



ACTUALIZACIÓN SOBRE LA EVIDENCIA DE LAS PRUEBAS DE VPH Y LOS MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LESIONES PRECANCEROSAS INVESTIGACIONES IARC

Maribel Almonte, PhD

Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer
IARC

International Agency for Research on Cancer



LA PRUEBA IDEAL DE TAMIZAJE

1. Identificaría a TODAS las mujeres con lesiones precancerosas o cáncer (antes del siguiente tamizaje)



SENSIBILIDAD

2. Diferenciaría claramente entre mujeres con y sin enfermedad



ESPECIFICIDAD

LA PRUEBA IDEAL DE TAMIZAJE

- Información adicional para triaje (tipos)
- Equipo e infraestructura mínimos
- Entrenamiento mínimo, automatización
- Garantía de calidad
- Uso de autotoma
- Resultados inmediatos (point of care)
- Bajo costo

CARACTERÍSTICAS DE LAS PRUEBAS DE VPH

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Objetiva	Especificidad limitada
Robusta	Alto costo
Reproducibile	Seguimiento de positivas
Efectiva	Requerimientos técnicos
Extensión de intervalos	Estigma
Autotoma	
Ideal en cohortes vacunadas	

La detección de infección por VPH es el método de elección para el tamizaje primario de cáncer cervical

PRINCIPALES TIPOS DE PRUEBAS DE VPH PARA TAMIZAJE PRIMARIO

- Detección de ADN viral
 - PCR
 - Otros
- Detección de ARN viral
- Detección de proteínas virales (E6-E7)

EJEMPLOS DE PRUEBAS BASADAS EN LA DETECCIÓN DE ADN DE VPH

- Captura de híbridos (Qiagen)
- Care HPV (Qiagen)
- COBAS 4800 (Roche)
- GeneXpert (Cepheid)
- Abbott real time HR HPV (Abbott)
- BD Onclarity (Beckton Dickinson)
- Cervista HPV HR (Hologic)

CAPTURA DE HÍBRIDOS 2

- Tamizaje de 13 tipos de alto riesgo (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 and 68)
- Estudio ASC-US (Kaiser)
 - Sensibilidad (CIN2+) = 93.0%
 - Especificidad (CIN2+) = 61.1%
- Dos RCTs (ARTISTIC, n=18,816; and NTCC, n=47,369)
HC2 vs citología: 60-70% mayor protección contra cáncer invasor con HC2 que con citología
- Varios estudios con autotoma
- Muestra en medio especial, proceso de conversión establecido para muestra recolectada en PreservCyt

careHPV

- Usa tecnología similar a HC2 (14 tipos, signal amplification)
- Técnica simplificada y precio menor para PBMR
- Resultados en 2.5 horas (90 especímenes a la vez)
- Sensibilidad un poco menor que HC2 en algunos estudios, concordancia excelente con hc2 en estudio en China (Chen et al J Clin Virology 2014)
- Muestra en medio especial

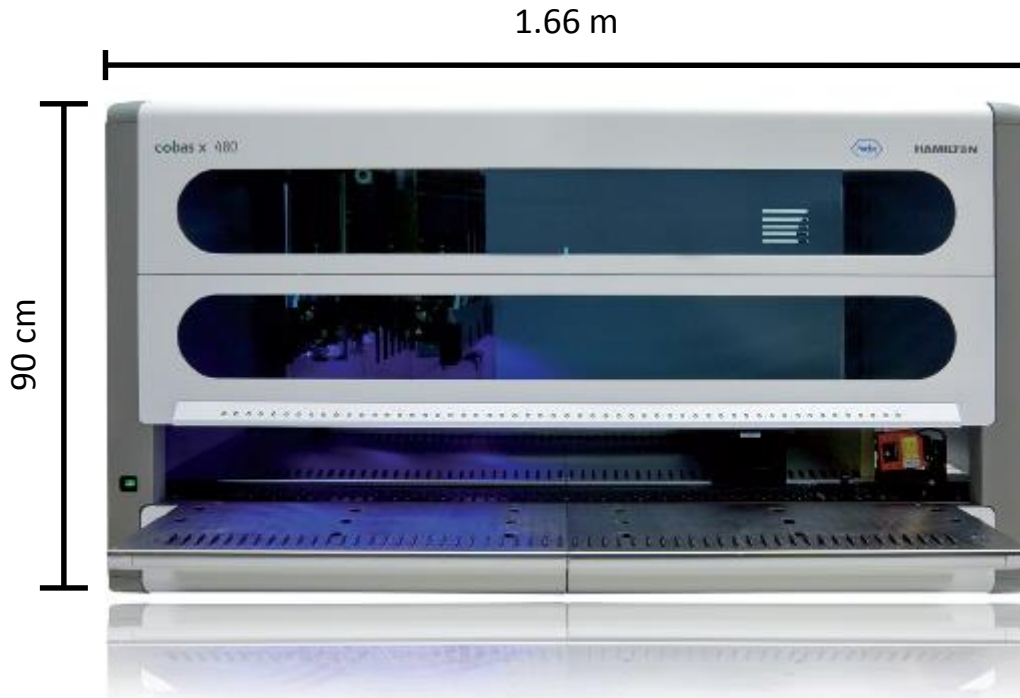
Plataforma de CareHPV



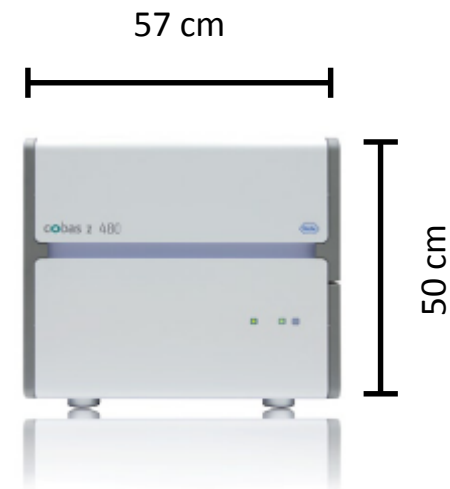
COBAS® 4800 HPV

- Tecnología PCR tiempo real
- Amplificación y detección de 14 tipos de alto riesgo
- Produce resultados separados para VPH 16 y 18
- Muestras se recogen en PreservCyt, Roche Cell Medium o SurePath

