



# INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

---

Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía

Sección de Estudios de Posgrado e Investigación

Posgrado Institucional en Biomedicina Molecular

ASOCIACIÓN DE LAS VARIANTES ASIÁTICO-AMERICANAS DEL  
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 16 CON LA SOBREVIVENCIA DE  
PACIENTES CON CÁNCER CÉRVICO-UTERINO

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS EN  
BIOMEDICINA MOLECULAR**

**P R E S E N T A :**

**BIÓL. CÉSAR MIGUEL MEJÍA BARRADAS**



México, D. F.

Enero de 2006.

---



**INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL**  
**SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**  
*ACTA DE REVISION DE TESIS*

En la Ciudad de México, D. F. siendo las 14:00 horas del día 3 del mes de Marzo del 2006 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la ENMyH-IPN para examinar la tesis de grado titulada:

**Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevida de las pacientes con cáncer cérvico-uterino**

Presentada por el alumno:

**Mejía**

Apellido paterno

**Barradas**

materno

**César Miguel**

nombre(s)

Con registro:

B	9	9	1	5	4	7
---	---	---	---	---	---	---

aspirante al grado de:

**Maestro en Ciencias en Biomedicina Molecular**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACION DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISION REVISORA

**Dr. Jaime Berumen Campos**

Director de Tesis

**Dra. Laurence Annie Marchat Marchau**

Codirector de Tesis

**Dr. Juan Santiago Salas Benito**

**Dr. Absalom Zamorano Carrillo**

**Dra. Claudia Guadalupe Benitez Cardoza**



SECRETARIA DE  
ESTUDIOS DE POSGRADO  
EL PRESIDENTE DEL COLEGIO  
INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL  
ESCUELA NACIONAL DE MEDICINA  
Y HOMEOPATIA

**Dr. David Guillermo Pérez Ishiwara**

SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

E INVESTIGACION



**INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL**  
**SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**CARTA DE CESION DE DERECHOS**

En la Ciudad de México el día 3 del mes Marzo el año 2006, el (la) que suscribe César Miguel Mejía Barradas, alumno (a) del Programa de Biomedicina Molecular, con número de registro B991547, adscrita a la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de la Dr. Jaime Berumen Campos y cede los derechos del trabajo intitulado "Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevivencia de las pacientes con cáncer cérvico-uterino", al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección mejiab@ipn.mx y cmmejiab@hotmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

  
César Miguel Mejía Barradas

EDUCACION PUBLICA  
INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL  
ESCUELA NACIONAL DE MEDICINA  
Y HOMEOPATIA  
SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION

## DEDICATORIA

La Biología es ya una parte de mi, no importa lo mucho o poco que haga. Ser biólogo no es cualquier cosa, es una manera de ser y de pensar. Quedas marcado y de esa manera enfrentas la vida. Es la forma como se observa al mundo a través de los sentidos para poder explicar la realidad. Es observar, medir, calcular, comparar, analizar, describir y decidir. Una forma de abordar la problemática en cada ámbito cotidiano para poder proponer alternativas de solución. Es resolver y transformar la realidad concreta. Sin embargo, mi visión, mis pensamientos, mis actos, mis obras, lo que soy, no tienen ningún valor ningún sentido si no los comparto, si no hay ese cómplice que a través de mi interfase contemple y comprenda ese panorama que capto, eso es lo que ofrezco, comparto y dedico:

A **César y Yatzin Yatziri**, mis hijos, por quienes desde mi trinchera lucho por heredarles un mundo mejor basado en mejores condiciones de vida, racionalidad y justicia. A ellos les dejo este tributo con amor y cariño.

A **Ángeles**, mi cómplice y mi apoyo hasta en los momentos de fatiga y desaliento con quién camino esta ardua senda de encuentros y desencuentros compartiendo el alimento moral y material: las cosas sin ella no tienen sentido.

A **Teresa Barradas Morgado** y a **César Mejía Morales**, mis padres, que encendieron la chispa de esta hoguera, que si el viento del infortunio no la apaga, se ha de propalar a modo de "tumba y rosa" en el campo fértil que lego, con mis actos, obras y pensamientos, a los que ahí y desde ahí habrán que labrar.

A **Agustín, Manuel, Fernando Ignacio, Dolores Pasionaria, Elvia y Varidnia**, mis hermanos y hermanas, que me han acompañado y vivido conmigo mis sueños y aventuras, los deseos de vivir y alcanzar esos lejanos horizontes y que juntos descubrimos nuestra manera de enfrentar la vida, y ya en esta diáspora aún los siento conmigo.

A **Alina Castro, Silveria Ramírez y Abel Tinoco**, mis amigos y excelentes Químicos, que me han mostrado otras maneras de ver el mundo y me han reconfortado en momentos difíciles.



#### RECONOCIMIENTOS

Con el riesgo de no citar a todas las que de alguna manera influyeron en la realización del presente trabajo, hago patente la siguiente mención de las personas de las cuales recibí su especial apoyo:

Dra. Leonora Casas Ávila, quien codirigió este proyecto pero por circunstancias adversas no pudo quedar oficialmente como tal

MC Victor Valdespino

QFB Patricia Zamora

Dra. Rosa María Ordóñez

MC G. González Lira

Así también como compañeros recibí el apoyo de:

QBP Alina Castro Sánchez, QFB, Silveria Ramírez, QBP Abel Tinoco Dávila, M. en C. Aquiles Armenta, M. en C. Dairo Orjuela y Biól. Manuel Quiterio Trenado

El presente trabajo se llevó a cabo en el **Laboratorio de Biología Molecular** de la **Escuela Superior de Graduados en Sanidad** de la **Universidad del Ejército y la Fuerza Aérea Mexicana**, en el **Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Castelazo Ayala"** y en el **Hospital de Cancerología del Centro Medico Nacional Siglo XXI**, ambos del **IMSS**.

También fue auspiciado con el apoyo y recursos otorgados por el **Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada unidad Legaria (CICATA Legaria)** del **Instituto Politécnico Nacional**, donde originalmente radicaba el Posgrado de Biomedicina Molecular y donde el presente proyecto se encontró registrado, en cuyo padrón estudiantil, se encontró inscrito el presente autor.

También se contó con el auspicio de la **CGEPI** del **IPN** y por recursos del **CONACYT**, ya que el trabajo se fue registrado como un proyecto de investigación en ambos organismos.

## Contenido

<b>RELACIÓN DE CUADROS</b>	<b>6</b>
<b>RELACIÓN DE FIGURAS</b>	<b>7</b>
<b>RELACIÓN DE FIGURAS</b>	<b>7</b>
<b>ABREVIATURAS UTILIZADAS</b>	<b>10</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>12</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>14</b>
DESCRIPCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.	21
FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN Y ENFERMEDAD POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO GENITAL.	28
ANATOMÍA DEL APARATO GENITAL FEMENINO	29
DETECCIÓN DEL CÁNCER POR EL EXAMEN DEL PAPANICOLAO	32
HISTOLGÍA DEL CÁNCER CÉRVICO - UTERINO	34
CLASIFICACIÓN Y CORRELACIÓN DE DISPLASIAS, NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES Y LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS.	36
ETAPAS CLÍNICAS DEL CÁNCER CÉRVICO - UTERINO.	37
FACTORES PRONÓSTICOS.	39
TRATAMIENTO	41
MORBILIDAD	43
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>44</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>45</b>

<b>HIPÓTESIS</b>	<b>46</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>47</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>47</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>48</b>
MUESTRAS	48
ESTUDIO CLÍNICO INICIAL	48
EVOLUCIÓN CLÍNICA	49
VARIABLES EN ESTUDIO	49
DETECCIÓN DEL VPH 16 Y CARACTERIZACIÓN DE LAS VARIEDADES Y SUBVARIEDADES DEL VPH 16	50
VARIANTES GENÓMICAS DEL GEN MY/L1 DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 16	56
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	57
<b>RESULTADOS</b>	<b>58</b>
IDENTIFICACIÓN Y TIPIFICACIÓN DE LOS TIPOS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y LAS VARIEDADES DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO TIPO 16.	58
SOBREVIDA DE LAS PACIENTES CON CÁNCER CÉRVICO - UTERINO.	59
ASOCIACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS CON LA PRESENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LOS TUMORES CERVICALES.	65
RESPUESTA AL TRATAMIENTO TERAPÉUTICO	66
<b>ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>69</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>88</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>91</b>

## Relación de cuadros

Cuadro 1. Volumen y concentración de los reactivos empleados para la amplificación por PCR del fragmento de 177 pb de la región MY en el gen L1 del VPH 16.....	53
Cuadro 2. Temperaturas, tiempos y ciclos utilizados por cada proceso del programa de amplificación del fragmento de 177 pb de la región My en el gen L1 de VPH 16 utilizando un termociclador <i>9600 Perkin Elmer</i> .....	53
Cuadro 3. Sobrevida a 2 años de las pacientes de cáncer cérvico - uterino en relación al tipo de virus del papiloma humano .....	60
Cuadro 4. Sobrevida a 2 años de las pacientes con cáncer cérvico - uterino en relación a la variedad del virus del papiloma humano tipo 16 .....	60
Cuadro 5. Sobrevida a 2 años de los pacientes de CaCu en relación a los estadios clínicos FIGO presentes en el momento de el diagnóstico de la enfermedad.....	61
Cuadro 6. Sobrevida a 3 años de las pacientes de CaCu en relación a los estadios clínicos FIGO presentes en el momento de el diagnóstico de la enfermedad.....	62
Cuadro 7. Asociación del tipo de histología de la lesión cervical con los grupos de las pacientes positivas para los diferentes tipos del virus del papiloma humano .....	66
Cuadro 8. Asociación de la respuesta al tratamiento clínico con los estadios clínicos FIGO de la enfermedad de las pacientes .....	67
Cuadro 9. Asociación de la respuesta inmediata o momentánea al tratamiento clínico con los estadios clínicos FIGO de la enfermedad de las pacientes.....	68



# Relación de Figuras

- Figura 1. Izquierda: Mapa genético del virus del papiloma humano tipo 16 (VPH 16) circular de menos de 8 mil pares de bases (bps) de doble cadena de ADN. Se muestran los genes de expresión temprana (E) y tardía (L), así como la región de control larga (LCR), la posición es aproximada, los números en las retículas muestran el número de pares de bases de la secuencia. Derecha: Modelo de cintas en 3D del ensamblaje molecular de las unidades proteicas del VPH 16.....17
- Figura 2. Distribución mundial de las variantes del VPH 16 en pacientes de cáncer cérvico-uterino. Los países sombreados corresponden a los lugares en donde se ha monitoreado la prevalencia del VPH. Tomado de Yamada et al (1995).....18
- Figura 3. Distribución en América de las variantes del VPH 16 en pacientes con cáncer cérvico-uterino. Sombreados se encuentran los países en donde se llevó el monitoreo de la prevalencia del virus. Tomado de Yamada et al (1995.).....20
- Figura 4. Infección del Virus del Papiloma Humano (VPH) y su presentación leucocitaria. ....21
- Figura 5. Posibles rutas celulares de la infección por el virus del papiloma humano. Son indicadas alteraciones genéticas específicas en los estados secuenciales del proceso patogénico del cáncer cérvico-uterino. Es mostrada la influencia de la respuesta inmune (RI), la integración viral al genoma humano y la inestabilidad genómica. (Basado en Lazo, 1999). ....22
- Figura 6. Secuencia típica de los cambios genéticos en el desarrollo del CaCu desde la infección por el virus del papiloma humano como mecanismo disparador y la influencia de otros eventos genéticos. En rojo, el cromosoma y el brazo afectado; en verde, el tipo de aberración; en púrpura, el gen afectado.....23
- Figura 7. Infección del virus del papiloma humano (VPH) y su replicación en células epiteliales cervicales (Basado en Man, 1998). ....24
- Figura 8. Efecto dual de las proteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano (VPH) sobre el ciclo celular. Posible mecanismo por el cual éstas proteínas pueden mimetizar funcionalmente un estado de deficiencia de las proteínas supresoras de tumores p53 y Rb. Las proteínas virales promueven la degradación mediada por ubiquitina de ambas proteínas supresoras de tumores liberando los frenos de la progresión del ciclo celular y facilitando la expresión de genes necesarios para completar el ciclo (basado en Lazo, 1999). ....26
- Figura 9. Evolución del cuello uterino dentro de la vagina: a) prepubertad, b) pubertad, c) madurez sexual y d) hacia la menopausia. Vista frontal y vista a través del espéculo de exploración señalando el ósculo (Os). La histología vaginal y del endocérvix también son señalados en la etapa prepuber. ....27
- Figura 10. Corte esquemático lateral y frontal del sistema reproductor femenino. ....29

- Figura 11. Exploración mediante espéculo del cuello uterino mostrando el aspecto normal y el correspondiente a una lesión maligna, así como el aspecto de las células tomadas a partir de frotis como parte del Papanicolao. ....33
- Figura 12. Exámen del Papanicolao. Introducción del espéculo vaginal y de la escobilla para realizar el raspado o frotis de cérvix (<http://www.papanicolao.cl/>). ....34
- Figura 13. Esquema frontal del aparato reproductor femenino normal, y un acercamiento mostrando la situación del tejido del cáncer cérvico - uterino, así como la zona de conización. ....35
- Figura 14. Esquema del aparato reproductor femenino visto de manera frontal y representación del cuello uterino con cáncer observado a través del espéculo de exploración, con la paciente en posición de litotomía. ....35
- Figura 15. Izquierda: DNA extraído de biopsias de las lesiones (electroforesis en gel de agarosa al 0.8 %). El primer carril del gel corresponde al marcador de tamaño molecular pBR 322/MspI. Derecha: Amplificación por PCR. Carriles 1-14 productos de PCR de las muestras de DNA de las pacientes; carril "T+" testigo positivo de DNA de VPH 16; carril "T-" testigo negativo. ....50
- Figura 16. Secuencias y posiciones de los oligonucleótidos diseñados para el fragmento de 177 pb de la región My del gen L1 de VPH 16. ....51
- Figura 17. Izquierda: Curva de sensibilidad para la PCR. Ensayo con DNA de VPH16 en presencia de 500 ng de DNA humano: 1, pBr 322/MspI; 2, 1 ng; 3, 500 pg; 4, 10 pg; 5, 1 pg; 6, 100 fg; 7, 20 fg; 8, sin DNA viral; 9, testigo negativo; 10, pBR 322/MspI. Derecha: Amplificación del fragmento del gen L1/VPH 16 con distintas concentraciones de MgCl<sub>2</sub>. 1, DNA humano (500 ng); 2, DNA humano con 1 ng de DNA de VPH 16; 3, DNA humano con 100 fg de DNA de VPH 16; 4, 1 ng de DNA de HPV 16 (testigo positivo); 5, sin DNA (testigo negativo). ....54
- Figura 18. Fragmento de 177 pb de la región My/L1 de VPH 16 con diferentes temperaturas. 1, DNA humano; 2, DNA humano con 1 ng de DNA de VPH 16; 3, DNA humano con 100 fg de DNA de VPH 16; 4, 1 ng de VPH 16 (testigo positivo); 5, sin DNA (testigo negativo); y en los flancos: pBR 322/MspI (marcador de tamaño molecular). ....54
- Figura 19. Especificidad de los oligonucleótidos en DNA de pacientes portadoras de VPH. En 1 y 14: pBr 322/MspI (marcador); en 2 al 9 los tipos virales: 51, 42, 40, 36, 11, 35, 31 y 58; en 10 al 13: DNA humano, VPH 16, DNA humano, y sin DNA;. ....55
- Figura 20. Frecuencia de tipos de papilomavirus en las pacientes de cáncer cérvico-uterino. En el esquema se muestra el porcentaje de pacientes con tumores positivos para los diferentes tipos de virus del papiloma humano encontrados en los 42 casos estudiados. Los dos virus más importantes, por su abundancia, son el tipo 16 y el 18. La categoría "Otros" VPH se constituyó por los tipos virales menos abundantes en los casos estudiados, es decir los tipos: 31, 33, 35, 39, 45, 56 y 58. ....58
- Figura 21. Frecuencia de clases virales de VPH 16 en las pacientes con cáncer cérvico-uterino. En el diagrama se muestran los porcentajes encontrados de las 21 pacientes

positivas para las diferentes variedades del VPH 16 e incluso se hace diferencia en las subvariedades de las asiático - americanas. Variedad europea (E), variedad asiático - americana (AA): subvariedad asiático - americana 'a' (AA - a), subvariedad asiático - americana 'c' (AA - c). .....59

