

## ONCO-GINECOLOGÍA

## VPH Y CANCER DE CERVIX

Oscar Durán Soto\*

**SUMMARY**

Cervical carcinoma is of great relevance for public health. It is the third malignancy that affects women. It is estimated that around 490000 women are diagnosed with cervical cancer per year and of those diagnosed, 270000 will die from it. Molecular studies have demonstrated Human Papilloma Virus' DNA to be present in most of the cervical cancers. HPV is an asymptomatic sexually transmitted disease generally acquired little after sexual activity debut. There are several types of HPV. HPV 16 and 18 are among the most important types since they cause about half and 13% of cervical

carcinomas respectively. From these observations it has been concluded that is important to have good screening tests as well as the necessity to develop vaccines to avoid clinical manifestation.

**INTRODUCCIÓN**

El cáncer cervical es el tercer cáncer más frecuente en mujeres alrededor del mundo.<sup>1</sup> A nivel mundial se diagnostican aproximadamente 490000 pacientes portadoras de cáncer de cérvix por año. De estas, cerca de 270000 mueren debido a este padecimiento.<sup>7</sup> En Estados Unidos por ejemplo, alrededor de 75% de los individuos de 15 a

50 años se encontrarán infectados con VPH genital durante su vida; 60% presentarán una infección transitoria; 10% tendrán infección persistente, 4% con cambios citológicos leves y un 1% con lesión clínica<sup>5</sup>. El VPH es la causa necesaria pero no suficiente para que se desarrolle el cáncer cervical<sup>1</sup>. Se puede decir entonces que la mayoría de los cánceres de cérvix, si no todos, contienen el ADN del VPH. Existen más de 100 tipos de VPH, estos se encuentran divididos, de acuerdo a la relación que tengan con la generación de lesiones benignas o malignas, en dos grupos: bajo y alto riesgo respectivamente. El VPH tipo 16 es responsable de

---

\* Medicina General y Cirugía. Tel.: 8839-2537

alrededor del 50% de los casos de cáncer de cérvix, mientras que le VPH de tipo 18 causa cerca del 10-15% de los casos<sup>5</sup>. Existen factores de riesgo bien conocidos para la infección con VPH, como por ejemplo: múltiples parejas sexuales, una nueva pareja sexual y edad temprana al comienzo de relaciones sexuales.<sup>9</sup> La infección cervical con VPH afecta hasta un 80% de la población femenina, sin embargo, un 90% de estas van a desaparecer de manera espontánea en un lapso aproximado de dos años.

## CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

Los virus del papiloma humano son virus del tipo ADN de doble cadena que pertenecen a la familia *Papillomaviridae* por lo que tienen una gran afinidad por células epiteliales de la piel y membranas mucosas. Contienen un genoma circular de ADN de doble cadena que se localiza dentro de una cápside sin cubierta.<sup>2</sup> El genoma del virus codifica para dos proteínas de nucleocápside tardías (L1 y L2) y al menos seis proteínas de expresión temprana (denominadas E) que permiten la replicación del ADN viral y el ensamblaje de partículas virales.<sup>7</sup> Las proteínas E6 y E7 son las principales oncoproteínas responsables de la transformación de las células epiteliales por medio

de la interacción con las proteínas reguladoras del ciclo celular P53 y pRb.<sup>2</sup> Hay más de 100 genotipos de VPH que han sido clonados de lesiones clínicas. La clasificación de estos se basa en la similitud en la secuencia de ADN de la proteína de nucleocápside L1.<sup>7</sup>