PLATAFORMA COBAS® 4800



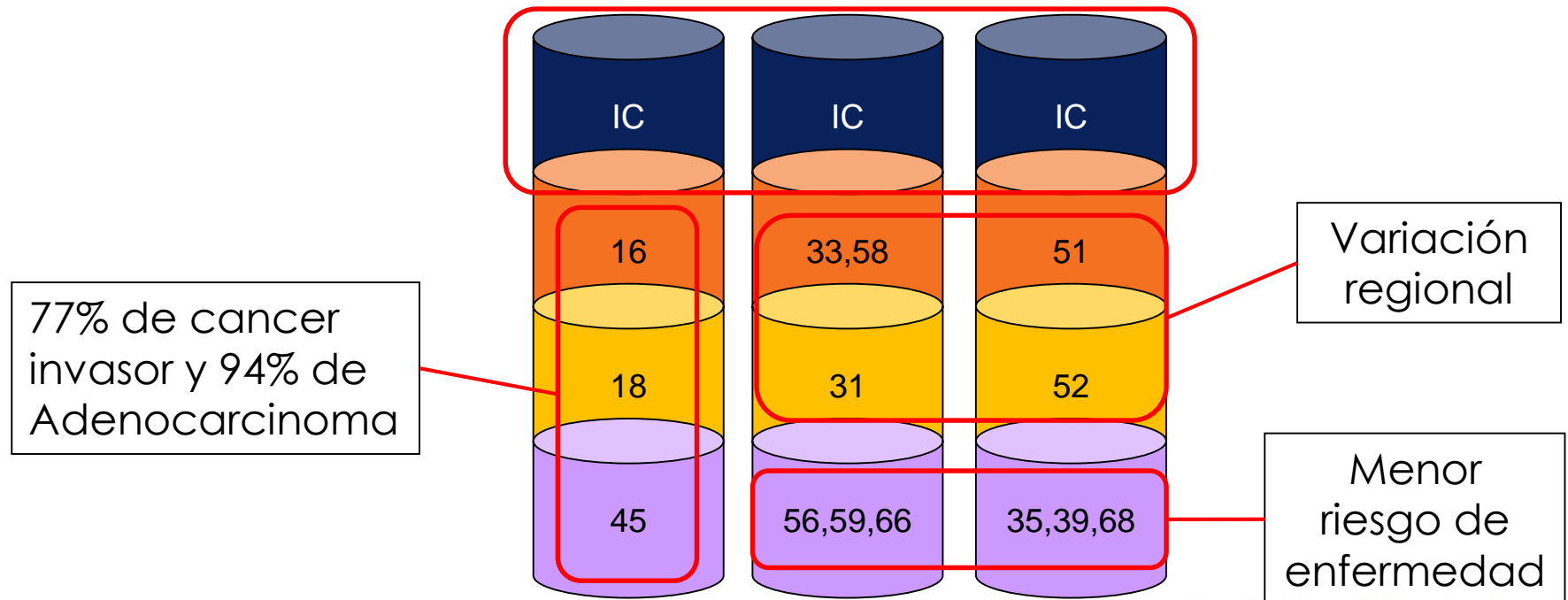
cobas x 480 instrument
automated nucleic acid extraction



cobas z 480 analyzer
automated amplification
and detection

BD ONCLARITY™ HPV

- PCR tiempo real E6/E7 DNA
- Produce resultados para varias combinaciones de genotipos
- Sondas específicas por genotipo con controles internos



International Agency for Research on Cancer



PROCESAMIENTO EN BD VIPER™ LT

- Plataforma automatizada
- 1-30 muestras por corrida; 120 resultados por día
- Muestra en SurePath o PreservCyt



XPert® HPV

- Detecta AND de 14 tipos de VPH, plataforma PCR (E6/E7)
 - Resultados en 5 canales: VPH 16, VPH 18/45, VPH 31/33/35/52/58, VPH 51/59, VPH 39/56/66/68
 - Primeros resultados en 1h
 - Muestra tomada en PreservCyt
 - Muestras se pueden procesar de una en una
 - Sistemas disponibles en todo el mundo para prueba de tuberculosis



PLATAFORMAS GENEXPERT

'Molecular server cabinet'
architecture enables system to
grow with testing needs

GX-16

GX-1

GX-2

GX-4



GeneXpert®
Module

GeneXpert Infinity-80

DESEMPEÑO DE XPERT HPV EN ESTUDIO PRECLÍNICO

Sensibilidad y especificidad en estudio preclínico

Para CIN2+	Xpert® HPV	COBAS	HC2
Sensibilidad	90.8% (84.7-95.0%)	90.8% (84.7-95.0%)	81.6% (74.2-87.6%)
Especificidad	42.6% (38.5-46.9%)	39.6% (35.5-43.8%)	47.7% (43.4-51.9%)

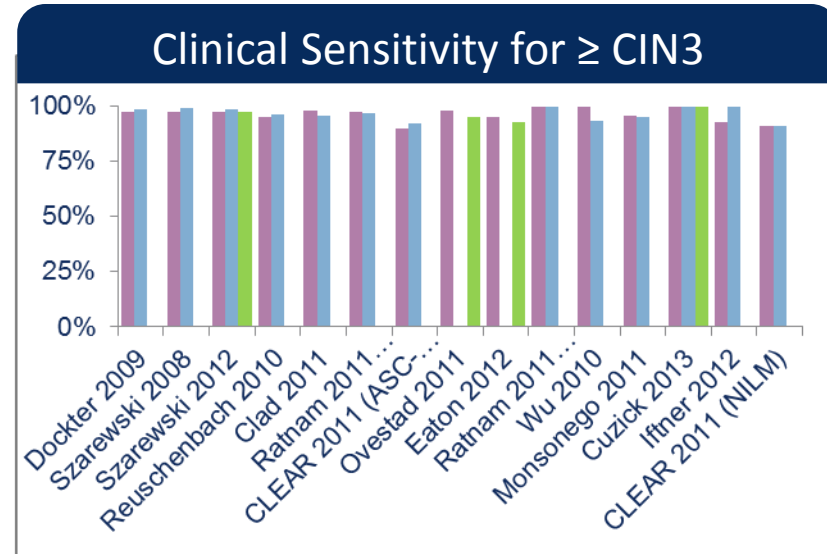
Para CIN3+	Xpert® HPV	COBAS	HC2
Sensibilidad	92.3% (84.8-96.9%)	92.3% (84.8-96.9%)	80.2% (70.6-87.8%)
Especificidad	40.0% (36.1-44.0%)	37.2% (33.3-41.2%)	45.0% (40.9-49.0%)