Figura 22. Análisis de sobrevida a través en 3 años de seguimiento para los pacientes de cáncer cérvico - uterino en función de distintas variables clínicas. Las gráficas son analizadas por Kaplan - Meier y Logrank test. A, estadios clínicos según el sistema FIGO (P = 0.014); B, tipos virales (P = 0.758); C, variedades virales de VPH 16 (P = 0.809); D, histologías clínicas de la lesión afectada por el tumor (P = 0.994). .....64

## Abreviaturas utilizadas

AA	Variedad genómica asiático-americana del virus del papiloma humano tipo 16
AA-a	Subvariedad genómica "a" de la variedad asiático-americana del virus del papiloma humano tipo 16
AA-c	Subvariedad genómica "c" de la variedad asiático-americana del virus del papiloma humano tipo 16
AC	Adenocarcinoma
Af	Variedad genómica africana del virus del papiloma humano tipo 16
As	Variedad genómica asiática del virus del papiloma humano tipo 16
CaCu	Cáncer cérvico-uterino
CAE	Carcinoma adenoescamoso o mixto
CCE	Carcinoma escamoso epidermiode
Dx	Diagnóstico
E	Variedad genómica europeadel virus del papiloma humao tipo 16
E1	Gen 1 de expresión temprana del virus del papiloma humano
E2	Gen 2 de expresión temprana del virus del papiloma humano
E6	Gen 6 de expresión temprana del virus del papiloma humano
E7	Gen 7 de expresión temprana del virus del papiloma humano
FIGO	Siglas de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, organismo que ha propuesto sistemas de clasificación del cáncer, en especial el cérvico-uterino
HC	Hospital de Cancerología
HGO 4	Hospital 4 de Ginecología y Obstetricia "Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
ISH	Hibridación In Situ, técnica de biología molecular para la detección de secuencias de ADN intracelular

LCR	Región larga de control, región del genoma del virus del papiloma humano que controla la expresión de los genes virales
MY/L1	Región del gen tardío L1 del Virus del papiloma humano tipo 16 en donde se encuentran descritas variaciones genómicas y que sirven de referencia
n	Tamaño muestral, número de individuos
NA	Variedad genómica norteamericana del virus del papiloma humano tipo 16
NIC	Neoplasia intraepitelina cervical (CIN, en inglés)
P	Probabilidad del evento
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
SIL	Lesiones intraepiteliales de cervix (siglas en inglés)
TH	Histerectomía
Tx	Tratamiento
VPH	Virus del Papiloma Humano (HPV, en inglés)
$\alpha$	Nivel de significancia alfa, nivel de rechazo de hipótesis
$\chi^2$	ji o chi cuadrada, estimador estadístico

## Resumen

La alta incidencia de cáncer cérvico-uterino (CaCu) y su alta tasa de mortalidad en México pudieran explicarse por la asociación a una particular diversidad prevalente de los virus del papiloma humano (VPH). Las variedades asiático-americanas (AA) del VPH tipo 16 cuentan con una alta presencia en CaCu's y molecularmente muestran una amplia evidencia de ser más agresivos oncogénicamente. La asociación de las AA al CaCu invasivo debe manifestar una agresividad clínica mayor reflejada por una menor sobrevida, una mayor tasa de mortalidad, una mayor asociación a estados avanzados del carcinoma y a histologías de mayor riesgo, y menor éxito al tratamiento (persistencias y recurrencias locales y distantes), entre otros parámetros clínicos.

Para determinar que las variedades AA del VPH 16 son clínicamente más agresivas se correlacionó la asociación de las diferentes variedades y subvariedades y otros tipos de VPH en pacientes de CaCu invasivo con la sobrevida<sup>1</sup> y otros parámetros clínicos. Se seleccionaron 42 pacientes de CaCu invasor a partir de sus correspondientes biopsias embebidas en parafina y de sus historias clínicas. Las muestras fueron analizadas por PCR y mediante la secuenciación de un fragmento de DNA del gen L1/MY para tipificar e identificar al virus.

No se encontró que los distintos tipos de VPH y las variedades y subvariedades prevalentes de VPH 16 afectaran la sobrevida de las pacientes. Se mostró que las variedades AA del VPH 16 son menos agresivas clínicamente que la variedad europea y que el tipo 18, los cuales fueron los más agresivos y los que causaron mayor mortalidad. Las variedades AA no mostraron relevancia en el desarrollo de la enfermedad maligna en etapas invasivas, en la salud de los pacientes, en la sobrevida y en el índice de mortalidad.

---

<sup>1</sup> La sobrevida es en este trabajo un fenómeno probabilístico a manera de una esperanza de vida.



# Abstract

The cervico-uterine cancer's (CaCu) high incidence rate and their mortality rate in Mexico could be explained by the association to one prevalent particular diversity of the human papillomavirus (HPV). Asiatic-americans varieties of HPV type 16 has a high presence in CaCu and they molecularly show a wide evidence of being oncogenically more aggressive. The AA association to the invasive CaCu should to show a grater clinic aggressiveness reflected by a lesser life expectation, a greater rate of mortality, a greater association to advanced states of the carcinoma and to histologies of greater risk, and minor success to the treatment (persistences and local and distant recurrences), between others clinic parameters.

In order to determine that varieties AA of HPV 16 are clinically more aggressive was correlated the association of the different varieties and subvarieties and that other types of VPH in patients of invasive CaCu with the life expectation<sup>2</sup> and other clinical parameters. 42 patients of invading CaCu were selected from their corresponding biopsies embedded in paraffin and its clinical histories. The samples were analyzed by PCR and by means of DNA sequencing of a fragment of the L1/MY gene for to typify and to identify the virus.

It was not found that the different prevalent types of HPV and the varieties and subvarieties from HPV 16 affected the life expectation of the patients. It was illustrated that HPV 16 AA varieties are lesser aggressives that european variety and the 18 type, which were most aggressive and caused greater mortality. AA varieties did not show relevance in development of the malignant illness in invasive stages, in the health of the patients, life expectation and mortality index.

---

<sup>2</sup> Life expectation is in this work a probabilistic phenomenon to manner of a life hope.

# Introducción

El cáncer cérvico-uterino (CaCu) es un mal de gran importancia mundial pues, tiene una alta incidencia y es considerado el segundo tipo de cáncer que afecta a las mujeres a nivel mundial; representa el 6 % de todas las neoplasias malignas en mujeres. Su tasa de incidencia varía desde 10 casos por cada 100,000 por año, en muchas naciones industrializadas, hasta más de 40 por cada 100,000, en algunos países en desarrollo (Parkin et al, 1993). Se estima que cada año hay 15,000 casos nuevos en los EEUU<sup>3 4</sup> y alrededor de 5,000 defunciones anuales (García y Cabrera, 2000; nota al pie 2).

Se estima que anualmente en el mundo se presentan medio millón de nuevos casos de CaCu's, de los cuales alrededor del 80 % se presentan en países en desarrollo (Shanta et al, 2000; Franco et al, 2001; Man, 1998; Lazo, 1999; nota al pie 2). Las mayores tasas de incidencia se presentan en África, Sudamérica y en algunos países asiáticos (Franco et al, 2001; Muñoz, 2000; Muñoz y Bosch, 1997). México es uno de los países con más alta incidencia de CaCu (50 por 100,000) y cada año se detectan alrededor de 12,000 nuevos casos (Lazcano et al, 1996) y al menos, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática<sup>5</sup> y la Secretaría de Salud<sup>6</sup> a través del Consejo Nacional de Población (CONAPO, 2002), el CaCu es la décima causa de mortalidad general en mujeres, con 4,501 defunciones, situándose como la principal causa de mortalidad por algún tipo de cáncer en mexicanas, seguida del de mama, estómago, hígado, tráquea, bronquios y pulmón, y leucemia, en ese orden. De las defunciones del 2001 por CaCu en mexicanas 2,838,

---

<sup>3</sup> Cancer of the cervix. Página de : CancerNet, NCI Publication - What you need to know about (tm) cancer of the cervix. [http://www.icic.nci.nih.gov/wyntk\\_pubs/cervix.htm](http://www.icic.nci.nih.gov/wyntk_pubs/cervix.htm). (2000).

<sup>4</sup> Cervical cancer: backgrounder. Página del National Cancer Institute, 1999: <http://rex.nci.nih.gov/massmedia/backgrounders/cervical.html>.

<sup>5</sup> [www.inegi.gob.mx](http://www.inegi.gob.mx)

Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevida de pacientes con cáncer cérvico-uterino. se presentaron en edad productiva, 15 a 64 años, es decir 4.46 casos por cada 100,000 habitantes (el dato es calculado a partir de la población general de ese grupo de edades, por lo que también son contados los hombres); mientras que 1,653 defunciones se presentaron en el grupo de edad postproductiva, 65 años y más, correspondiendo a una tasa de 34.01 por 100,000 habitantes de ese grupo de edades.

Diversos estudios señalan que el virus de papiloma humano o papilomavirus humano (VPH) se encuentra asociado al CaCu y se ha detectado hasta en 99.7 % de los casos (Shanta et al, 2000; Muñoz, 2000; Walboomers et al, 1999); la fracción atribuible mundial más alta divulgada hasta ahora para la causa específica de cualquier cáncer humano importante. La rareza extrema de cánceres negativos para el VPH refuerza el análisis racional para la prueba del VPH en adición a, o en vez, de la citología cervical en la investigación cervical rutinaria. Puede ser que en la fracción restante (0.3 %) de las mujeres afectadas por dicha enfermedad maligna, la falta de detección del virus al menos no es debida a la ausencia de infección primaria sino a problemas en la metodología de detección utilizada, por degradación e inestabilidad genómica, por deriva genómica en las líneas celulares presentes en el tumor, o por resolución de la infección primaria que desencadenó la inmortalización, la transformación y la inestabilidad genética. No obstante, hay quienes señalan con ciertas reservas que el CaCu se desarrolla también por causas independientes al VPH; aún así, García y Cabrera, citando a otros autores, indican que la posibilidad de desarrollar la misma en mujeres jóvenes portadoras de dicho virus es 12.2 veces superior respecto a las que no están infectadas por el virus, admitiendo sin duda la importancia de este virus en el desarrollo de la enfermedad.

Lo cierto es que el CaCu es una enfermedad que se desencadena y se desarrolla por muchos elementos y factores; sin embargo, los múltiples trabajos al respecto muestran el papel importante del VPH en la incidencia y desarrollo del cáncer, e incluso, tal como

---

<sup>6</sup> [www.ssa.gob.mx](http://www.ssa.gob.mx)

Lazo (1999) recapitula, el virus influye directa e indirectamente en muchos de los mecanismos y factores que se involucran en el desencadenamiento y desarrollo de la enfermedad maligna, y como muchos otros autores señalan, el VPH es, sino la causa central, si la causa necesaria del cáncer. Lo cual toma bastante relevancia ya que se ha determinado que en la población general la prevalencia de VPH, estimada a partir de los estudios de casos control, es de 5 a 20 % (Muñoz et al, 1997; Bosch et al, 1995).

El VPH<sup>7</sup> consta de una molécula de DNA de doble cadena circular con un tamaño molecular de alrededor de 8,000 pares de bases. Su secuencia de nucleótidos suele tener variaciones en el marco de lectura abierta L1, , que cuando son mayores del 10 % son consideradas como tipos virales. Cuando las diferencias en la secuencias se encuentran entre el 0.1 y 5%, son clasificadas como variantes diferentes. Por debajo de este rango se encuentran las variedades y subvariedades, en las que no se cuenta con una clara definición aceptada en la literatura mundial (Wheeler et al, 1997).

Se han encontrado más de 100 tipos virales, de los cuales más de 40 infectan el tracto anogenital<sup>8</sup> (Franco et al, 2001), pero solamente veinte diferentes tipos de VPH se han detectado en los CaCu, y se han clasificado como de bajo, medio y alto riesgo (4; Franco et al, 2001; Man, 1998) por su asociación con las incidencias de carcinoma cervical. Encontrando entre los tipos virales de bajo riesgo a: 6, 11, 42, 43 y 44. Entre los de mediano riesgo se encuentran los virus tipo 31, 33, 35, 51 y 58. Entre los tipos virales de alto riesgo destacan el 6b, 16, 18, 45 y 56.

El VP 16 es el tipo viral más común ya que se detecta en el 50 % de los carcinomas (Bosch et al, 1995) en la mayoría de los países, incluyendo México (Berumen et al, 1994;

---

<sup>7</sup> Virus mucosotrópico que provoca verrugas clínicas y subclínicas, también conocidas como condiloma acuminata. virtualmente todos los cánceres de células escamosas del tracto anogenital (Franco et al, 2001).

<sup>8</sup> Human papillomaviruses and cancer. Página del National Cancer Institute, 2001: [http://cis.nci.nih.gov/fact/3\\_20.htm](http://cis.nci.nih.gov/fact/3_20.htm).

Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevida de pacientes con cáncer cérvico-uterino. Hernández et al, 1997). En la figura 1 se representa esquemáticamente un mapa del genoma del VPH 16, con sus genes y los productos de la expresión de los mismos.

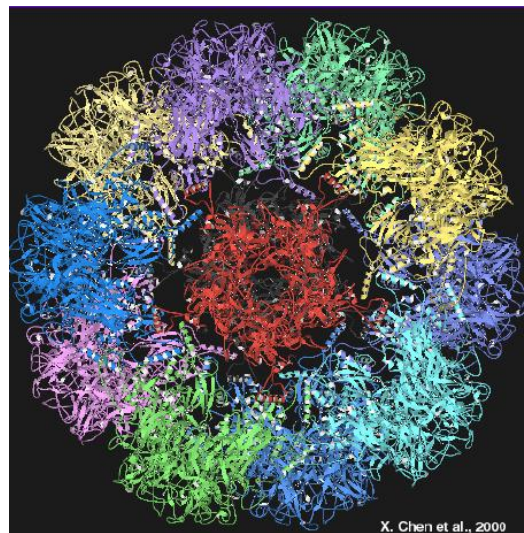
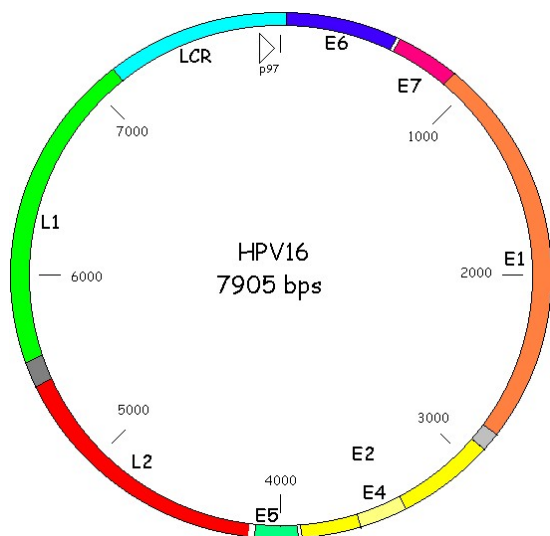


Figura 1. **Izquierda:** Mapa genético del virus del papiloma humano tipo 16 (VPH 16) circular de menos de 8 mil pares de bases (bps) de doble cadena de ADN. Se muestran los genes de expresión temprana (E) y tardía (L), así como la región de control larga (LCR), la posición es aproximada, los números en las retículas muestran el número de pares de bases de la secuencia. **Derecha:** Modelo de cintas en 3D del ensamblaje molecular de las unidades proteicas del VPH 16.

