSH
hLH
Inhibin A
PIGF
(preeclampsia)*
sVEGF R1
(preeclampsia)*
Progesterone
Prolactin
Testosterone
Total (hCG
Unconjugated Estriol
SHGB (sex hormone
binding globulin)



Thyroid

Free T3
Free T4
HYPERsensitive hTSH
(3rd generation)
Thyroglobulin
Thyroglobulin Ab
Total T3
Total T4
TPO Ab



Anemia

Vitamin B12
Erythropoietin
Ferritin
Folate
Intrinsic Factor Ab
RBC Folate
Soluble Transferrin
Receptor



Tumor
Markers

AFP
BPH-A*
CEA
CA 15-3 Antigen
CA 19-9 Antigen
CA 125 Antigen
Hybritech®PSA
Hybritech® free PSA
[-2]proPSA*



Skeletal

Bone Metabolism
Intact PTH (Routine
/ Intra-Operative)
Ostase® Bone Alkaline
Phosphatase
Ultrasensitive hGH
Vitamin D*



Infectious
Disease

Toxo IgM
Toxo IgG
Rubella IgM
Rubella IgG
CMV IgM*
CMV IgG*
Blood Virus
HAV IgM
HAV Ab
HBs Ag
HBs Ag
Confirmatory
HBs Ab
HBc IgM
HBc Ab
HCV Ab
HIV 1/2 Ab*



Specialty

Diabetes
Ultrasensitive Insulin
Allergy
Total IgE

Inflammation
Interleukin-6



Cardiac

AccuTni® Troponin I
β2-Glycoprotein 1 Ab*
CK-MB
Myoglobin



Adrenal/
Pituitary

Cortisol
(Serum and Urine)

* Consultar disponibilidad

BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires - Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar

alrededor de 4000 casos nuevos por año y mueren 2000 mujeres por esta enfermedad.(2)(3)

La tasa de incidencia cruda de Cáncer cervical es 19,7 por 100000 habitantes. La Prevalencia del Virus del Papiloma Humano (HPV) es de 20,1 % y la Prevalencia de HPV 16 y/o HPV18 en mujeres con citología normal es 6,8 %.(WHO/ICO Information Centre, Summary Report Sep 15, 2010).

El CCU es una secuela a largo plazo de una infección persistente por ciertos genotipos oncogénicos de Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo (HPV HR).

La evidencia científica acumulada a partir de estudios virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos ha permitido demostrar y describir la implicancia causal del HPV en el CCU.

- Papilomavirus Humanos son causa necesaria de Cáncer Cervical Invasivo.(4)
- Existe relación causal entre Papilomavirus Humano y Cáncer Cervical.(5)

La infección por el virus del papiloma es la infección de transmisión sexual más común. Los tipos virales difieren en la capacidad de transmisión, virulencia y su capacidad de inducir cáncer. El HPV tipo 16 es el más frecuente, seguido por los tipos 18, 45 y 31.(6)

El uso de la citología cervical convencional no ha logrado reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino en América Latina. Estudios recientes han demostrado que aún con adecuado control de calidad, la citología convencional tiene en promedio una sensibilidad de 53 % (95% IC: 48,6-57,4%) en Europa y Estados Unidos.

Evidencia Científica sobre la eficacia del Tamizaje basado en Papanicolaou vs Captura Híbrida

Se han realizado múltiples estudios de eficacia para evidenciar la sensibilidad de detección del Papanicolaou debido a sus limitaciones:

- 1- La naturaleza subjetiva de la prueba.
- 2- La variabilidad de la misma, dependiendo del medio, el observador y el control de calidad en todo el proceso desde que se

toma la muestra hasta que se procesa y efectúa su lectura.

3- Baja reproducibilidad del método, con variable rango de sensibilidad y especificidad descrita por diferentes laboratorios.

Los datos provenientes de estudios de revisión bibliográfica muestran que la citología puede ser incapaz de detectar hasta el 40-50% de las lesiones de alto grado o invasivas confirmadas histológicamente.