APTIMA HPV

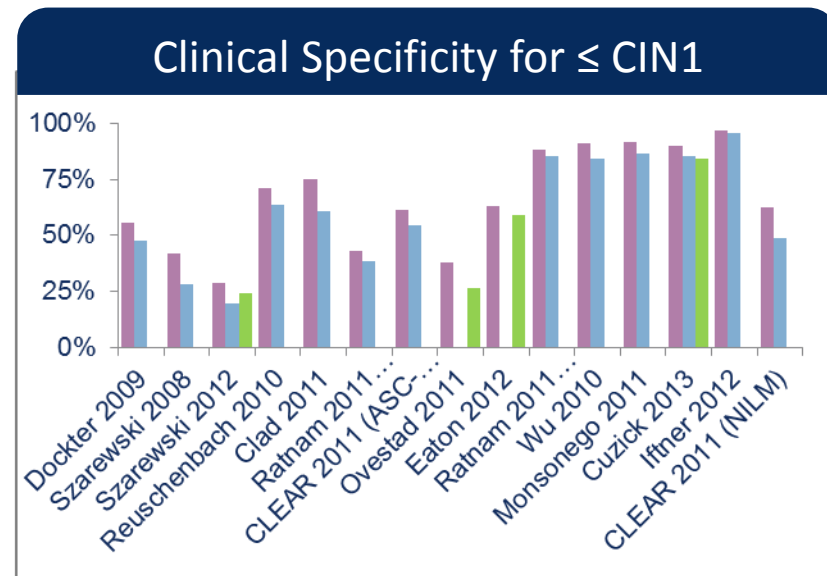
- Detección de E6/E7 mRNA
 - Transcription Mediated Amplification (TMA)
 - 14 tipos de alto riesgo y control interno
- Muestra en PreservCyt, Aptima Cervical Specimen Collection & Transport
- 3.5 horas para el primer resultado
- Sensibilidad y especificidad probada en 13 ensayos clínicos con mas de 55,000 mujeres
- Plataformas de HOLOGIC: DTS-400 / Panther / Tigris

APTIMA HPV

- Test de mRNA
- Tipos detectados: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
- Resultados individuales para VPH 16, 18/45
- Sensibilidad similar a pruebas de ADN



■ Aptima HPV
 ■ HC2
 ■ cobas HPV



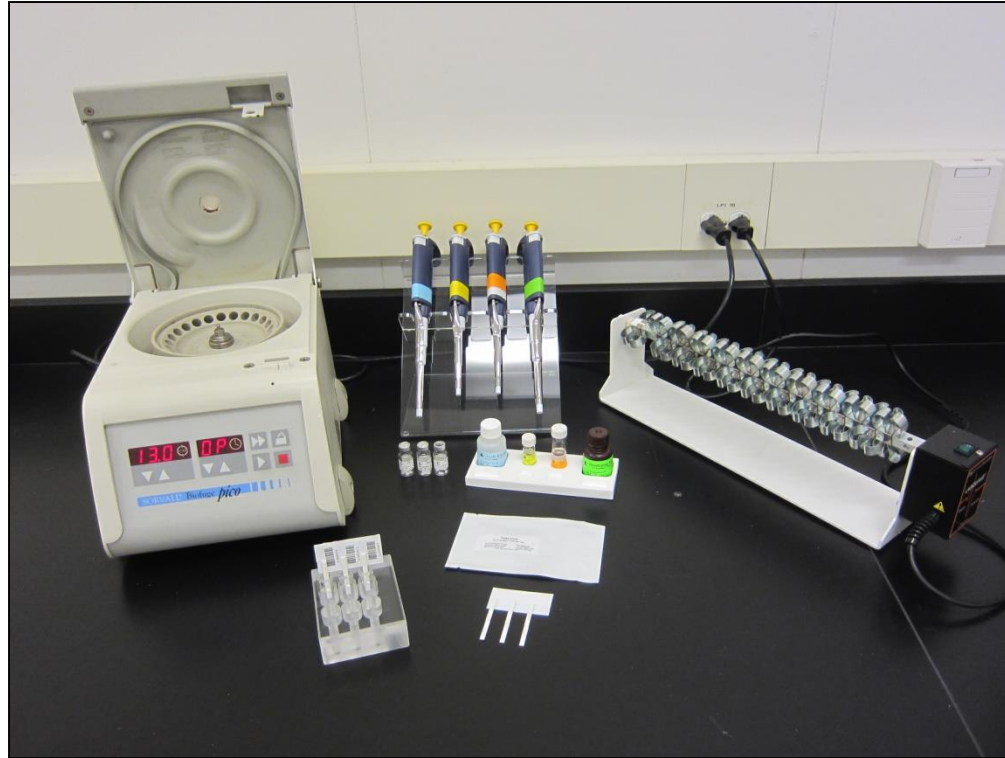
International Agency for Research on Cancer
 Statistically significant improvements in
 specificity for CIN2+

LA PRUEBA CERVICAL ONCOE6™

- No detecta el VPH
- Detecta niveles elevados de proteína viral E6
- Prueba de flujo lateral (tira)
- Lectura visual
- No requiere equipo complejo ni cadena de frío
- Sin medio (dacrón seco) o en PreservCyt
- Resultados en 2.5 horas



