

## **Cáncer de cérvix y biología molecular: ¿futuro esperanzador?**

347

### *Cervical cancer and molecular biology: an encouraging future?*

---

El cáncer de cérvix permanece como una de las principales causas de mortalidad por cáncer en la mujer, aunque con notables diferencias en la incidencia y la supervivencia entre distintos países según su grado de desarrollo.

Desde mediados del siglo pasado se cuenta con métodos de cribado como la citología que, implementada en programas de cribado poblacional correctamente aplicados, se ha mostrado efectiva en la detección y el tratamiento de las lesiones precursoras. El descenso observado en la incidencia y la mortalidad de cáncer de cérvix, después de la introducción de programas de cribado bien estructurados en diversos países de Europa utilizando la citología convencional, avalan la utilidad del método. Sin embargo, su sensibilidad y especificidad no alcanzan los niveles deseables.

Un cambio cualitativamente sustancial en el diagnóstico del cáncer de cérvix se genera con el mayor conocimiento de su causa. En los años noventa se presentaban estudios epidemiológicos que mostraban la relación causal de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y las neoplasias intraepiteliales<sup>1</sup>, y actualmente la infección persistente con VPH denominado de alto riesgo (VPH-AR) se considera como el factor de riesgo primario y necesario para el desarrollo del cáncer de cervix<sup>2</sup>.

Los desarrollos en biología molecular, inmunología y genética han contribuido de forma determinante en muchos aspectos diagnósticos y terapéuticos de la medicina en las últimas décadas. La capacidad de amplificar el ADN mediante técnicas muy eficientes, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la construcción de proteínas recombinantes o la producción *in vitro* de proteínas virales con el autoensamblaje de estructuras que simulan el virus entero, pero con mayor poder inmunogénico (*virus like particles* [VLP]), son sólo algunos ejemplos de cómo la biología molecular y la ingeniería genética se han trasladado a diversas tecnologías de gran precisión y de aplicación práctica en el diagnóstico clínico y en el desarrollo de instrumentos de protección, como son las vacunas.

Algunas de estas aplicaciones conciernen directamente al diagnóstico y potencial prevención del cáncer de cérvix y otras lesiones epiteliales del tracto genital femenino. A ello hace referencia el artículo de revisión que PROGRESOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA publica en el presente número y cuyos autores, profundos conocedores de la problemática que concierne al tema, analizan y sintetizan la evolución y el estado actual de un proceso, sin duda inacabado por las múltiples cuestiones todavía sin respuesta, pero que parece firme en su progreso.

El cáncer de cérvix se ha relacionado con los tipos de VPH denominados de alto riesgo (VPH-AR), como VPH 16 y 18 que poseen los oncogenes *E6* y *E7*, cuya expresión parece un prerrequisito para el desarrollo de esta neoplasia. Por otra parte,

como ya se ha mencionado, la producción de proteínas virales carentes de ADN (VLP), con capacidad inmunogénica muy superior a la que pueda generar el propio virus, han conducido al desarrollo de vacunas altamente efectivas para neutralizar el efecto del VPH. Los resultados de los ensayos clínicos controlados, analizados por los autores en su revisión, con la aplicación de vacunas monovalentes (VLP-VPH 16), bivalentes (VLP-VPH 16-18) y tetravalentes (VLP-VPH 16, 18, 6, 11) son prometedores en términos de respuesta inmunitaria, infecciones transitorias o persistentes y aparición de lesiones preinvasivas. Habrá que esperar a los resultados de 3 amplios estudios aleatorizados multicéntricos de fase III en curso, con aplicación de vacunas bivalentes y tetravalentes, pero los resultados preliminares parecen apuntar en la misma dirección en cuanto a eficacia, con la adición de ampliar la protección que la vacuna tetravalente confiere al incluir VLP-VPH 6 y 11 que, aun considerados como VPH de bajo riesgo, están directamente implicados en lesiones como los condilomas que afectan con frecuencia a la vulva, la vagina, el cérvix y otras localizaciones extragenitales, con un coste sanitario y una morbilidad elevados.

No exige demasiado esfuerzo reconocer que estos avances han supuesto un salto importante en la mejora de los aspectos diagnósticos y preventivos de una patología frecuente y de elevada morbimortalidad. Como indican los autores de la revisión, la infección por VPH se revela como la de transmisión sexual más frecuente, aunque en la gran mayoría son formas transitorias que acaban en resolución espontánea en 1-2 años. Sin embargo, que nadie se lleve a engaño, puesto que ello no es así en el 10-30% de los casos, y ello es de considerable magnitud por la frecuente aparición de una infección a una edad joven y ligada a la actividad sexual; aun conociendo determinados factores de riesgo de no resolución espontánea, la experiencia demuestra que tales factores son con frecuencia de difícil prevención y control en el ámbito poblacional.

El conocimiento de las causas del cáncer, ya sean genéticas y/o ambientales, no garantiza que se actúe para reducir la exposición a factores carcinogénicos o a potenciar las conductas preventivas. A pesar de las evidencias acumuladas que indican que muchas causas pueden ser evitadas, los esfuerzos desarrollados en el ámbito nacional son escasos.

