

**Virus del Papiloma Humano: riesgo oncogénico y nuevas oportunidades para la prevención**

***Human Papilloma Virus: oncogenic risk and new opportunities for prevention***

F.X. Bosch, S. de Sanjosé, X. Castellsagué

---

**INTRODUCCIÓN**

Las infecciones por Virus del Papiloma Humano (VPH) representan una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en la mayor parte de los países. Uno de los mayores intereses de la investigación en VPH reside en la asociación etiológica, recientemente caracterizada, de algunas de estas infecciones con el carcinoma de cérvix y con otros tumores del tracto anogenital masculino y femenino.

Una fracción considerable de las infecciones por VPH es subclínica; el varón puede ser portador y vehículo de la infección y socialmente pueden identificarse grupos de alta prevalencia en la población de prostitución y en los grupos infectados por el VIH. La diseminación es por contactos sexuales y los órganos más susceptibles de infección con potencial de iniciar una transformación neoplásica son el cuello uterino (zona de transición) y la línea pectínea del canal anal. Las infecciones por VPH son frecuentemente en sábanas, en cuyos casos el ADN viral puede recuperarse del cuello, vulva, vagina y canal anal.

Estimaciones recientes sugieren que, en las edades de mayor actividad sexual, la prevalencia de infecciones subclínicas por VPH pueden afectar hasta un 40% de la población femenina con tasas de infección de un 10-15% anual. En los grupos de edad, mas allá de los 30 años, la prevalencia se reduce a un 5-10 %. La duración media de las infecciones por VPH ha sido estimada en 8-10 meses. La resolución de la infec-

Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer (SERC). Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet.

**Correspondencia:**

Servei d'Epidemiologia i Registre del Cancer (SERC)  
Institut Català d'Oncologia  
Avda. Gran Via s/n Km 2,7  
08907 L'Hospitalet de Llobregat  
Barcelona  
E-mail: x.bosch@scs.es

ción parece ofrecer un cierto grado de protección frente a reinfecciones por VPH, habiéndose descrito (en pocos estudios) un cierto grado de inmunidad cruzada entre tipos virales.

Los casos en los que la detección de ADN viral es persistente constituyen el grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. Los determinantes conocidos de la progresión son: el tipo viral, la persistencia de la infección en exámenes repetidos y probablemente la carga viral por unidad celular. Las infecciones por VIH constituyen un factor de riesgo para la infección y para la progresión neoplásica, en particular en los periodos que cursan con inmunosupresión.

Factores adicionales probables de progresión son la utilización prolongada de anticonceptivos orales y quizás de otros tratamientos esteroidales prolongados (estrógenos de reemplazo o tamoxifen). Factores posibles son la coinfección por *C. trachomatis* y el consumo de tabaco.

### **LA ASOCIACIÓN DE LAS INFECCIONES POR VPH Y EL CARCINOMA CERVICAL**

La última década ha visto la confirmación de la relación etiológica entre las infecciones por VPH y los tumores genitales. En los estudios más potentes que han utilizado técnicas de amplificación de secuencias de ADN, la prevalencia de ADN de VPH en muestras de carcinoma invasor es sistemáticamente superior al 90%, con varias series que encuentran secuencias virales en la totalidad de casos. Los mejores estudios de casos y controles indican riesgos relativos superiores a 50 para VPH y entre 100 y 150 para los tipos 16 y 18. Las fracciones atribuibles calculadas a partir de estos estudios oscilan alrededor del 90%.

### **LOS TUMORES GENITALES FEMENINOS**

A nivel mundial, los tumores del tracto genital femenino representan una quinta parte de los tumores de la mujer. El tumor más frecuente es el de cérvix (11,6%), seguido del cáncer de ovario (4,3%), endometrio (3,7%), y de los cánceres de vagina y vulva. Aproximadamente la mitad de los casos fallecen a consecuencia de la enfermedad.