Kjaer en el año 2006 realizó un estudio de cohorte prospectivo en dos poblaciones de mujeres, una de edad de 20-29 años y otra de 40-50 años con un follow up a 10 años comparando la sensibilidad de la citología vs el test de Captura Híbrida para la detección de HPV de alto riesgo (HR). Este estudio evidenció que las mujeres entre 40-50 años que tuvieron citologías negativas con HPV DNA HR test positivos, 25 % desarrolló anomalías citológicas mayor o igual a atipias dentro de los 5 años y luego de 10 años más del 35 % tuvieron PAP anormal.

Estos resultados indican que un solo HPV DNA test HR positivo (HC2) está asociado con un alto riesgo absoluto subsecuente de citología anómala.

Concluye que el Test de DNA de HPV de alto riesgo (HR) por captura Híbrida puede estratificar a las mujeres en diferentes categorías de riesgo para anomalías cervicales de alto grado.(7)

Ronco en 2006 realizó un estudio multicéntrico randomizado en mujeres de 35-60 años donde el Test de Captura Híbrida fue más sensible que la citología convencional, 74 % vs 97,3 % respectivamente para la detección de Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) de grado 2. Sin embargo la especificidad para la detección de CIN2 fue de 94,8 % para la citología líquida y de 93,2 % para el HPV DNA test.(8)

Jack Cuzick publicó en 2006 un metanálisis realizado en Estados Unidos y Europa sobre un total de 60000 mujeres comparando el screening primario con citología vs HPV testing. Concluyendo que claramente se evidencia que la performance de HPV Test es similar en distintas partes de Europa y NA, que es sustancialmente más sensible que la citología, la sensibilidad del HPV Test es independiente de la edad, la

especificidad en ambos tests aumenta con la edad y la menor especificidad en mujeres jóvenes que se debe a la alta prevalencia de infección transitoria.

La sensibilidad de la prueba de HPV para detectar CIN2/3 o cáncer es superior al 90%.(9)

Situación de la prevención del cáncer cérvico uterino en América latina

El uso de la citología ha tenido muy poco impacto en América Latina. Esto se puede explicar principalmente por la baja sensibilidad de la prueba y el elevado porcentaje de mujeres con anomalías citológicas que o no son evaluadas o no son tratadas adecuadamente.

Las limitaciones inherentes a la naturaleza de la citología requieren garantizar la obtención de una muestra de alta calidad con fijación y tinción adecuada. Aún en condiciones ideales, la muestra recolectada puede no ser óptima. Una vez en el laboratorio, el resultado de la citología depende del observador por lo que es fundamental contar con controles de calidad internos y externos. En tres estudios en la región la sensibilidad de la citología fue de 30-40% y en otros dos 50-60%.

En consecuencia se han venido estudiando pruebas de tamizaje alternativas, principalmente la detección del DNA del HPV.(10)

Debido a la baja sensibilidad clínica de la citología nuevos paradigmas y desafíos se han venido postulando para la prevención y control del CCU en diferentes países.

Cambio de paradigma en Prevención de Cáncer Cérvico Uterino

Hoy existe evidencia científica sobre la validez y precisión de la prueba de DNA HPV HR por tecnología de Captura Híbrida. Este es un ensayo de hibridación de ácido nucleico con amplificación de la señal para la detección cualitativa por quimioluminiscencia de 13 Tipos de HPV HR en muestras cervicales.

HPV de Alto Riesgo: la sonda incluye los siguientes genotipos:16 / 18 / 31 / 33 / 35 / 39 / 45 / 51 / 52 / 56 / 58 / 59 / 68.

Estados Unidos, México y Holanda han introducido la prueba como método adjunto a la citología o como método primario seguido de triage con citología en las mujeres mayores 30 años.

Los resultados del estudio de Morelos mostraron sensibilidad y especificidad para la detección de CIN2 de 40 % (95%IC: 38,5-41,4) y 97 % (95%IC: 96,5-97,5) respectivamente para la citología.