EQUIPO NECESARIO PARA ONCOE6™

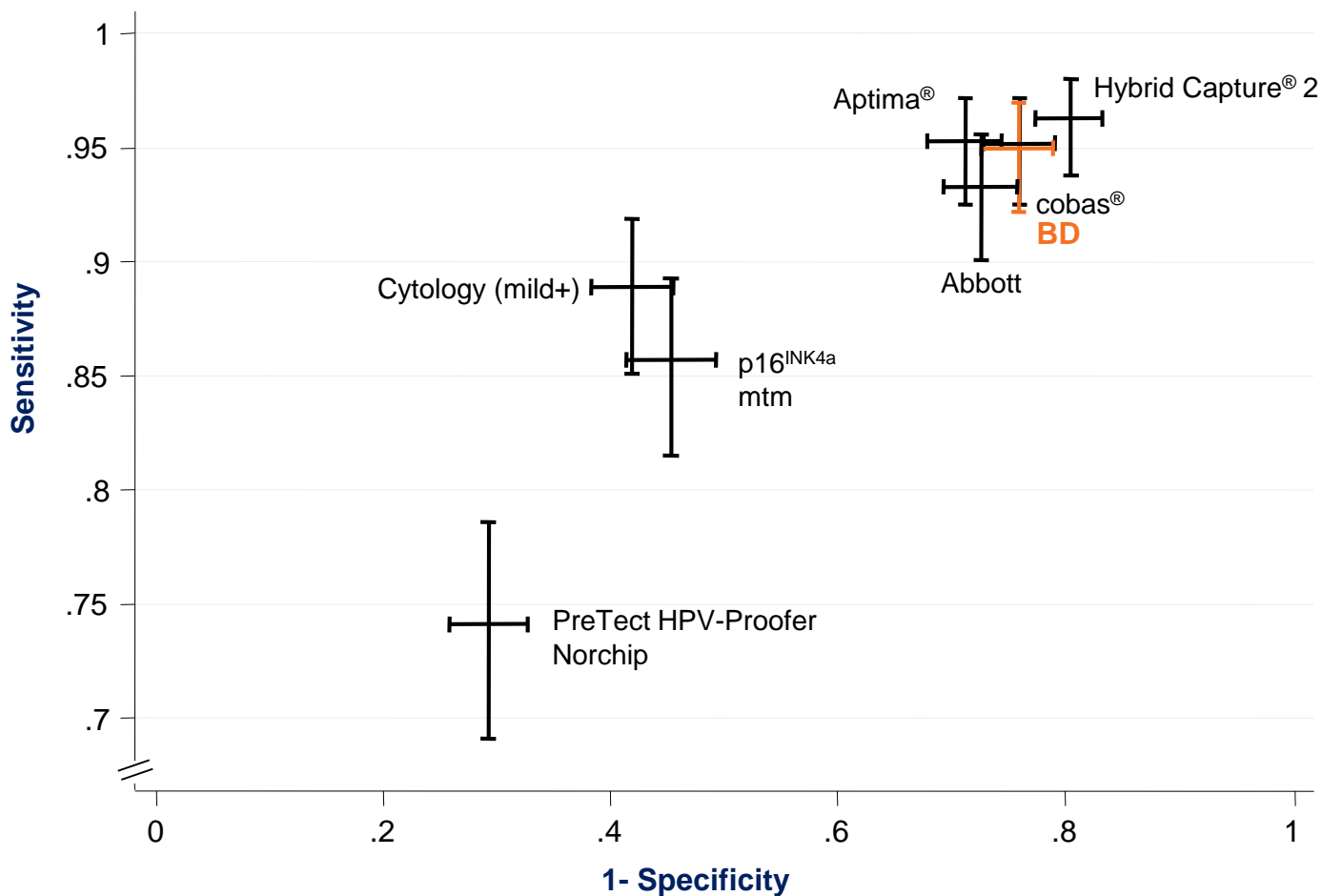


- Equipamiento muy simple:
 - Centrífuga de mesa no refrigerada
 - Rotador tubo de especímenes
 - Pipeteadores

LA PRUEBA ONCOE6™

- Alta especificidad (98.9%) y VPP (40.8%) en Zhao et al. Cancer Prev. Res., 6(9) 2013
- Potencial uso en:
 - TRIAJE de VPH positivas con reducción de referencia a colposcopia
 - Tamizaje primario en zonas de bajos recursos (60-80% de casos)
 - Poblaciones de alta prevalencia de VPH (jóvenes, HIV)

DESEMPEÑO DE PRUEBAS VPH – PREDICTORS



CONCLUSIONES

- Existen múltiples opciones de alta eficacia para tamizaje con VPH
- La selección debe basarse en las necesidades de cada programa y los datos clínicos disponibles
- La OPS puede jugar un papel para bajar el precio
- Debe implementarse control de calidad en todos los casos

TRATAMIENTO PARA NIC

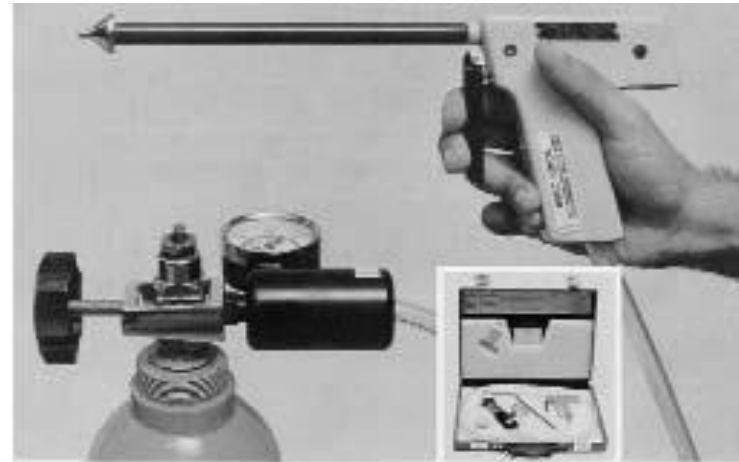
Tratamiento por ablación: destrucción de la zona de transformación

