

**RELACION DEL VPH
CON DISPLASIA Y CARCINOMA DE CERVIX
EN EL INSTITUTO ONCOLÓGICO**

Dr. Julio Duarte*

Dr. Guillermo Ortega

RESUMEN

El cáncer de cervix es la neoplasia maligna más frecuente en la República Dominicana y en los países en vías de desarrollo. Esta situación de calamidad en las mujeres nos motiva a realizar una investigación que nos permita tener un conocimiento más amplio de esta patología. Nos proponemos determinar la incidencia del virus del Papiloma Humano (VHP) en lesiones patológicas displásicas o neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y el carcinoma infiltrante del cervix uterino. Para su elaboración efectuamos un estudio prospectivo con una población femenina que se había diagnosticado NIC y carcinoma del cervix en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter (IOHP). Teníamos como meta examinar una población de 100 mujeres con NIC o carcinoma de cervix y solo pudimos encuestar 53, desde el 11 de octubre al 11 de noviembre del 1996, en base a un formulario de investigación, de las cuales 28 pacientes con cáncer cervical o NIC se encontró citológicamente el cambio morfológico característico del halo claro alrededor del núcleo denominado Atipias Coilociticas (52.83%) y el resto arrojó resultados negativos (47.17%).

PALABRAS CLAVES: Displasia, Colposcopia, Carcinoma.

(*) Universidad INTEC

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en la República Dominicana y en las mayorías de los países en vías de desarrollo.(1)

En la última década se ha observado estadísticamente una reducción de la mortalidad, aunque su frecuencia va en aumento. Esto es debido a que las mayorías de las lesiones se diagnostican cuando aun permanecen in situ, lo cual ha permitido sea erradicado mediante tratamiento quirúrgico, además de mejores programas de educación sanitaria, la consolidación del examen colposcópico y el hecho de que la histerectomía total ha sustituido la histerectomía sub-total impidiendo así la aparición de este tumor en el muñón cervical.

La detección de esta patología en etapa insitu se debe a la prueba citológica de Papanicolaou y lo accesible del cérvix a la colposcopia y a la biopsia. Estas técnicas diagnósticas y el seguimiento nos han permitido comprobar que el carcinoma de cérvix evoluciona por una serie de alteraciones epiteliales denominadas displasias o neoplasias intra epitelial cervical (NIC) hasta el carcinoma infiltrativo.

Hay una serie de factores de riesgo que influyen en la aparición del carcinoma, como son :

- Edad de inicio de sus relaciones sexuales.
- Múltiples compañeros sexuales.
- Compañeros sexuales masculinos de alto riesgo (los que han tenido relaciones sexuales con mujeres con displasia cervical o cáncer, o los que han tenido una historia de condilomas peneanos).

Epidemiológicamente se ha sugerido fuertemente la transmisión sexual de algún agente oncogénico, siendo el más probable un virus del varón a la mujer involucrándose el virus del papiloma humano (VPH) como un importante factor en la oncogénesis del cáncer cervical. Esta partícula viral es el agente causal del

condiloma acuminado, epidermodisplasia verruciforme, verrugas vulgares plantar y palmar, verrugas planas, papiloma laríngeo y cada vez se dispone de mayores pruebas sobre la participación del VPH en el cáncer cervical, siendo la más consistente la detección del ADN viral mediante técnica de hibridación. Con este método científico de laboratorio se han podido aislar unas 70 partículas virales diferentes, siendo los subtipos 16, 18, 31, 33 los asociados al carcinoma de cérvix.

En República Dominicana, por las limitaciones económicas, no se realiza la prueba de hibridación molecular (SOUTHER BLOT), pero si podemos asociar estas partículas virales con el cáncer de cérvix y lesiones premalignas, porque las células infectadas por el VPH muestran un halo claro alrededor del núcleo denominado Atipia Coilocítica, y estas pueden ser identificadas mediante el microscopio óptico.

Nuestro objetivo es revisar las laminillas desde el punto de vista microscópico de los pacientes a los que han diagnosticado NIC o carcinoma de cérvix, con la finalidad de asociar la incidencia del VPH en las alteraciones patológicas malignas y premalignas del cérvix.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo de pacientes en el IOHP, en las que se diagnosticaron carcinoma de cérvix o displasia cervical con el propósito de precisar la relación del VPH con lesiones premalignas o malignas del cervix.