## PATOGENESIS

La información científica apoya que la infección crónica con alguno de los tipos virales oncogénicos es la causa fundamental de cáncer cervical. Como se mencionó anteriormente, los tipos 16 y 18 son los que más frecuentemente se encuentran asociados con la génesis de la enfermedad maligna a nivel cervical. Según Boulet G. et al. en el artículo escrito por Jessica Kahn, el ciclo de vida del VPH ocurre en los queratinocitos que se encuentran en diferenciación. En la mayoría de los casos la infección ocurre sin transformación maligna, de esta manera, en el huésped inmunocompetente, más del 90% de las infecciones genitales con VPH se vuelven indetectables sin ninguna intervención.<sup>13</sup> En dados casos, el ADN viral se mantiene separado del ADN del huésped como un episoma.<sup>7</sup> Si ocurre tolerancia por parte del sistema inmunitario, se favorece la permanencia del virus que desencadena una infección crónica. Luego de interactuar con las proteínas

oncoreguladoras p53 y pRb, se integra el material genético viral en las células infectadas. Se cree que esta infección crónica llevará a la generación de displasia cervical y se relaciona con una respuesta inmune inefectiva ante las proteínas virales no estructurales.<sup>13</sup> Hasta el día de hoy, el papel de los mecanismos efectores y reguladores encargados de la eliminación o permanencia viral no han sido completamente dilucidados. La carcinogénesis está asociada con la expresión de proteínas E6 y E7, las cuales inactivan al supresor tumoral p53 y a la proteína de retinoblastoma (pRb) respectivamente.<sup>7</sup> Estas proteínas, E6 y E7, son requeridas para la transformación maligna de las células epiteliales y se producen tanto en la capa superior como en la inferior del epitelio escamoso estratificado. Con la integración del genoma viral, se da una disrupción de los genes reguladores E1 y E2 y una regulación a la alta de los genes E6 y E7, un paso esencial en la oncogénesis. Otra característica importante es que las proteínas tardías L1 y L2, que forman la cápside viral, son producidas y ensambladas en viriones altamente inmunogénicos y son liberadas en las células epiteliales terminales externas, lejos del sitio primario de vigilancia inmunológico.<sup>5</sup> Al infectar primeramente la capa basal del epitelio cervical y al

no tener una fase virémica, el virus del papiloma es aislado de las células del sistema inmune circulantes mientras se establece la infección. La replicación no lítica limita la respuesta inmune innata que normalmente ocurriría en respuesta a la muerte celular. El hecho de que las proteínas virales inmunogénicas no se expresen si no hasta etapas tardías de la diferenciación celular también confiere al virus cierta protección.<sup>5</sup> En un estudio realizado por Bedoya et al. se hizo un análisis inmunohistoquímico de secciones de 96 muestras de cérvix que reveló que sin importar el grado de neoplasia intracervical, las células CD8 positivas eran más abundantes que las CD4 positivas, las CD25 positivas y Foxp3 positivas tanto en el estroma como en el epitelio. Se encontró una densidad mayor de células CD8 positivas en el estroma y no en el epitelio del cáncer cervical comparado con NIC 3 y NIC<sup>1</sup>. Es un hecho que las mujeres que han tenido infecciones intraepiteliales con VPH raramente presentan respuesta de células T sistémicas contra las proteínas E6 y E7, lo cual demuestra que existe una baja carga antigenica y que existe una compartimentalización tisular al inicio de la enfermedad. A diferencia de lo que ocurre con otras infecciones víricas, la frecuencia con que aumenta el número de células T de memoria

CD8 en individuos con infección por VPH previa es muy baja (a pesar de que las células CD8 se encuentran en mayor proporción que las otras células efectoras y reguladoras como lo muestra el estudio de Bedoya et al.). Por lo anterior, se puede decir que la infección por VPH en mujeres no logra desencadenar una respuesta inmune potente.<sup>13</sup> La progresión de la infección hasta cáncer ocurre a través de una secuencia de cambios histológicos. La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es considerada como un potencial precursor de cáncer cervical. La NIC se divide en tres grados diferentes s. En la NIC 1 se observa una displasia leve con células anormales ocupando el tercio inferior del epitelio cervical. En la NIC 2, la displasia moderada con células anormales ocupando dos tercios inferiores de la capa epitelial es lo que predomina. Finalmente, en la NIC 3, se observa una displasia severa con células anormales ocupando el grosor completo del epitelio cervical. La historia natural de la enfermedad indica que del 70-90% de las lesiones clasificadas como NIC 1 involucionan de manera espontánea. Por el contrario, los índices de persistencia o de progresión a cáncer invasivo entre las NIC 2 y 3 se ha estimado alrededor del 57% y 70% respectivamente.<sup>7</sup> Se requieren más estudios para comprender por

qué existe o no una progresión de estas lesiones hacia cáncer invasor.

