

**XXVI Congreso Nacional de la SEAP-IAP  
XXI Congreso Nacional de la SEC  
II Congreso Nacional de la SEPAF  
Cádiz 22-24 de Mayo, 2013**

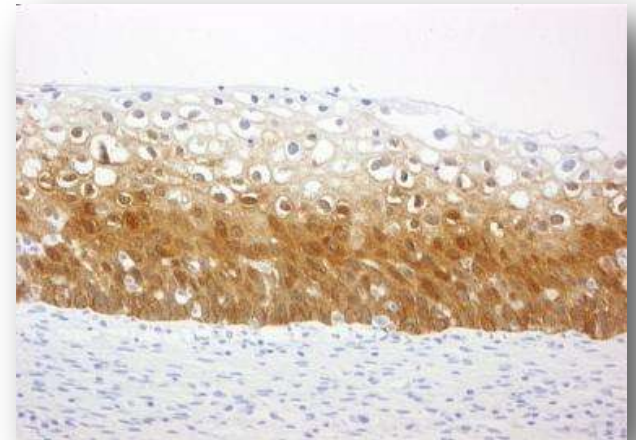
CINTEC PLUS: DUAL STAIN KI67-P16

*F. ALAMEDA  
HOSPITAL DEL MAR*

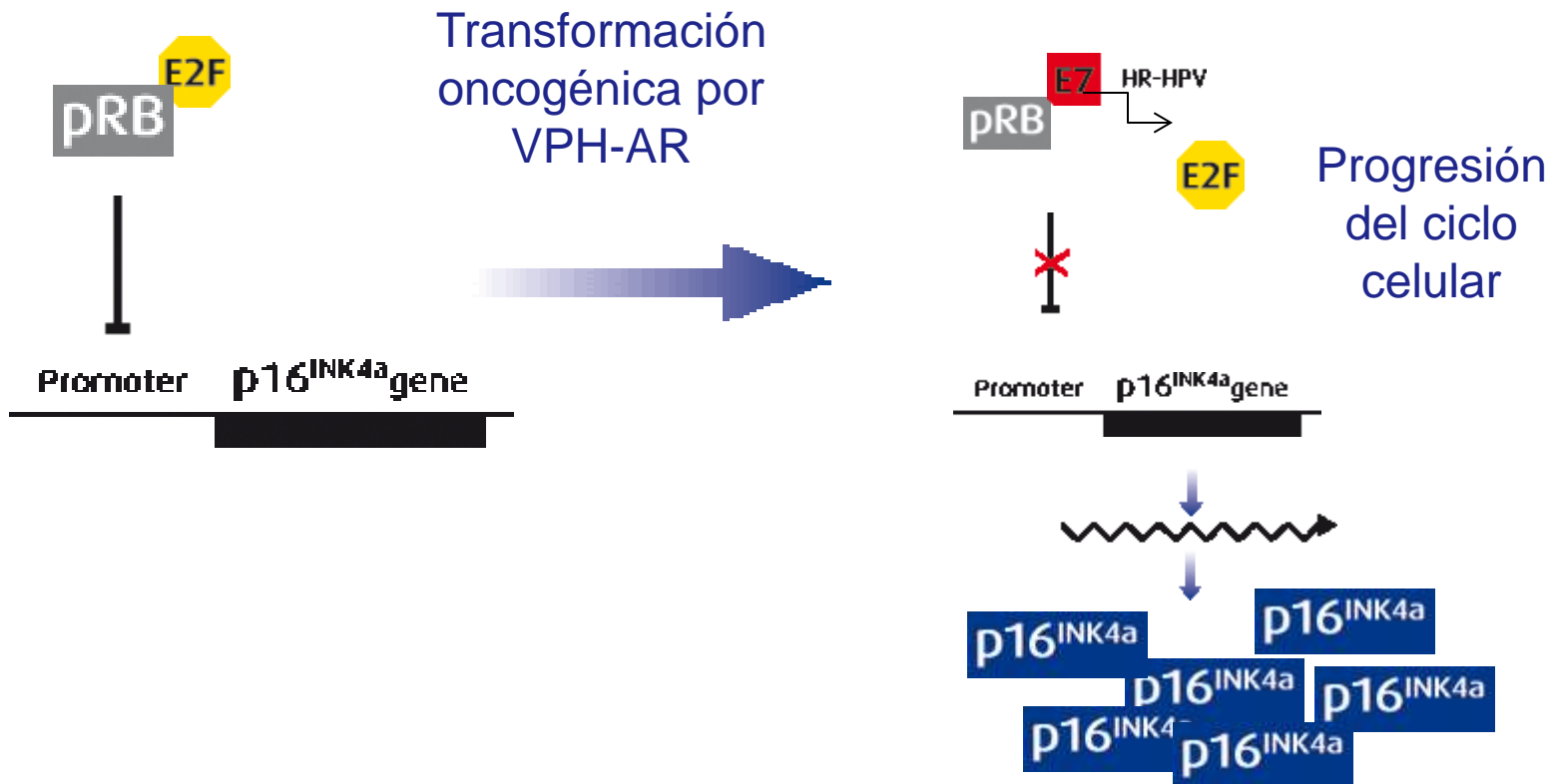
# Biomarcador p16

## Un innovador biomarcador

- Proteína celular, involucrada en el control del ciclo celular:  
FRENADOR DE CICLO
- Efecto antiproliferativo en células fisiológicamente normales
- Sobreexpresión directamente ligada a la transformación oncogénica en las células cervicales inducidas por las infecciones por VPH-AR
  - Independiente del tipo de VPH-AR
  - Independiente de la edad de la paciente

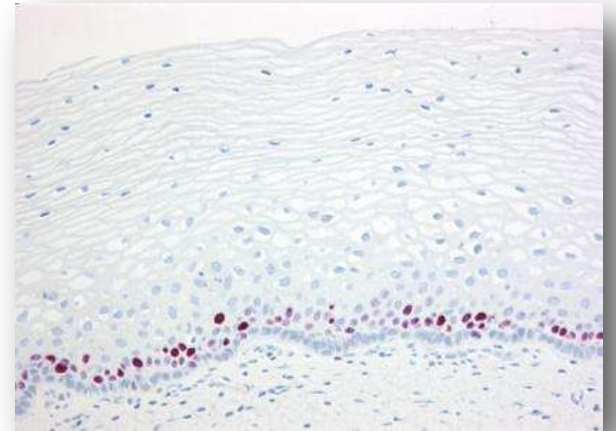


# p16 – Mecanismo Molecular



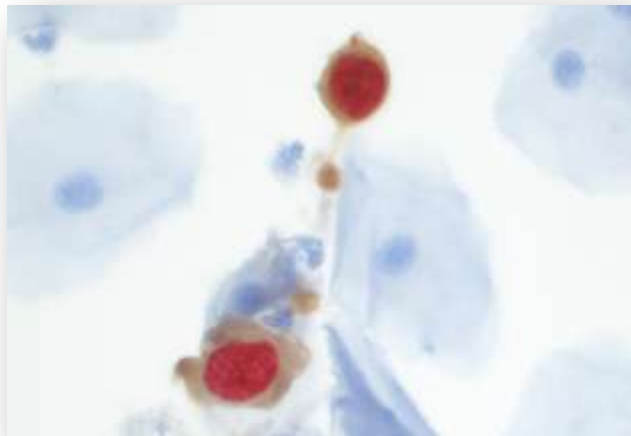
# Marcador de Proliferación Ki-67

- Proteína celular que puede ser detectada en células en proliferación
- Expresión restringida a las fases del ciclo celular G1-, S-, G2 y M
- Marcador de proliferación celular
- No hay expresión en células inactivas
  - Ausencia en fase G0 del ciclo celular



# CINtec® PLUS

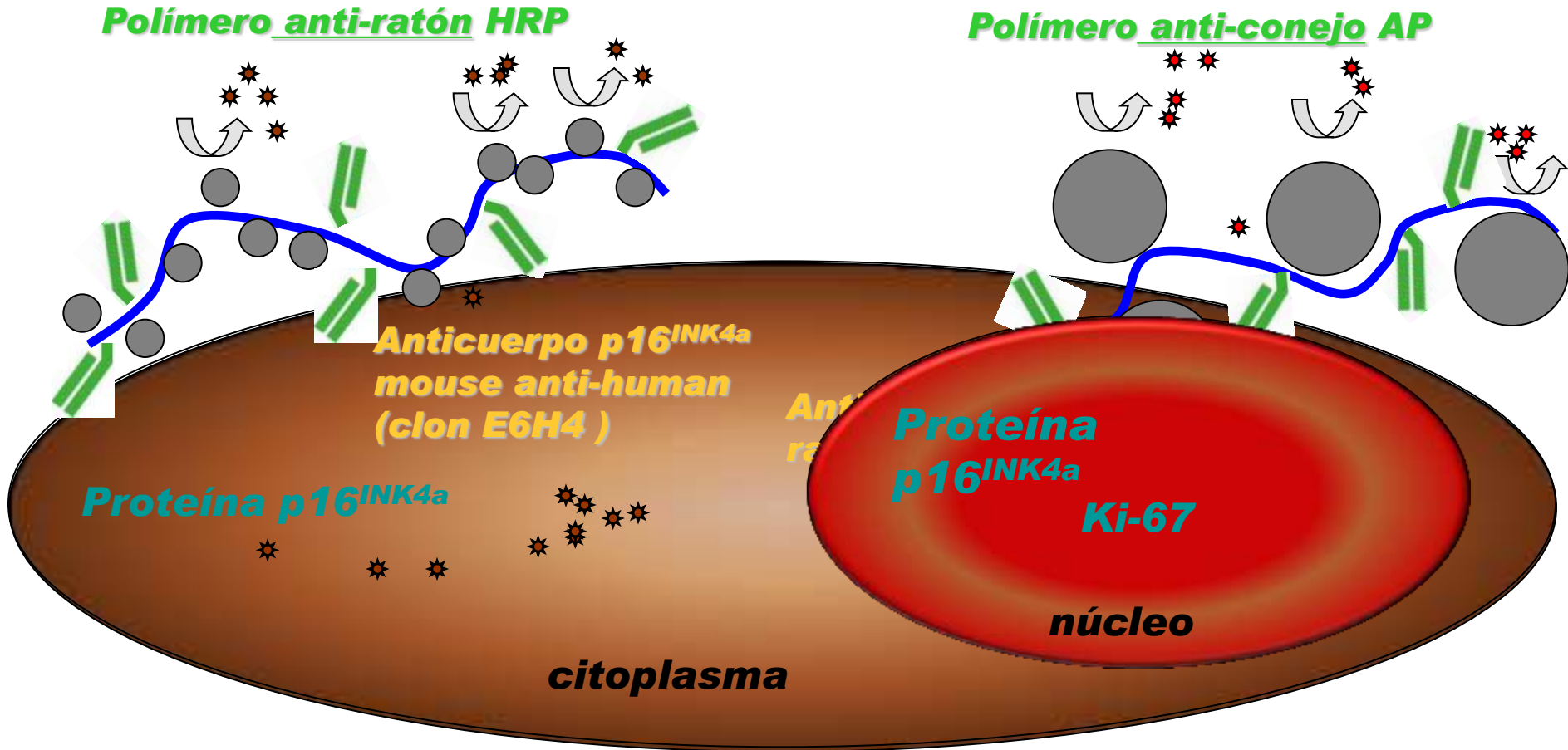
- Es una combinación de p16 y Ki-67 en un solo test
- Puede ser aplicado sobre citología convencional o citología líquida, con muestras frescas o desteñidas
- **Co-detección de p16 y Ki-67 en la misma célula Las células con tinción positiva para ambas proteínas muestran :**



- **Tinción marrón** citoplasmática, indicando sobreexpresión de p16
- **Tinción Roja** nuclear, indicando expresión de Ki-67

# CINtec<sup>®</sup> PLUS

## Principio del Procedimiento



# Cáncer de cérvix y Cribado

## Retos y Limitaciones

### > Citología de Papanicolaou

- Alto nivel de subjetividad al tratarse de un test basado en la morfología
- Limitada sensibilidad

### > Test de VPH-AR

- Alta prevalencia de VPH, especialmente en mujeres jóvenes
- La mayoría de las infecciones de VPH se aclaran espontáneamente
- Alta sensibilidad, a costa de sacrificar la especificidad

# CINtec® PLUS

## Tres Estudios Clínicos

### > **PALMS: Primary, ASC-US, LSIL Marker Study**

- Estudio diagnóstico prospectivo, multicéntrico y multinacional con más de 27.000 mujeres

### > **EEMAPS: European Equivocal or Mildly Abnormal Study**

- 776 citologías ASC-US/LSIL, incluyendo más de 200 casos con lesión de alto grado confirmada por biopsia

### > **The Wolfsburg Pap/HPV Co-Testing Study**

- Más de 4.400 mujeres mayores de 30 años



# PALMS

## Diseño del Estudio

### > Evaluación en dos poblaciones de estudio de 5 países Europeos

- Evaluación del **CINtec® PLUS** en mujeres que atienden al cribado citológico de rutina\* (n=**27.248**)
- Evaluación del **CINtec® PLUS** en la selección (triaje) de ASC-US (n = **575**) y LSIL (n = **529**)

### > La mujeres se remitieron a colposcopia y biopsia (si estaba indicada) en función de la positividad a uno o más test de cribado:

- Citología (test de papanicolaou) con resultado de ASC-US o mayor
- Resultado positivo a **CINtec® PLUS**
- Resultado positivo a VPH-AR en mujeres mayores de 30 años

### > Todos los resultados de biopsia fueron adjudicados por consenso de un panel de patólogos

\*Se incluyeron muestras de citología convencional y de citología líquida

# PALMS

## Objetivos Principales del Estudio

- > Evaluar la Sensibilidad y Especificidad del CINtec<sup>®</sup> PLUS Kit para identificar CIN de alto grado**
  - En cribado primario de cáncer de cérvix
  - En mujeres con resultado en citología de ASC-US
  - En mujeres con resultado en citología de LSIL
  
- > Comparar los resultados diagnósticos del CINtec<sup>®</sup> PLUS con:**
  - Citología test de Papanicolaou (cribado)
  - Test de VPH (cribado y triaje de ASC-US/LSIL)

# Wolfsburg Pap/HPV Co-testing Project

## > Estudio de cribado organizado, prospectivo

- Citología en conjunción con test de VPH hc2 en mujeres  $\geq 30$  años
- En una región de Alemania, Área de Wolfsburgo

## > CINtec<sup>®</sup> *PLUS* evaluado en 2 cohortes de estudio

- Cohorte de cribado con 4.246 mujeres  $\geq 30$  años
- Cohorte de triaje con 427 mujeres, con citología negativa pero test de VPH-AR positivo

# EEMAPS

## Diseño del Estudio

- > **Material aceptable para realizar la Tinción Dual con CINtec<sup>®</sup> PLUS en 776 casos:**
  - 361 ASC-US
  - 415 LSIL
  
- > **Evaluación por citotécnico seguida de confirmación por citopatólogo de los portas positivos para la Tinción Dual**

- CRIBADO PALMS, WOLFSBURG
- ASCUS PALMS, EEMAPS
- LSIL PALMS, EEMAPS

**CRIBADO**

# PALMS

Edad media de las poblaciones de Estudio

**> Población de Cribado (n=27,349)**

- Edad Media: 39,9 años

**> Población ASC-US (n=575) y LSIL (n=529)**

- Edad Media: 34,5 años

# Estudio PALMS

## Resultados Citológicos

Resultado Citológico	n	%
Normal	25,578	93.9%
ASC-US	605	2.2%
ASC-H	46	0.2%
LSIL	552	2.0%
HSIL	149	0.6%
Carcinoma	2	<0.1%
AGC	50	0.2%
AIS	3	<0.1%
N/A	263	1.0%
<b>Total</b>	<b>27,248</b>	<b>100%</b>
ASC-US+	1,407	5.2%



# Estudio PALMS; CINtec® PLUS vs. VPH

## Ratios de positividad según Resultado Citológico

Resultado Citológico	CINtec® PLUS positivo	VPH positivo
	%	%
Normal	3.4%	7.9%
ASC-US	24.3%	41.5%
ASC-H	43.5%	50.0%
LSIL	50.2%	83.7%
HSIL	82.6%	91.3%
Carcinoma	100%	50.0%
AGC	8.0%	10.0%
AIS	100%	100%

Total n=27,248

# Estudio PALMS (n = 27.248)

## Ratios de Positividad

	<b>CINtec<sup>®</sup> PLUS</b>	<b>Citología</b>	<b>VPH-AR</b>
Todas las edades	<b>5.4%</b>	5.2%	10.7%
< 30	<b>8.9%</b>	8.3%	20.2%
≥ 30	<b>4.2%</b>	4.1%	7.5%

# Estudio PALMS

CINtec<sup>®</sup> *PLUS* vs. Citología vs. VPH, para CIN2+

	Sensibilidad	Especificidad
<b>CINtec<sup>®</sup> <i>PLUS</i></b>	<b>90.1%</b>	<b>95.3%</b>
Pap test	66.4%	95.4%
VPH-AR	96.4%	90.2%

205 casos de CIN2+ confirmados por biopsia

# El Estudio Wolfsburg (n = 4246)

## Ratios de Positividad

	<b>CINtec<sup>®</sup> PLUS</b>	<b>Citología</b>	<b>VPH-AR</b>
<b>≥ 30</b>	<b>3.4%</b>	<b>2.0%</b>	<b>6.8%</b>

# El Estudio Wolfsburg

## Población de Cribado

	Sensibilidad	Especificidad
<b>CINtec<sup>®</sup> PLUS</b>	<b>92.5%</b>	<b>97.5%</b>
Pap test	65.0%	98.7%
VPH-AR	100%	94.1%

40 casos de CIN2+ confirmados por biopsia

# Sensibilidad y Especificidad del CINtec<sup>®</sup> PLUS

(CIN2+confirmados por biopsia)

- **Incremento de sensibilidad muy significativo del CINtec<sup>®</sup> PLUS en comparación con la citología**
  - Incremento del 36%;  $p < 0.0005$
- **La sensibilidad del CINtec<sup>®</sup> PLUS es similar a la sensibilidad del test de VPH**
  - Con el CINtec<sup>®</sup> PLUS el ratio de falsos positivos se reduce a menos de la mitad que con el test de VPH

**ASCUS**

# ASC-US

## Problemas

### > Citologías ASC-US

- Representan el 2-5% de todas las interpretaciones citológicas
- 6-10% de la mujeres con ASC-US son portadoras de un CIN2+

### > Opciones de Manejo

- Repetir citología
- Directo a Colposcopia
- Triage con test VPH-AR

### > Triage con VPH en citologías con resultado ASC-US

- 40-50% de positividad a VPH-AR en ASC-US en mujeres  $\geq 30$  años
- 50–70% de positividad a VPH-AR en ASC-US en mujeres  $< 30$  años



**Existe margen para reducir los falsos positivos**



# Estudio PALMS: Datos en ASC-US

Ratios de positividad según grupo de edad

	Casos ASC-US	CINtec <sup>®</sup> PLUS	VPH-AR
Total	575	<b>25.6%</b>	41.9%
< 30	219	<b>32.0%</b>	57.5%
≥ 30	356	<b>21.6%</b>	32.3%

# Estudio PALMS: Datos en ASC-US

	Sensibilidad	Especificidad	Remisión a Colposcopia
<b>CINtec<sup>®</sup> PLUS</b>	<b>94%</b>	<b>78%</b>	<b>25.6%</b>
VPH-AR	100%	61%	41.9%

18 casos de CIN2+ confirmados por biopsia

# Estudio EEMAPS: Datos en ASC-US

	<b>CINtec<sup>®</sup> PLUS</b>		<b>VPH-AR</b>	
	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	Sensibilidad	Especificidad
Total	<b>92.2%</b>	<b>80.6%</b>	90.9%	36.3%
< 30	<b>96.8%</b>	<b>72.4%</b>	100%	23.8%
≥ 30	<b>89.1%</b>	<b>85.5%</b>	84.8%	43.6%

77 casos de CIN2+ confirmados por biopsia

# Estudio EEMAPS: Datos en ASC-US

Ratios de positividad según grupo de edad

	Casos ASC-US	CINtec <sup>®</sup> PLUS	VPH-AR
Total	361	34.9%	69.5%
<30	136	43.4%	81.6%
≥30	225	29.8%	62.2%

# Estudio EEMAPS: Datos en ASC-US

	Sensibilidad	Especificidad	Remisión a Colposcopia
<b>CINtec® PLUS</b>	<b>92.2%</b>	<b>80.6%</b>	<b>34.9%</b>
VPH-AR	90.9%	36.3%	69.5%

77 casos de CIN2+ confirmados por biopsia

# Manejo de citologías ASC-US

## Conclusiones

> **CINtec® PLUS** tiene una sensibilidad similar a los test de VPH-AR con una especificidad significativamente superior en todos los grupos de edad

- 92-94% Sensibilidad
- 78-81% Especificidad



**CINtec® PLUS CINtec® PLUS** podría reducir el número de colposcopias innecesarias en alrededor de un **75%**

**LSIL**

# Estudio PALMS: Datos en LSIL

Ratios de positividad según grupo de edad

	Casos LSIL	CINtec <sup>®</sup> PLUS	VPH-AR
Total	529	52.4%	83.9%
< 30	250	54.8%	88.0%
≥ 30	279	50.2%	80.3%



# Estudio PALMS: Datos en LSIL

	Sensibilidad	Especificidad	Remisión a Colposcopia
<b>CINtec<sup>®</sup> PLUS</b>	<b>85.4%</b>	<b>53.9%</b>	<b>52.4%</b>
VPH-AR	98.1%	18.8%	83.9%

63 casos de CIN2+ confirmados por biopsia

# Estudio EEMAPS: Datos en LSIL

	Sensibilidad	Especificidad	Remisión a Colposcopia
<b>CINtec® PLUS</b>	<b>94.2%</b>	<b>68.0%</b>	<b>52.3%</b>
VPH-AR	96.4%	19.1%	86.2%

137 casos de CIN2+ confirmados por biopsia

# Estudio EEMAPS: Datos en LSIL

Ratios de positividad según grupo de edad

	Casos LSIL	CINtec <sup>®</sup> PLUS	VPH-AR
Total	415	52.3%	86.2%
<30	142	60.6%	87.3%
≥30	273	48.4%	85.3%

# Estudio EEMAPS: Datos en LSIL

	CINtec <sup>®</sup> PLUS		VPH-AR	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
Total	<b>94.2%</b>	<b>68.0%</b>	96.4%	19.1%
< 30	<b>96.4%</b>	<b>62.1%</b>	94.5%	17.2%
≥ 30	<b>92.7%</b>	<b>70.7%</b>	97.6%	19.9%

137 casos de CIN2+ confirmados por biopsia

# Manejo de Citologías LSIL

## Conclusiones

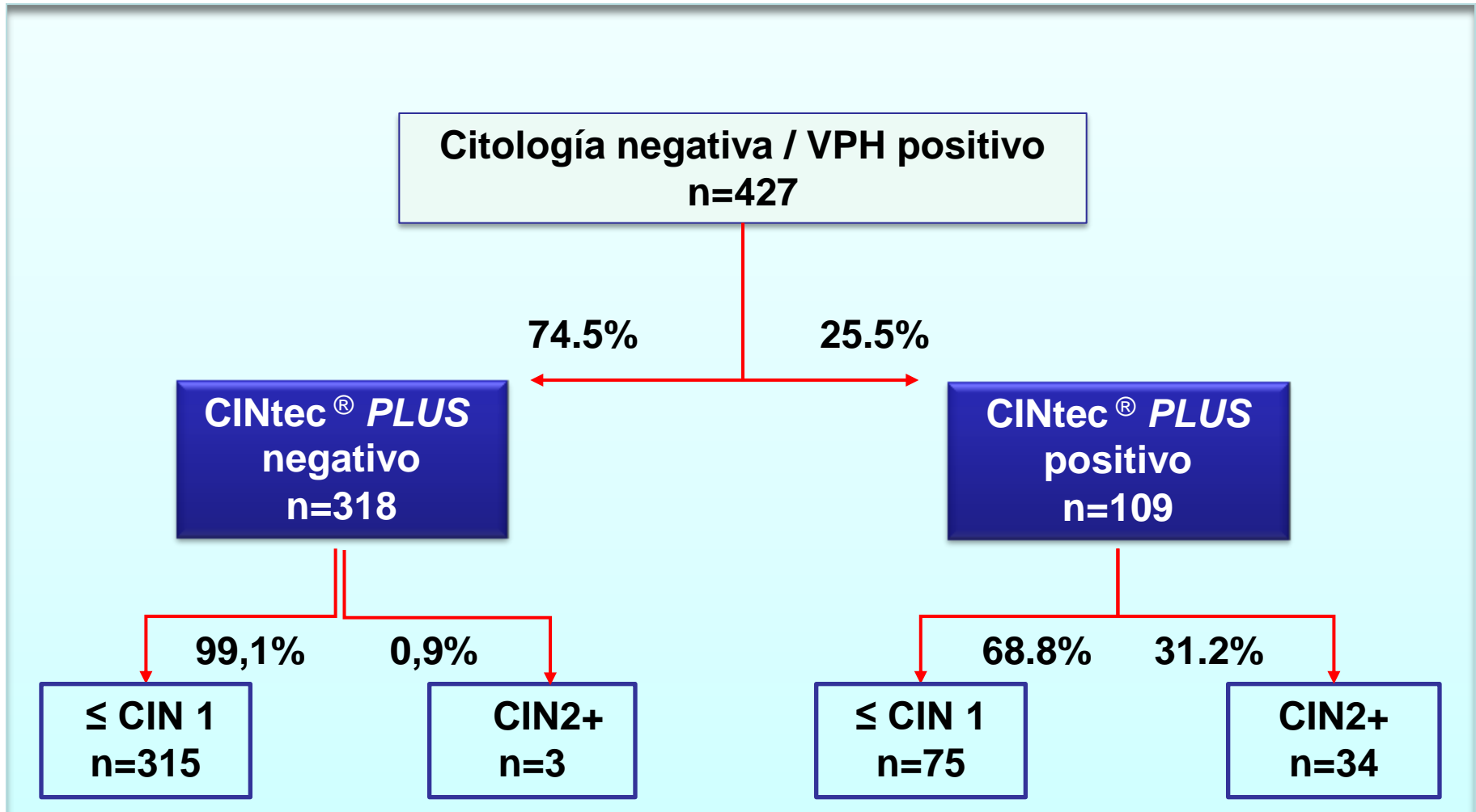
- > **CINtec® PLUS** es la primera tecnología que proporciona una alta sensibilidad y una alta especificidad para el manejo de mujeres con un resultado citológico de LSIL
  - 85-94% Sensibilidad
  - 54-68% Especificidad



**CINtec® PLUS** podría reducir el número de colposcopias innecesarias en alrededor de un 50%

**CITOLOGIAS NEGATIVAS  
HPV POSITIVAS**

# Estudio Wolfsburg: CINtec® PLUS en el triaje de mujeres con citología negativa / VPH positivo



# CINtec® PLUS: Sensibilidad y Especificidad en la clasificación de citologías negativas / VPH positivo

Basado en n=147 casos con seguimiento por biopsia

	CIN2+		CIN3+	
	n	%	n	%
<b>Sensibilidad</b>	<b>34/37</b>	<b>91.9%</b>	<b>27/28</b>	<b>96.4%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>93/110</b>	<b>84.5%</b>	<b>95/119</b>	<b>79.8%</b>



# CINtec® PLUS – Resumen

Alta Sensibilidad y Alta especificidad para CIN2+

<b>CINtec® PLUS</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>
<b><i>Cribado</i></b>	<b>90 - 93%</b>	<b>95 - 97.5%</b>
<b><i>Triaje LSIL</i></b>	<b>85 - 94%</b>	<b>54 - 68%</b>
<b><i>Triaje ASC-US</i></b>	<b>92 - 94%</b>	<b>78 - 81%</b>
<b><i>Triaje Citología negativa / VPH-AR positivo</i></b>	<b>92%</b>	<b>85%</b>

Fuente: PALMS, EEMAPS, Wolfsburg Study