Se estudiaron 53 mujeres con diagnóstico de lesiones premalignas y malignas de cérvix. Todas fueron sometidas a un cuestionario de investigación, el cual tiene además de datos personales, preguntas relativas a su embarazo, antecedentes obstétricos, números de compañeros sexuales e inicio de sus relaciones sexuales.

Se tomaron las laminillas y se reexaminaron en busca de alteraciones celulares como es el halo alrededor del núcleo llamado Atipia Coitocítica. Sólo se estudiaron los pacientes con cáncer y displasia.

- Microscopio
- Portaobjeto
- Cubreobjeto

RESULTADOS

De una muestra de 53 mujeres diagnosticadas con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y carcinoma, en 28 de las pacientes se encontró el cambio morfológico, el halo claro alrededor del núcleo que lo relacionó con el VPH (53.83%), en tanto que 25 pacientes resultaron negativos (47.17%) (cuadro No.1). De las 28 pacientes con carcinoma o NIC asociado al VPH, en 9 tenían una edad 20 y 34 años, (32%), 13 entre 35 y 49 años (46%), 5 entre 50 y 64 años y 1 paciente tenía 80 años (4%).

Las 25 mujeres con NIC o carcinoma de cérvix, en las cuales no se encontró el cambio morfológico, 9 tenían entre 20 y 34 años (36%), 9 entre 35 y 49 años (36%), 6 entre 50 y 64 años (24%) y 1 solo tenía 68 años (4%) (Cuadro No. 2).

El número de pareja sexual influye en la transmisión de las partículas virales. En este estudio en solo 6 pacientes de las 28 se encontró el halo claro alrededor del núcleo (21%) ; mientras que de las 25, 9 (36%) tenían un solo compañero sexual. Con dos parejas encontramos de la positivas 10 (36%) y de las negativas 8 (32%) y finalmente con más de dos parejas habían 12 de las 28 (43%), 18 de las 25 (32%) (cuadro No.3). También la edad de inicio de las relaciones sexuales es un factor en la aparición del VPH. De 28 pacientes positivas habían 21 que tuvieron su primera relación sexual entre 10 y 19 años (75%) ; 6 entre 20 y 29 años (21%) y 1 a los 30 años (4%).

Mientras que en las pacientes negativas 17 entre 10 y 19 años (68%) ; 7 entre 20 y 29 años (28%) y había 1 que tuvo su primera relación sexual a los 42 años (4%) (cuadro No. 4).

Cuadro No. 1
Pacientes con Carcinoma Cervical Asociado (+) y (-)
o Virus Papiloma Humano (VPH).

VPH	Pacientes	Pocentaje
Positivos	28	52.53%
Negativos	25	47.17%
Total	53	100%

Fuente : Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter. (oct. - nov. 1996)

Cuadro No. 2
Pacientes Asociados a VPH (+) y no Asociados a VPH (-)
segun Edad.

Edad	VPH+	%	VPH-	%	Pacientes
20-34	9	32.14	9	36	18
35-49	13	46.43	9	36	22
50-64	5	17.86	6	24	11
65-85	1	3.57	1	4	2
Total	28	100	25	100	53

Fuente : Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter. (oct. - nov. 1996)

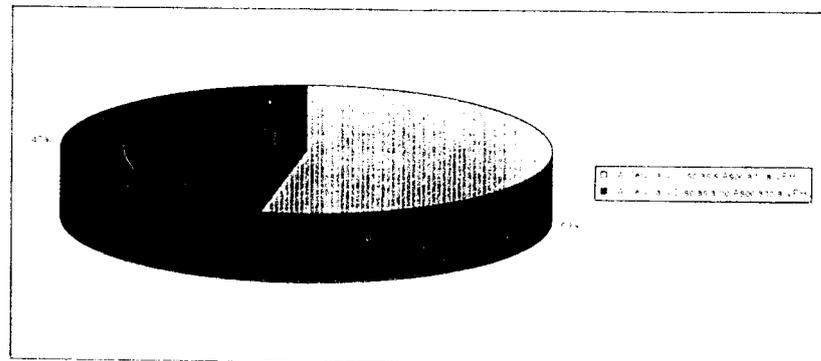
Cuadro No. 3
Pacientes Diagnosticados con Relacion al Número de Com-
pañero Sexual.