La pobre cobertura de los programas de detección oportuna del CaCu en los países en desarrollo puede explicar en parte la alta incidencia de esta enfermedad; sin embargo, la variación en la incidencia en los diferentes países, también puede reflejar diferencias relacionadas con los VPH's, entre otros factores (Franco et al, 2001; Berumen et al; 2001, Yamada et al, 1997).

No existe una variación significativa entre la positividad para el VPH o los tipos virales en los diferentes países (Bosch et al, 1995; Parkin et al, 1993). La relación entre la positividad al VPH o tipos del VPH particulares con el curso clínico de los CaCu es controvertida (Unger et al, 1995; Franco, 1992). Sin embargo, todos los tipos virales tienen va-



Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevida de pacientes con cáncer cérvico-uterino. riantes genéticas, las cuales difieren hasta en un 2 % del genoma viral, y algunas de ellas se han asociado a lesiones más avanzadas o tipos histológicos más agresivos (Zehbe et al, 1998; Xi et al, 1997; Lizano et al, 1997).

La incidencia del CaCu en los diferentes países pudiera estar asociada a la distribución específica de variantes virales, ya que su distribución es diferente por regiones geográficas. Por ejemplo, las variantes del VPH 16 tienen una distribución distinta entre los cinco continentes (figura 2). Las variantes Europeas (E) se encuentran en todas las regiones excepto en África y son consideradas las variedades de referencia. Las variantes asiático-americanas (AA) se encuentran principalmente en Centro y Sudamérica y en España (figuras 2 y 3). (Yamada et al, 1997 y 1995; Ho et al, 1993).

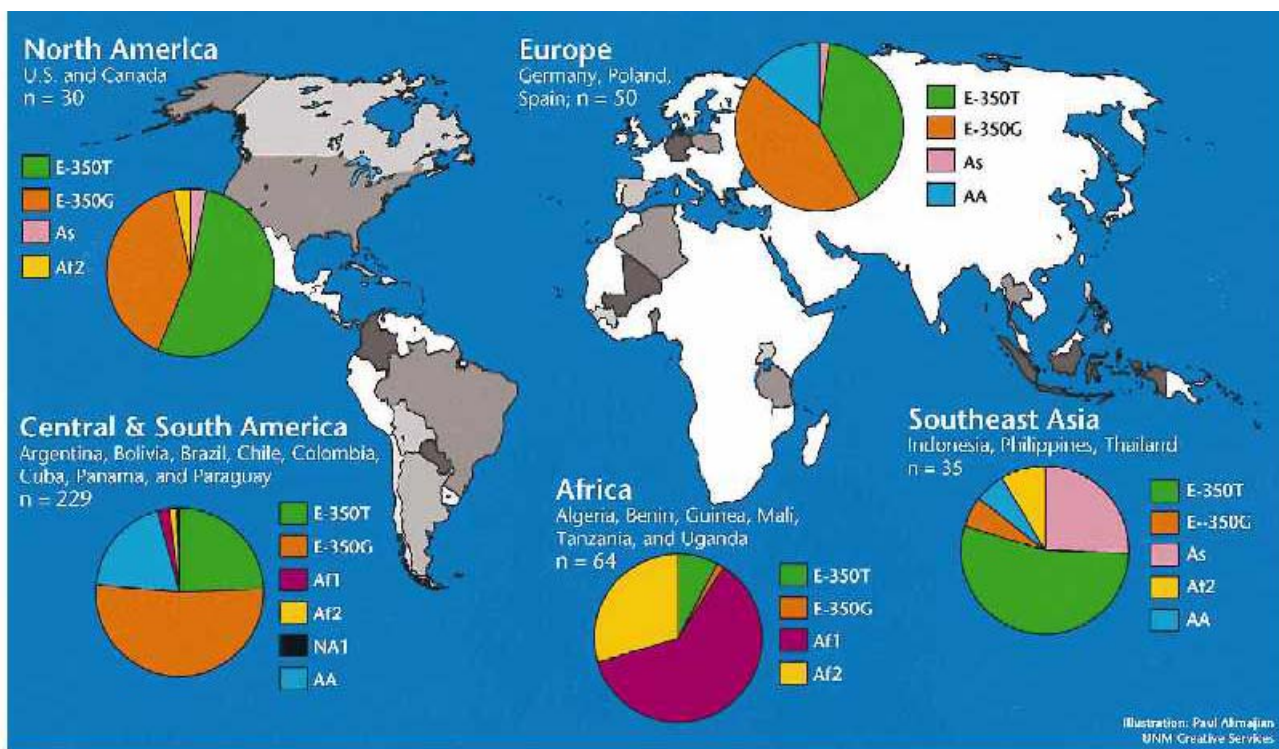


Figura 2. Distribución mundial de las variantes del VPH 16 en pacientes de cáncer cérvico-uterino. Los países sombreados corresponden a los lugares en donde se ha monitoreado la prevalencia del VPH. Tomado de Yamada et al (1995).

En un estudio previo, Berumen y sus colaboradores encontraron que las variantes AA presentan cambios nucleotídicos extensos en el gen E2, distribuidos a todo lo largo



Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevida de pacientes con cáncer cérvico-uterino. del gen, y se asocian con un número alto de copias virales y con la retención de los genes E1/E2 (Casas et al, 1999). Las variantes AA se encontraron en una frecuencia muy alta en los CaCu de pacientes Mexicanas (46 % de las muestras positivas para el VPH 16) y mostraron una asociación altamente significativa con las pacientes de 35 años o menos (Berumen et al, 2001). De especial interés resultó la edad promedio de las pacientes positivas para la variante AA-c pues es 10 años menor que las pacientes positivas para variantes europeas; así también, la proteína E2 de esta subvariedad no reprime la expresión de los oncogenes virales E6 y E7 en experimentos *in vitro*, a diferencia de la correspondiente en las variantes E de referencia y de las variantes AA-a (Ordoñez et al, 1999).

Cabe aclarar que los genes E1/E2 del VPH se expresan constitutivamente cuando el virus se encuentra en estado episomal dentro de las células epiteliales basales. Estos genes reprimen la expresión de los oncogenes E6 y E7 en las diferentes tipos de VPH y en las variedades E del tipo 16. Cuando el episoma del virus se integra al genoma viral en estados más avanzados del epitelio estratificado lo hace rompiéndose por la región de los genes E1/E2 con lo cual se interrumpe la expresión de estos genes y la inhibición de la expresión de las oncoproteínas virales E6/E7 desaparece y comienzan otros fenómenos que llevan a la inmortalización y transformación que más adelante desarrollarán en el desarrollo cáncer cervico-uterino, lo cual será abordado en otro inciso más adelante.

También, por un estudio de casos-control en la Ciudad de México (Berumen et al, 2001), se sabe que las variantes AA y E son estadísticamente más frecuentes en pacientes que en sujetos control; sin embargo, la frecuencia de la AA es 21 veces superior en pacientes con cáncer que en los controles, mientras que la razón para las E es solamente de 2.7. Así, el riesgo de cáncer asociado con las variantes AA es 8 veces superior a la de las E (la razón de Momius<sup>9</sup> es de 27.0 vs. 3.4, respectivamente).

---

<sup>9</sup> Parámetro para determinar la relación de probabilidades y definir el riesgo de que un evento ocurra.

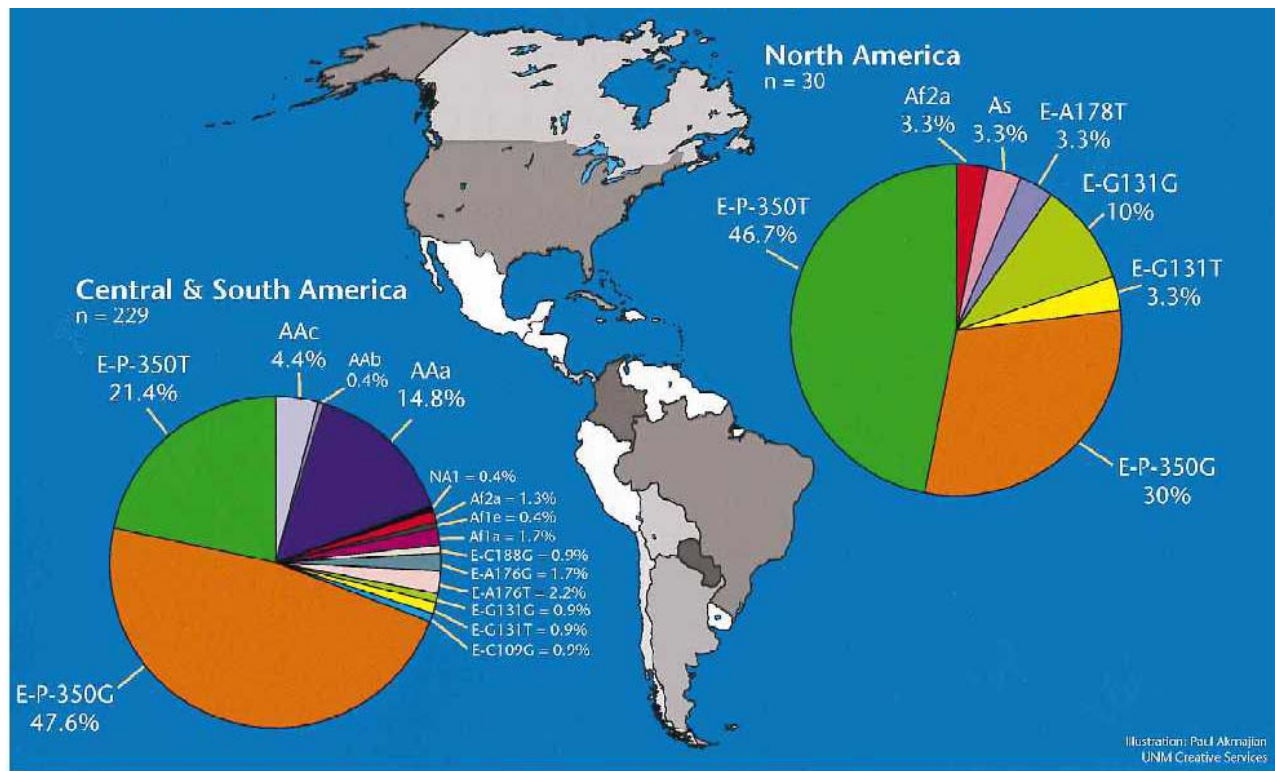


Figura 3. Distribución en América de las variantes del VPH 16 en pacientes con cáncer cérvico-uterino. Sombreados se encuentran los países en donde se llevó el monitoreo de la prevalencia del virus. Tomado de Yamada et al (1995.)

Por otro lado, se ha demostrado, en experimentos *in vitro*, que el oncogén E6 de la variante AA tiene una mayor habilidad para enviar a la degradación vía ubiquitina de la proteína supresora de tumores, p53 humana, y mayor capacidad transformante que el oncogén correspondiente de la variante E de referencia (Conrad-Stoppler et al, 1996). Además, en los tumores cervicales el número de copias virales de las variantes AA se replican mejor que las variantes E. Esos resultados sugieren que las variantes AA son biológicamente más agresivas que las E.

La frecuencia de las variantes AA en México es mucho mayor que la reportada en otros países, 19 %, (Yamada et al, 1997) y puede alcanzar alrededor del 23.2 % en estudios de casos control en mexicanas (Berumen e al, 2001). La alta frecuencia de las variantes AA en México, en conjunto con la escasa cobertura de programas de detección oportuna del CaCu, pudieran explicar la alta incidencia de este cáncer en México.

## Descripción de la infección por el Virus del Papiloma Humano.

Las personas portadoras del VPH suelen cursar la infección de modo silente y sin ningún síntoma en lo que el sistema inmunológico tiene mucho que ver (figuras 4 y 5). Entre las mujeres con citología normal se ha detectado la presencia de VPH cervical por medio de la técnica de biología molecular conocida como reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en ingles) encontrando una prevalencia que varía del 5 % hasta el 20 %, e incluso la variación se extiende desde 3.7 hasta el 40 %, de autor en autor (Franco et al, 2001; Guiliano et al, 2001; Lazcano-Ponce, 2000; Giuliano et al, 1999; Muñoz et al, 1997; Bosch et al, 1995).

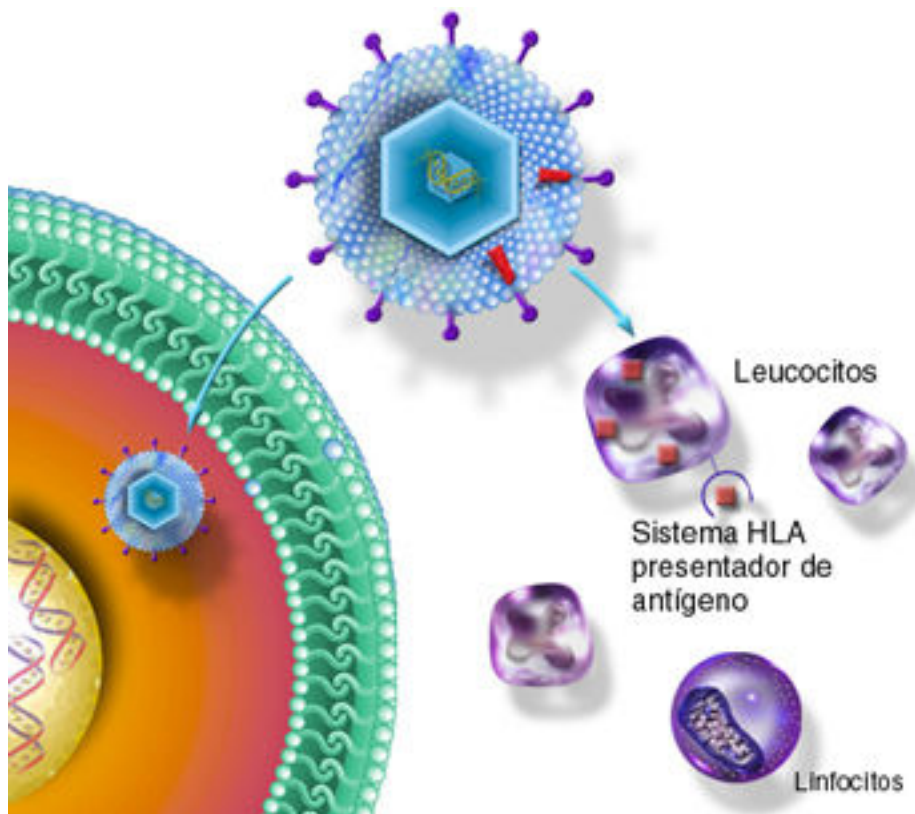


Figura 4. Infección del Virus del Papiloma Humano (VPH) y su presentación leucocitaria.