- Crioterapia
- Electrocoagulación
- Ablación termal (ex-cold coagulation)
- Ablación con láser

Tratamiento por escisión: escisión de la zona de transformación

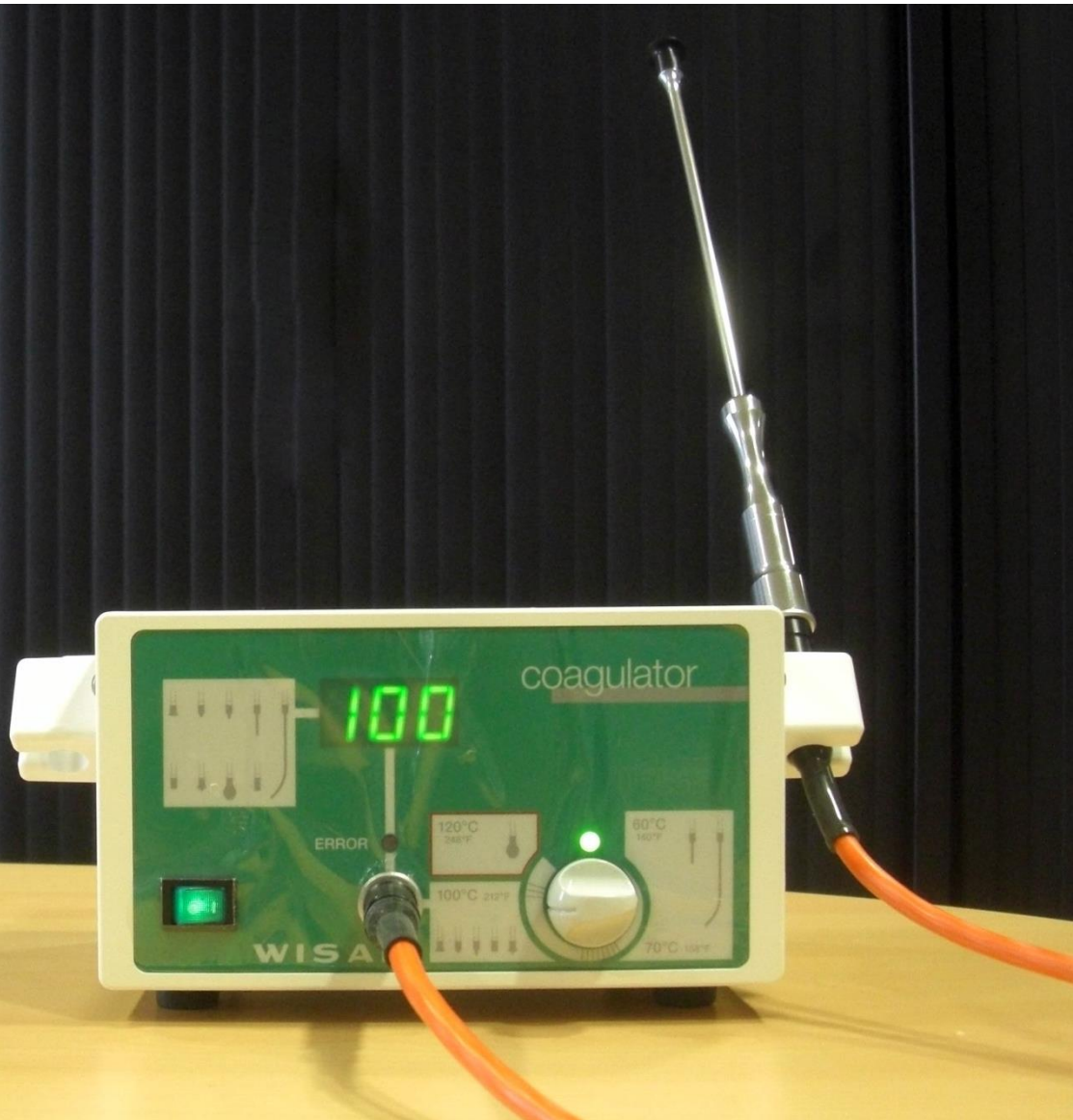
- LLETZ
- Escisión láser
- Cono frío

CRIOTERAPIA



- Método de tratamiento recomendado por OMS para PBMR
- ~ 90% efectiva en la eliminación de NIC2/3 en mujeres HIV negativas

ABLACIÓN TERMAL



ABLACIÓN TERMAL: NUEVOS EQUIPOS



(Liger)



UNIVERSITY OF
KWAZULU-NATAL™
INYUVESI
YAKWAZULU-NATALI

International Agency for Research on Cancer



CRIOTERAPIA VS ABLACIÓN TERMAL



Crioterapia

- Recomendada por OMS
- Usa gas:
 - Disponibilidad
 - Precio
- Difícil de transportar
- 11m por aplicación (3-5-3)
- Una sola aplicación posible
- Efectos secundarios mínimos



Ablación Termal

- En revisión por OMS
- Portable
- Usa electricidad
- Sistema a batería disponible (nuevos equipos)
- 45s por aplicación
- Posibilidad de varias aplicaciones, se puede cubrir mas área que con la crioterapia
- Efectos secundarios similares a los de crioterapia



