

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER DEL CUELLO UTERINO EN EL PERÚ

RESUMEN

El objeto de la presente comunicación es revisar algunos aportes de investigación llevados a cabo en el Perú acerca de la relación del virus del papiloma humano con el cáncer de cérvix.

Palabras clave: Virus papiloma humano, cáncer de cerviz, investigación.

Carlos Santos-Ortiz

Rev Per Ginecol Obstet. 2007;53(2):98-100

Médico Staff de la Dirección del Departamento de Cirugía Ginecológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Coordinador del Programa Nacional de Control de Cáncer de Cuello Uterino

ABSTRACT

The aim of this communication is to review some research contribution in Peru on the relationship of human papilloma virus and cervical cancer.

Key words: Human papilloma virus, cervical cancer, research.

INTRODUCCIÓN

Se conoce desde hace mucho tiempo las lesiones condilomatosas genitales, existiendo referencias en este sentido desde el tiempo de los romanos⁽¹⁾. Fue a inicios del siglo XX que se pudo establecer la participación de un agente infeccioso que se transmitía al inocular voluntarios con extractos de lesiones condilomatosas⁽²⁾. Mucho después (1970), se demostró a través de la microscopía electrónica que se trataba del virus del papi-

loma⁽³⁾. En 1933, Shope fue capaz de producir neoplasia maligna en los conejos 'cola de algodón' infectándolos con papilomavirus específico. Pero, fue en la segunda mitad del siglo pasado cuando se produjo la revolución de conocimiento que nos llevó al estado actual.

Leopoldo Koss describió el coilocito, en 1956, sin sospechar el origen viral del mismo, llamando la atención sobre la 'atipia coilocitótica' como componente de muchas displasias⁽⁴⁾. Alrededor de 1960, se cristaliza el concepto de precáncer, el cual sirvió de base teórica para que en años posteriores se superpusiera el concepto de condiloma como evento inicial en esta cadena oncogénica. Sin embargo, la atención de los investigadores fue desviada durante un tiempo hacia un agente de

transmisión sexual que probablemente tendría un rol etiológico en cáncer de cérvix, el virus del herpes genital (VHS-2), esta corriente alcanzó su apogeo cuando Frenkel, en 1974, encuentra el ADN del VHS-2 en cáncer invasor del cérvix⁽⁵⁾.

Sin embargo, al año siguiente, Purola y Meissels, en sendos trabajos^(6,7) dejan establecido que la coilocitosis es marcador de la infección cervical por VPH. Al demostrar la presencia del virus en las lesiones preinvasoras del cuello uterino dejaron abierta la posibilidad de que este agente tuviera alguna conexión con el cáncer invasor. Ese mismo año, Zur Hausen, sin el auxilio de la citopatología, se atreve a proponer al VPH y no al VHS-2 como el candidato que mejor llena el rol de agente etiológico en neoplasia cervical⁽⁸⁾.

Es a partir de este momento que se produce un desplazamiento del interés de los investigadores hacia el papel que tendría el VPH en cáncer genital, hecho que se debió fundamentalmente a dos circunstancias: la primera fue la imposibilidad de conseguir evidencia molecular que hablara consistentemente a favor del VHS-2; mientras que la segunda, correspondió a un rápido acumulo de información que relacionaba al VPH con la neoplasia cervical, información que en un inicio derivó enteramente de la morfología, vale decir de la citopatología y la colposcopia.

En la búsqueda de la presencia del VPH en lesiones del cuello uterino, se aplicó una serie de técnicas diagnósticas, incluyendo la citopatología, colposcopia, microscopia electrónica, inmunofluorescencia e inmunohistoquímica, tropezando con serias limitaciones de sensibilidad derivadas de la falta de maduración celular en las lesiones de alto grado. Fue recién en 1980 cuando se pudo clonar el primer ADN del VPH, desencadenándose una verdadera avalancha de investigación a nivel molecular, representada principalmente por los métodos de hibridación, entre los cuales destacó nítidamente el conocido como *Southern blot*. Estos métodos permitieron, en la primera mitad de la década del 80, demostrar una asociación que no tenía precedente en el campo de la oncología humana. Tal fue la presencia del ácido desoxirribonucleico del VPH en la mayoría de los condilomas, lesiones intraepiteliales y carcinomas epidermoides invasores del cuello uterino^(9,10). Fue en este momento evolutivo del conocimiento del VPH que se iniciaron los estudios de investigación en nuestro país.