La infección (figura 4) suele ser asintomática, muchas de las infecciones son transitorias o intermitentes, con una duración media de al menos 12 meses, sobre todo en mujeres jóvenes (Franco et al, 2001; Lazo, 1999; Man, 1998); el sistema inmunológico celular

Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevida de pacientes con cáncer cérvico-uterino. parece ser importante en la regresión de la enfermedad (Lazo, 1999; Man, 1998). Se dice que estas infecciones transitorias no poseen riesgo de neoplasia cervical (figuras 5 y 6), solo una minoría de pacientes será positiva de manera continua o subsecuente (Franco et al, 2001; Lazo, 1999; Man, 1998). El riesgo de neoplasia intraepitelial cervical (NIC o CIN, por sus siglas en inglés) subsecuente es proporcional al número de especímenes positivos a la prueba para VPH, lo cual sugiere que el desarrollo carcinogénico resulta de infecciones persistentes (Franco et al, 2001). La infección cervical por VPH es más frecuente que la NIC y un gran número de mujeres infectadas por VPH de alto riesgo no desarrollan NIC de alto grado<sup>10</sup>.

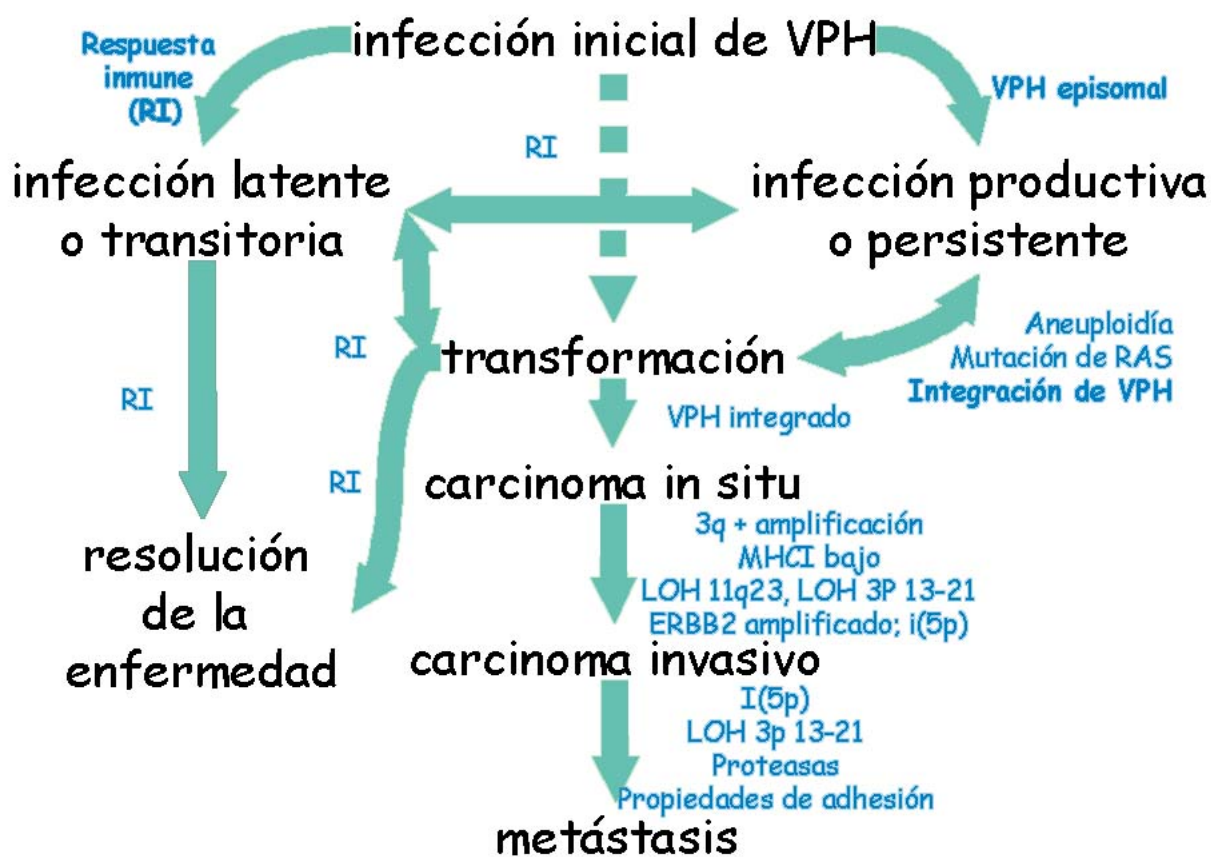


Figura 5. Posibles rutas celulares de la infección por el virus del papiloma humano. Son indicadas alteraciones genéticas específicas en los estados secuenciales del proceso patogénico del cáncer cérvico-uterino. Se muestra la influencia de la respuesta inmune (RI), la integración viral al genoma humano y la inestabilidad genómica. (Basado en Lazo, 1999).

<sup>10</sup> Basado en Microbiología clínica en la WWW. [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.cgi?val=NC\\_001526](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.cgi?val=NC_001526). (¿2001?)



Además de una replicación activa del virus la infección por VPH puede resultar en latencia y en transformación maligna (figuras 4, 5, 6, 7, 8 y 9). En la latencia los cambios histopatológicos son ausentes y ninguna partícula viral es producida. La integración del DNA del VPH en el genoma de la célula huésped se asocia con la progresión de una neoplasia intraepitelial de alto grado a cáncer, la integración es rara en lesiones benignas.<sup>11</sup>

En la actualidad, es bien entendido que la infección por VPH es el principal factor causal del CaCu; el objeto de los estudios epidemiológicos en los años recientes se ha enfocado a la comprensión del papel de los factores de riesgo que influyen en la adquisición de la infección persistente del VPH o de factores coexistentes que median la progresión continua de los grados de la lesión.

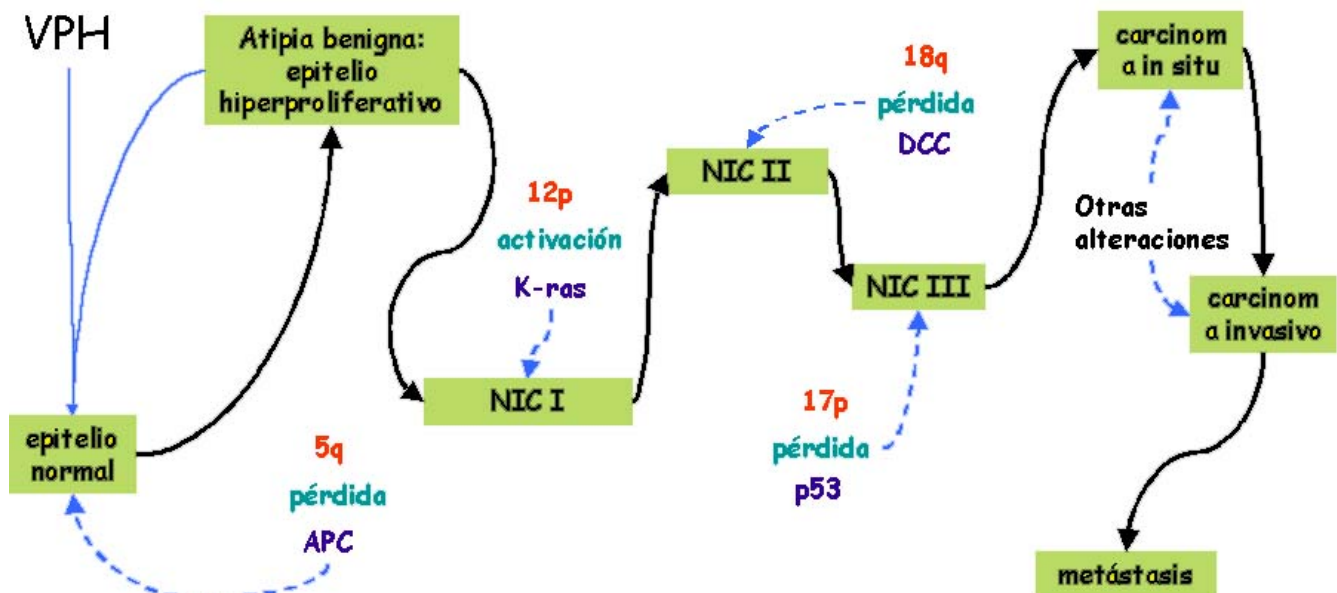


Figura 6. Secuencia típica de los cambios genéticos en el desarrollo del CaCu desde la infección por el virus del papiloma humano como mecanismo disparador y la influencia de otros eventos genéticos. En rojo, el cromosoma y el brazo afectado; en verde, el tipo de aberración; en púrpura, el gen afectado.

<sup>11</sup> Basado en Microbiología clínica en la WWW. [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.cgi?val=NC\\_001526](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.cgi?val=NC_001526). (¿2001?).

El riesgo relativo para la asociación entre la infección por VPH y la neoplasia cervical son de alta magnitud, típicamente en el rango de 20-70. Este rango es más grande que para la asociación entre fumadores y el cáncer de pulmón y es comparable solamente al de la asociación entre la hepatitis B crónica y el cáncer de hígado<sup>12</sup>.

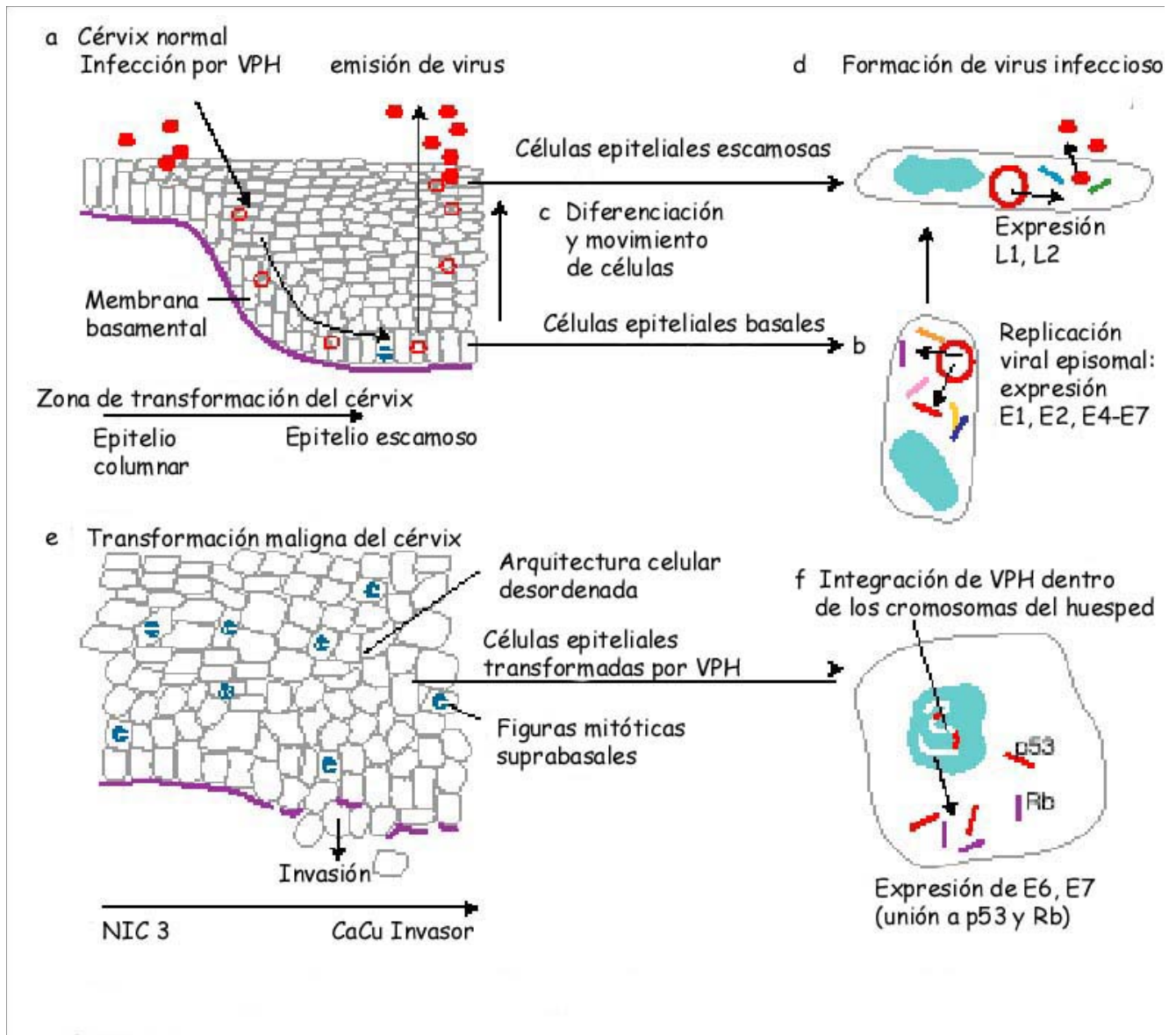


Figura 7. Infección del virus del papiloma humano (VPH) y su replicación en células epiteliales cervicales (Basado en Man, 1998).

<sup>12</sup> Basado en Microbiología clínica en la WWW.  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.cgi?val=NC\\_001526](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.cgi?val=NC_001526). (¿2001?)



Se señala muy fuertemente que el VPH es de transmisión sexual y que el VPH (figura 7) gana acceso en el epitelio basal de la zona de transformación vía la vagina (por ejemplo, durante el inter-curso sexual), donde se replica episomalmente en el citoplasma celular y expresa los genes "tempranos" E1, E2, E4, E5, E6, y E7 (Man, 1998).

Las áreas basales del epitelio cérvico-uterino que son las células blanco de este virus se ven expuestas en la pubertad femenina. Las células basales infectadas, algunas de las cuales muestran signos de ruptura celular como resultado de la infección viral, continúan su diferenciación y migración a la superficie del epitelio, donde las células escamosas empiezan a expresar los genes "tardíos" L1 y L2 de VPH (figura 7). Las partículas virales infecciosas son formadas y liberadas en el lumen de la vagina.

La infección por VPH (particularmente con los tipos de alto riesgo) puede progresar a: 1) displasia suave inducida por VPH, 2) los estados finales de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC3) y, eventualmente, 3) cáncer cervical invasor, cuando la membrana basal es rota por las células, permitiendo la diseminación local y también la metástasis distante (figuras 5, 6 y 7).

En las células epiteliales transformadas, los genes de VPH son integradas dentro de los cromosomas del huésped, con expresión de las proteínas E6 y E7, las cuales se unen con las proteínas supresoras de tumores p53 y pRb, promoviendo su degradación (figura 8); cabe la excepción en cierto número de variedades asiático-americanas del tipo 16, que aunque no se integre el genoma viral existe promoción de la actividad de E6 y E7.