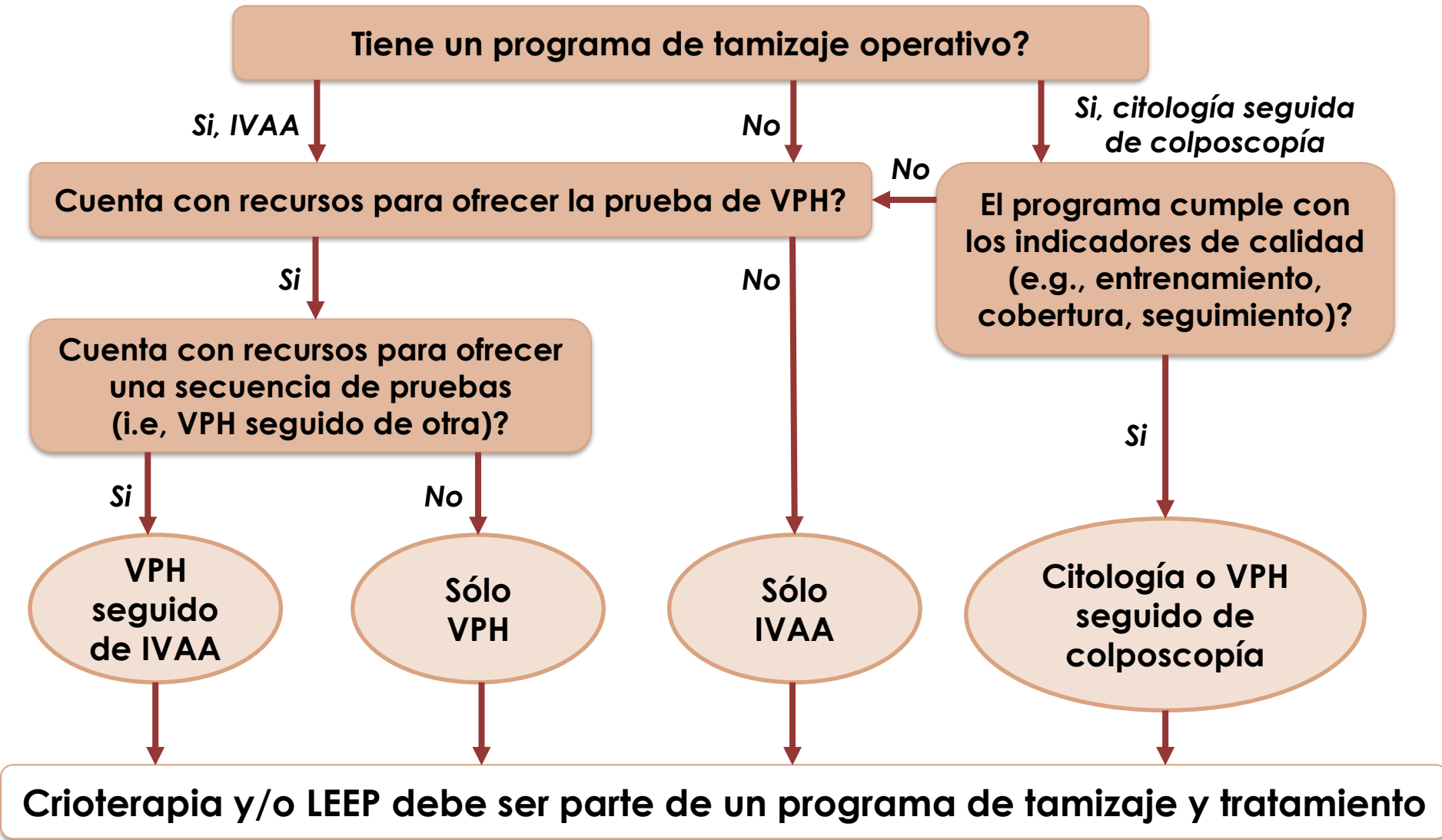
ALGUNAS PREGUNTAS POR RESPONDER

1. Cual es la mejor prueba/estrategia a usarse después de una prueba de VPH inicial?
2. Cual es la mejor estrategia de tamizaje para escenarios difíciles?
3. Cómo implementar un programa de tamizaje basado en la prueba de VPH que sea sostenible?

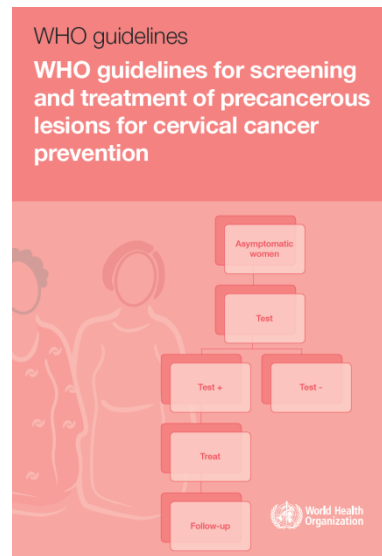
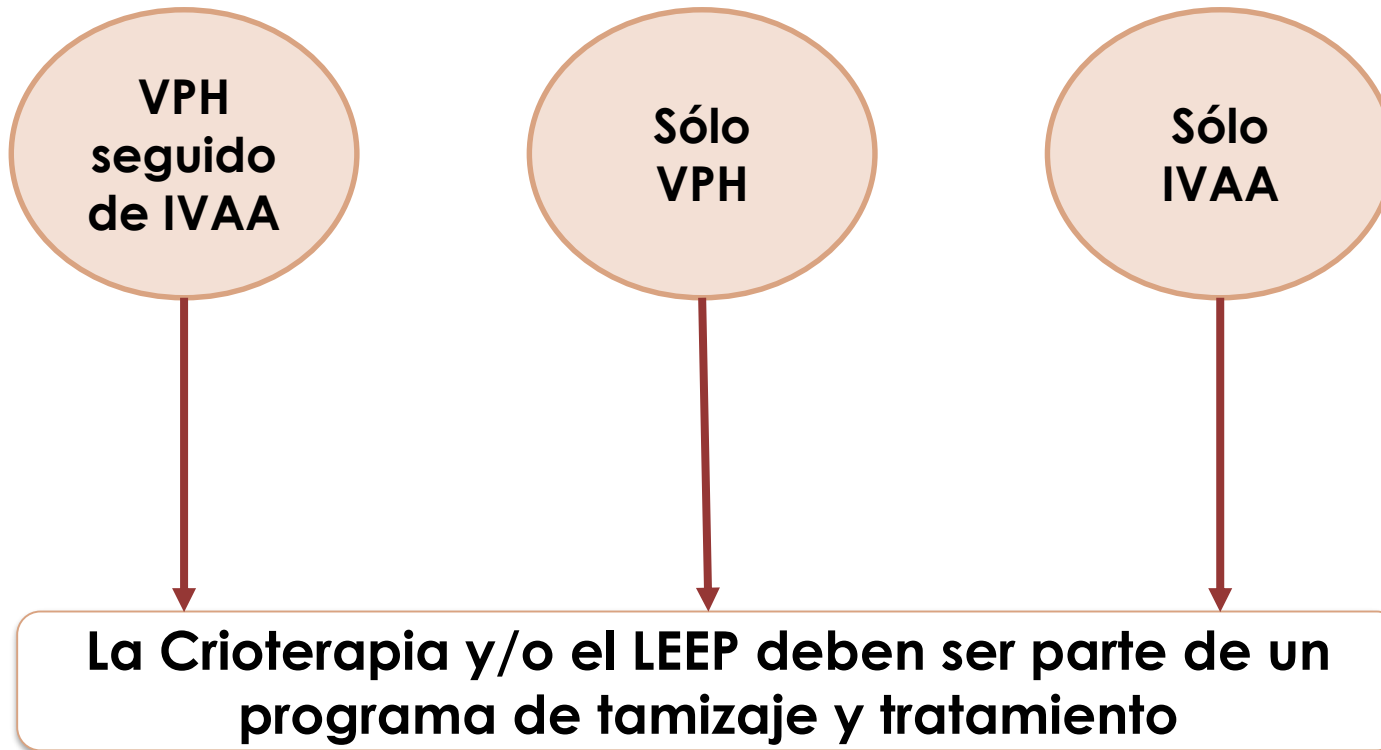
ESTUDIO ESTAMPA
ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE **TAM**IZAJE Y
TRIAJE USANDO LA PRUEBA DE
PAPILOMAVIRUS HUMANO