Pareja	VPH(+)	%	VPH(-)	%	Pacientes
1	6	21.43	9	36	15
2	10	35.71	8	32	18
>2	12	42.86	8	32	20
Total	28	100	25	100	53

Fuente : Instituto Oncologico Dr. Heriberto Pieter. (Oct. Nov. 1996)

GRÁFICO #1

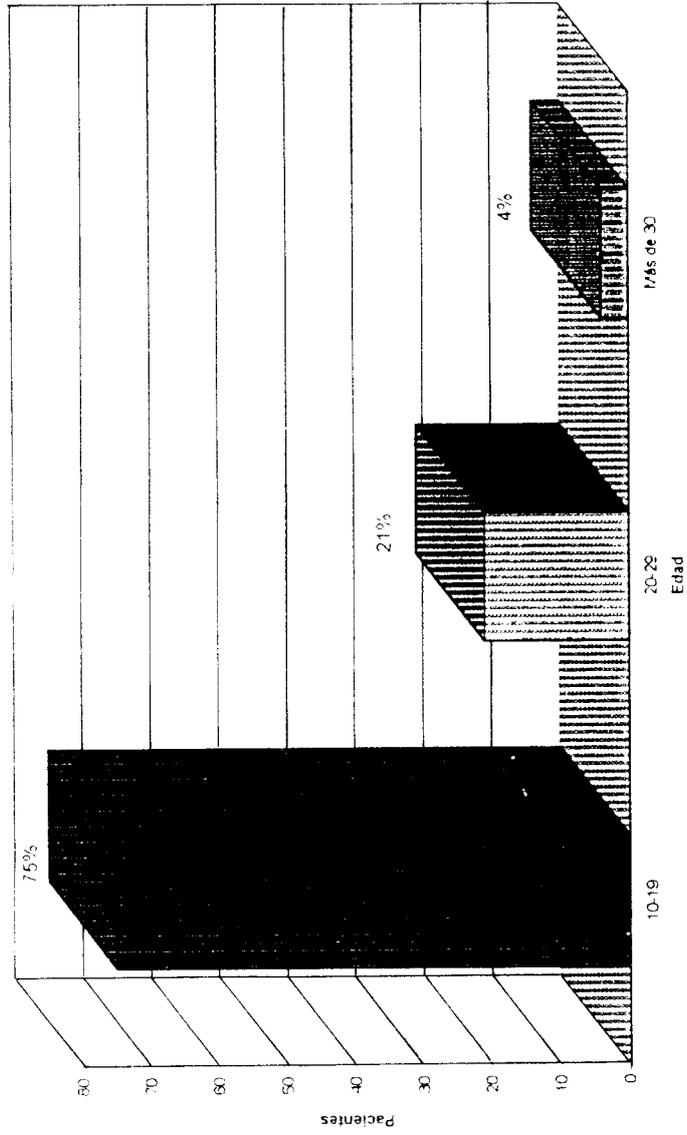
Distribucion porcentual de pacientes con CA Cervical Asociados o No al VPH



Fuente: Cuadro #1

GRAFICA #2

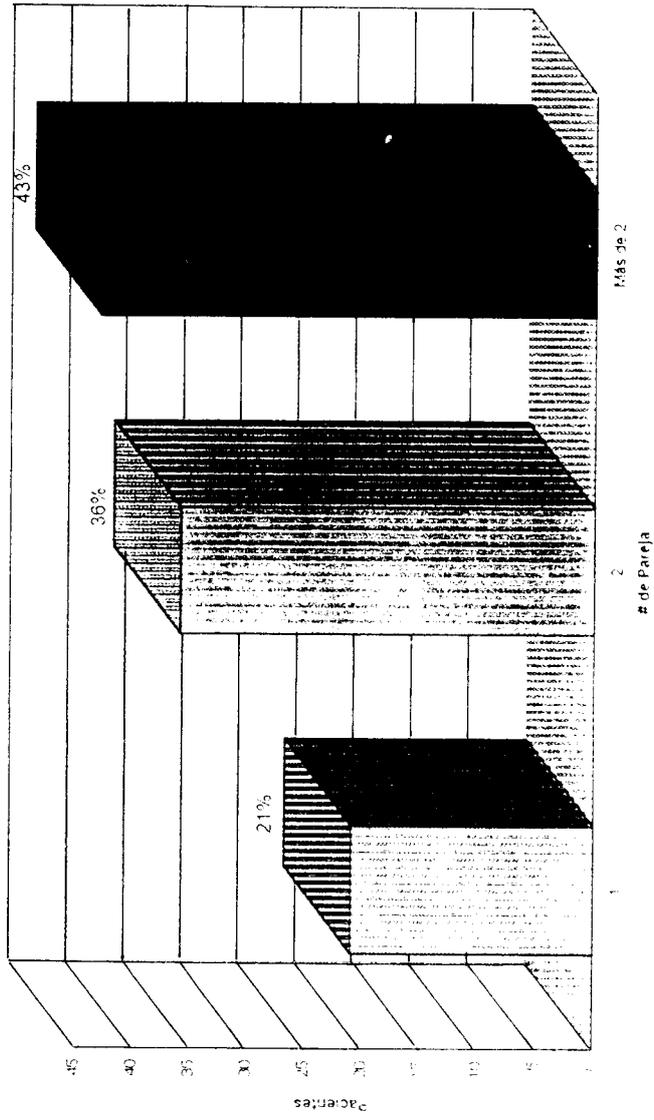
Distribución porcentual de edad de primera relación sexual