A partir de la evidencia científica, es posible desarrollar estrategias preventivas para reducir el riesgo de cáncer, minimizando o anulando los factores de riesgo identificados, y aunque se han realizado evidentes esfuerzos en el cribado y la detección precoz de ciertos cánceres, como el de cérvix y de la mama, la sensibilidad y la especificidad de los test aceptados en la práctica no son óptimos. La única manera de garantizar que nadie muera de cáncer es prevenir que éste ocurra y parece que, en este sentido, para el cáncer de cérvix se ha abierto ya una puerta.

Para dar prioridad y compromiso de financiación en los aspectos preventivos como problemas de salud pública, la evidencia científica debe resumirse y presentarse adecuadamente para conseguir los recursos necesarios en la programación y el desarrollo de las estrategias preventivas. No puede ignorarse que la incorporación de nuevas estrategias de detección y prevención poblacionales son complejas, exigen la incorporación de actuaciones rigurosas de vigilancia epidemiológica y una eficiente coordinación en la colaboración de clínicos y epidemiólogos en las acciones de las agencias y la Administración sanitaria, para recoger y analizar en amplios estudios los resultados de las medidas implementadas en la práctica clínica.

Al margen de los problemas estrictamente económicos de su producción y asequibilidad, la aplicación de las vacunas para el VPH en estrategias poblacionales para la prevención del cáncer de cérvix plantea sin duda interrogantes, entre otros có-

mo, cuándo y a quién se aplica. La efectividad de medidas de cribado o de carácter preventivo depende, entre otros factores, de la aceptación del test o de la acción preventiva concreta, en este caso la aceptación de la vacuna.

Los patrones actuales de conducta sexual en nuestro país indican claramente el inicio precoz de la actividad, y con ello la susceptibilidad del contacto con el VPH, por lo que se estima que la administración de la vacuna debería establecerse entre los 10 y 12 años de edad. Se desconoce la actitud de los padres ante una actuación preventiva que conlleva asumir la actividad sexual de sus hijas adolescentes. Esto me recuerda el debate que se generó en Estados Unidos, en mi época de formación en este país durante los años sesenta, ante la proposición por parte de las «high school» de administrar anticonceptivos orales a las estudiantes para evitar embarazos en adolescentes. En una reciente encuesta, aparecida a finales de 2005 en el *Journal of Adolescent Health*, se indicaba que la mitad de los más de 500 médicos consultados consideraban que los padres se resistirían a la inmunización contra una enfermedad de transmisión sexual de sus hijas adolescentes, y un porcentaje aún más elevado mostraban dudas sobre la inocuidad de la vacuna. Pero no pueden asumirse como propios los resultados de encuestas de opinión procedentes de otros países, y particularmente de Estados Unidos, donde existe una cierta esquizofrenia que oscila entre un tradicional puritanismo y la promiscuidad o libertad sexual.

La decisión de aprobación de la vacuna VPH por la FDA en Estados Unidos parece inminente, aunque en un reciente comentario editorial<sup>5</sup> se reconoce la incertidumbre en relación con las potenciales consecuencias sobre el comportamiento sexual de la vacunación sistemática de adolescentes para una infección de transmisión sexual. Por otra parte, hay que asumir que, aunque la vacunación no eliminará la necesidad de las actuaciones de cribado en la detección de lesiones cancerosas o precancerosas, si se cumplen las predicciones, se observaría una notable reducción en la atención médica, las biopsias y los procedimientos invasivos asociados al seguimiento de las citologías anormales y, por supuesto, la prevención primaria del cáncer.

Es necesario recordar que la incorporación de estrategias preventivas, que conlleven connotaciones éticas, religiosas o morales, debe considerar, como un aspecto prioritario, la tarea de información adecuada, y con ello evitar que una estrategia de carácter poblacional se desvirtúe como tal y se convierta en puramente oportunista, en cuyo caso su eficacia se reduciría sustancialmente en sus objetivos finales.

La posibilidad de administrar una vacuna VPH polivalente que protege de lesiones comunes causadas por el VPH de bajo riesgo (para el cáncer) que afectan también al varón, como son los condilomas genitales, ¿implica que los varones deben también ser vacunados? ¿Durante cuánto tiempo va a persistir la inmunidad inducida y con qué periodicidad debe repetirse?

En el artículo de revisión se abordan todos estos interrogantes y no cabe duda de que esta información, a nuestro juicio muy oportuna, va a ser de utilidad para los lectores de PROGRESOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.

En cualquier caso, debería aceptarse que estamos ante una oportunidad única de evitar la aparición de un cáncer con un razonamiento y una evidencia científica consistentes, y su incorporación tiene probablemente una justificación tanto o más sólida que la de otras vacunas universalmente aceptadas en la actualidad para la infancia y otros contextos epidemiológicos, como la difteria, el tétanos, la poliomielitis o la hepatitis.

**Albert Fortuny**  
Dirección editorial

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Schiffman M, Cstle PE. The promise of global cervical cancer prevention. *N Engl J Med.* 2005;353:2101-4.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, et al. Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12-9.
3. Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:343-7.
4. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papilloma virus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002;347:1645-51.
5. Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. *N Engl J Med.* 2006;354:1109-12.