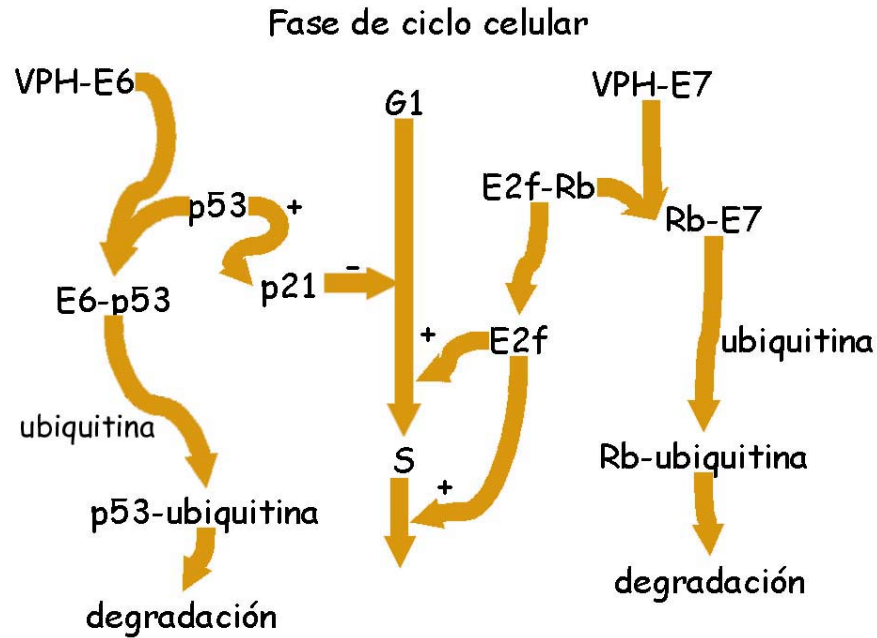


Figura 8. Efecto dual de las proteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano (VPH) sobre el ciclo celular. Posible mecanismo por el cual éstas proteínas pueden mimetizar funcionalmente un estado de deficiencia de las proteínas supresoras de tumores p53 y Rb. Las proteínas virales promueven la degradación mediada por ubiquitina de ambas proteínas supresoras de tumores liberando los frenos de la progresión del ciclo celular y facilitando la expresión de genes necesarios para completar el ciclo (basado en Lazo, 1999).

La infección por el VPH depende en gran medida de la edad (figura 9), la anatomía y la histología de la paciente, especialmente en edades tempranas de la paciente cuando el epitelio basal que se haya expuesto y que no está bien desarrollado ni estratificado (figura 7 y 9).

En la prepubertad (figura 9a) el ectocérvix se muestra con un epitelio escamoso estratificado y se prolonga por el orificio del cérvix hacia el interior en el endocérvix. El epitelio escamoso estratificado en el lumen de la vagina se muestra recubriendo el estroma, entre ellos se encuentra la membrana basal. En el endocérvix el epitelio es muy delgado y consta de la misma membrana basal y de una monocapa de epitelio columnar secretante de moco.

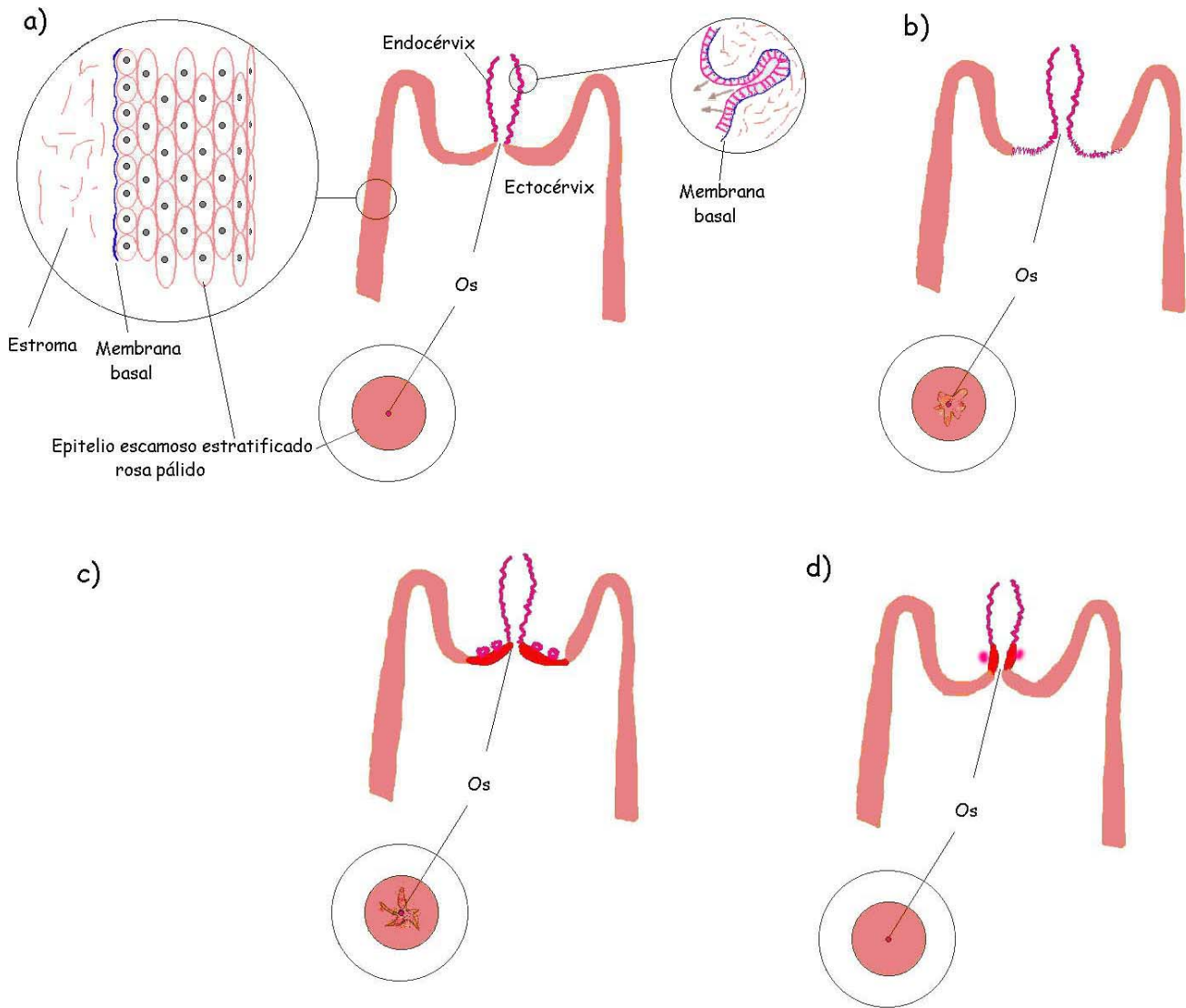


Figura 9. Evolución del cuello uterino dentro de la vagina: a) prepubertad, b) pubertad, c) madurez sexual y d) hacia la menopausia. Vista frontal y vista a través del espéculo de exploración señalando el ósculo (Os). La histología vaginal y del endocérnix también son señalados en la etapa prepuber.

Al empezar la etapa de la pubertad (figura 9b) el endocérnix se prolonga hacia la vagina hasta alcanzar los bordes internos del orificio exterior, entonces, el epitelio columnar se extiende sobre el ectocérnix y el área del orificio empieza a sufrir ectopía o erosión, en este momento el epitelio endocervical es delgado, por lo que el estroma vascular subyacente aparece rojizo.

En la pubertad y a finales de la misma e incluso en la post-pubertad y en los años reproductivos (figura 9b y c), el pH de la vagina es más bajo que en el endocérnix. En este momento, también, el epitelio columnar expuesto sobre el ectocérnix se convierte en epitelio escamoso estratificado (metaplasia escamosa). Hay dos mecanismos de para ello: 1) la diferenciación de células de reserva subyacente (estaminales) forma islas de células escamosas; 2) el epitelio escamoso estratificado existente crece debajo (ingresión).

Hacia la madurez sexual (figura 9c), la zona de transformación es el área del epitelio escamoso metaplásico (el área del orificio erosionado). Esto es también el área susceptible a la neoplasia cervical y podría ser probada por frotis o biopsia. La zona de transformación es también la región del epitelio escamoso más a menudo infectado con el VPH. En este sitio, los tipos de VPH de alto riesgo (16 y 18) están fuertemente asociados con el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical.

En los años reproductivos tardíos, hacia la menopausia (figura 9d), el endocérnix se contrae. Como resultado, la zona de transformación (previamente visible sobre el endocérnix) se invierte dentro del endocérnix y la zona se hace inaccesible; cualquier neoplasia cervical presente puede ocultarse al examen visual o en muestras por frotis y biopsia.

## Factores de Riesgo de infección y enfermedad por el Virus del Papiloma Humano genital.

Los factores de riesgo que predisponen a las personas infectadas por el VPH también han estado en estudio, de ellos se han establecido como los principales los siguientes: 1) contacto con pareja con verrugas genitales; 2) contactos sexuales a edad temprana; 3) múltiples parejas; 4) historia de enfermedad de transmisión sexual; 5) fumadoras; 6) inmunosupresión; 7) transplantado; y 8) infección por HIV.

## Anatomía del aparato genital femenino<sup>13</sup>

El aparato genital femenino es un tubo que presenta la particularidad anatómica de poner en comunicación una cavidad serosa con el exterior. Se lo divide en órganos genitales internos y externos (figura 10).

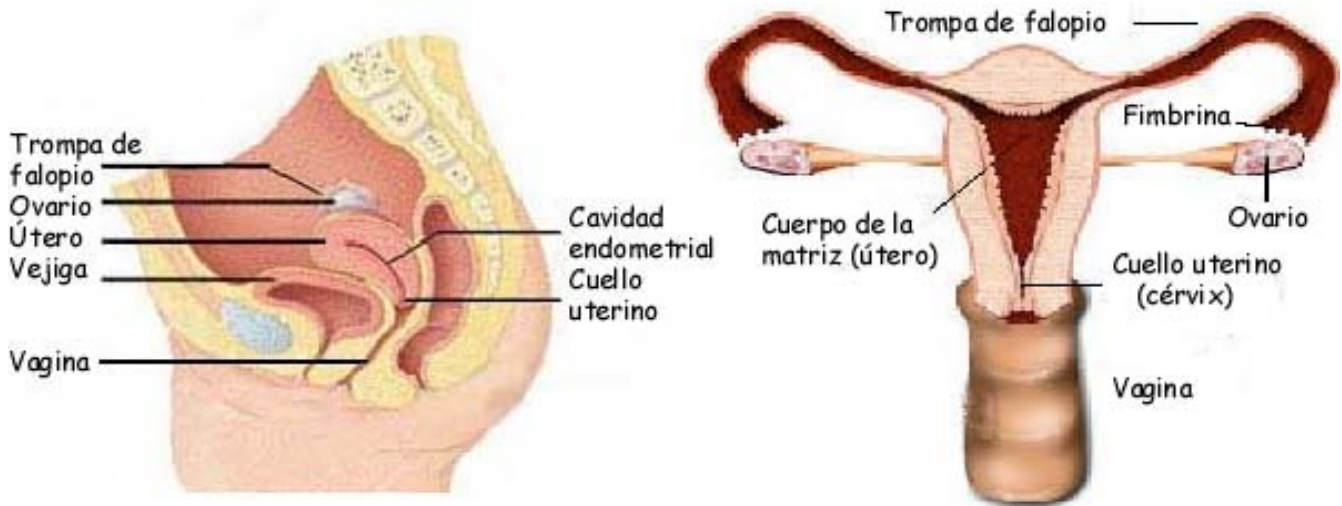


Figura 10. Corte esquemático lateral y frontal del sistema reproductor femenino.

**ÓRGANOS GENITALES EXTERNOS:** Es la porción de aparato genital limitada por los surcos genitocrurales, el monte de Venus y el ano, y en profundidad se extiende hasta el diafragma pelviano accesorio. Comprenden: Monte de Venus, vulva y perineo ginecológico.

**Vulva:** formada por 1) Labios mayores; 2) Labios menores; 3) Clítoris; 4) Vestíbulo y sus anexos: zona navicular que se presenta al separar las ninfas (labios menores) y que tiene una cara posterior o profunda, 2 caras laterales y 2 comisuras. En el vestíbulo desembocan: a) la vagina b) la uretra y glándulas parauretrales de Skene c) glándulas de Huguier o pequeñas glándulas vestibulares d) glándulas de Bartholin o vestibulares mayores; 4) Himen Vestíbulo y anexos.

<sup>13</sup> Ginecología. Anatomía del aparato genital femenino. Pagina de lafacu.com: <http://www.lafacu.com/apuntes/medicina/anatomia/default.htm>

**ÓRGANOS GENITALES INTERNOS:** Comprende vagina, útero, trompas y ovarios.

Vagina: Es un tubo aplastado en sentido anteroposterior, excepto en su porción superior que rodea al hocico de tenca. Está orientada hacia arriba y hacia atrás; tiene 7 a 8 cm de longitud; la pared posterior es más larga que la anterior y su ancho es de 2.5 a 3 cm. La superficie interna es rugosa, por la presencia de pliegues longitudinales y transversales, formados por cúmulos de tejido elástico que permite al órgano su gran extensibilidad. Las saliencias longitudinales forman un espesamiento en la línea media de ambas caras, que se denominan columnas rugosas anterior y posterior; las transversales nacen de estos espesamientos principales y se pierden hacia los bordes. La columna rugosa anterior termina en su porción superior, bifurcándose y constituyendo dos lados de un triángulo equilátero, cuya base forma un repliegue transversal de la mucosa, situado a casi 2.5-3 cm por debajo del orificio externo del cuello.

La extremidad superior de la vagina al insertarse en el tercio inferior del cuello uterino forma una bóveda o cúpula, en la que se distinguen cuatro porciones llamadas fórnicas o fondos de sacos vaginales: anterior, posterior y laterales. La arteria uterina se remonta hacia arriba (describiendo el cayado de la uterina) y alcanza el borde cervical. El uréter se dirige hacia adentro, abajo y adelante, para ir a abrirse en el fondo de la vejiga. Durante su trayecto, cruza el borde lateral del cuello a la altura del orificio interno, luego se aplica sobre el fondo de saco anterolateral de la vagina, después abandona ésta a la altura del orificio cervical externo, deja el cuello atrás, gana el fondo de saco vaginal anterior y penetra en la pared vesical.

Útero: Tiene forma de pera achatada. Un estrechamiento circular, situado por debajo de la mitad del órgano, denominado istmo, divide al órgano en 2 porciones: el cuerpo y el cuello, que son fisiológica y patológicamente distintos. En cada uno de sus ángulos presenta un pequeño orificio que corresponde a la desembocadura de las trompas (orificios uterinos de las trompas); el orificio inferior se continúa con el conducto cervical. El



cuello uterino mide 3 cm en tanto que el cuerpo mide 4 cm. Se presenta como un cilindro dividido en dos porciones desiguales por la inserción de la vagina. La porción situada por encima de la vagina (supravaginal) tiene de 15 a 20 mm de longitud y se encuentra en el espacio pelviperitoneal.

En el cuerpo del útero se consideran 3 capas, que de adentro hacia afuera son: a) la capa mucosa o endometrio; b) la capa muscular o miometrio; y c) la capa peritoneal o perimetrito: El peritoneo, cuando ha tapizado la cara posterior de la vejiga, pasa a la cara anterior del útero a nivel del istmo, la cubre en su totalidad, alcanzando el fondo se refleja sobre la cara posterior, istmo, cuello y fondo de saco posterior de la vagina, pasando luego a la cara anterior del recto. El cuello uterino, en su porción intravaginal, está también formado por 3 capas: una externa (exocérvix), constituida por un epitelio pavimentoso pluriestratificado igual al de la vagina, salvo que posee superficie lisa y escasas papilas, una media, de naturaleza conjuntivo-muscular, que constituye casi todo el espesor del cuello, y una interna mucosa, formada por epitelio y glándulas mucíparas. Las arterias del útero provienen del arco que en los bordes laterales del órgano forma la anastomosis de la arteria uterina, rama de la hipogástrica, con la útero-ovárica, rama de la aorta abdominal. El cuello está irrigado por las ramas cervicales de la uterina. Las venas son las uterinas, que siguen el mismo trayecto que la arteria y desembocan en la vena hipogástrica; la sangre venosa del fondo uterino desagua en las venas ováricas que terminan a la derecha en la vena cava inferior y a la izquierda en la vena renal.

La anatomía de los órganos genitales internos también cuenta con algunas otras estructuras y tejidos anexos conocidos como: 1) Pedículos linfáticos; 2) Pedículos venosos; 3) Tejido celular pelvisubperitoneal; 4) Aparato de fijación; 5) Aparato de sostén o apoyo; 6) Aparato de suspensión.