ESTUDIOS MOLECULARES

Muchos investigadores se preguntaban si el hallazgo del ADN viral en los cánceres invasores no representaba más bien una contaminación de las áreas aledañas, conteniendo displasias y/o condiloma. En respuesta a esta interrogante, se publicó, en 1986, un trabajo colaborativo del INEN y la Universidad de Georgetown⁽¹¹⁾ que, utilizando la técnica de hibridación *Southern blot*, demostró que el ADN viral se mantenía prácticamente inalterado en las metástasis ganglionares del cáncer de cérvix, eliminando así la posibilidad de contaminación y sugiriendo la idea de que la presencia del genoma viral sería necesaria para mantener el estado maligno en las metástasis (Tabla 1). Este último concepto se vio reforzado por las conclusiones de un segundo trabajo conjunto publicado en 1991^(12,13) que, utilizando la hibridación *in situ*, evidenció que el genoma viral y su transcripción permanecen inalterados en los cánceres recurrentes de cérvix, luego de ser tratados con radioterapia (Tabla 2).

Tabla 1. ADN de papilomavirus humano en cáncer de cérvix y ganglios metastásicos

| Caso | Cérvix | Ganglio |
|------|--------|---------|
| • 1 | VPH 16 | - |
| • 2 | VPH 31 | VPH 31 |
| • 3 | VPH A* | VPH A |
| • 4 | VPH 31 | - |
| • 5 | VPH 16 | VPH 16 |
| • 6 | VPH B* | - |
| • 7 | VPH 16 | - |
| • 8 | VPH 16 | VPH 16 |
| • 9 | VPH 16 | VPH 16 |
| • 10 | VPH 16 | - |
| • 11 | VPH 16 | VPH 16 |
| • 12 | VPH 16 | - |
| • 13 | VPH C* | VPH C |

* PVH A, B y C presentan patrones de clivaje de ADN diferentes del PVH 16

Tabla 2. Resultados de hibridación *in situ* en cáncer cervical recurrente posradioterapia

| Caso | Cáncer primario | Cáncer recurrente |
|------|-----------------|-------------------|
| • 1 | - | - |
| • 2 | VPH 16 | VPH 16 |
| • 3 | VPH 16 | VPH 16 |
| • 4 | - | - |
| • 5 | VPH 16 | VPH 16 |
| • 6 | VPH 16 | VPH 16 |
| • 7 | - | - |
| • 8 | - | - |
| • 9 | VPH 16 | - |
| • 10 | nd | VPH 16 |

nd: tejido no disponible.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

A diferencia de lo que ocurre con otros tipos de patología, los estudios epidemiológicos acerca de VPH se hicieron después de los estudios moleculares. En la década del 90, el reinado de las 'hibridaciones' terminó, pues fueron reemplazadas por una técnica de mayor sensibilidad, la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Utilizando este método fue que Ivonne Guerrero y un grupo de investigadores del Centro de Investigación en Cáncer 'Maes Heller' intentaron averiguar cuál era la prevalencia de la infección por VPH en una población aparentemente sana. Se hizo un muestreo mujeres asintomáticas, en edad fértil, de un área marginal de Lima, encontrándose que la prevalencia de infección era de 20,17%⁽¹⁴⁾, es decir que, una de cada cinco mujeres aparentemente sanas era portadora del ADN viral, evidenciando que se trata de una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes.

Posteriormente, el mismo grupo de investigadores efectuó un estudio colaborativo caso-control sobre fac-

Tabla 3. VPH y cáncer cervical, Lima

| | OR 1 | OR 2 |
|---------------------|------|------|
| • CO uso prolongado | 2,4 | 4,5 |
| • Fumar | 3,3 | 5,3 |

