



EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE VPH Y CÁNCER DE CÉRVIX

Nubia Muñoz

Científica Emérita de la International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, Francia

La Epidemiología Molecular es la disciplina en la cual se usan marcadores biológicos en estudios epidemiológicos bien diseñados. Frecuentemente se ha abusado de este término para designar estudios en los cuales marcadores biológicos no validados se han medido en algunos pocos casos de la enfermedad bajo estudio.

La aplicación de marcadores biológicos a estudios epidemiológicos bien diseñados ha sido de gran ayuda en la elucidación del papel del Virus del Papiloma Humano (VPH), co-factores y factores del huésped en la etiología del cáncer cervical. Estos estudios son considerados hoy como prototipo en la epidemiología molecular del cáncer.

VPH, CO-FACTORES Y CÁNCER CERVICAL

El desarrollo de métodos de hibridación con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar secuencias de ADN viral, ha hecho posible la detección de tipos específicos de VPH en muestras cervicales y su aplicación en estudios epidemiológicos bien diseñados. Utilizando dichas técnicas, la IARC ha implementado los siguientes estudios de epidemiología molecular en cáncer cervical:

1. Encuesta Internacional de prevalencia de VPH en cáncer cervical

En este estudio se incluyeron 3.234 mujeres de 24 países en 4 continentes. Especímenes tumorales de estas mujeres fueron sometidos a pruebas de PCR para la detección de tipos específicos de VPH en un laboratorio central. La prevalencia total de VPH fue de 92% y los tipos más comunes fueron:

VPH 16	57.6%	VPH 33	3.7%
VPH 18	16.4%	VPH 52	2.4%
VPH 45	6.7%	VPH 58	2.3%
VPH 31	4.3%	VPH 35	2.2%
TOTAL	85.0%	TOTAL	96.0%

Los tipos 16 y 18 fueron los tipos más frecuentes en todas las regiones geográficas, pero se observaron algunas diferencias en la distribución de los otros tipos. Estas diferencias deben ser tenidas en cuenta en la planificación de campañas de vacunación.

Los especímenes originalmente detectados como negativos fueron sometidos a pruebas de PCR más sensibles y la prevalencia de VPH subió a 99.7%, lo cual indica que el VPH puede considerarse como una *causa necesaria del cáncer cervical*⁽¹⁾.

La distribución geográfica de variantes de VPH 16 también fue estudiada⁽²⁾.

2. Estudio multicéntrico de casos y controles

Once estudios que incluían unas 2.500 mujeres con cáncer cervical y 2.500 mujeres de control fueron llevados a cabo en 9 países (Colombia, Brasil, Paraguay, Perú, Mali, Marruecos, Tailandia, Filipinas y España). Se

encontró una asociación muy fuerte con VPH con riesgos relativos (RR) que varían entre 18 en Colombia y 277 en Filipinas.

15 tipos de VPH con RR mayores de 40 fueron clasificados como tipos de **alto riesgo** (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, y 82).

Tres tipos que se encontraron en 1-3 casos de cáncer y en ninguna de las mujeres de control (VPH 26, 53, y 66), fueron clasificados como de **probable alto riesgo**.

Doce tipos (VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108) fueron clasificados como tipos de **bajo riesgo** ⁽³⁾.

Aunque el VPH es una causa necesaria del cáncer cervical, no es una causa suficiente, porque sólo una fracción de mujeres infectadas con VPH desarrollarán más tarde un cáncer cervical. Por consiguiente, deben existir otros factores (co-factores) que determinen la progresión de la infección por VPH hacia el cáncer. En nuestros estudios de casos y controles hemos logrado identificar los siguientes co-factores:

- **Alta paridad:** las mujeres que han tenido 7 o más embarazos tienen un riesgo 4 veces mayor de cáncer cervical que las nulíparas ⁽⁴⁾.
- **Uso prolongado de anticonceptivos orales:** las mujeres que han usado COs por 10 años o más, tienen un riesgo 4 veces superior a las que no los han usado ⁽⁵⁾.
- **Tabaco:** las mujeres fumadoras tienen un riesgo 2 veces mayor que las no fumadoras.
- **HSV-2 y C. tracomatis:** las mujeres con anticuerpos a estos dos agentes infecciosos tienen el doble de riesgo comparadas con las mujeres sin estos anticuerpos ⁽⁶⁾.
- **Circuncisión:** La circuncisión está asociada con un riesgo menor de adquirir la infección con VPH y con un riesgo menor de cáncer cervical en las esposas ⁽⁷⁾.
- **Factores del huésped:** factores de susceptibilidad (HLA) y aquellos que determinan la respuesta inmune al VPH, empiezan a ser elucidados.

