

UTILIZACIÓN DEL TEST DE VPH EN EL CRIBADO PRIMARIO DEL CÁNCER DE CERVIX

Luis M. Puig-Tintoré

Prof. T. de Obstetricia y Ginecología
Ginecología Oncológica. ICGON. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona

Introducción

Actualmente se reconoce que prácticamente todos los cánceres cervicales, tanto de tipo escamoso como glandular, están causados por infecciones cervicales persistentes por alguno de los 14 tipos de VPH oncogénicos (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68) [1]. El desarrollo de técnicas moleculares simples que permiten su utilización clínica ha planteado la posibilidad de emplearlas para mejorar la detección de la neoplasia cervical intraepitelial de grados 2 y 3 y de los carcinomas cervicales (CIN2+), (revisión en [2]).

Técnicas

Las pruebas para la detección del VPH analizan la presencia de secuencias de ADN viral y se basan en la especificidad complementaria entre las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos. Una secuencia de ADN solamente hibrida de modo muy específico con otros ADNs o ARNs complementarios. El modo de detección de los híbridos, la composición de las sondas de ADN y la existencia o no de amplificación marcan las diferencias entre las diferentes técnicas [3].

Reacción en cadena de polimerasa (PCR)

La reacción en cadena de polimerasa es un método de amplificación molecular que permite identificar muy pequeñas cantidades del ADN objetivo en la muestra analizada. Tiene una elevada sensibilidad y es capaz de detectar hasta un mínimo de 10 copias de ADN viral entre 1 millón de células. La PCR usa *primers* o cebadores de consenso. Los más utilizados actualmente son PGMY09/11, GP5+/GP6+ y SPF10. Su principal ventaja es que permite identificar el tipo específico de VPH. Para realizar la técnica PCR es preciso disponer de laboratorio y personal especializado, dada la posibilidad de contaminación cruzada y de interpretación diagnóstica errónea si no se tiene el material y entrenamiento adecuados [3].

Captura de híbridos

Es una técnica de amplificación de la señal, que da buenos resultados. La actual captura de híbridos de segunda generación "Hybrid Capture II®" (HC2) [4] (única técnica molecular aceptada actualmente por la FDA para uso clínico), tiene una

adecuada relación entre sensibilidad y especificidad si se establecen límites de señal lumínica adecuados (1 pg de ADN; equivalentes a 100.000 copias del genoma viral). La utilización de un *cocktail* de sondas de alto riesgo, que en la última versión incluye 13 tipos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) y otro para el grupo de bajo riesgo que incluye 5 tipos (6, 11, 42, 43 y 44), permite la detección de cualquiera de estos tipos en dos únicas reacciones, si bien en la práctica clínica sólo se usa habitualmente la sonda de alto riesgo (VPH-AR).

Exactitud del análisis del ADN de VPH

La exactitud de las técnicas PCR y HC2 para detectar CIN2+ es semejante. En el estudio ALTS la PCR con *primer* PGMY09/11 obtuvo una sensibilidad y especificidad clínica de 87,4 y 55,6% mientras que con HC2 estas fueron 92,5 y 51,1% respectivamente [5]. Cualquiera de las técnicas altamente sensibles para detectar VPH tiene una relativa menor especificidad y valor predictivo positivo. La especificidad es mejor en estudios de cribado primario, con cifras entre 82 y 96%, y mucho menor en estudios que incluyen solo mujeres seleccionadas, remitidas a colposcopia o en casos de citología ASC-US, la mayoría de los cuales dan cifras de especificidad alrededor del 50% e incluso menores [2].

Comparación del análisis del ADN de VPH con la citología

En una revisión de 15 series, publicadas entre los años 2.000 a 2.006, que han estudiado la citología y la determinación de ADN de VPH-AR para la identificación de CIN2+ [2], se evidencia que la sensibilidad de la citología es substancialmente menor que la del test de VPH. En el conjunto de las 15 series, la sensibilidad de la citología fue del 61,3% y la del VPH 91,1%, observándose una considerable dispersión entre los resultados de la citología (límites 18,6-94,0%) frente a los mas compactos del test ADN-VPH (84,9-100,0%). La especificidad de la citología fue de 93,5% (límites: 77,8-99,5) y la del VPH fue algo menor, 89,3% (límites: 81,8-96,5%).