Santos C, y col. Br J Ca, 2001

tores de riesgo para cáncer de cérvix e infección por VPH⁽¹⁵⁾; 198 casos de cáncer de cuello uterino fueron aportados por el INEN y los 196 controles por el Hospital María Auxiliadora. Se utilizó una encuesta epidemiológica exhaustiva y la búsqueda del ADN del VPH, por medio de reacción en cadena de polimerasa. Se encontró que la infección por VPH de alto riesgo era el principal factor de riesgo para cáncer de cuello uterino, y que la mayoría de los otros factores clásicos perdieron importancia cuando se hizo la corrección estadística por la presencia de infección por VPH. Los únicos que mantuvieron su peso como factores de riesgo fueron el uso prolongado de anticonceptivos orales y el hábito de fumar (Tabla 3). Fue interesante encontrar que la prevalencia de infección fue 17% en las pacientes con cáncer invasor, y los tipos de VPH más frecuentes fueron 16 y 18. El VPH16 representa el 59,1% y el VPH18 el 13,4%, sumando juntos un 72,5%, lo cual nos permite anticipar que la vacuna profiláctica actual podría prevenir por lo menos este mismo porcentaje de casos de cáncer de cérvix. Es importante remarcar que en este estudio el riesgo relativo para cáncer de cuello

uterino que confiere la presencia de un virus de alto riesgo es altísimo: 150. La información relativa a prevalencia de infección y distribución por tipos de VPH fue incluida en un análisis más extenso, que comprendió a once países y que sentó las bases para el cuadro global con que ahora se cuenta para calcular el impacto que tendría la vacuna en los diferentes continentes o regiones.

En el año 2001, Maribel Almonte y colaboradores condujeron un estudio sobre tamizaje con diferentes técnicas, incluyendo captura del híbrido, que es el método más utilizado a nivel mundial para estudiar ADN del VPH en la presente década, fundamentalmente en el campo clínico. El estudio se efectuó en el marco del Proyecto TATI (Tamizaje y Tratamiento Inmediato), una intervención de prevención secundaria de cáncer de cérvix conducida en el Departamento de San Martín, bajo el auspicio de Minsa, OPS y PATH. En su muestra de 5 435 mujeres entre 25 y 49 años, encontró una prevalencia de infección por VPH de 12,6% y la prueba de captura del híbrido demostró ser la más sensible de todas (95,8%). El pico de la infección estuvo en el grupo de 25 a 29 años y luego decreció paulatinamente⁽¹⁶⁾.

Existe una urgente necesidad de continuar investigando la realidad nacional respecto a prevalencia de la infección por VPH en distintas regiones y altitudes, así como la distribución por tipos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oriel JD. Natural history of genital warts. *Brit J Vener Dis.* 1971;47:1-13.
- Lancaster W, Jenson AB. Selected abstracts on viral etiology of human cancer II. Papillomavirus. *Oncology Overview.* 1987 April;6.
- Oriel JD, Almeida JD. Demonstration of virus particles in human genital warts. *Br J Vener Dis.* 1970;46:37-42.
- Koss LB, Duffree GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann NY Acad Sci.* 1956; 63:1235.
- Frenkel N, Roizman B, Cassai E., Nahmias AJ. DNA fragment of herpes simplex 2 and its transcription in human cervical tissue. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1974;69:3780-7.
- Purolo E, Savia E. Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. *Acta Cytol.* 1977;21:26-31.
- Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina I. Cytologic patterns. *Acta Cytol.* 1976;20:505-9.
- Zur Hausen H. Condylomata and human genital cancer. *Cancer Res.* 1976;36:530.
- Durst M, Gissman L, Ikenberg H, Zur Hausen H. A papillomavirus DNA from cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983;80:3812-5.
- Boshart M, Gissman L, Ikenberg H, et al. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J.* 1984;3:1151-7.
- Lancaster W, Castellano C, Santos C, Delgado G, Kurman R, Jenson A. Human papillomavirus DNA in cervical carcinoma from primary and metastatic sites. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154:115-9.
- Santos C, Castellano C, Holloway R y col. Identificación de papilomavirus en cáncer de cérvix recurrente post radioterapia. *Ginecol Obstet Peru.* 1991;37(11):66-72.
- Santos C, et al. Identification of human papillomavirus type 16 in primary and recurrent cervical cancer following radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 1991;41:123-8.
- Guerrero I. Modelo de estudio de prevalencia de la infección por papilomavirus humano en una población asintomática. *Acta Cancerol.* 1993;23(3): 37-41.
- Santos C, et al. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. *Brit J Cancer.* 2001;85(7):966-71.
- Almonte M, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer.* 2007;121:796-802.