En España los tumores genitales representan alrededor del 16% de los cánceres de la mujer. El orden de frecuencia coloca en primer lugar al cáncer de endometrio (6,7 % de los tumores genitales), seguido del de ovario (4,7%) y del cáncer de cérvix (4,5%).

En un análisis de los datos de incidencia, mortalidad y supervivencia de la comunidad de Catalunya se ha estimado para el periodo 1988-1992 una incidencia de 423 casos nuevos por año y una mortalidad de 90 casos por año. Extrapolando

estos datos a la población española, el número de casos nuevos por año se estima cercano a los 2.000, el número de casos prevalentes se estima en 40.000 casos y la mortalidad estimada en España es de 950 casos por año. Estas estimaciones son consistentes con los datos de mortalidad facilitados por el Instituto Nacional de Estadística.

Las tendencias temporales en la mortalidad indican que, en la mayor parte de los países desarrollados, la mortalidad atribuible al cáncer de cérvix desciende de forma sostenida desde prácticamente la segunda mitad del siglo. A este patrón general, se le superpuso en los últimos años de la década de los 80 una tendencia creciente de la mortalidad, en Inglaterra, parte de los Estados Unidos, parte de Australia y en Nueva Zelanda. Un análisis por grupos histológicos de los datos de 62 registros de tumores de 24 países durante el periodo 1973-1991 (incluyendo cerca de 180.000 casos) concluyó que el incremento observado en la incidencia en algunos países era atribuible en gran parte al subgrupo de adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos, pero no al grupo mayoritario de los carcinomas escamosos. Los adenocarcinomas por un crecimiento frecuente endocervical escaparían más fácilmente al muestreo con espátula, tal y como se realiza habitualmente en los programas de cribado. El aumento de las tasas de mortalidad reflejaba además las insuficiencias de los programas de cribado en estos países.

#### **NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO PRECOZ**

La frecuencia de falsos negativos en la citología sigue siendo una de las limitaciones de los programas de screening y una de las mayores causas de litigio médico. Aproximadamente un tercio de los casos no diagnosticados en cribado rutinario es atribuible a la interpretación y los dos tercios restantes se distribuyen por un igual a la toma y preparación de los frotis y al seguimiento inadecuado de los casos identificados.

De entre las alternativas propuestas en diferentes fases de evaluación caben citar: 1) Preparación de suspensiones celulares en medio líquido y obtención de láminas monocelulares limpias de residuo y de grumos celulares (citología en fase líquida). 2) Lectura computarizada de los frotis con selección de campos con imágenes sospechosas para revisión profesional. 3) Asociación de citología con tests de detección del ADN del VPH. 4) Cervicografía, fotografías magnificadas del cuello uterino realizadas sistemáticamente e interpretadas a distancia por lectores especializados. 5) Sonda polar, basada en un emisor/receptor de ondas ópticas y eléctricas capaces de diferenciar tejido normal y neoplásico.

## TESTS DE DETECCIÓN DE HPV Y PROGRAMAS DE SCREENING

La detección viral ha sido propuesta y parcialmente evaluada como técnica complementaria de diagnóstico en tres supuestos: 1) Como método de triaje de los diagnósticos citológicos ambiguos, catalogados como anomalías de dudosa significación (ASCUS/AGUS). 2) Como sistema alternativo de control de calidad de los programas de citodiagnóstico. 3) Como técnica de screening general para poblaciones seleccionadas, en particular para poblaciones de edad media y avanzada. 4) Como técnica de screening primario en poblaciones con escasa protección por los programas de cribado citológico.

Algunas de las conclusiones de los estudios comunicados en 1999 y 2000 sugieren que la detección viral es más sensible (entre un 10% y un 15% superior) que la citología convencional o la citología experta en la detección de lesiones de alto grado en muestras citológicas con un primer diagnóstico de ASCUS.

