
CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Estudios recientes de biología molecular detectan determinados tipos de VPH, llamados oncogénicos o de alto riesgo, en prácticamente el 100% de los cánceres cervicales. Estos resultados se obtienen cuando la muestra es adecuada y la tecnología de alta sensibilidad. Formalmente, ha llegado a cuestionarse la existencia de cánceres cervicales VPH-negativos. Del mismo modo, el ADN viral se detecta en la mayoría (70-90%) de las lesiones precursoras o lesiones intraepiteliales de alto grado y en una menor proporción (20-50%) de las de bajo grado. Las lesiones de alto grado incluyen las llamadas neoplasias cervicales intraepiteliales, CIN II, (displasia moderada) y CIN III (displasia grave y carcinoma *in situ*). Las lesiones de bajo grado incluyen los cambios citológicos o histológicos característicos de la infección VPH y la CIN I o displasia leve. Estas últimas lesiones contienen, en su mayor parte, virus de bajo riesgo, razón por la que raramente progresarán. De los tipos virales de alto riesgo, los tipos 16 y 18 son los detectados con más frecuencia.

Los mejores estudios de casos y controles indican riesgos relativos (factor multiplicador de la probabilidad de enfermar sobre una probabilidad de referencia) superiores a 50 para la detección de ADN de VPH, y entre 100 y 150 para los tipos 16 y 18. Las fracciones atribuibles (proporción de casos en una población en los que el VPH está considerado como

un agente causal), calculadas a partir de estos estudios, oscilan alrededor del 90-95%. Las asociaciones observadas entre la infección por VPH y el cáncer de cérvix son las más significativas de las identificadas en cancerología humana, existiendo un consentimiento creciente en calificarlas como causa necesaria (ausencia de enfermedad en ausencia de infección) e insuficiente (presencia de infección sin presencia de enfermedad).

Por otra parte, estudios prospectivos demuestran que la infección cervical persistente por virus de alto riesgo precede a la aparición de las CIN, y es necesaria para el desarrollo, el mantenimiento y la progresión de estas lesiones.

La historia natural de la oncogénesis cervical por el VPH podría seguir el modelo según el que, al iniciar su actividad sexual, la mujer puede ser contagiada por un virus de alto riesgo que, en la gran mayoría de los casos, dará lugar a una infección transitoria, haciéndose indetectable en 6-8 meses. De forma ocasional, la infección desarrollará una lesión CIN visible al microscopio óptico. Estas lesiones regresan espontáneamente en la mayoría de casos. Cuando el virus no es eliminado y persiste la infección por VPH de alto riesgo, la lesión precursora se mantiene y cierto número de ellas progresarán hasta CIN III, que es la lesión más grave y con mayores posibilidades de progresar a cáncer invasor.

Algunos autores han propuesto un paradigma alternativo al modelo convencional de progresión ne-

oplásica. Según esta nueva propuesta, las lesiones CIN I y, en gran parte, CIN II serían manifestaciones morfológicas autolimitables, atribuibles de forma mayoritaria a infecciones por el VPH de bajo riesgo o de alto riesgo transitorias. Las lesiones CIN III y el carcinoma invasivo tendrían una historia natural distinta atribuida a aspectos mal definidos de la interacción huésped/VPH. En ciertas circunstancias podría inducirse este tipo de lesiones directamente, sin progresar a través de estadios intermedios. La historia natural de las lesiones precursoras podría ser redefinida a la luz de estas propuestas.

Al contrario que los virus de bajo riesgo, que permanecen en el núcleo de la célula infectada en situación episómica, no integrados en el genoma, los VPH de alto riesgo ejercen su actividad oncogénica integrándose en el genoma celular. El mecanismo mejor conocido de inducción neoplásica se produciría a partir de la síntesis de las proteínas virales E6 y E7. Estas proteínas se ligan a las proteínas producidas por los genes supresores celulares p53 y Rb, respectivamente, degradándolas.

Esta interacción en células proliferativas, como las del cuello uterino y especialmente de la zona de unión escamocilíndrica, con un epitelio inestable, impide la correcta reparación del ADN, conduce a una inestabilidad genómica y aumenta la probabilidad de desarrollar mutaciones específicas, esenciales para la progresión a cáncer invasor. De forma ocasional, hay lesiones malignas en las que el virus no está integrado en el genoma celular, sugiriendo la presencia de mecanismos oncogénicos múltiples.

La infección persistente por VPH oncogénicos es, por tanto, el primer requisito para la carcinogénesis cervical, aunque son necesarios otros cofactores para la persistencia y la progresión. De entre los conocidos cabe citar las deficiencias inmunitarias adquiridas (infección por el VIH, tratamientos inmunodepresores en receptores de trasplantes) o congénitas (respuestas inmunológicas anormales, tipos HLA), factores hormonales endógenos (hormonas esteroides) o exógenos (anticoncepción oral), otras infecciones de transmisión sexual, el tabaco y algunos componentes de la dieta.

VPH Y OTROS CÁNCERES

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 algunos estudios de casos y controles. La presencia de ADN de los tipos fuertemente asociados a cáncer 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 del 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, cursaría con lesiones coexistentes de neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) de alto grado y presentaría los factores de riesgo característicos del cáncer cervical (promiscuidad sexual, edad joven de inicio de relaciones sexuales, antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual [ETS] y antecedentes de citología anormal). El cáncer de vulva de la mujer de más de 50 años sería, en una proporción importante, independiente de la infección viral, estaría asociado a mutaciones de p53 y cursaría sin coexistencia de lesiones VIN. La histología de estos casos correspondería de forma predominante al carcinoma escamoso queratinizante. La fracción de casos de cáncer de vulva atribuible al VPH estaría entre el 30 y el 70% de casos, con estimaciones recientes del 50%.

En el cáncer de pene se evidencian marcadores virales en un 70-80% de los casos y en el cáncer de vagina en un 40-50%. Estas estimaciones están en general basadas en pocos casos, con tecnología de detección viral variable y en la mayoría de los casos sin controles adecuados.

El VPH también está implicado en la etiología de un porcentaje de los casos de cáncer de la cavidad oral y orofaringe. Los estudios más recientes sugieren que la intervención viral estaría sobre todo 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, aunque no existe una evidencia definitiva.

Los VPH de tropismo cutáneo están claramente implicados en los casos de cáncer de piel en pacientes con epidermodisplasia verruciforme (EV),

- 2 predominantemente en las lesiones desarrolladas en zonas expuestas a la luz solar. Los pacientes que han sido trasplantados y los que reciben 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 para el VPH puede alcanzar el 70-80% y, en carcinomas escamosos, 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 infecciones por el VPH clínicamente irrelevantes requerirá la identificación de otros marcadores de actividad biológica (integración, carga viral, implicación de genes celulares, etc.) de los que poco sabemos hasta el momento.