## Detección del cáncer por el examen del papanicolao<sup>14</sup>

El examen del Papanicolao<sup>15</sup> es una prueba para detectar el cáncer del cuello uterino o cérvico-uterino, así como la presencia de alguna enfermedad de transmisión sexual. Se conoce también como *Citología Cervical*. Durante las últimas décadas, los papanicolaos han reducido en más de un 70% las muertes causadas por el cáncer de la cerviz en los Estados Unidos.

El examen es simple, rápido y sin dolor. Consiste en tomar una muestra de las células del cuello uterino para ser examinadas luego en busca de anormalidades (figura 11). El Papanicolao evalúa los cambios anormales en las células cervicales pudiendo detectar un cambio pre-canceroso en las células conocido como displasia cervical. Las células anormales pueden desarrollarse en un cáncer si la displasia no es descubierta oportunamente y tratada.

---

<sup>14</sup> Información tomada de la pagina web: <http://www.papanicolao.cl/>

<sup>15</sup> Nombre del examen citológico cervicovaginal dado en honor a su desarrollador el médico griego George Papanicolao.

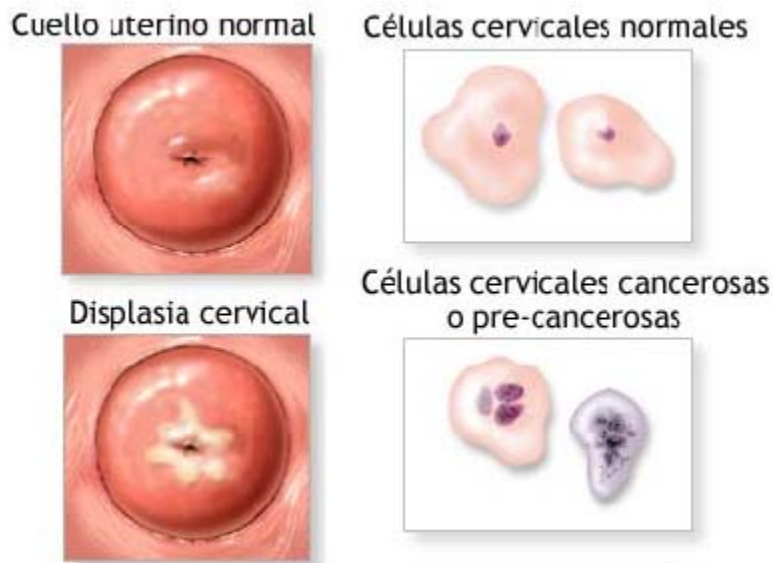


Figura 11. Exploración mediante espéculo del cuello uterino mostrando el aspecto normal y el correspondiente a una lesión maligna, así como el aspecto de las células tomadas a partir de frotis como parte del Papanicolao.

El Papanicolao también puede detectar infecciones virales de la cérvix, tales como verrugas genitales (condilomas) y herpes, infecciones vaginales, tales como infecciones por levadura o tricomonas. Algunas veces el Papanicolao puede proporcionar información acerca de sus hormonas, especialmente sobre la progesterona y el estrógeno.

Las mujeres deberían hacerse un Papanicolao por lo menos una vez al año, especialmente si están activas sexualmente. Los médicos recomiendan que tan a menudo las mujeres deben ser examinadas de acuerdo a sus factores de riesgo para el cáncer cervical. Usted tiene un alto riesgo de cáncer cervical si entre otros:

- Si hay antecedentes de un Papanicolao anormal.
- Si existen antecedentes de relaciones sexuales durante la adolescencia o antes.
- Si han existido muchas parejas sexuales.
- Si en la pareja ha tenido alguna infección viral como verrugas genitales.
- Si se hay antecedentes de cáncer vaginal o de la vulva.
- Las ex-parejas del actual compañero/a sexual han tenido cáncer cervical o células cervicales anormales.

- Si la pareja sexual tiene o ha tenido cáncer del pene.
- Tabaquismo.
- La madre tomó la hormona dietilestilbestrol (DES) durante el embarazo de la examinada.
- Administración de medicamentos inmunosupresivos o si se tiene SIDA.

El Papanicolaos sólo toma algunos segundos. Mientras la persona examinada está acostada sobre su espalda con sus rodillas dobladas y sus piernas separadas, el médico colocará un espéculo en la vagina para abrirla (figura 12). El médico utiliza una escobilla o abatelenguas para raspar la superficie del cuello uterino y obtener la muestra de células para ser colocada en una lámina de vidrio y enviada al laboratorio para su análisis microscópico.

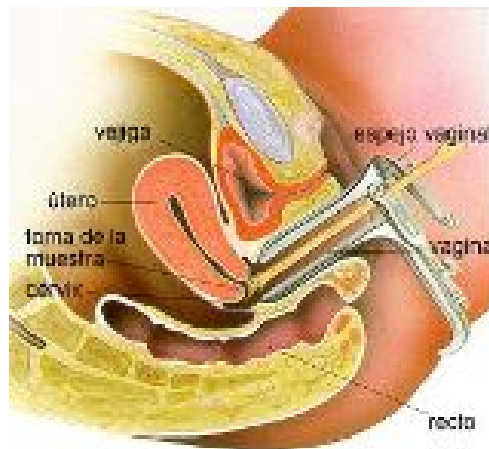


Figura 12. Exámen del Papanicolao. Introducción del espéculo vaginal y de la escobilla para realizar el raspado o frotis de cérvix (<http://www.papanicolao.cl/>).

## Histología del cáncer cérvico - uterino

El carcinoma escamocelular (epidermoide o de células escamosas) comprende aproximadamente el 90 % de los CaCu's (figuras 13, y 14), mientras que el adenocarcinoma comprende del 5 al 10 % de los mismos, González y colegas (1992) señala que incluso puede encontrarse de 1 a 2 % de carcinomas que afectan a células claras del tipo meso-néfrico. Los carcinomas adenoescamosos (variedad mixta con componentes de adenocar-

Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevida de pacientes con cáncer cérvico-uterino. (cinoma con escamoso) y carcinomas de células pequeñas son considerados relativamente poco frecuentes . Se han descrito ocasionalmente sarcomas primarios cervicales y también se ha informado sobre la existencia de linfomas malignos cervicales, tanto primarios como secundarios.



Figura 13. Esquema frontal del aparato reproductor femenino normal, y un acercamiento mostrando la situación del tejido del cáncer cérvico - uterino, así como la zona de conización.

A veces un epitelio benigno escamoso raro reemplaza a algunos de los elementos glandulares de un adenocarcinoma cervical, formando lo que se llama adenoacantoma; sin embargo este subtipo es más frecuente en el cuerpo del útero que en el cérvix.

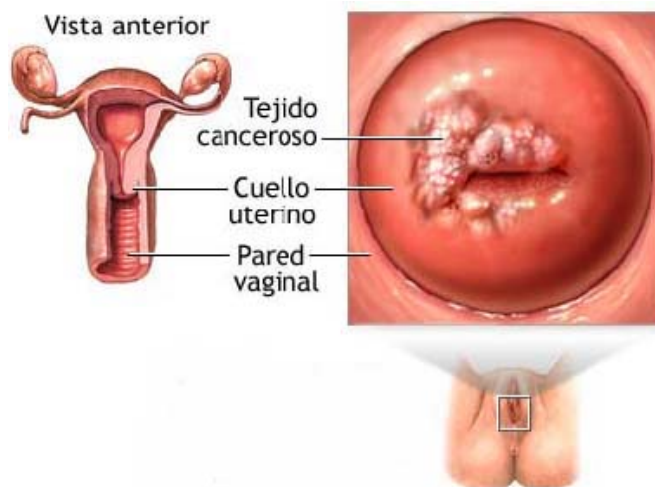


Figura 14. Esquema del aparato reproductor femenino visto de manera frontal y representación del cuello uterino con cáncer observado a través del espéculo de exploración, con la paciente en posición de litotomía.

La citología exfoliativa y la colposcopia diagnostican generalmente los carcinomas *in situ* y los microinvasores, mientras que las lesiones visibles se pueden considerar endofíticas o exofíticas. Los llamados carcinomas ocultos se refieren a carcinomas invasores que no se manifiestan de forma clínica y que normalmente son el resultado del crecimiento endofítico, a menudo localizado en el endocérvix. En este sentido hay que reconocer que los tumores endofíticos suelen parecer menos extensos de lo que realmente son al contrario de los exofíticos que suelen parecer más extensos de lo que luego resultan ser.

## Clasificación y correlación de displasias, neoplasias intraepiteliales y lesiones intraepiteliales escamosas.

Terminología de Displasia	Terminología de neoplasias intraepiteliales (NIC o CIN)	Terminología de lesiones intraepiteliales (SIL, Sistema Bethesda)
Displasia o discariosis suave, atípia colocitótica, condiloma plano (Papanicolao variedad III viejo)	NIC grado 1	SIL de bajo riesgo (LSIL)
Displasia o discaariosis moderada (Papanicolao variedad IV)	NIC grado 2	SIL de grado alto (HSIL)
Displasia o discariosis severa (Papanicolao variedad IV)	NIC grado 3	SIL de alto grado (HSIL)
Carcinoma <i>in situ</i> (Papanicolao de variedad V)	NIC grado 3	SIL de alto riesgo (HSIL)

Algunos autores consideran que los NIC's pueden clasificarse todavía en uno o dos variedades más en donde el grado 3 es corresponde con una displasia grave, el grado 4 corresponde al carcinoma *in situ* que presenta células pequeñas queratinizantes o adenocarcinoma *in situ*, es intermedio. El carcinoma *in situ* es un cambio en las células del epitelio escamoso superficial hacia un patrón anaplástico, sin ningún tipo de diferenciación y sin invasión del estroma cervical. El NIC grado 5 corresponde al carcinoma invasivo, que



Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevida de pacientes con cáncer cérvico-uterino.  
suele ser de células pequeñas, escamoso no queratinizante o queratinizante tipo microcélular indiferenciado o adenocarcinoma de células claras.

Los carcinomas de células escamosas suelen clasificarse como: 1) queratinizantes: que concurren como focos de queratinización con perlas córneas; 2) no queratinizantes: que se caracterizan por un estroma tumoral con bordes bien delimitados, sin pruebas de queratinización o perlas córneas; y 3) células pequeñas: con aspecto de huso pequeño o redondeado y los bordes del estroma tumoral están mal definidos.

En cuanto a la citología vaginal suele ser clasificada en 5 grados: I, normal; II, atípica; III, displasia; IV, carcinoma *in situ*, y V, carcinoma invasivo.

## Etapas clínicas del cáncer cérvico - uterino.

Con el fin de tener una mejor comprensión de la enfermedad, de hacer más uniforme los conceptos y dar un adecuado manejo a los pacientes que presentan CaCu (pues, el pronóstico de la enfermedad depende en gran medida de lo avanzado que se encuentre en el momento del diagnóstico) se han creado distintos sistemas de clasificación del grado de avance y afectación del CaCu, destacando el propuesto por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Dicha clasificación se hace por estadios o etapas del siguiente modo:

- Carcinoma preinvasivo
  - Estadio 0: Carcinoma *in situ*
- Carcinoma invasivo:
  - Estadio I: Carcinoma estrictamente confinado al cuello (no debe tenerse en cuenta la extensión al cuerpo)
    - I a: Carcinoma invasor diagnosticado solo mediante microscopía. Todas las lesiones visibles macroscópicamente —aún con invasión superficial— son IB. Invasión estromal con profundidad máxima de 5 mm

medida desde la base del epitelio y expansión horizontal de 7 mm o menos. La profundidad de la invasión no debe ser mayor de 5mm desde la base del epitelio, ya se origine en la superficie o en las glándulas. (preclínicos)

- I a 1: Extensión microscópica al estroma, mínima. Invasión estromal de 3 mm o menos de extensión horizontal.
- I a 2: Lesión microscópica cuya infiltración profunda supera los 5mm pero no alcanza los 7 mm. Invasión estromal de más de 3 mm y no más de 5 mm con expansión horizontal de 7 mm o menos.
- I b: Lesión de tamaño superior a la descrita en el estadio Ia Micro o Macroscópica. Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o lesión microscópica mayor de IA2.
  - I b 1: Lesión clínica < 4 cm en su mayor dimensión.
  - I b 2: Lesión clínica > 4 cm en su mayor dimensión.
- Estadio II: tumor que se extiende más allá del útero, sin llegar a pared pélvica o rebasar 1/3 superior de vagina.
  - II a: No afectación del paramétrio. Tumor que se ha extendido a la vagina sin alcanzar su tercio inferior. No hay complicaciones obvias del parametrio, hasta dos tercios de la parte superior de la vagina se encuentran afectados.
  - II b: Evidente afectación del parametrio. Tumor que se ha extendido en forma obvia al parametrio sin alcanzar pared pélvica.
- Estadio III: Tumor que alcanza la pared pélvica y / o tercio inferior de vagina. Cualquier caso con signos radiológicos de obstrucción urinaria. Implica que el carcinoma se ha extendido a la pared pélvica. Acorde al examen rectal, no hay espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica. El tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Se deben incluir todos los casos con hidronefrosis o con insuficiencia renal, al menos que se sepa que se deben a otras causas.
  - III a: Solo afectación vaginal. Sin extensión a la pared pélvica, pero si al tercio inferior de la vagina.

- III b: alcanza pared pélvica y/o hay presencia de signos radiológicos de obstrucción urinaria, hidronefrosis o insuficiencia renal.
- Estadio IV: El tumor invade estructuras pélvicas adyacentes o se extiende más allá de la pelvis. El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis misma o ha afectado clínicamente la mucosa vesical o rectal.
  - IV a: Extensión a estructuras adyacentes vecinas
  - IV b: Propagación a estructuras distales (M1)

## Factores pronósticos.

Las mujeres con carcinoma de cérvix tienen su mejor indicador pronóstico en el estadio clínico, debido a que un incremento en este estadio no afecta solamente el tamaño del tumor, sino que también está correlacionado con un incremento de la afección ganglionar y de otros aspectos. Los factores pronósticos más característicos son:

Tamaño tumoral, Afectación ganglionar, Estadio (afección de parametrios), factores histológicos (grado, tipo, ploidía), profundidad de la invasión, invasión linfovascular, extensión del cuerpo, edad, márgenes quirúrgicos positivos.

Respecto al tamaño, diversos estudios muestran como el tamaño tumoral influye en la afectación ganglionar y, por lo tanto, en la supervivencia a cinco años. Los tamaños menores de 3 cm conllevan un 21 % de afectación ganglionar y una supervivencia a cinco años del 88 %, mientras que en los tumores mayores de 3 cm, la afectación ganglionar es al 35 %, siendo la supervivencia del 65 % (González et al, 1992).

La afectación ganglionar es mayor conforme avanza el estadio de la enfermedad, y está directamente relacionada con el descenso de la supervivencia. Según Plentel, citado por González y colegas (1992), la afección ganglionar es 15.4 % en estadio I, 28.6 % en estadio II y 47 % en estadio III. También se tiene que para estadios IB y IIA el porcentaje de sobrevida sin afectación ganglionar es de 92 %, mientras que con afección es del 67 %.

El estadio es claramente responsable de la supervivencia, en este sentido, se debe incluir la afectación parametrial que se recoge en los estadios FIGO. La supervivencia estimada a cinco años por estadio es: IA, 98 %; IB, 85 %; IIA, 80 %; IIB, 65 %; IIIA, 45 %; IIIB, 35 %; IVA, 20 %; IVB, 0 %.