La gran variabilidad en la sensibilidad de la citología justifica un estricto control de su calidad y la necesidad de su repetición frecuente. Es interesante reseñar que con el empleo conjunto de ambas técnicas todos los trabajos muestran una mejoría en la sensibilidad del cribado (media: 95,7%, límites 76,3-100,0%). Asimismo el VPN de las dos técnicas es en conjunto del 100% sin apenas dispersión entre los estudios (límites: 99,3-100,0%), sugiriendo que el intervalo entre cribados puede ser alargado con seguridad si a la citología se añade el test de VPH [6].

La exactitud de las pruebas de cribado es distinta según la edad. La sensibilidad de la citología mejora en las mujeres mayores, 79,3% por encima de 50 años, frente a 55,4% en las de 35-49 años y 48,7 en las mas jóvenes de 35 años. Contrariamente la sensibilidad del VPH es independiente de la edad [7]. En ambas pruebas la especificidad aumenta con la edad (94,9% para <35 años frente 97,6% para ≥50 años). La baja especificidad del test del VPH en las mujeres jóvenes es debida a la alta prevalencia de infecciones transitorias.

Indicaciones del análisis del ADN de VPH

La detección de ADN de VPH-AR se considera que puede ser útil en las siguientes aplicaciones clínicas: 1) selección de mujeres con citología ASC-US para identificar las que precisan estudio colposcópico; 2) selección de mujeres posmenopáusicas con citología LSIL; 3) seguimiento de pacientes con diagnóstico de CIN1 confirmado por biopsia, seleccionadas después de colposcopia; 4) control de curación después del tratamiento de neoplasias intraepiteliales, y 5) como test de cribado primario,

junto con la citología o único, empleando en este caso la citología como test de selección.

Cribado primario

La utilización del test del ADN-VPH en el cribado primario se ha planteado en mujeres mayores de 30-35 años pues a estas edades la prevalencia de VPH de alto riesgo oncogénico esta constantemente por debajo del 10% y en cambio aumenta la incidencia de CIN3 y cáncer. El test puede utilizarse ya sea asociado con la citología para aumentar su sensibilidad o como técnica inicial de cribado y posterior selección de los casos positivos con citología.

Test del ADN de VPH junto con la citología

El ADN-VPH es significativamente más sensible que la citología para detectar CIN2+ y tiene un elevado valor predictivo negativo, pero es menos específico y con menor valor predictivo positivo que la citología [8]. Los estudios mas recientes muestran que este VPN permanece elevado con el tiempo. En las mujeres VPH negativas las tasas de CIN2+ a los 5 años son equivalentes a las de la citología negativa a los 2 años [9]. Esta evidencia apoya que el test ADN-VPH junto con la citología puede ser coste/efectivo al permitir aumentar el intervalo de cribado con seguridad

En la figura 1 se muestra el algoritmo propuesto para el cribado primario del cáncer cervical con introducción del test de ADN-VPH junto con la citología a partir de los 35 años [2]