ESTUDIO CESTA
CERVICAL **S**CREEN-AND-**T**TREAT
ALGORITHMS

TOMA DE DECISIONES



ALGORITMOS TAMIZAR-Y-TRATAR RECOMENDADOS POR LA OMS

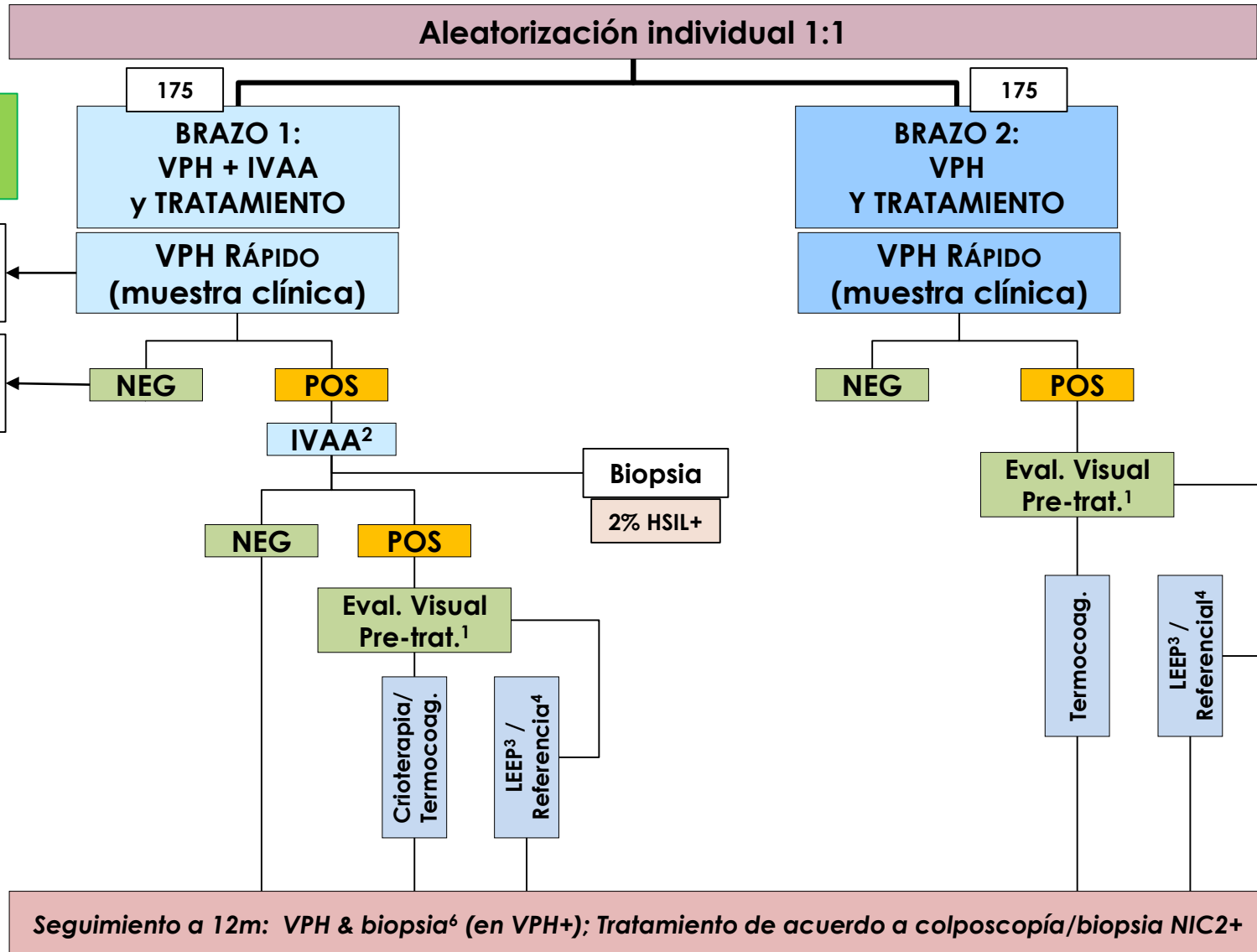


<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers/en/>

International Agency for Research on Cancer

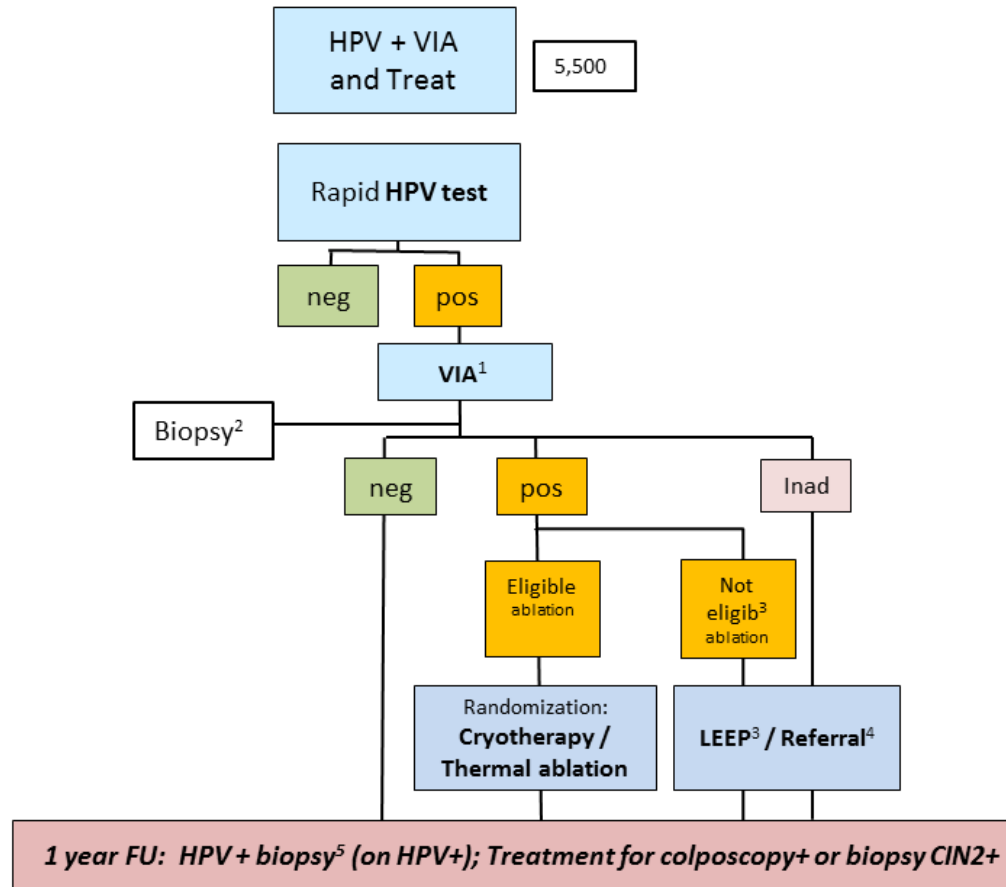


DISEÑO DEL ESTUDIO CESTA – FASE PILOTO



¹ Evaluación visual pre-tratamiento usando ácido acético; ² Sólo lesiones evidentes en IVAA serán tratadas; ³ Si no es elegible para crioterapia; ⁴ Si se sospecha cáncer; ⁵ Biopsias de 4 cuadrantes por enfermera; ⁶ Biopsias de 4 cuadrantes por colposcopista

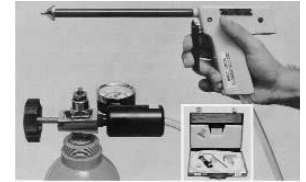
DISEÑO DEL ESTUDIO CESTA



¹ Only distinct VIA-positive lesions will be treated; ² Biopsies taken by a nurse on all HPV-pos women; ³ If not eligible for ablative treatment; ⁴ If suspicious for cancer; ⁵ Biopsies taken by a colposcopist; HPV: Human papillomavirus; LEEP: Loop electrosurgical excision procedure; VIA: Visual inspection with acetic acid

OBJETIVOS ESTUDIO CESTA: FASE 1

1. Estimar la sensibilidad de IVAA para detectar HSIL histológico en mujeres VPH positivas en un esquema tamizar-y-tratar
2. Estudio **costo-efectividad** de los esquemas: ***VPH+IVAA+tratamiento*** o ***VPH+tratamiento***,
3. Evaluar la seguridad y efectos secundarios de la crioterapia y la ablación termal



Todas las evaluaciones serán estratificadas por HIV serostatus

OBJETIVOS ESTUDIO CESTA: FASE 2

1. Estudiar el impacto en la factibilidad y costo-efectividad de diferentes estrategias programáticas:
 - a) Autotoma vs muestras recolectadas por clínico