Fuente: Cuadro #2

GRAFICA #3

Pacientes diagnosticados con relación al número de compañeros sexuales



Fuente: Cuadro #3

DISCUSIÓN

En la última década, con la técnica de hibridación del ADN se han podido aislar y asociar los Subtipos 16, 18, 31 y 33 del VPH con lesiones cervicales preinfiltrantes e infiltrantes y de los tipos 6 y 11 en lesiones condilomatosas benignas. Esto constituye una base firme para sospechar que este virus se encuentra implicado en la patogenia del cáncer cervical esencialmente en los países tercermundistas.

El VPH fue la primera partícula viral en ser relacionada con neoplasia en el humano. En 1907 Giufo demostró que las verrugas humanas estaban causadas por un agente transmisible libre de células. 1933 Shope descubrió que los virus del Papiloma eran el agente etiológico de las papilomatosis del conejo. Desde entonces se ha establecido fundamentalmente el papel que desempeña el VPH en la aparición de verrugas epiteliales y la asociación con cánceres.

Los primeros datos sobre la posible relación entre el VPH y el cáncer se obtuvieron al estudiar la epidermodisplasia verruciforme (E.V.), una rara enfermedad que se caracteriza por múltiples verrugas cutáneas y un defecto de la inmunidad celular, en el 30% de estos pacientes algunas de las verrugas de las zonas expuestas al sol sufren transformación maligna. La primera demostración del VPH, fue lograda a través de microscopía electrónica en 1949, y no fue hasta 30 años más tarde que la heterogeneidad del virus fue descrita. Esto fue logrado por tecnología genética y la hibridación del ADN viral. Hoy en día se han descrito 70 genotipos diferentes ; el tipo 1 está relacionado con verruga plantar, 2, 4, 7 verruga cutánea común, 5, 8, 9, 14, 15, 17, 19, 25, 28, 29 lesiones benignas de la EV; 6, 11 papilomas anogenitales y laringeos ; 42 papiloma de vulva ; 5, 8, 4, cánceres cutáneos asociados a EV ; 6.11 cáncer verrucoso de vulva; 30, 40, cáncer de laringe ; 16, 18, 31, 33 cáncer cervical. (2, 3, 4, 5, 6, 7)

En el año 1976, Zur Hausen postuló la asociación de la infección con VPH y el cáncer cervical. Hasta ahora se han aislado más de 28 subtipos diferentes de VPH en lesiones benignas como malignas del tracto genital. Su genoma tiene proteína fun-

cional y algunas son activas en el núcleo y el citoplasma de las células del huésped, el grupo de genes que codifica para estas proteínas es el de la familia E (Early Genes), estos genes son responsables entre otras cosas de la replicación y el mantenimiento de la forma episomal de la molécula de ADN en las células huésped al igual que de la transformación de otros factores como E 6, E 7 que son los factores de activación de las células malignas. El ADN de la partícula viral se puede encontrar en dos formas distintivas: en forma episomal o integrada al genoma de las células del huésped. La episomal se localiza en lesiones genitales benignas y premalignas, en cambio la forma integrada al genoma se encuentra en los invasivos. (5, 6).