Hay tres factores histológicos que conviene comentar brevemente. El primero de ellos es el grado histológico, factor en el que coinciden muchas series, llegándose a afirmar que los bien diferenciados sólo crecen localmente, mientras que los dediferenciados son los que tienden a metastatizar: también en los estadios iniciales I y II el grado histológico G3 implica un peor pronóstico. El segundo es el tipo histológico. Aunque los adenocarcinomas y los carcinomas de células escamosas deben tener la misma probabilidad de supervivencia cuando están estadificados correctamente, es cierto que los adenocarcinomas suelen plantear mayores problemas por su diagnóstico más tardío. Dentro de los tipos histológicos de células escamosas, el no queratinizante presenta mejor pronóstico que el tipo queratinizante, pero sólo cuando se analiza tras tratamiento con radioterapia, debido a que al parecer el tipo queratinizante es más resistente al tratamiento físico. Se le supone la misma supervivencia a ambos si son tratados solamente con cirugía. El tercer factor histológico, de reciente valoración, es el nivel de destrucción de ADN o nivel de ploidía, determinada por citometría de flujo, donde el índice de ADN superior a 1.5 es sinónimo de mayor recurrencia y menor supervivencia.

La profundidad de la invasión es otro de los factores pronósticos que hay que tener en cuenta. A partir de 5 mm existen series donde ya varía el porcentaje de afectación ganglionar, pero es incuestionable que a partir de 10 mm la afectación ganglionar, parametrial y vascular es mayor, siendo éstas las razones por las cuales el pronóstico empeora.

La extensión del tumor al cuerpo uterino es un factor pronóstico importante, aunque no se incluya ya en la clasificación de estadios de la FIGO. La extensión a cuerpo

Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevida de pacientes con cáncer cérvico-uterino.  
uterino o endometrio significa un aumento de la incidencia de afectación ganglionar, y la sobrevida a cinco años se altera: en el I pasaría del 85 al 50 %, y en el II del 70 al 45 % en el caso de que hubiera afectación del cuerpo de endometrio.

Finalmente, se han manejado otros factores pronósticos, como la edad, que en estos momentos plantea dudas puesto que hay trabajos que indican que por debajo de 35 años el pronóstico es siempre peor que en los pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix en edad avanzada. Otro factor pronóstico cuestionado es el margen quirúrgico positivo, que en algunas series implica peor pronóstico y que en otros trabajos se iguala al administrar posteriormente radioterapia.

## Tratamiento

Aunque no hay una cura médica corriente para eliminar la infección por papilomavirus, las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL's) y las verrugas que estos virus causan pueden ser tratadas. Los métodos usados para tratar a los SIL's incluyen criocirugía (congelamiento para destruir tejidos), tratamiento láser, procedimiento de escisión electrocirúrgica por loop (LEEP), tan bien como la cirugía convencional. Similares tratamientos son utilizados para verrugas genitales externas. En adición, hay tres químicos poderosos (podofilina, ácido bicloroacético y ácido tricloroacético) que destruyen verrugas genitales externas cuando se les aplica directamente. El podofilox (podofilotoxina) puede ser aplicado tópicamente como líquido o gel. La crema de imiquimod se ha aprobado también para el tratamiento de verrugas. Algunos médicos utilizan interferón alfa para tratar verrugas que han recurrido después de ser removidos por medios tradicionales. Estos dos últimos compuestos trabajan simultáneamente en el sistema inmune para combatir los virus.

En cuanto al cáncer cérvico-uterino, la clasificación quirúrgica antes del tratamiento es el método más exacto para determinar la extensión de la enfermedad. Puesto

que existe poca evidencia que demuestre una mejor supervivencia general con el uso de la clasificación quirúrgica de rutina, generalmente se deberá realizar sólo como parte de una prueba clínica. La clasificación quirúrgica antes del tratamiento de la enfermedad voluminosa pero localmente curable puede estar indicada en casos seleccionados si los estudios no quirúrgicos son negativos para enfermedad metastática. Si se detectan ganglios anormales por tomografía computarizada o linfangiográfica, la aspiración con aguja fina deberá ser negativa antes de que se lleve a cabo un procedimiento quirúrgico de clasificación.

Hay dos modalidades terapéuticas fundamentales en el CaCu: la cirugía y la Radiación. Por las particulares vías de extensión de la enfermedad, la cirugía no es conceptualmente curativa más que en los estadios I y II. La radioterapia es una aproximación de tratamiento potencialmente curativa en todos los estadios, excepto el IV b.

Tanto la cirugía como la radioterapia son igualmente efectivas para la enfermedad en etapa temprana y de volumen pequeño. Las pacientes más jóvenes pueden verse beneficiadas con la cirugía que preserva los ovarios y evita la atrofia y estenosis vaginal.

Los estadios sobre patrones de tratamiento demuestran claramente el efecto negativo en el pronóstico del volumen tumoral creciente. Por lo tanto, el tratamiento puede variar dentro de cada etapa según lo definido actualmente por FIGO, y dependerá del volumen del tumor y del modelo de diseminación.

La terapia de pacientes con CaCu del muñón cervical es eficaz, dando resultados comparables a los que se observan en pacientes con el útero intacto.

La cirugía contempla manipulaciones diversas que van desde la conización hasta la histerectomía (TH), como procedimiento de elección en la etapa 0 y I a. En las etapas I b y II es la TH más linfadenectomía la cirugía estándar.



La irradiación del CaCu persigue la eliminación del tumor primario y del presente en las áreas de riesgo (tejidos pélvicos y linfáticos pélvicos o extrapélvicos). La radicalidad es posible mediante procedimientos estándar de braquiterapia (irradiación pélvica intracavitaria, en el control del primario) y teleterapia (irradiación externa pélvica, para el tratamiento extracervical).

La posibilidad de incluir los esquemas de quimioterapia (QT) como medida neoadyuvante en tumores avanzados, previamente al acto local, con intención de facilitarlos, ha sido ensayada desde hace 10 años. Recientemente se ha recomendado que se considere seriamente la estrategia de la QT simultánea con cisplatino en el control de la etapa avanzada de la enfermedad (II b - IV). La mejoría de resultados indican que QT concurrente reducen la mortalidad de la enfermedad en estas etapas hasta un 30 %.

## Morbilidad

La irradiación como tratamiento resulta ser un procedimiento muy válido, pero, presenta complicaciones clínicas que en el caso de pacientes graves o de edad avanzada resultan en el impedimento de la aplicación subsecuente o la contraindicación. Las manifestaciones clínicas son de carácter agudo: diarrea, disuria, vómitos y alteraciones de estado general; o de aparición tardía: fibrosis subcutánea, vesical, estenosis intestinal y edema de miembros inferiores.

# Justificación

El estudiar la sobrevida asociada de las variantes asiático-americanas del virus del papiloma humano tipo 16 y compararlas con otras variedades y otros tipos del papilomavirus se hace necesario debido a que han mostrado un comportamiento molecular agresivo, además que se encuentran presentes en gran parte de la población mexicana que destaca en las cifras de salubridad por situarse como una de las de más alta incidencia de cáncer cérvico-uterino y mortalidad por el mismo mal, a diferencia de los países más desarrollados o de otras regiones.

Con este estudio se pretende correlacionar la sobrevida y los datos clínicos para permitir entender el comportamiento y la importancia de este virus que expliquen su impacto en la población mexicana y las altas tasas de incidencia y mortalidad del cáncer cérvico-uterino.

De esta manera se prevé que se pueda entender mejor las dinámicas moleculares, ecológicas y epidemiológicas del virus del papiloma humano que conlleven a la disposición de mejores instrumentos y políticas de prevención, manejo y control de la infección y del cáncer de cuello uterino; así también, al diseño de mejores vacunas, a el desarrollo de nuevas estrategias de investigación y educación y a la implementación de programas integrales de salud.

# Planteamiento del problema

La más temprana edad de las pacientes en la que se asocian las variedades asiático-americanas (AA) del virus del papiloma humano (VPH) tipo 16 con el cáncer cérvico-uterino (CaCu) así como la asociación que tienen con los adenocarcinomas, sugiere que esta variedad viral puede provocar cuadros clínicos más agresivos en las pacientes de CaCu. Los estudios de casos-control dan razones de *Momius* (proporción de probabilidades) muy altas para la asociación de las variedades AA con CaCu, lo cual indica que son más oncogénicas que las europeas (E) del mismo tipo viral. Las diferencias anteriores entre los virus AA y E son el resultado de la exploración en mujeres con CaCu invasor comparadas con grupos control. No se sabe con estos datos si la oncogenicidad del virus se presenta en la etapa preinvasora, en la invasora o en ambas.

Una manera de abordar e investigar este problema es determinar si los CaCu's en etapa invasora asociados a infecciones por variantes AA del VPH tipo 16 provocan en pacientes mexicanas una menor esperanza de vida y una mayor oncogenicidad clínica que los asociados a variantes E y a otros tipos virales frecuentes, comparando la evolución clínica y la sobrevida de las enfermas con carcinoma invasor asociadas a las diferentes variantes virales detectadas por técnicas moleculares en cortes histológicos obtenidos de biopsias embebidas en bloques de parafina. De esta manera se podría dilucidar si la alta incidencia y mortalidad por cáncer cérvico-uterino en México se debe a la presencia en la población de variedades AA del VPH tipo 16.

# Hipótesis

Considerando que si las variedades asiático-americanas (AA), especialmente la sub-variedad 'c', del virus del papiloma humano tipo 16 (VPH 16):

1. No necesitan integrarse al genoma humano para activar sus oncogenes.
2. Sus oncoproteínas presentan mayor habilidad para favorecer la degradación vía ubiquitina de la proteína antitumoral p53.
3. La carga viral de éstas variedades es mayor en la células huésped que la de otros tipos y variedades virales.
4. Tienen una asociación mayor al cáncer cérvico-uterino.
5. Se presentan en edades más tempranas de las pacientes.

Entonces estas variedades presentan una actividad biológica más agresiva que las variedades europeas de referencia (E) y es la que debe manifestarse en una actividad clínica más agresiva en pacientes positivas para estas variedades virales, quienes su sobrevida deberá ser menor, con una alta presencia en cánceres de etapa invasiva y asociarse a una alta incidencia y mortalidad.

Así, se espera, de manera preliminar, demostrar que las variantes Asiático-Americanas (AA) del Virus del Papiloma Humano tipo 16 (VPH 16) son más agresivas clínicamente y que las mujeres positivas para estas variantes virales tienen un tiempo de sobrevida mucho menor que las pacientes positivas para otras variantes virales e incluso otros tipos del Virus del Papiloma Humano.

# Objetivo general

Comparar la sobrevida<sup>16</sup> de las pacientes con cáncer cérvico-uterino infectadas con las variantes Europeas y Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 y otros tipos del Virus del Papiloma Humano.

## Objetivos específicos

- Investigar cuales variantes virales de VPH se asocian a una mayor resistencia al tratamiento médico.
- Investigar cuales variantes virales de VPH se asocian a una mayor frecuencia de recurrencia de la enfermedad.
- Investigar cuales variantes virales de VPH se asocian a una evolución clínica más agresiva.

---

<sup>16</sup> En este trabajo la sobrevida es tomada como un fenómeno probabilístico a manera de una esperanza de vida para una paciente a la que se le ha diagnosticado el cáncer cérvico-uterino a diferencia de la supervivencia que también aquí es tomado como un evento temporal muy puntual de cantidad de personas que no han fallecido.

# Materiales y Métodos

## Muestras

Un total de 42 pacientes diagnosticados en los años 1997 y 1998 con cáncer cérvico-uterino diagnosticado en el Hospital 4 de Ginecología y Obstetricia "Castelazo Ayala" (HGO 4) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) fueron reclutadas. Las pacientes fueron seleccionadas siempre y cuando contaran con un expediente clínico en el Hospital, una biopsia de la lesión embebida en parafina del departamento de patología de dicha institución y que fueran sometidas a un programa de tratamiento clínico.

## Estudio clínico inicial

De los expedientes clínicos, se tomaron los datos más importantes. En especial se analizaron en detalle los parámetros clínicos que constituyeron las variables del presente estudio:

- Edad de las pacientes.
- Diagnóstico clínico correspondiente a estadio FIGO (Shepherd, 1989).
- Tratamiento clínico y resistencia del tumor: cirugía y/o radioterapia.
- Sobrevida, fenómeno probabilístico a manera de una esperanza de vida (a diferencia de la supervivencia, parámetro de cantidad de personas vivas en un momento dado). a 2 años: clasificados como positivas o negativas de acuerdo a la sobrevida a 2 años independientemente de la evolución clínica.
- Evolución clínica: avance de la enfermedad a un estadio mayor.



- Tamaño de la masa tumoral: en centímetros.
- Tipo histológico: obtenido del reporte de patología del expediente clínico.
- Descripción de la lesión.

## Evolución clínica

A las pacientes se les dio un seguimiento regular por un mínimo de 2 años mediante los reportes clínicos que en cada cita asentaron los médicos en los expedientes del HGO 4 y en el Hospital de Cancerología (HC) del Centro Medico Nacional Siglo XXI, del IMSS. Los distintos parámetros fueron analizados para ubicar, unificar, definir y estandarizar los criterios y parámetros de estudio y evaluación con los criterios del sistema FIGO de estadificación de las lesiones cancerosas invasoras, de cuello de cérvix, lo cual también se hizo con el apoyo de un médico del HC<sup>17</sup>.

## VARIABLES EN ESTUDIO

### INDEPENDIENTES:

- Estadio clínico
- Tipo de VPH
- Variantes virales de VPH 16 (AA, AA-a, AA-c y E)

### DEPENDIENTES:

- Seguimiento de la sobrevida, mínima a 2 años desde el momento del diagnóstico clínico en la Clínica de Ginecología y Obstetricia.

---

<sup>17</sup> El MC Victor Valdespino apoyó mucho permitiendo el ingreso a los distintos nosocomios señalados y a la obtención de los materiales y archivos, de igual manera apoyó en resolver y ubicar correctamente los parámetros clínicos cuando existían ambigüedades, errores, vaguedades, imprecisiones o diagnósticos erróneos.

- Tamaño de la masa.
- Respuesta al tratamiento clínico tomados a partir de la conclusión del mismo: Mejoría o Fallo al tratamiento (Persistencia, Recidiva o recurrencia y metástasis)
- La edad de las pacientes que fue referida al inicio del diagnóstico clínico.
- El tipo histológico del tumor: carcinoma escamoso, adenocarcinoma y otros.

## DetECCIÓN DEL VPH 16 Y CARACTERIZACIÓN DE LAS VARIEDADES Y SUBVARIEDADES DEL VPH 16

### OBTENCIÓN DEL MATERIAL GENÉTICO

El DNA de los pacientes de cáncer cérvico - uterino fue extraído de biopsias de las lesiones malignas que se encontraban embebidas en parafina por medio de la técnica reportada por Barnerjee (et al, 1995) y posteriormente purificada por la técnica de fenol - cloroformo. El material genético fue cuantificado por espectrofotometría de UV (360 nm) y correlacionado comparativamente con sus respectivos patrones electroforéticos sobre *geles* de agarosa (figura 15 izquierda).