## DETECCIÓN

La citología cervical es uno de los métodos más eficientes para el tamizaje de cáncer cervical y es el método más utilizado a nivel mundial. La historia natural del cáncer cervical incluye largos períodos de transición desde estadios precancerosos hasta cáncer, esto permite la detección en estado precanceroso mediante citología cervical y un tratamiento oportuno. A pesar de sus beneficios, hay muchas mujeres a nivel mundial que nunca han sido tamizadas o que no se realizan la citología en intervalos regulares de manera que es posible que no se alcance el impacto deseado.<sup>6</sup> Con los avances en la investigación del cáncer cervical se ha descubierto, que el VPH es un importante factor en la generación de la lesión cervical. Por este motivo se ha utilizado también la detección del VPH como método de tamizaje. Los hallazgos de estudios de cohorte prospectivos a largo plazo y algunos ensayos clínicos randomizados han mostrado que el test de ADN para VPH es más sensitivo que la citología cervical para la detección de NIC 2 y NIC 3 y cáncer.<sup>8</sup> Hay quienes apoyan el uso de la citología cervical junto con el test de detección de VPH con el fin de distanciar la

frecuencia con la que se debe de aplicar el tamizaje. Administrar el test de VPH junto con el PAP (co-Testing) es un abordaje que brinda varias ventajas prácticas. El test simultáneo se recomienda para aquellas pacientes mayores de 30 años. Debido al riesgo insignificante de cáncer invasor en aquellas mujeres con citología y VPH negativos, el intervalo anual tradicional para el tamizaje de cáncer cervical se puede extender a una vez cada tres años. Al utilizar esta modalidad, se dice que los factores con los que se definen los intervalos de realización de citología, como lo son las citologías normales o anormales previas, se vuelven irrelevantes.<sup>11</sup>

## PREVENCIÓN

La prevención de cáncer cervical tiene un componente primario, que incluye cambios en estilo de vida y vacunación. Y un componente secundario que se basa en la detección temprana de lesiones precancerosas. Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical. Estos factores se han establecido en varios estudios e incluyen: una edad temprana al inicio de actividad sexual, múltiples parejas sexuales, tener una pareja sexual de alto riesgo, alta paridad, infecciones de transmisión sexual previas y el uso de cigarrillo.<sup>4</sup> Los pacientes deben de conocer

estos factores de riesgo ya que son modificables. Retrasar el inicio de relaciones sexuales hasta los 21 años confiere protección ya que permite la maduración de la zona de transformación, haciéndola menos vulnerable a los efectos del VPH. Se debe de promover el uso del condón ya que a pesar de que se creía que confería poca protección ante la infección por VPH, en un estudio reciente se demostró protección significativa.<sup>4</sup> Actualmente existen programas de vacunación profiláctica contra el VPH con el fin de prevenir el cáncer cervical y otros cánceres relacionados con el VPH. Existen dos vacunas en el mercado. Una bivalente (cubre contra el VPH 16 y 18) y otra tetravalente (cobertura contra VPH 6, 11, 16 y 18).<sup>12</sup> Según menciona Stanley, citado en el artículo de Jessica Kahn, a diferencia de la infección natural, la vacunación es altamente inmunogénica. Activa tanto la respuesta inmune humoral como la respuesta de la inmunidad celular. La vacunación genera una alta concentración de anticuerpos contra L1 y se cree que la vacunación puede proveer protección contra la infección con VPH mediante la neutralización del virus por medio de IgG que trasuda desde los capilares hacia la mucosa genital. Actualmente la vacuna tetravalente está indicada para mujeres que se encuentran entre los 9 y 26 años,

se utiliza para la prevención del cáncer cervical, vulvar y vaginal causados por el VPH 16 y 18; condilomas genitales causados por el VPH 6 y 11; y para evitar las lesiones precancerosas causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18.<sup>7</sup> En un estudio de cohorte nacional realizado en Suecia se determinó que la efectividad de la vacuna tetravalente es de un 75% entre aquellas personas que recibieron 3 dosis con la primera dosis antes de los 20 años. Se concluyó que la efectividad era máxima en aquellas mujeres vacunadas en el rango de 14 a 16 años, llegando esta a un 93%.<sup>10</sup> Según indica G. la Torre, las vacunas inmunizan al individuo evitando así la contracción del VPH, sin embargo, no lo erradican una vez que la infección se encuentra latente. De aquí se desprende la importancia de aplicar la vacuna a edades tempranas cuando el individuo no ha sido expuesto al virus.