La detección viral (y en particular la persistencia de la infección) es un factor necesario para la progresión y el mantenimiento de la lesión neoplásica de alto grado. La sensibilidad de la detección viral en programas de cribado es igual o superior a la de la citología convencional, con especificidades menores en los grupos de edad inferiores a los 30 años. La toma de muestras para la detección viral admite, en algunas circunstancias, la auto-toma por parte de la mujer. Este interesante desarrollo puede resultar determinante en situaciones de precariedad sanitaria.

La tecnología de detección de ADN viral está estandarizada, altamente automatizada y disponible en versión adecuada para la utilización clínica. Las principales ventajas del sistema podrían resumirse en: 1) Menor dependencia de la calidad de la muestra recogida. 2) Lectura objetiva y cuantitativa de resultados. 3) Facilidad de transferencia al laboratorio clínico. 4) Automatización del proceso. 5) Elevado rendimiento por unidad de persona/tiempo. 6) Alta reproducibilidad interlaboratorios. Las limitaciones actuales del sistema son esencialmente de costo y las derivaciones de la necesidad de modificación de estándares.

La incorporación de los tests virológicos representa un progreso tecnológico considerable para los programas de screening y prevención del cáncer. Representa además una adecuación racional de la prevención al progreso conseguido en la comprensión de la etiología de estos tumores y debe ser cuidadosamente considerada.

## TESTS SEROLÓGICOS

La serología de VPH ha progresado también de forma notable. La infección por VPH es capaz de inducir anticuerpos circulantes y respuesta inmunitaria a nivel celular.

En términos generales, se han publicado estudios utilizando tres generaciones de tests serológicos: 1) Tests basados en la detección de anticuerpos frente a péptidos de las proteínas del VPH. En especial se han estudiado péptidos basados en las regiones de E2, E4, L1, L2, E6 y E7 de los VPH tipos 16 y 18. Estos estudios han evaluado la presencia de anticuerpos en series de casos y controles con relación a la detección de ADN viral en la citología. 2) Tests basados en la detección de anticuerpos frente a las proteínas transformantes E6 y E7 expresadas *in vitro* por transcripción y transducción. 3) Tests basados en estructuras proteicas conformacionales de la cápsula viral L1 y L2 desprovistas de ADN (*Virus Like Particles*). Este mismo procedimiento de síntesis es el que ha inspirado algunas de las preparaciones vacunales en experimentación.

La sensibilidad de estos tests es baja (en torno al 50-70%) comparados con la detección de ADN mediante PCR. No obstante, utilizando tests de segunda y tercera generación, la discriminación serológica entre casos de carcinoma invasor y controles es relativamente satisfactoria. La detección de anticuerpos se interpreta como un marcador de exposición persistente al VPH en mujeres normales y está en evaluación como marcador de diseminación metastásica en pacientes con carcinoma invasor.

### **VACUNAS FRENTE AL VPH**

La vacunación contra las infecciones por VPH por los tipos virales más comunes, tiene el potencial teórico de prevenir la mayoría de cánceres cervicales en cualquier parte del mundo y quizás una fracción indeterminada de otros tumores. Las experiencias en animales indican que vacunas de tipo profiláctico o terapéutico para el virus del papiloma bovino (BPV), canino (CPV), la papilomatosis del conejo (CRPV) y del ratón son posibles y efectivas frente a la infección provocada y a la infección espontánea (en el modelo canino y bovino). Las experiencias en fase I y II en humanos están en estadio avanzado y los grandes estudios en fase III (protección frente a la infección a escala poblacional) deberían empezar en el año 2001. A largo término, la profilaxis o la profilaxis asociada a la inmunoterapia deberían ofrecer posibilidades de prevención real para las mujeres de los países poco desarrollados.

