

TIPIFICACIÓN DEL VPH EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO

EN LA POBLACIÓN VENEZOLANA.

CARMEN MARÍA SUÁREZ, ALIRIO MIJARES BRIÑEZ, LIVIA CASTILLO MARRERO, JOSEFA MARÍA BRICEÑO

SERVICIO DE GINECOLOGÍA, HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO, CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVOS: Realizar la tipificación del virus del papiloma humano en pacientes con cáncer de cuello uterino en la población venezolana. **MÉTODOS:** Se incluyeron 53 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino entre abril de 2004 y noviembre de 2005. Se realizó tipificación del virus del papiloma humano mediante la reacción en cadena de la polimerasa para los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35. Se analizaron otras variables como edad, estadio y tipo histológico. **RESULTADOS:** La edad promedio fue 44,79 años. La mayoría de las pacientes tenían diagnóstico de cáncer localmente avanzado (43,18 % St IIB, 40,90 % St IIIB y 2,27 % St IVA). El tipo histológico predominante fue carcinoma epidermoide en 86,36 %, seguido de adenocarcinoma en 11,36 % y carcinoma adenoescamoso en 2,27 %. Se evidenció la presencia de secuencias de ADN asociados a virus del papiloma humano en 28 pacientes (52,83 %). Se identificaron secuencias de ADN asociadas a virus del papiloma humano 16 en 13 pacientes (24,52 %), a virus del papiloma humano 18 en 4 pacientes (7,54 %), virus del papiloma humano 31 en 3 (5,66 %), virus del papiloma humano 6 en 2 (3,77 %) y virus del papiloma humano 11, virus del papiloma humano 33 y virus del papiloma humano 35 en un caso respectivamente (1,88 %). **CONCLUSIONES:** Los resultados obtenidos en la tipificación del virus del papiloma humano en nuestras pacientes no reflejan aquellos reportados en otros países y plantean la necesidad de realizar estudios epidemiológicos a gran escala y que incluyan otros tipos de alto riesgo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, cuello uterino, virus papiloma humano, reacción de cadena de polimerasa.

SUMMARY

OBJECTIVES: Identify and typify human papilloma virus in patients with cancer of the uterine cervix in the Venezuelan population. **METHODS:** We included 53 patients with diagnosis of cancer of the uterine cervix between April 2004 and November 2005. Polymerase chain reaction was used to typify human papilloma virus types 6, 11, 16, 18, 31, 33 and 35. Other variables such as age, tumor stage and histology were analyzed. **RESULTS:** Mean age was 44.79 years. The majority of patients had diagnosis of locally advanced uterine cervix cancer (43.18 % St IIB, 40.90 % St IIIB and 2.27 % St IVA). The predominant histology was epidermoid carcinoma in 83.36 % of cases, followed by adenocarcinoma in 11.36 % and adenosquamous carcinoma in 2.27 %. When human papilloma virus identification and typification was performed using PCR, the presence of DNA sequences associated with human papilloma virus were not found in 28 patients (52.83 %). DNA sequences associated with human papilloma virus type 16 were identified in 13 patients (24.52 %), with human papilloma virus type 18 in 4 patients (7.54 %), human papilloma virus 31 in 3 (5.66 %), human papilloma virus 6 in 2 (3.77 %) and human papilloma virus 11, human papilloma virus 33 and human papilloma virus 35 in one case respectively (1.88 %). **CONCLUSIONS:** The results obtained with human papilloma virus identification and typification in our patient population is different from those reported in other countries. Epidemiological studies that include other high risk virus types must be performed.

KEY WORDS: Cancer, uterine cervix, Human papilloma virus, Polymerase Chain Reaction.

Recibido: 28/06/2006 Revisado:10/07/2006
Aprobado para Publicación: 10/08/2006

Correspondencia: Dra. Carmen María Suárez.
Servicio de Ginecología, Hospital Oncológico Padre Machado, Av. Alejandro Calvo Lairet, Urb. Los Rosales, Caracas, Venezuela. Tel.: (414) 331.2678

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino continúa siendo una de las causas más importantes de mortalidad en mujeres, no sólo en nuestro país sino a nivel mundial, primordialmente en países en vías de desarrollo. Para el 2004, el cáncer de cuello uterino continúa como segunda causa de mortalidad por cáncer en Venezuela⁽¹⁾.

En los estudios epidemiológicos se ha identificado la relación entre el cáncer de cuello uterino y la infección por el virus del papiloma humano. La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es hoy día la enfermedad de transmisión sexual más prevalente a nivel mundial, con un estimado de 5,5 millones de nuevas infecciones por año en EE.UU. Se ha establecido que la probabilidad de presentar infección por VPH durante el tiempo de vida, en personas sexualmente activas es de alrededor del 80 %⁽²⁾.

Se han identificado más de 100 tipos de VPH, de los cuales más de 30 se conocen que afectan el área genital; sin embargo, estos números aumentan día a día con la identificación de nuevos tipos. El VPH se clasifica en relación con su asociación con cáncer cervical y lesiones precursoras y se dividen en tipos de bajo riesgo: 6, 11, 42, 43, y 44. Y los tipos de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 y 70, 73 y 82⁽³⁾.