 - b) Point of care usando VPH vs no-POC
 - c) Esquemas VPH+IVAA+tratamiento vs VPH+tratamiento

Implementación de tamizaje basado en VPH: resultados de la implementación

FACTIBILIDAD

- Intención política para la implementación de VPH
- Asignación de presupuesto
- Infraestructura para toma de muestras, testeo, diagnóstico y tratamiento
- Entrenamiento de diferentes proveedores de salud
- Definición del límite superior de edad del tamizaje
- Invitación de mujeres a tamizaje y seguimiento adecuado de VPH positivas

SOSTENIBILIDAD

- Uso de esquemas de tamizaje simples, evitando múltiples visitas y repeticiones
- Selección de una prueba que permita extensión segura del intervalo entre tamizajes
- Asignación de puestos fijos a personal involucrado en el tamizaje (promotores de salud, enfermeros, doctores)
- Recolección y registro de datos básicos de tamizaje
- Implementación de sistemas de aseguramiento de la calidad simples y menos costosos

LOGROS Y DESAFÍOS

- Tenemos herramientas para controlar el cáncer de cuello uterino => la prueba de VPH debe implementarse como tamizaje primario
- Deben considerarse los esquemas de tamizar y tratar, especialmente para escenarios difíciles o donde se carece de especialistas en patología y colposcopia
- Se deben organizar sistemas de registro y facilitar el seguimiento oportuno de mujeres VPH positivas
- Hay que establecer programas sostenibles con calidad en los procesos
- Programas que contengan componentes de control de calidad, que consideren el contexto local y permitan evaluar desenlaces de la implementación