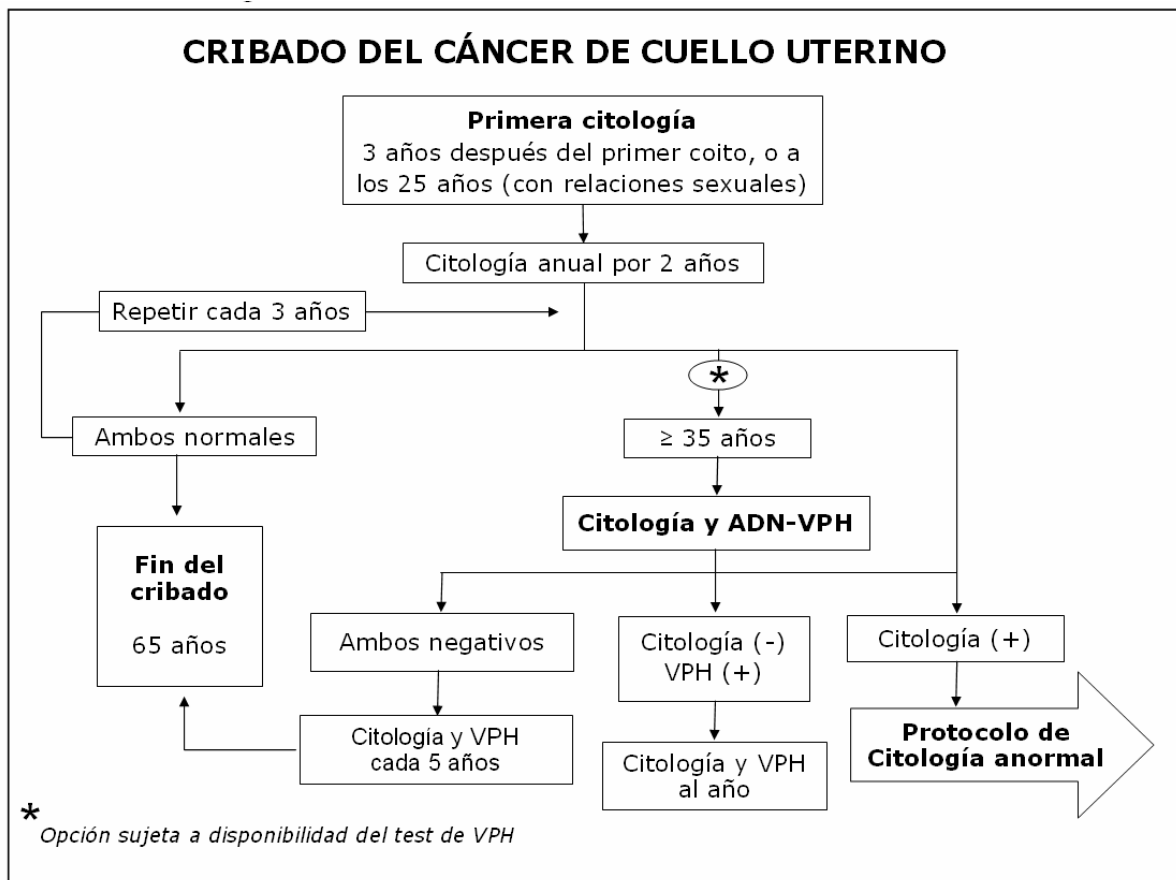


Figura 1 - Protocolo de cribado del cáncer de cuello uterino [2]

Cribado con test del ADN de VPH y selección con citología

Recientemente, la IARC (*International Agency for Research on Cancer*) ha concluido que hay suficiente evidencia de que el test del ADN de VPH puede reducir la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello y que es al menos tan efectivo como la citología [10]. El uso más apropiado de los dos test, citología y ADN-VPH en el cribado primario, sería realizar primero el test más sensible (ADN-VPH) y si el resultado fuese positivo usar a continuación el más específico (citología).

Bibliografía

- [1] Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
- [2] Puig-Tintoré LM, Cortés X, Castellsague X, Torne A, Ordi J, de Sanjose S, Alonso I, Cararach M, Vidart JA, Alba A, Martínez-Escoriza JC, Coll C, Vilaplana E, Hardisson D, Bosch X. Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2006;49 Supl 2:5-62.
- [3] Alba Menéndez A. Técnicas de detección de VPH. Nuevas tecnologías. XVI Reunión de la AEPCC Alicante. Libro de ponencias 2004:63-6
- [4] Lorincz AT. HPV Testing by Hybrid Capture. En: Monsonogo J (ed): *Emerging Issues on HPV Infections: From Science to Practice*. Basel, Karger, 2006, pp 54-62.
- [5] Schiffman M, Wheeler C, Dasgupta A, Solomon D, Cattle PE, for the ALTS Group. A comparison of a prototype PCR assay and Hybrid Capture 2 for detection of carcinogenic human papillomavirus DNA in women with equivocal or mildly abnormal Papanicolaou smears. *Am J Clin Pathol* 2005;124:1-11.
- [6] Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox T, Garcia F, Goldie S, Hatch K, Soller KL, Roach N, Runowicz C, Saslow D. Interim Guidance for the Use of Human Papillomavirus DNA Testing as an Adjunct to Cervical Cytology for Screening. *Obstet Gynecol* 2004;103:304-9.
- [7] Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJLM, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006 Sep 1;119(5):1095-101.
- [8] Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol*. 2005;99(3 Suppl 1):S7-11.
- [9] Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer* 2005;92:1800-2.
- [10] IARC. *Handbooks of cancer prevention, vol 10. Cervix cancer screening* Lyon: IARC Press, 2005.