

Detección de los oncogenes E6/E7 para el diagnóstico precoz de cáncer de cuello de útero

CT2010/01

RESUMEN

Introducción: El virus del papiloma humano (HPV) es el principal agente causal del cáncer de cérvix. En la actualidad están en marcha diversas estrategias para identificar las mujeres infectadas con HPV que realmente tienen una elevada probabilidad de sufrir transformaciones carcinogénicas y desarrollar un tumor invasivo. Entre estas estrategias figura la identificación de oncogenes E6/E7 HPV mRNA. Los oncogenes E6/E7 se reconocen como responsables de la iniciación y progresión a tumores invasivos. Para su detección se han comercializado una serie de técnicas que difieren sustancialmente en cuanto a los genotipos de HPV evaluados (5 o 14) y al método de análisis (cuantitativa o cualitativa).

Objetivos: el principal objetivo de este informe es evaluar la efectividad de los diferentes métodos de detección de HPV E6 E7 mRNA en el cribado de cáncer de cérvix. Los objetivos específicos son evaluar la efectividad de los métodos de detección de HPV E6 E7 mRNA en diferentes aplicaciones clínicas: 1) utilización como método primario de cribado, 2) *triage* de mujeres con resultados indeterminados o lesiones intraepiteliales de bajo grado y 3) *triage* de mujeres con resultados positivos en las pruebas de HPV DNA.

Métodos: se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en julio de 2009 de los artículos publicados en las principales bases de datos bibliográficas (Medline (PubMed), Embase (Ovid) y Web of knowledge (WoK)), así como en las bases de datos específicas de revisiones sistemáticas y proyectos de investigación en marcha. Los artículos fueron seleccionados siguiendo unos criterios de selección previamente establecidos y la calidad evaluada empleando la herramienta QUADAS.

Resultados: se incluyeron 11 estudios en la revisión sistemática. De estos, 9 proporcionaron resultados de la efectividad diagnóstica (S, E, VPP, VPN) para detectar lesiones histológicas CIN2+/CIN3+. Todos fueron de carácter transversal. Todos, excepto dos, emplearon el PreTec HPV Proofer para la determinación de HPV mRNA y múltiples métodos de HPV DNA.

Los 4 estudios que evaluaron la efectividad diagnóstica en el cribado primario mostraron que la especificidad para la detección de lesiones CIN2+ fue superior con la prueba PreTec HPV Proofer que con cualquiera de las pruebas de HPV DNA evaluadas ($E=89\%-97\%$ versus $67\%-92\%$) pero la sensibilidad fue inferior ($64\%-86\%$).

versus 93%-100%). El único estudio que evaluó la determinación de HPV mRNA mediante el Aptima test mostró una sensibilidad elevada ($S=92\%$, $E=54\%$). Globalmente, la sensibilidad del PreTec HPV Proofer también fue inferior para el *triage* de mujeres con citologías anormales ($S=41\%-86\%$ versus 74%-99%). Un estudio que comparó múltiples métodos de HPV DNA y HPV mRNA observó que el APTIMA test es uno de los métodos con mayor sensibilidad y especificidad ($S=95\%$, $E=39\%$). Las pruebas de HPV mRNA mostraron mayor efectividad para identificar la progresión citológica de la enfermedad.

Discusión: En la actualidad no existe ningún ensayo clínico publicado y los estudios transversales recuperados presentan importantes limitaciones metodológicas que limitan la validez y extrapolación de los resultados. Cabe citar que solo uno de los cuatro estudios que evalúan la utilidad en el cribado primario lleva cabo una verificación histológica de las mujeres con citologías normales y ninguno incluye una muestra consecutiva de mujeres de la población general cribada.

Conclusiones: 1) los métodos de HPV mRNA no se pueden considerar como prueba de cribado primario debido a la baja sensibilidad observada en algunos estudios; 2) no existen evidencias suficientes para establecer que estas técnicas supongan una mejoría respecto a la citología y/o HPV DNA para el triage de mujeres con resultados indeterminados o lesiones intraepiteliales de bajo grado o para mujeres normales con resultados HPV (+); 3) se desconoce si técnicas de HPV mRNA que detectan un mayor número de genotipos o lo hacen de forma cuantitativa presentan mejores resultados.