Los estudios de la secuela más severa de la infección por VPH, el cáncer cervical, han identificado estos tipos oncogénicos. Un meta-análisis reciente de 85 estudios examinó los tipos de VPH que están asociados con cáncer cervical, incluyendo carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma adenoescamoso. El VPH 16 fue identificado en aproximadamente la mitad de los casos, mientras que el 18 fue identificado en 10 % a 14 % de los tumores⁽⁴⁾. Se ha encontrado DNA viral en las células de cáncer de cuello uterino en 99,7 % de los casos,

en NIC II y III en 75 % a 95 % de los casos y en NIC I en 25 % a 40 %.

La infección por VPH se divide en infección incidental e infección persistente. La incidental es aquella que se detecta por cambios citológicos tipo coilocitosis, tiene un tiempo de duración entre 3 y 6 meses y el 85 % de las infecciones se eliminan por el sistema inmune del huésped. La infección persistente dura más de 12 meses, no se elimina, y es la que está relacionada con mayor riesgo de desarrollar lesión intraepitelial cervical⁽⁵⁾.

La historia natural de la infección incluye el contacto piel a piel, un período de incubación de duración variable entre semanas a años, la infección viral productiva, la manifestación clínica, siendo la gran mayoría de los casos asintomáticas, el desarrollo de inmunidad celular y en este punto toma dos vías o resolución de la infección, lo cual, es lo más común o persistencia de la infección.

Se ha identificado el DNA de VPH en 10 % a 50 % de pacientes con citologías normales; están por definir los cofactores que expliquen el por qué del paso de algunas pacientes a cáncer y por qué la mayoría no lo desarrollan. Se han asociado como parte de estos cofactores, el estado inmunológico del huésped, el tipo de VPH y, más aún, el tiempo de persistencia de esta infección⁽⁶⁾.

Otros factores identificados incluyen la paridad, el uso de anticonceptivos orales durante más de 5 años, el fumar, la edad de sexarquia y el número de parejas sexuales; de esto último, se ha intentado establecer también la conducta sexual de la pareja⁽⁷⁾.

Todo esto toma mayor importancia con el pronto advenimiento de las vacunas profilácticas contra el VPH tipos 6, 11, 16 y 18. Los estudios epidemiológicos que asocian el 70 % a 75 % del cáncer de cuello uterino con los VPH 16 y 18, sustentan el que el implemento de la vacuna disminuirá sensiblemente la incidencia de esta enfermedad^(8,9).

MÉTODOS

Estudio retrospectivo y descriptivo que incluyó pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino que acudieron al Servicio de Ginecología del Hospital Oncológico Padre Machado entre los meses de abril de 2004 y noviembre de 2005. Se realizó tipificación del VPH mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35. El tipo de muestra para el análisis fue el bloque de parafina de la biopsia. Se tabularon datos de la historia clínica tales como edad, estadio, tipo histológico, paridad, uso de anticonceptivos orales, hábitos tabáquicos, edad de primeras relaciones sexuales y el número de parejas; asimismo se reportó el motivo de consulta de estas pacientes. Es de resaltar que, un dato importante como la frecuencia del estudio citológico en estas pacientes no pudo ser registrado.

RESULTADOS

Se incluyeron 53 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino entre abril de 2004 y noviembre de 2005. La edad promedio fue 44,79 años, con un rango entre 27 años y 74 años. La mayoría de las pacientes tenían diagnóstico de cáncer localmente avanzado; 43,18 % estadio IIb, 40,90 % estadio IIIb y 2,27 % estadio IVa. El 13,63 % restante, tenían enfermedad estadio I. El tipo histológico predominante fue carcinoma epidermoide en 86,36 % de los casos, seguido de adenocarcinoma en 11,36 % y carcinoma adenoescamoso en 2,27 %. Al realizar la identificación y tipificación del VPH por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no se evidenció la presencia de secuencias de ADN asociados a virus del papiloma humano en 28 pacientes (52,83 %). Se identificaron secuencias de ADN asociadas a VPH 16 en 13 pacientes (24,52 %), a VPH 18 en 4 pacientes (7,54 %), VPH 31 en 3 (5,66 %),

VPH 6 en 2 (3,77 %) y VPH 11, VPH 33 y VPH 35 en un caso respectivamente (1,88 %). No existió diferencia entre la tipificación del VPH y el tipo histológico o el estadio de la enfermedad.

El 95,45 % de las pacientes presentaban antecedentes de embarazos, con un promedio de 5,14 embarazos (rango entre 1 y 11). El 25 % de las pacientes habían tenido abortos con un rango entre 1 y 4 abortos. El 29,54 % de las pacientes referían uso de anticonceptivos orales, con un promedio de consumo de 5,4 años (rango entre 0,8 y 12 años).