El VPH se transmite generalmente por contacto sexual, pero puede que haya otras vías, y al penetrar tiene afinidad por el epitelio plano estratificado, y su proceso evolutivo es de manera latente, sub-clínico y clínico. Una vez infectado el paciente es difícil o imposible de eliminar su presencia en el organismo, algunos de los subtipos son más virulentos que otros como es el caso de los subtipos 16 y 18.

Los siguientes factores permiten la transmisión de esta partícula viral.

- Paciente con inmunodeficiencia primaria o secundaria.
- Ser joven y tener vida sexual muy activa.
- Individuos con conductas sexuales de altos riesgos (mujeres con múltiples compañeros sexuales y mujeres cuyo compañero sexual es promiscuo).

Las partículas virales oncogénicas pueden ser ADN y ARN. Dentro de la ADN tenemos virus de la hepatitis B, que está relacionado con el hepatocarcinoma; VPH está relacionado con cáncer de piel, cérvix, laringe, carcinoma verrucoso de vulva y carcinoma colagénico del recto; Epstein Barr Virus (EBV) se relaciona con el linfoma de Burkitt en África, linfoma inmunoblástico, enfermedad de Hogskin y carcinoma de nasofaringe. También esta partícula viral se ha encontrado en una pequeña proporción en pacientes con adenocarcinoma gástrico.

Los retrovirus también han sido implicados o relacionados con neoplasia maligna en humanos, y tenemos el HTLV I asociado al Linfoma y Leucemia de células T. En estos retrovirus su genoma contiene tres grupos de genes, Gag, Pol, Env. La región Gag codifica la secuencia de las proteínas del núcleo del virión, la región Pol codifica a la transcriptasa de inversa y la Env, la glucoproteína de la envoltura.

En este trabajo de investigación pudimos relacionar por microscopía óptica que de las 53 mujeres con lesiones malignas y premalignas, en 28 encontramos el VPH (52.82%) habían cambios morfológicos compatibles con esta partícula viral como es el halo claro alrededor del núcleo, llamado atipia coilocítica, en 25 mujeres no se relacionó al no encontrar la alteración histológica para un (47,17%), esto podía ser debido a la forma en que se encuentre el ADN de la partícula viral al momento de hacer el diagnóstico en forma episomal o integrada al genoma de las células del huésped, o puede ser que otros factores estén asociados, lo cual permitiría expresar esta alteración morfológica llamada atipia coilocítica. Esto podía ser el inicio de otras investigaciones tratando de explicar esta expresión morfológica. Sí se sabe que en el 95% de las lesiones malignas y premalignas del cérvix se ha encontrado la secuencia del ADN del VPH, pero existe un 5% que no está en relación con este virus, el cual implica necesariamente otro factor oncogénico en la génesis del carcinoma de cérvix o puede ser que exista una susceptibilidad genética.

Es recomendable la detección temprana y el tratamiento de la infección VPH y a la vez una gran necesidad de estimular el desarrollo de una vacuna eficaz que nos permita controlar esta epidemia de pacientes portadores de esta partícula viral. Los hombres promiscuos son el vector de altos riesgos en la transmisión de este virus, ya que se ha podido aislar en las uretras perianas de hombres cuya pareja sexual tiene alteraciones premalignas o malignas del cérvix, en ese sentido se dirigirá la educación a este tipo de persona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosa A. Paredes. *Ca Epidermoide de Cervix*. *Revista Oncologica Dominicana*, 1991, pp. 9-12
2. Kumar, Cotran, Robbins. *Basics Pathology*. Fifty Edition ,1992, pp. 612-616
3. Keiko Fuma. *Humano Pathology. Aplicacion of RNA tissue in situ hybridization in analysis of a patient with leukemia*. Volumen 18, No.1 janaury 1987, pp. 3-8
4. Jeffrey Sklar. *Hidridization in diagnostic Pathology Human pathology*. Volumen 16, No.7, July 1985, pp. 654-658
5. Asco, Jaime de la Garza. *Carcinoma de cervix - 32nd Annual Meeting - Education Book*, Mayo 18-21, 1996, Philadelphia
- 6 Alejandro Mohar. *Molecular epidemiology of human Papilloma Virus and cervical cancer*, 32nd Annual Meeting, 1996, Philadelphia
7. Alfred P. Sloon. *Virus, Genes and cancer*. *Cancer* : V-55, pp. 2324 - 2328, Mayo 1995.