En contraste la sensibilidad y especificidad para la prueba de HPV por Captura Híbrida fue de 93,3% (95%IC: 92,5-94) y 89,2 % (95%IC: 88,3-90,1) respectivamente. Esto confirma lo ya observado mundialmente.(11)

Un análisis de costo-efectividad indica que el screening de mujeres entre 30-80 años para el CCU empleando HPV testing o la combinación con Pap es siempre más costo-efectivo que el empleo del Pap sólo.(12)

Los ensayos controlados aleatorizados longitudinales como el estudio de cribado poblacional de Amsterdam, POBASCAM (population-based screening study Amsterdam) (13), el estudio poblacional sueco de cohortes SWEDECREEN (Swedish nationwide population-based cohort study) y el estudio de nuevas tecnologías para el cáncer de cuello uterino (new technologies for cervical cancer, NTCC) en los que las mujeres fueron seguidas durante dos rondas de cribado, marcaron un punto de inflexión.

En Holanda el Ministerio de Salud Holandés consultó al Consejo de Salud si debía mejorarse el Programa de Tamizaje realizado con citología.

El Consejo de Salud evaluó la efectividad y eficiencia del programa en curso y decidió sobre aspectos de mejora, destacando las siguientes cuestiones:

- En el programa de tamizaje cervical basado en la citología las mujeres con discariosis dudosa o leve pueden requerir pruebas de seguimiento a seis y hasta dieciocho meses antes de obtener un resultado definitivo, por lo que estas mujeres atraviesan un estado de estrés innecesario, derivación y vuelta al tamizaje.

- La sensibilidad de la citología para CIN2 es demasiado baja, lo que resulta en por lo menos 10 % de falsos negativos y también se producen falsos positivos.

- La incidencia del carcinoma escamocelular no ha bajado desde el año 2004, y se pasan por alto adenocarcinomas(14)

A la luz de los hechos el Consejo de Salud de Holanda decidió recomendar al Ministro de Salud que implementara la prueba de detección de HPV HR como test de tamizaje primario del cáncer cervical uterino para mujeres entre los 30 y 60 años, con triage mediante citología en los casos con resultados positivos.

La prueba de HPV es aproximadamente un 50 % más sensible para la detección de CIN de alto grado y el Valor Predictivo Negativo (VPN) es aproxima-

madamente 6 % superior al de un resultado negativo por citología.

Además la segunda ronda de tamizaje puede realizarse de 3-5 años más tarde y en estas mujeres que resultaron negativas a la prueba de HPV DNA en la primera ronda la incidencia de CIN 3 es un 50 % menor que en las mujeres con resultado negativo a la citología y se detectaron menos carcinomas.(15)

La reproducibilidad de la prueba de HPV DNA HR es muy superior a la de la citología y está clínicamente validada.

Los estudios de costo-efectividad y costo-eficiencia han revelado que se pueden ampliar los intervalos entre tamizaje con la prueba de DNA HPV sin aumentar el riesgo de CIN2. Si el número actual de cribado puede disminuirse a cinco, el tamizaje basado en la prueba de HPV DNA será neutral en términos de costes en comparación con los programas de tamizaje basados en citología.

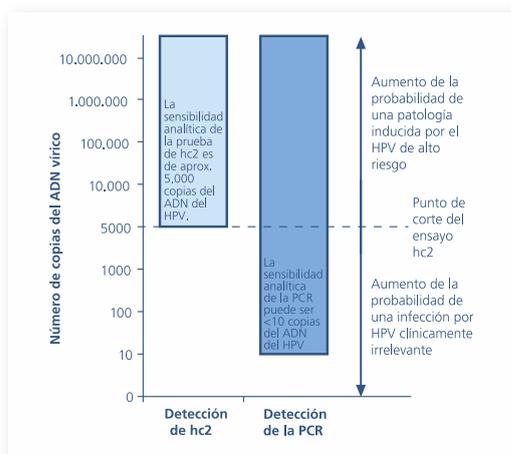
La mayor sensibilidad y la algo menor especificidad para CIN2 darán lugar a una tasa mayor de colposcopías por lo tanto se recomienda el triage de mujeres con resultados positivos a la prueba de HPV HR mediante citología en el momento basal y también transcurridos los seis meses.