El principal motivo de consulta tanto en preoperatorio como en pacientes posmenopáusicas fue el sangrado genital en 59,09 % de los casos, seguido de sinusorragia en 18,18 %, consultaron por leucorrea fétida en 9,09 % y por alteración citológica en 9,09 %, por último, por dolor pélvico en el 4,54 % restante. El promedio de aparición de la menarquía fue de 12,27 años (rango entre 11 y 18 años). La edad de las primeras relaciones sexuales fue 17,77 años, con un rango entre 11 y 27 años; el número de parejas sexuales fue de 2,54 (rango entre 1 y 16 parejas). En relación con los hábitos tabáquicos estuvieron presentes en el 43,18 % de las pacientes y fueron negativos en 56,82 %.

DISCUSIÓN

La aplicación de las vacunas profilácticas en contra de los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en poblaciones aún por definir; la esperanza que estas disminuyan considerablemente un cáncer que todavía es un problema de salud pública en nuestro país, es actualmente un tema que cada día cobra mayor auge en el ámbito académico, así como también en la información que llega a la población general⁽¹⁰⁻¹²⁾. Los estudios existentes de los tipos de VPH asociados con el cáncer de cuello uterino incluyen trabajos realizados a nivel mundial; en nuestro país sólo encontramos un estudio que tipifica el VPH de

pacientes con cáncer de cuello uterino en el Estado Lara; este trabajo concluye que, 75,93 % de las pacientes tenían VPH tipo 16 y en 14,82 % no se identificó el tipo de VPH⁽¹³⁾.

La finalidad del análisis de nuestra serie fue evaluar los resultados de la tipificación del VPH en nuestras pacientes, y comprobar si nuestras pacientes tenían los mismos tipos ya identificados en la mayoría de los casos a nivel mundial. Los estudios latinoamericanos de Colombia y Costa Rica coinciden con que la mayoría de las pacientes presentan VPH 16 y en segundo lugar el tipo 18^(7,14).

Realizamos la tipificación del VPH por medio de la reacción en cadena de la polimerasa probando para los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35. Sorpresivamente y en contra de lo publicado en la literatura internacional, el 52,83 % de las pacientes no presentaron secuencias de ADN asociadas a estos tipos de VPH. Si presentaron secuencias de ADN asociadas con VPH 16 en 24,52 % y VPH 18 en 7,54 %, en conjunto un 32,06 %, lo que es mucho más bajo de lo publicado⁽¹⁵⁾.

Los resultados actuales nos colocan en la disyuntiva de precisar que tan efectiva será la vacuna en vista de estos resultados obtenidos; sin embargo, por lo pequeño de la muestra y los resultados obtenidos en otros estudios se impone la necesidad de realizar estudios a mayor escala y realizando tipificación para otros tipos de VPH de alto riesgo para definir cuales son realmente los tipos de VPH asociados con cáncer de cuello uterino en nuestra población.

El resto de los datos epidemiológicos del estudio, edad, tipo histológico, paridad, uso de ACO, sexarquia y el número de parejas coinciden con lo ya conocido en la literatura internacional. La presencia de hábito tabáquico en cerca de la mitad de las pacientes también es un dato sustentado por todo lo publicado⁽¹⁶⁾.

Concluimos que los resultados obtenidos en la tipificación del VPH en nuestras pacientes no reflejan aquellos reportados en otros países y plantean la necesidad de realizar estudios epidemiológicos a gran escala y que incluyan otros tipos de alto riesgo.

REFERENCIAS

1. Anuarios de mortalidad. Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social. 2004.
2. Bodurka DC. What's new in gynecology and obstetrics. *J Am Coll Surg.* 2005;201(2):265-274.
3. Ault KA. Human papillomavirus infections: Diagnosis, treatment, and hope for a vaccine. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30(4):809-817.
4. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157(3):218-232.
5. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;88(1):63-73.
6. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: Population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002;325(7364):572-580.
7. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al. Epidemiology of acquisition and

- clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 1999;180(5):1415-1423.
8. Krejci E, Sanchez M. Genital human papillomavirus infection. *Infect Clin Fam Pract.* 2005; 7(1):79-96.
 9. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):271-278.
 10. Stanberry LR, Rosenthal SL. Progress in vaccines for sexually transmitted diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19(2):477-490.
 11. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002;347(21):1645-1651.
 12. Schreckenberger C, Kaufmann AM. Vaccination strategies for the treatment and prevention of cervical cancer. *Curr Opin Oncol.* 2004;16(5):485-491.
 13. Chuirillo S, Principal MA. Prevalencia de VPH de alto riesgo oncogénico (16, 18 y 31) en carcinoma invasor de cuello uterino. UCLA. 2005. Disponible en: <http://bibmed.ucla.edu/ve/cgi-win/bealex.exe?Acceso=T070000062326/0&Nombrebd=BM-UCLA&TiposDoc=T&Destacar=prevalencia;vph;>
 14. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004;190(12):2077-2087.
 15. Gravitt PE, Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19(2):439-458.
 16. Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis: Role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):20-28.