### **HPV Y OTROS TUMORES**

La tecnología para detectar marcadores de exposición a VPH y la descripción de nuevas familias de VPH ha permitido estudiar la presencia viral en muestras de tejido neoplásico de localizaciones múltiples. En algunas de estas localizaciones se han realizado incluso pequeños estudios de casos y controles. La presencia de ADN de los tipos fuertemente asociados a cán-

cer de cuello uterino es muy importante (>85%) en los tumores del canal anal. Esta localización anatómica incluye una región de transición epitelial semejante a la observada en el cuello uterino. Algunas comparaciones basadas en registros de tumores han estimado que la incidencia de cáncer de canal anal en varones homosexuales es semejante a la incidencia estimada de cáncer de cérvix en poblaciones no protegidas por programas de cribado. Los cánceres de vulva parecen responder a dos modelos etiológicos. El cáncer de vulva de la mujer menor de 50 años estaría etiológicamente ligado al VPH, presentaría morfología basaloide o verrucosa, cursaría con lesiones coexistentes de VIN III y presentaría los factores de riesgo característicos del cáncer cervical (promiscuidad sexual, edad joven de inicio, antecedente de otras ETS, antecedentes de Paps anómalos). El cáncer de vulva de la mujer de edad superior a los 50 años sería en una proporción importante independiente de la infección viral asociado a mutaciones de p53 y cursaría sin coexistencia de lesiones VIN. La histología de estos casos correspondería predominantemente al carcinoma escamoso queratinizante. La fracción de casos de cáncer de vulva atribuible al VPH estaría entre el 30 y 70% de casos, con estimaciones recientes del 50%. El cáncer de pene muestra marcadores virales en un 70-80% de los casos y el cáncer de vagina en un 40-50% de los casos. Estas estimaciones están en general basadas en pocos casos, con tecnología de detección viral variable y en la mayor parte de los casos en ausencia de controles adecuados.

El VPH está también implicado en la etiología de una fracción de los casos de cáncer de la cavidad oral y orofaringe. La evidencia es todavía inestable, pero los estudios más recientes sugieren que la intervención viral estaría predominantemente focalizada en los tumores de la amígdala y del anillo de Waldeyer, con poca implicación en los tumores escamosos del resto de la cavidad oral.

Los VPH de tropismo cutáneo están claramente implicados en los casos de cáncer de piel en pacientes con epidermodisplasia verruciforme (EV), predominantemente en las lesiones desarrolladas en zonas expuestas a la luz solar. Los pacientes que han recibido un trasplante y tratamientos inmunosupresores asociados desarrollan frecuentemente verrugas y cánceres de piel en los que se aíslan VPH de la familia de los identificados en la EV. En tumores cutáneos no-melanoma, la detección de VPH es variable y de importancia etiológica no establecida. En carcinomas basocelulares la fracción de positividad puede alcanzar el 70-80% y en carcinomas escamosos puede alcanzar el 50-60%. Las dificultades más importantes de interpretación de estos datos residen en la detección frecuente de los mismos marcadores en piel normal. Posiblemente la distinción entre infecciones asociadas a neoplasia e infeccio-

nes comensales irrelevantes requerirá la identificación de otros marcadores de actividad biológica (integración, carga viral, implicación de genes celulares ...) de los que poco sabemos hasta el momento.

### CONCLUSIÓN

La evidencia de la asociación entre las infecciones persistentes por VPH y el carcinoma cérvico uterino, cánceres de la vagina, vulva, canal anal y cáncer de pene es muy sólida, consistente y específica.

La mayor parte de investigadores la acepta como una relación de tipo causal, responsable de la gran mayoría de los cánceres del cuello uterino y quizás de la mitad del resto de las localizaciones tumorales.

Las líneas de investigación epidemiológica abiertas para la próxima década incluyen: 1) La utilización de las técnicas de detección virológica en los programas de screening. 2) La investigación en nuevos tratamientos capaces de modular la respuesta del huésped en la infección viral. 3) La evaluación de estas infecciones como posibles agentes etiológicos de algunos tumores de la cavidad oral y de la piel. 4) El desarrollo y evaluación de vacunas, profilácticas y terapéuticas.