También existen estudios en Latinoamérica que dan cuenta de esta ventaja de la prueba de HPV. Un estudio publicado en 2008 analiza diversos estudios



hc2 Digene HPV Test

tecnolab



Prueba del HPV por Captura Híbrida de DNA The digene HPV Test

- **Gold Standard: HPV testing**
- **Cut off validado. Sensibilidad Clínica correlacionada con enfermedad**
- **Validación Clínica. Múltiples estudios clínicos y Guías de Consenso Internacionales**
- **Alto Valor Predictivo Negativo (VPN), Frente a un HPV testing negativo, protección probada a 5 años**
- **Target de detección. Genoma Completo (menor riesgo de falso negativo)**
- **Sin falsos negativos en muestras con sangre. Tecnología no inhibida por la presencia de Hemoglobina**
- **Estudios de buena performance con autotoma. Posibilidad de mayor cobertura de población objeto**
- **No requiere condiciones especiales de instalación ni flujo unidireccional**

de investigación sobre nuevas tecnologías aplicadas al tamizaje para la prevención del CCU.

En la India se realizó un estudio de tamizaje randomizado con una de las ramas con HPV testing y se concluyó que una simple ronda de HPV testing fue asociada con reducción significativa en el número de cáncer cervical y muertes por cáncer cervical. A 8 años de seguimiento se observó cero muertes en las mujeres que habían tenido HPV testing negativo.(16)

Programa de Prevención Cérvico Uterino, INC, MSN

En nuestro país, el Ministerio de Salud de la Nación ha aprobado la incorporación de este método de tamizaje empleando DNA HPV HR por Captura Híbrida para la prevención del CCU.

En el año 2011, el Instituto Nacional del Cáncer, en colaboración con el Programa Nacional de Cáncer Cérvico Uterino, ha iniciado un proyecto para la incorporación de esta prueba en los servicios de salud de la provincia de Jujuy; y en los años siguientes, esta prueba se irá incorporando a los programas de tamizaje del resto de las provincias.(17)

El rango de edad elegido para la aplicación del tamizaje por prueba de HPV es

de 30-64 años. La prevalencia de la infección por HPV para la población general es del 5-20%, detectable a través de la prueba de HPV, y el pico de prevalencia se ubica en el grupo de mujeres menores de 30 años. El estudio poblacional que se realizó en la Argentina sobre prevalencia de DNA del HPV, en el marco de un Proyecto Multicéntrico de la Agencia Internacional de Investigaciones sobre Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (IARC-OMS), confirmó estos porcentajes para la Argentina.(18)

Es importante remarcar que la prueba de Captura Híbrida ha sido clínicamente validada, el nivel de corte ha sido fijado en 1 pg/ml 5000 copias, cut off clínicamente relevante evaluado por múltiples estudios de correlación.(19)

La medicina preventiva ha sido tradicionalmente lenta a la hora de introducir sus postulados en lo que respecta a la modificación de las prácticas y los hábitos de la población general.

Las ambigüedades diagnósticas pueden generar falsos positivos y conducir a tratamientos innecesarios.

Hoy se recomienda el empleo de la prueba de Captura de Híbridos para la detección temprana de HPV HR en mujeres mayores de 30 años y como prueba de triage la ci-

tología.

Esto se sustenta ya que el HPV test tiene mayor sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) cercano al 100 %. Los estudios más recientes muestran que este VPN permanece elevado a través del tiempo, como mínimo durante seis años, esto otorga un intervalo libre de CIN2 mayor que el que otorga la citología sola.

Un estudio del Reino Unido mostró que la proporción acumulada de CIN2 dentro de cinco años después de un test negativo de HPV fue casi la mitad de la que presentaron las mujeres que fueron inicialmente negativas a la citología.

La evidencia sustenta la recomendación de ampliar el intervalo de tamizaje con seguridad entre tres y cinco años.