Recomendaciones: se recomienda el diseño de ensayos clínicos para evaluar la efectividad de las pruebas de detección de HPV mRNA en diferentes aplicaciones clínicas en comparación a otras estrategias de cribado de cáncer de cérvix.

Detection of high risk human papillomavirus E6 and E7 oncogenes for cervical cancer screening

CT2010-01

SUMMARY

Introduction: Human papillomavirus (HPV) is the principal causal agent of cervical cancer. Currently, diverse strategies are in use for identifying women infected with HPV who really have a high likelihood of suffering carcinogenic transformations and developing an invasive tumour. Among these strategies is identification of HPV E6/E7 mRNA oncogenes. Oncogenes E6/E7 are recognised as responsible for initiation of and progression to invasive tumours. For their detection, a series of techniques has been marketed which differ substantially in terms of the HPV genotypes assessed (5 or 14) and the method of analysis (quantitative or qualitative).

Objectives: The principal objective of this report was to assess the effectiveness of the various HPV E6 E7 mRNA detection methods in cervical cancer screening. The specific objectives were to assess the effectiveness of HPV E6 E7 mRNA detection methods in different clinical applications, i.e., when used: 1) as the primary screening method; 2) for triage of women with inconclusive results or low-grade intraepithelial lesions; and 3) for triage of women with positive results in HPV DNA tests.

Methods: In July 2009, a bibliographic search was made of papers published in the principal bibliographic databases, such as Medline (PubMed), Embase (Ovid) and Web of Knowledge (WoK), and in specific databases focusing on systematic reviews and ongoing research projects. Papers were selected in accordance with pre-established selection criteria, and quality was assessed using the QUADAS tool.

Results: A total of 11 studies were included in the systematic review. Of these, 9 furnished results on the diagnostic effectiveness (S, Sp, PPV, NPV) for detecting histological CIN2+/CIN3+ lesions. All of the studies were cross-sectional. With the exception of 2 studies, all used the PreTec HPV Proofer for determination of HPV mRNA and multiple HPV DNA methods.

The 4 studies that assessed diagnostic effectiveness in primary screening showed that, while specificity for detection of CIN2+ lesions was higher with the PreTec HPV Proofer test than with any of the HPV DNA tests evaluated ($Sp=89\%-97\%$ versus $67\%-92\%$), sensitivity was lower ($64\%-86\%$ versus $93\%-97\%$).

100%). The only study that assessed HPV mRNA determination using the Aptima test displayed a high sensitivity ($S=92\%$, $Sp=54\%$). Overall, the sensitivity of the PreTec HPV Proofer was also lower for triage of women with abnormal cytologies ($S=41\%-86\%$ versus 74%-99%). One study which compared multiple HPV DNA and HPV mRNA methods reported that the APTIMA test was one of the methods having greatest sensitivity and specificity ($S=95\%$, $Sp=39\%$). The HPV mRNA tests displayed greater effectiveness for identifying cytological disease progression.

Discussion: No clinical trial had been conducted to date and the cross-sectional studies retrieved displayed important methodological limitations which limit the validity and extrapolation of the results. It should be noted that only one of four studies which assessed usefulness in primary screening conducted a histological verification of women with negative lesions in cytology. Similarly, no study included a consecutive sample of women drawn from the general screened population.

Conclusions: 1) HPV mRNA methods cannot be regarded as a primary screening test owing to the low sensitivity displayed by these methods in many of the studies undertaken. 2) Despite the potential interest of these tests in triage of women with inconclusive results or low-grade intraepithelial lesions or normal women with HPV (+) results, there is not sufficient evidence to establish whether these techniques amount to an improvement with respect to cytology and/or HPV DNA. 3) The practical totality of the studies used the PreTec HPV Proofer test and it is not known whether techniques that detect a greater number of genotypes or do so quantitatively yield better results.

Recommendations: Clinical trials should be designed to assess the effectiveness of HPV mRNA detection tests versus other cervical cancer screening strategies in different clinical applications.