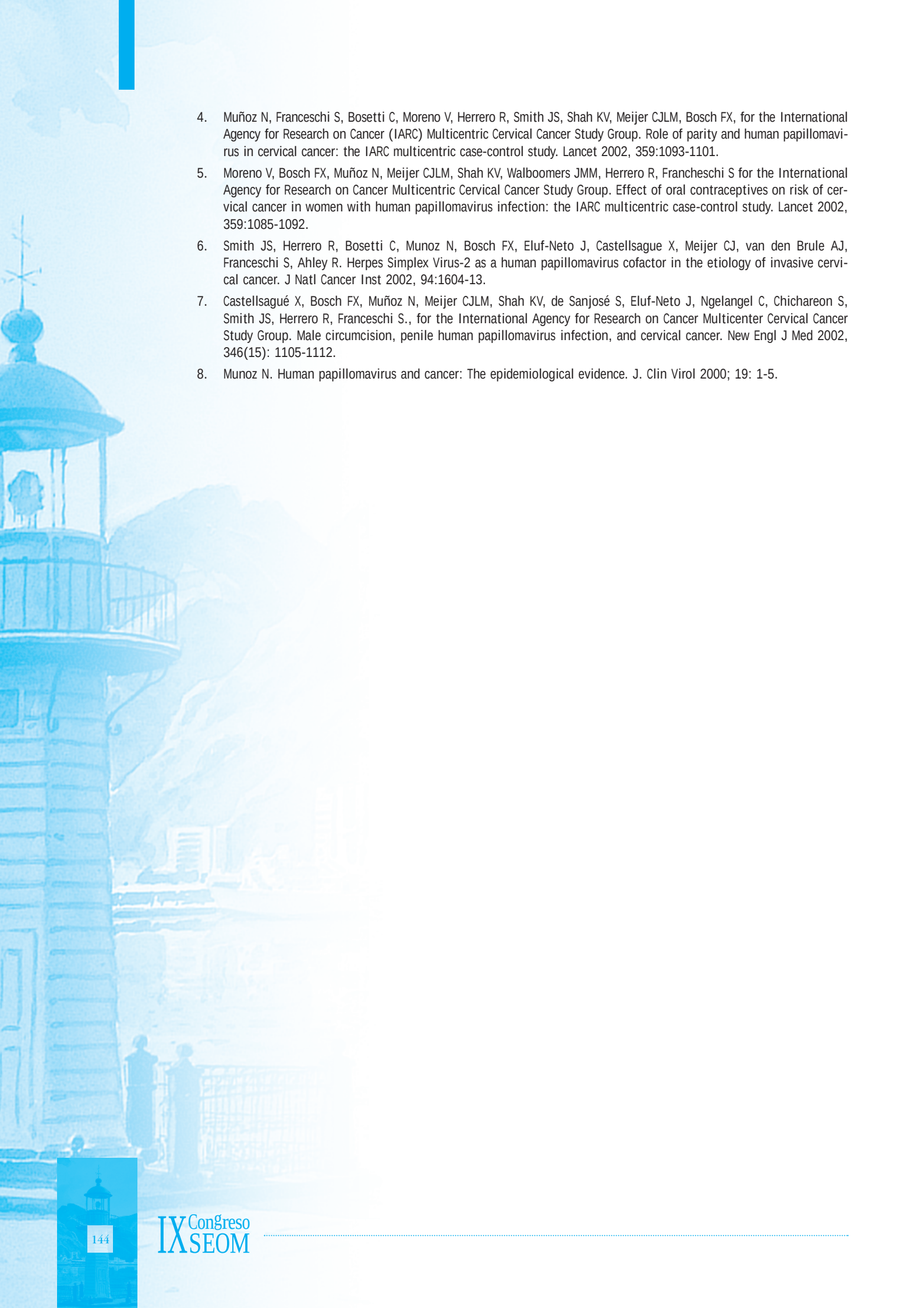
3. Encuesta internacional de prevalencia de VPH en la población general

Marcadores de VPH fueron medidos en muestras de células cervicales y de suero de unas 1.100 mujeres de 8 países (Argentina, Colombia, Costa Rica, México, Tailandia, Corea, Vietnam y España). Las mujeres de los países con alta incidencia de cáncer cervical también tenían las tasas más altas de prevalencia de VPH, y aquellas de los países con baja incidencia de cáncer cervical tenían las tasas de prevalencia más bajas. En general, los tipos de VPH más frecuentes en cáncer cervical fueron también los más frecuentes en la población general, con algunas diferencias en los segundos y terceros tipos más frecuentes.

Se observaron dos patrones en las curvas de distribución de VPH por edad: Una curva “en forma de U” fue observada en algunos países (Colombia, Costa Rica, México) con un pico en mujeres jóvenes y otro en mujeres mayores de 50 años; En los otros países, se observó una disminución progresiva de VPH con la edad ⁽⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM and Muñoz N. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189: 12-19.
2. Yamada T, Manos MM, Peto J, Greer CE, Muñoz N, Bosch FX, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 sequence variation in cervical cancers: a worldwide perspective. J Virol 1997; 71: 2463-2472.
3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM, for the International Agency for Research on Cancer (IARC). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New Eng J Med 2003, 348(6): 518-527.

- 
4. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJLM, Bosch FX, for the International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002, 359:1093-1101.
 5. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, Herrero R, Franceschi S for the International Agency for Research on Cancer Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002, 359:1085-1092.
 6. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Castellsague X, Meijer CJ, van den Brule AJ, Franceschi S, Ahley R. Herpes Simplex Virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:1604-13.
 7. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjosé S, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Franceschi S., for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer. *New Engl J Med* 2002, 346(15): 1105-1112.
 8. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: The epidemiological evidence. *J. Clin Virol* 2000; 19: 1-5.