## CONCLUSIÓN

El virus del Papiloma Humano es una infección de transmisión sexual común. Debido a su infección asintomática en un inicio, el paso de persona a persona se torna muy frecuente. A pesar de que la mayoría de las mujeres resuelve de manera espontánea, sin ninguna secuela clínica, aproximadamente un 10% de las mujeres infectadas va a desarrollar cáncer de cérvix.

Se vuelve entonces de vital importancia el uso de métodos de detección temprana con el fin de revelar las lesiones en una etapa temprana. Con respecto a aquellas personas que ya se encuentran infectadas, un mayor estudio de los virus del papiloma humano y la oncogénesis es vital para lograr impedir en un futuro el desarrollo de cáncer cervical, entre otros.

## RESUMEN

El cáncer de cérvix es de gran importancia para el sector salud. Ocupa el tercer puesto en malignidades que afectan a la mujer. Se estima que a nivel mundial se diagnostican alrededor de 490000 mujeres con este padecimiento al año y de estas, 270000 mueren por el mismo.

Estudios moleculares han mostrado que el ADN del virus del Papiloma Humano se encuentra presente en la mayoría de los cánceres de cérvix. El VPH es una enfermedad de transmisión sexual asintomática que se adquiere generalmente poco después de iniciar la vida sexual. Existen varios tipos de VPH. Dentro de

los más importantes se encuentra el Virus del Papiloma Humano del tipo 16 que causa alrededor de la mitad de los casos de cáncer cervical y el tipo 18 que causa aproximadamente un 13% de ellos. De estas observaciones nace la importancia de un método de tamizaje efectivo y la necesidad de generar vacunas que, de manera profiláctica, protejan contra el desarrollo de enfermedad con manifestación clínica.

**Palabras clave:** Virus del Papiloma Humano, Cáncer de Cervix, Co-test, Vacuna.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bedoya A, Jaramillo R, Baena A, et al. Location and density of immune cells in precursor lesions and cervical cancer. *Cancer Microenvironment* 2013; 6:69-77.
2. Chan W, Aguilar L, Soley C. Estado actual de la vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano. *AMC*; 2008;4:203-209.
3. Deodhar K. Screening for cervical cancer and Human Papilloma Virus: Indian context. *Clin Lab Med* 2012; 32:193-205.
4. Diaz Maria. Human Papilloma Virus – prevention and treatment. *Obstet Gynecol Clin N Am*; 2008; 35:199-217.
5. Einstein M, Schiller J, Viscidi R et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis* 2009;9:347-356.
6. Glavão E, Soares D, Nunes C, et al. Knowledge about HPV and screening of cervical cancer among women from the metropolitan region of Natal, Brazil. *ISRN Obstetrics and Gynecology* 2013; ID930479 en <http://dx.doi.org/10.1155/2013/930479>.
7. Kahn Jessica. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *The New England Journal of Medicine* 2009;361:271-8.
8. Katki H, Kinney W, Fetterman B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncology* 2011; 12:663-672.
9. La Torre G, Waure C, Chiaradia G, et al. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2007; 25:8352-8358.
10. Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst*;2013;105:469-474.
11. Roland KB, Soman A, Bernard VB, Saraiya M. Human papillomavirus and papanicolaou tests screening interval recommendations in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011; 205:447. e1-8.
12. Rosi L, Dornelles D, da Rosa M et al. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccines: A systematic quantitative review. *International Journal of Gynecology and Cancer* 2009;19: 1166-1176.
13. Trimble C, Frazer I. Development of therapeutic HPV vaccines. *Lancet Oncology* 2009; 10:975-80.