En México, donde se cuenta con Ley Federal de tamizaje con Captura Híbrida el Programa Nacional establece un intervalo de cinco años.

La recomendación de la IARC-OMS, es no tamizar con prueba de HPV a las mujeres menores de 30 años, esto es consistente con el consenso de sociedades americanas de ginecología.

El uso de mejores herramientas de cribado permitirá que el tamizaje se empiece a mayor edad, en cohortes vacunadas, y que las rondas de cribado sean menos frecuentes sin que esto comprometa la seguridad.

Además el sistema se economizará globalmente en términos de tiempo de personal clínico, de las mujeres como así también se reducirán el número total de actuaciones médicas requeridas para ofrecer una mejor protección frente al cáncer cérvico uterino dando como resultado costo efectividad.

Bibliografía

- 1.Ferlay J. et al. GLOBOCAN 2002, Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide: IARC Cancer Base No. 5.
- 2.International Agency Cancer for research



in cancer. Incidence and Mortality Worldwide in 2008 Globocan.

3. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. DEIS: estadísticas vitales. Información básica Año 2009. Buenos Aires Ministerio de Salud de la Nación 2010.

4. JMM Walboomers et al, Journal of Pathology 1999; 189: 12-19.

5. F.X. Bosch et al, Journal Clin. Path. 2002; 55:244-265.

6. Bosch, J. Inf. Dis 2008.05.102.

7. Kjaer et al, Cancer Res 2006; 66:(21).

8. Ronco et al. J.N. Cancer Inst 2006; 98:765-74.

9. Jack Cuzick et al Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical screening. Int J Cancer, 2006, 119 (5):1095-1101.

10. Lazcano, Herrero et al 2010, Salud Pública de México vol.52.

11. Lazcano- Flores et al, Improving cervical cancer screening in Mexico Morelos HPV Study Salud Pública Mex 2003; 45 suppl 3:S388-S398.

12. Flores et al, 2010 Hpv testing for cervical

cáncer screening appears more cost-effective than Papanicolaou cytology in Mexico, Cancer causes Control.

13. Bulkman et al POBASCAM 2004, I.J. Cancer 110.

14. C.J.L.M. Meijer, D. Patology University Medical Center, Amsterdam Holanda, HPV Today No 24.

15. Bulkman N y cols Lancet 2007; 370 (9601):1764-72. Epub 2007.

16. Sankaranarayanan, HPV Screening for Cervical cancer in Rural India, The New England Journal of Medicine 2009; 360 No 14.

17. Instituto Nacional del Cáncer, Programa Nacional de Prevención del Cáncer cérvico Uterino, Prevención del Cáncer Cérvico Uterino - recomendaciones para el tamizaje.

18. Matos et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection Among Women in Concordia, Argentina. Sexually Transmitted Diseases, 2003, 30(8): 593-599.

19. Rijkart 2010 B.J. of Cancer 103, 939-946.



tecnolab



Electroforesis Totalmente Automatizada Gel de Agarosa

- Fácil Automatización
- Un gel en sólo 45 minutos: aproximadamente un resultado de análisis de seroproteínas por minuto.
- Cámara de Migración Seca con Temperatura controlada.
- Alta Eficacia en el control de la temperatura por Peltier.
- Cámara de migración única en su tipo, con 2 o 3 electrodos.
- Fácil interpretación de los resultados.
- Reporta lo que usted ve, combinando la inspección visual del gel y el gráfico.
- Minimiza las pruebas de inmunofijación innecesarias, Maximiza las pruebas de primera línea negativa utilizando el ESTÁNDAR DE ORO: Electroforesis en gel de agarosa.
- Portamuestras desechables.
- Sistema de electroforesis automatizado más pequeño en el mundo.

Para electroforesis de:

Seroproteínas; Lipoproteínas; Hemoglobinas; Proteínas Urinarias y SDS;
Inmunofijación; Isoelectroenfoque de LCR y α 1- AT



Ideal para laboratorios pequeños y medianos



Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +5411 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar