

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen
Volume **46**

Número
Number **2**

Marzo-Abril
March-April **2003**

Artículo:

Cáncer cervicouterino y el VPH. Opciones de detección

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

Monografía

Cáncer cervicouterino y el VPH. Opciones de detección

Martha Rocío Castellanos Morales¹

¹Alumna de la Maestría en Ciencias Médicas de la Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca

Resumen

El impacto del cáncer cervicouterino (Cacu) en el mundo es devastador, siendo la segunda causa de muerte en la mujer y la primera causa en naciones en vías de desarrollo. El virus del papiloma humano se ha encontrado en el 93% de todos los casos de cáncer invasor y de sus lesiones precursoras, por lo que se considera a la infección por este virus como el factor de riesgo más importante.

En los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) la incidencia de cáncer cervicouterino ha disminuido dramáticamente con la implementación de la prueba de Papanicolaou, reduciendo la incidencia aproximadamente en un 75%.

Los datos de varios estudios escandinavos muestran una gran reducción en la incidencia y la mortalidad después de iniciar programas de prevención. Los estudios de casos y controles han encontrado que el riesgo de desarrollar cáncer cervical invasivo es 3 a 10 veces mayor en mujeres que no se han examinado.

Ya que la prueba de Papanicolaou es una prueba de estudio diagnóstica, las pacientes con resultados anormales deben realizarse pruebas adicionales (colposcopia y biopsia).

Actualmente se cuenta con diversos estudios para determinar cómo se puede usar la tipificación del VPH para ayudar a estratificar a las mujeres en grupos de seguimiento y tratamiento.

Palabras clave: Cáncer cervicouterino, virus del papiloma humano, tamizaje, programas de prevención.

Summary

The impact of uterine cervix cancer in the world is devastating. It is the second highest cause of death in women in the whole world and the primary cause of female death in developing countries. The Human Papilloma Virus (HPV) has been found in 93% of all cases of invasive cancer, making infection by this virus and their precursory lesions the most important risk factor.

In the United States of America, the incidence of cervix uteri cancer has been reduced dramatically following the implementation of the Papanicolaou test, reducing incidence by approximately 75%.

Data from a number of Scandinavian studies show a great reduction in incidence and mortality after prevention programs have been initiated. Studies of cases and controls have found that the risk of developing invasive surgical cancer is 3 to 10 times greater in women who have not been examined.

Since the Papanicolaou test is a routine procedure, patients with abnormal results should be given additional tests (colposcopy and biopsy).

At present, a number of studies describe the possibility for using HPV typing to help in stratifying women into follow-up and treatment groups.

Key words: *Cervix uteri cancer, Human Papilloma Virus, screening, prevention programs.*

Introducción

El impacto del cáncer cervicouterino (CaCu) en el mundo es devastador, siendo la segunda causa de muerte en la mujer, constituye un problema importante de salud pública. El 80% de los casos (500,000) corresponde a países en vías de desarrollo.¹ La tasa de defunción ajustada por edad en los EUA es de 2.4 por 100,000 habitantes comparada con 14.0 por 100,000 habitantes en México.²

Esta enfermedad tiene una historia natural de larga evolución que inicia con los cambios en el epitelio cervical (displasias), que gradualmente van acentuándose hasta que en un término de 15 a 20 años se transforman en carcinoma invasor. Se sabe que estos cambios están relacionados con la presencia del virus del papiloma humano (VPH). No todas las displasias evolucionan al cáncer: algunos estudios han demostrado que el 30% tienen regresión espontánea principalmente las displasias leves; alrededor del 20% se mantienen en forma estacionaria y un 45% son las que progresan al cáncer. Los estudios internacionales han demostrado que la displasia leve puede evolucionar al carcinoma *in situ* en 5 a 7 años, que se requieren de 10 a 13 años para su progresión a cáncer micro invasor y de éste a invasor dos años más. Sin embargo, en el 10% de las pacientes las lesiones pueden progresar de *in situ* a invasor en períodos menores de un año.

Epidemiología

En un estudio de prevalencia del VPH en cáncer del cuello uterino coordinado por la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (AIIC) se reportó la presencia de ADN del VPH en más del 93% de los tumores a través de pruebas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), capaces de identificar más de 25 tipos de VPH, sugiriendo que menos de 5% de los cánceres del cuello uterino probablemente son verdaderos tumores VPH negativos.³ Por lo que se considera a la infección por este virus como el factor de riesgo más importante. Los tipos de VPH más comúnmente detectados fueron: el 16 (50%), el 18 (12%), el 45 (8%), y el 31 (5%).

Lazcano Ponce y col. reportan en un estudio realizado en la ciudad de México que el riesgo de enfermedad para cáncer cervicouterino se incrementó hasta 7 veces en mujeres con VPH 16-18 positivo.⁴ Su distribución geográfica es diferente para cada tipo, y resalta la presencia del VPH16 en todos los países con excepción de Indonesia.⁵ El rol de VPH es claramente significativo en la carcinogénesis del CaCu, se han notificado prevalencias de ADN del VPH que van de 22 a 100% en alrededor de 30 series de neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y de cáncer del cuello uterino.⁶ El rango tan amplio de prevalencia del VPH se debe a diversos factores de variación, entre otros los métodos empleados para su identificación. Se reportan asociaciones tan fuertes y consistentes con razones de momios de más de 15; no obstante se considera al virus del papiloma humano (VHP) como una causa necesaria mas no suficiente para el desarrollo de la enfermedad, pues se requieren otros cofactores que incluyen la exposición al cigarro, la infección por clamida, otros virus y el tipo de antígeno humano linfocitario (HLA) entre otros, para que un porcentaje de infecciones persistentes por VPH logre en algún momento progresar y dar lugar al cáncer.¹⁰

Entre los cofactores que pueden ser importantes para el desarrollo de esta enfermedad tenemos:

1. Tipos virales y variantes: los resultados de los estudios de cohorte indican que el alto riesgo de los tipos oncogénicos de VPH y probablemente ciertas variantes de esos tipos se asocian con un mayor riesgo de neoplasia cervical.
2. Los factores del huésped que podrían modular el efecto del VPH, como los genéticos; la inmunosupresión genética o inducida; los factores hormonales endógenos, reflejados en las asociaciones con la elevada paridad detectado en varios estudios,⁷ así como la edad temprana en la que ocurre el primer contacto sexual, que podría considerarse como un sustituto de la edad temprana en que aparece la primera infección por VPH.

Factores exógenos. En estudios realizados en España, Colombia y Brasil, el consumo de anticonceptivos orales duran-

te un largo plazo y la infección por *Chlamydia trachomatis*, surgieron como cofactores en las mujeres positivas a VPH.^{8,9}

Estudios de casos y controles realizados en México reportan en un primer estudio que el riesgo del VPH-16 para CaCu invasor fue de 3.8 (2-7.2) y para carcinoma *in situ* de 5.2 (2.6-10.5) evaluando VPH con la técnica de PCR.¹¹ Un segundo estudio informó el porcentaje de VPH en 185 mujeres mexicanas, 87% fueron positivos en 69 casos de CaCu, 83% en 24 lesiones intraepiteliales de alto grado, 33% en 21 lesiones de bajo grado y 17% en 71 normales. Además VPH-16 se encontró en el 52% de los casos de CaCu invasor y en 79% de lesiones de alto grado. El tipo VPH-18 se encontró en 36% de CaCu invasor y sólo en 12.5% de las lesiones de alto grado.¹²

Frías Mendivil concluye en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en México que la infección por VPH fue el factor más importante para el desarrollo de NIC. El inicio de vida sexual activa temprana estuvo asociado a la presencia de VPH, lo que favorece al desarrollo de estas lesiones. Así mismo, se señala la importancia de la identificación de VPH de alto riesgo en mujeres con NIC con un estrecho seguimiento y tratamiento oportuno.¹³

Fisiopatología

El HPV es un virus de doble cadena de ADN que pertenece a la familia de los papovavirus, se ha vinculado a diferentes alteraciones moleculares con la carcinogénesis cervical: alteraciones en el receptor del factor de crecimiento epidémico, la sobreexpresión del HER-2/neu, la mutación del H-ras y K-ras y la amplificación/sobreexpresión del c-myc.

La base molecular de la oncogénesis en el cáncer de cuello puede explicarse en parte por la regulación y función de dos oncogenes virales el E6 y el E7. Éstos tienen la capacidad de transformarse en distintas líneas celulares y su expresión es necesaria para el mantenimiento del fenotipo maligno. Están regulados por el E2 que es el sitio de integración del genoma viral en el genoma de la paciente. El E6 se une al gen supresor tumoral p53 e induce su degradación. El E7 se une a otro supresor tumoral, el productor de retinoblastoma (pRb). Se une y altera su estado de fosforilación, inactiva la proteína que, el igual que el p53, funciona en el control del ciclo celular. Otros ADN virus como el SV 40 y el adenovirus tienen oncogenes que también inactivan al p53 y al pRb.¹⁴

Hay más de 80 tipos de HPV de los cuales 25 infectan el tracto genital. Se clasifican de bajo o alto riesgo de acuerdo a su repercusión en el grado de invasión de las lesiones.

Los de alto riesgo tienen mayor inactivación de p53 y pRb y poseen una diferencia en un aminoácido (ácido aspártico en los de alto grado y glicina en los de bajo grado) que se relaciona con la afinidad por el pRb. La ausencia de HPV en el 5% de los cánceres de cuello es un factor de mal pronóstico. El HPV 16 está en mayor proporción en el cáncer esca-

moso mientras que el HPV 18 se encuentra más en el adenocarcinoma.^{18,19}

Alternativas para el diagnóstico

Tanto las displasias como los cambios epiteliales por VPH pueden ser identificados por medio de la citología cervical y deben ser confirmadas mediante colposcopia y toma de biopsia.

En los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) la incidencia de cáncer cervicouterino ha disminuido dramáticamente con la implementación del tamizaje con la prueba de Papanicolaou, reduciendo la incidencia aproximadamente en un 75%.¹⁴

Los datos de varios estudios escandinavos muestran una gran reducción en la incidencia y la mortalidad después de iniciar programas de prevención. Islandia redujo los índices de mortalidad en 80% en 20 años y Finlandia y Suecia en 50% y 34% respectivamente.¹⁵

Estudios de casos y controles han encontrado que el riesgo de desarrollar cáncer cervical invasivo es 3 a 10 veces mayor en mujeres que no se han examinado.¹⁶ De acuerdo a diversos estudios los resultados sugieren que las pruebas de VPH pueden ser de gran utilidad para predecir las NIC de alto grado cuando la citología falla.¹⁷ La detección del cáncer de cuello con el Papanicolaou es el programa de mejor relación costo-beneficio aunque existe un 15% a 25% de falsos-negativos para la detección de displasia. Como técnicas complementarias a la citología para el diagnóstico del cáncer de cerviz, se tienen las técnicas de detección del VPH que han surgido con el advenimiento de la biología molecular y los equipos de búsqueda automática.

El método establecido para la detección vírica sistemática es la hibridación de ácidos nucleicos: ensayo de captura de híbridos en microplaca (HC II), reacción en cadena de la polimerasa = PCR.

La prueba Hybrid Capture II (Digene, EUA), aprobada por la FDA, llega a detectar incluso 1 pg de ADN de VPH/mL; su sensibilidad y especificidad son casi iguales a las de la PCR. Las ventajas de este método son su manejo relativamente sencillo y la buena reproducibilidad de los resultados, que hacen de él la mejor prueba normalizada de detección del PVH. No permite identificar el tipo exacto del VPH, sino sólo los serotipos de “bajo riesgo” (6, 11, 42, 43, 44) y de “alto riesgo” (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 60). En la PCR se procede primero a la amplificación del ADN vírico. En laboratorios especializados puede lograrse una sensibilidad superior a la de la prueba de captura de híbridos. Sin embargo, en algunos casos las variaciones entre los laboratorios son importantes. La detección del ADN de VPH mediante PCR en un laboratorio especializado es el método de elección para numerosos estudios científicos.

La tipificación del HPV tiene un valor predictivo mayor al 98%. Pero, en los casos de lesiones de bajo grado se encuen-

tran frecuentemente subtipos de HPV de alto riesgo lo que disminuye su valor predictivo positivo. Las dos técnicas disponibles (captura de híbridos HC-II y PCR con primers de consenso GP5+/6+) tienen una sensibilidad y especificidad semejantes.

Las imágenes computarizadas y la inteligencia artificial fueron introducidas para mejorar la sensibilidad del Papanicolaou. La FDA aprobó dos sistemas de descarte automatizados: el AutoPap System (Neopath, Inc. Redmond, VA) y el PapNet (PapNet, NetMed Inc., Columbus, OH). El AutoPap, reevalúa los Pap negativos y selecciona la población de mayor riesgo para anomalías. El PapNet fue diseñado como complemento del sistema manual seleccionando las 128 imágenes anormales para su posterior revisión.

Dentro de las nuevas técnicas de tamizaje se encuentra la citología líquida (“thin prep” o “autocyte”), este método consiste en introducir el cepillo colector en un tubo con un buffer especial en el cual las células se desprenden y flotan para su posterior filtrado, eliminando los contaminantes y permitiendo obtener una muestra mucho más fina, cuyas ventajas refieren que disminuye la tasa de citologías no valorables, mejora la sensibilidad y especificidad, aumenta el ritmo de trabajo del laboratorio así como la utilización del líquido restante para desarrollar otras pruebas como la determinación del VPH. Las desventajas son un costo mayor y la necesidad de capacitación de personal de salud tanto para la toma de muestras como para el procedimiento.²³ Otra propuesta es la utilización de un papel filtro para la recolección de células cervicales para la determinación de DNA del VPH por la técnica de PCR, como método complementario de la citología cervical lo cual incrementaría la sensibilidad y especificidad de los programas de detección y optimizaría los recursos para su procesamiento.²²

Se están realizando estudios en los que se emplea una sonda polar como un nuevo sistema de exploración que permite diferenciar el tejido normal del premaligno o maligno, por sus distintas propiedades ópticas y eléctricas.

Un nuevo enfoque del tamizaje es la autotoma, en el que la propia mujer hace la toma de la muestra vaginal para estudio del VPH. En un estudio realizado por TC Wright en EUA se reportan resultados similares a la citología normal en lesiones de alto grado (sensibilidad: 66.1% y 67.9 para VPH y citología respectivamente); en mujeres sin evidencia de enfermedad la detección de VPH de alto riesgo fue de 15.5%, concluyendo que esta prueba pudiera recomendarse para aumentar la tasa de tamizaje, en mujeres mayores de 35 años que, de otra forma, no se controlarían. Esta prueba en la población femenina tiene una mayor aceptación en relación con la prueba tradicional, y su incorporación puede aumentar la cobertura de los programas de detección en mujeres que rechazan la prueba Papanicolaou debido al examen pélvico que conlleva.²⁴

Estudios comparativos entre la citología y el HC-II reportan una sensibilidad de 48% y 100% y una especificidad de 98.8% y 91.3% respectivamente. El uso simultáneo de citología y pruebas para identificar VPH puede permitir el espaciar el intervalo entre las citologías sin disminuir la eficacia de la detección.

C. Bergeron en Francia estudió el VPH mediante HC-II y PCR y lo comparó con la citología repetida. Para lesiones de alto grado la sensibilidad fue de 0.86, 0.96 y 0.82 respectivamente y mejoró al combinar citología e HC-II (0.96 vs 0.85).

J. Cuzik (YUK) realizó una valoración costo beneficio de la determinación del VPH en el tamizaje, refiriendo que la alta sensibilidad del VPH favorece su empleo en la detección primaria del cáncer, pero su baja especificidad en las mujeres jóvenes limita su uso a las mayores de 35 años.

Los objetivos potenciales de la aplicación de las técnicas moleculares en la patología del cerviz uterino serían: reducción del porcentaje de falsos negativos en el cribado citológico, especialmente en pacientes de riesgo como las HIV+, precisar el diagnóstico en los casos de lesiones de bajo grado, indicándose la colposcopia solamente en casos VPH+; modificar la terapia según el tipo de virus y el control de los tratamientos.

Finalmente, la prueba ideal para el tamizaje deberá: detectar el amplio espectro de VPH de alto riesgo oncogénico, determinar la carga viral, ser fácil de realizar y tener una buena relación costo-efectividad.

Referencias

1. Muñoz N, Bosch FX, Cáncer del Cerviz y virus del papiloma humano: evidencia epidemiológica y perspectivas para su prevención. Sal Püb Méx 1997; 39: 388-396.
2. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin. 2001; 50: 7-33.
3. Bosch FX, Munoz MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. J. Natl Cancer Inst 1995; 87: 796-802.
4. Lazcano Ponce E, Nájera P, Alonso P, Buiatti E, Hernández M. Programa de Detección Oportuna de Cáncer Cervical en México. I Diagnóstico Situacional. Rev Inst Nal Cancerol (Mex) 1996; 42(3): 123-140.
5. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J. Cancer and infection: Estimates of the attributable fraction in 1990. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995; 61: 312-315.
6. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans. Human Papillomaviruses. Lyon IARC 1995; vol. 64.
7. Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosch FX, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. Br J Cancer 1994; 69: 114-119.
8. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Vergara A, Del Moral A, Muñoz MT et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma in situ in Spain and Colombia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993; 2: 423-431.
9. Aristizabal, N Cuello C, Correa P: The impact of vaginal cytology on cervical cancer risks in Cali, Colombia. Int J Cancer 1984; 34(1): 5-9.
10. Brisson J, Morin C, Fortier M, et al.; Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low and high-grade lesions. Am J Epidemiol 1994; 140(8): 700-710.
11. Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, Berumen-Campos J, Human papilloma virus 16-18 infection and cervical cancer in México. A case-control study. Arch Med Res 1999; 28: 265-271.
12. Torreilla-Kouri M, Morsberger D, Carrillo A, et al. HPV prevalence among Mexican women with neoplastic and normal cervixes. Gynecol Oncol 1998; 70(1): 115-120.
13. Frías-Mendivil M, Mohar A, Solorza-Luna G, et al. Virus del papiloma humano asociado a lesiones tempranas del cuello uterino Rev Inst Nal Cancerol (Mex) 1999; 45(2): 119-120.
14. O'Leary TJ et al. Journal scan: PAPNET-Assisted Rescreening of Cervical Smears Cost and Accuracy Compared with a 100% Manual Re-screening Strategy. Journal of the American Medical Association 1998; 279: 235-237.
15. Laara E, Day NE, Hakama M: Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organized screening programmes. Lancet 1, 1987; (8544): 1247-1247.
16. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, et al: Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study. International Journal of Epidemiology 1992; 21(6): 1050-1056.
17. Cuzick J, Szarewski A, Terry G, Ho L, Hanby A, Madow P et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. Lancet 1995; 345: 1533-1536.
18. Janicek Mike E, Averette Herdy E. Prevención y diagnóstico del Cáncer de Cuello. CA Cancer J Clin 2001; 51: 92-114.
19. Burger RA, Monk BJ, Kurosaki T, et al. Human papillomavirus type 18: association with poor prognosis in early stage cervical cancer. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1361-1368.
20. Nevins JR. E2F: A link between the Rb tumor suppressor protein and viral oncoproteins. Science 1992; 258: 424-429.
21. 12ª Reunión Anual de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia conjunta con el "HGVP Clinical Workshop" Barcelona, Boletín No. 11 Febrero 2001.
22. Kailash U, Hedau S, Gopalkrishna V, Katiyar S, Das BC. A simple 'paper smear' method for dry collection, transport and storage of cervical cytological specimens for rapid screening of HPV infection by PCR. J Med Microbiol 2002; 51(7): 606-10.
23. Adams KL. Confronting Cervical Cancer. Screening is the key to stopping this killer. AWHOMM Lifelines 2002; 6(3): 216-22.
24. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Meijer CJ. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. J Clin Pathol 2002; 55(6): 435-9.
25. Dzuba IG, Diaz EY, Allen B, Leonard YF, Lazcano Ponce EC, Shah KV, Bishai D, Lorincz A, Ferris D, Turnbull B, Hernández Avila M, Salmeron J. The acceptability of self-collected samples for HPV testing vs. the pap test as alternatives in cervical cancer screening. J Womens Health Gend Based Med 2002; 11(3): 265-75.
26. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, Gold K, Barter J, Shah K. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. JAMA 2002; 287(18): 2372-81.
27. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, Hernández P, Salmeron J, Hernández M. Epidemiology of HVP infection among Mexican women with normal cervical cytology. Int J Cancer 2001; 91(3): 412-20.