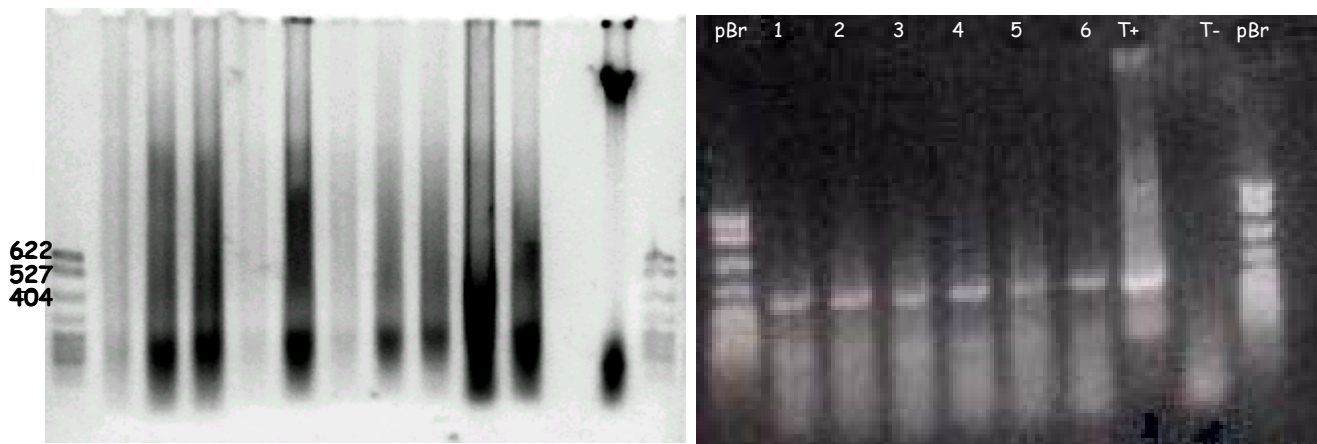


Figura 15. **Izquierda:** DNA extraído de biopsias de las lesiones (electroforesis en gel de agarosa al 0.8 %). El primer carril del gel corresponde al marcador de tamaño molecular pBR 322/MspI. **Derecha:** Amplificación por PCR. Carriles 1-14 productos de PCR de las muestras deDNA de las pacientes; carril "T+" testigo positivo de DNA de VPH 16; carril "T-" testigo negativo.



amplificar las variantes del VPH 16 sin importar las diferencias genéticas entre sí, esto es, utilizando secuencias comunes que acoten en los flancos a las secuencias variantes.

La elección y diseño de los oligonucleótidos se basó también en los datos reportados por Manos y cols. (1989) así también como Yamada y cols. (1995 y 1997) y se asistieron con los programas *Gen Bank*<sup>18</sup> y *Blást*<sup>19</sup> que se encuentran en Internet, así también se utilizó el programa *Oligo 4.1 Primer Analysis Software*<sup>20</sup>. Los oligonucleótidos diseñados fueron ensayados previamente en reacciones de PCR a diferentes condiciones, tales como a diferentes tiempos y a diferentes ciclos de reacción, así también como la sensibilidad de amplificación a diferentes concentraciones virales estableciendo un rango y un umbral de amplificación para la reacción (figura 17 izquierda), a diferentes concentraciones de cloruro de magnesio (figura 17 derecha) y a diferentes temperaturas de hibridación (figura 18), con lo cual se pudo estandarizar las concentraciones (cuadro 1) y las condiciones de reacción (cuadro 2) para este juego de oligonucleótidos (figuras 15, 17 y 18).

---

<sup>18</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

<sup>19</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>

**Cuadro 1. Volumen y concentración de los reactivos empleados para la amplificación por PCR del fragmento de 177 pb de la región MY en el gen L1 del VPH 16.**

Reactivo	Volumen ( $\mu\text{L}$ )	Concentración final
Buffer de PCR, 10x, Gibco BRL®	2.5	1x
Mezcla de dNTPs, 2 mM cada nucleótido	2.5	0.2 mM c/n
MgCl <sub>2</sub> , 50 mM, Gibco BRL®	0.75	1.5 mM
Oligonucleótido 1, 10 $\mu\text{M}$	2.5	1 $\mu\text{M}$
Oligonucleótido 2, 10 $\mu\text{M}$	2.5	1 $\mu\text{M}$
Agua	8.9	-
Taq DNA polimerasa, 5 U/ $\mu\text{L}$ , Gibco BRL®	0.1	0.02 U/ $\mu\text{L}$ (0.5 U)
Muestra 100 ng/ $\mu\text{L}$	5.0	20 ng/ $\mu\text{L}$ (500 ng)

**Cuadro 2. Temperaturas, tiempos y ciclos utilizados por cada proceso del programa de amplificación del fragmento de 177 pb de la región My en el gen L1 de VPH 16 utilizando un termociclador 9600 Perkin Elmer.**

Etapas	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	Tiempo (min)	Veces
Iniciación	94	2:00	1
Desnaturalización	94	0:30	40
Hibridación	60	0:20	40
Extensión	72	0:30	40
Terminación	72	10:00	1
Fin de corrida y almacenamiento	4	$\infty$	1

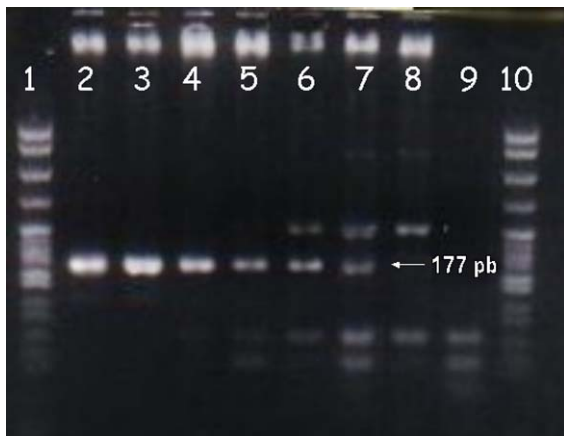


Figura 17. **Izquierda:** Curva de sensibilidad para la PCR. Ensayo con DNA de VPH16 en presencia de 500 ng de DNA humano: 1, pBr 322/MspI; 2, 1 ng; 3, 500 pg; 4, 10 pg; 5, 1 pg; 6, 100 fg; 7, 20 fg; 8, sin DNA viral; 9, testigo negativo; 10, pBR 322/MspI. **Derecha:** Amplificación del fragmento del gen L1/VPH 16 con distintas concentraciones de  $MgCl_2$ . 1, DNA humano (500 ng); 2, DNA humano con 1 ng de DNA de VPH 16; 3, DNA humano con 100 fg de DNA de VPH 16; 4, 1 ng de DNA de HPV 16 (testigo positivo); 5, sin DNA (testigo negativo).



Figura 18. Fragmento de 177 pb de la región My/L1 de VPH 16 con diferentes temperaturas. 1, DNA humano; 2, DNA humano con 1 ng de DNA de VPH 16; 3, DNA humano con 100 fg de DNA de VPH 16; 4, 1 ng de VPH 16 (testigo positivo); 5, sin DNA (testigo negativo); y en los flancos: pBR 322/MspI (marcador de tamaño molecular).

Así mismo, también se probó la especificidad de los oligonucleótidos en diferentes virus y en presencia de DNA humano sano y en pacientes portadores de distintos virus. Se estandarizaron las concentraciones de producto de PCR para la reamplificación de muestras que no mostraron suficiente evidencia de la presencia del VPH (figura 19).





Figura 19. Especificidad de los oligonucleótidos en DNA de pacientes portadoras de VPH. En 1 y 14: pBr 322/MspI (marcador); en 2 al 9 los tipos virales: 51, 42, 40, 36, 11, 35, 31 y 58; en 10 al 13: DNA humano, VPH 16, DNA humano, y sin DNA;.

Para la tipificación de VPH 16 y la determinación de las variantes y subvariantes se procedió primero recortando las bandas del fragmento de 177 pb que correspondieron al producto de la amplificación sobre un gel de agarosa para ser purificadas por medio del *Qiax Kit*. Posteriormente se procedió a reamplificar el producto con una PCR de secuenciación con nucleótidos fluorescentes con la técnica correspondiente al *BigDye Terminator Ready Reaction Kit, Perkin-Elmer* utilizando para ello primero solo uno de los dos oligonucleótidos diseñados y luego en otra reacción solo el otro y por último el producto de esta reacción se analizó en un secuenciador automático de DNA (*Automatic Genetic Analyzer ABI PRISM 310, Perkin-Elmer*).

El Análisis de los datos se llevó a cabo con el programa *DNASIS (Hitachi Software Engineering Co., Ltd, Yokohama, Japón)*. Las secuencias de los VPH y las posiciones de las bases se enumeraron acorde con las bases de datos de secuencias de los Virus de Papiloma 1997 (*Los Alamos National Laboratory, NM*) y la designación de variantes fue de acuerdo con Yamada y cols. (1997). En seguida son mostradas las secuencias de las regiones amplificadas y las variaciones específicas para las distintas variantes de VPH 16:

# Variantes genómicas del gen MY/L1 del virus del papiloma humano tipo 16

Europea (E); Asiático - Americana - a (AA - a), - b (AA - b), - c (AA - c); Asiática (AS);  
Africana - 1 (AF -1) y -2 (AF - 2)

<b>E 6732</b>	G, A, C,	A, T, G,	G, G, G,	A, G, G,	A, A, T,	A, T, G,	A, T, T,	T, A, C,	A, G, T,	T, T, A,
AA - a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA - b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA - c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AF-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AF-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>E 6762</b>	T, T, T,	T, T, C,	A, A, C,	T, G, T,	G, C, A,	A, A, A,	T, A, A,	C, C, T,	T, A, A,	C, T, G,
AA - a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA - b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA - c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AF-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AF-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>E 6792</b>	C, A, G,	A, C, G,	T, T, A,	T, G, A,	C, A, T,	A, C, A,	T, A, C,	A, T, T,	C, T, A,	T, G, A,
AA - a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA - b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA - c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AF-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AF-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>E 6822</b>	A, T, T,	C, C ó t, A,	C, T, A,	T, T, T,	T, G, G,	A, G, G,	A, C, T,	G, G, A,	A, T, T,	T, T, G,
AA - a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA - b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA - c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AF-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AF - 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>E 6852</b>	G, T, C,	T, A, C,	A, A, C,	C, T ó c, C,	C, C, C,	C, A, G,	G, A, G,	G, C, A,	C, A, C,	T, A, T,
AA - a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA - b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA - c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AF - 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AF - 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>E 6882</b>	A, A, G,	A, T, A,	C, T, T,	A, T, A,	G, G, T,	T, T, G,	T, A, A,	C, A, T,	C, C, C	<b>6908</b>
AA - a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA - b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AA - c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



# Resultados

## Identificación y tipificación de los tipos de virus del papiloma humano y las variedades del virus del papiloma humano tipo 16.

Los 42 tumores de las pacientes reclutadas fueron positivos para algún tipo de VPH (figura 20). El VPH 16 fue el tipo viral más frecuente y se encontró en la mitad de los casos, seguido por el VPH 18 (16.7 %, 7/42) y VPH 31 (11.9%, 5/42). Los tumores restantes fueron positivos tanto para los VPH 35 y 45 (cada uno con una prevalencia de 4.8%) como para los tipos 33, 39, 56 o 58 (con una participación del 2.4 % cada uno).

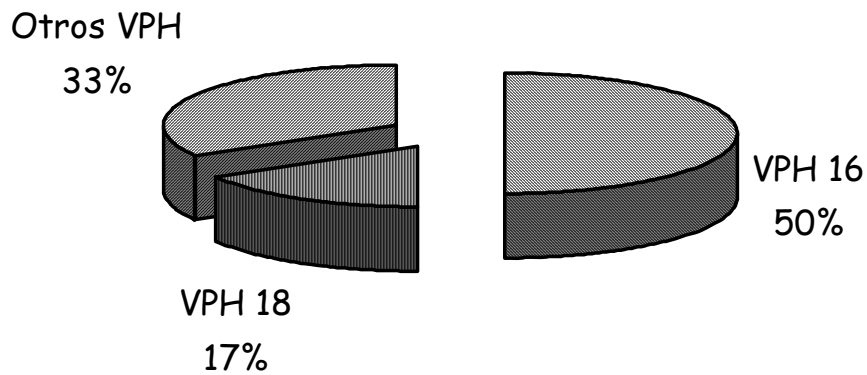


Figura 20. Frecuencia de tipos de papilomavirus en las pacientes de cáncer cérvico-uterino. En el esquema se muestra el porcentaje de pacientes con tumores positivos para los diferentes tipos de virus del papiloma humano encontrados en los 42 casos estudiados. Los dos virus más importantes, por su abundancia, son el tipo 16 y el 18. La categoría "Otros" VPH se constituyó por los tipos virales menos abundantes en los casos estudiados, es decir los tipos: 31, 33, 35, 39, 45, 56 y 58.

En los tumores positivos para el VPH 16 se encontraron solo dos variedades virales: la variedad europea (E) en 14 casos (66.7 %) y la variedad asiático - americana (AA) que se encontró en 7 casos (33 %), de estos últimos 4 (19.0 %) fueron de la subvariedad AA - a y 3 (14.3 %) de la subvariedad AA - c (figura 21).

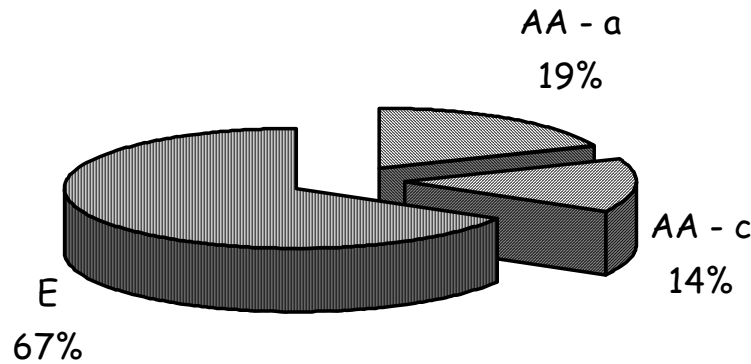


Figura 21. Frecuencia de clases virales de VPH 16 en las pacientes con cáncer cérvico-uterino. En el diagrama se muestran los porcentajes encontrados de las 21 pacientes positivas para las diferentes variedades del VPH 16 e incluso se hace diferencia en las subvariedades de las asiático - americanas. Variedad europea (E), variedad asiático - americana (AA): subvariedad asiático - americana 'a' (AA - a), subvariedad asiático - americana 'c' (AA - c).

## Sobrevida de las pacientes con cáncer cérvico - uterino.

La evolución clínica y la sobrevida a 2 años se estudió en forma retrospectiva en los 42 pacientes, obteniendo la información de los expedientes clínicos correspondientes. No se encontraron diferencias en la sobrevida a 2 años entre las mujeres positivas para los diferentes tipos virales (ver cuadro 3). El promedio de pacientes que sobrevivieron a 2 años fue de 73.8 % (31/42). Igualmente no se encontraron diferencias en la sobrevida

Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevida de pacientes con cáncer cérvico-uterino.  
a 2 años entre los pacientes positivos para las variantes E y las AA (ver cuadro 4), ni entre los positivos para las subvariedades asiático - americanas (datos no presentados).

**Cuadro 3. Sobrevida a 2 años de las pacientes de cáncer cérvico - uterino en relación al tipo de virus del papiloma humano**

Sobrevida	Tipo viral			
	% (n)			
	VPH 16	VPH 18	Otros VPH	Total
+	66.7 (14)	85.7 (6)	78.6 (11)	73.8 (31)
-	33.3 (7)	14.3 (1)	21.4 (3)	26.2 (11)
<b>Total</b>	100.0 (21)	100.0 (7)	100.0 (14)	100.0 (42)

Prueba de tablas de contingencia de 3 x 2 con  $\chi^2$ ,  $\alpha = 0.05$ ,  $P = 0.5402$ .

**Cuadro 4. Sobrevida a 2 años de las pacientes con cáncer cérvico - uterino en relación a la variedad del virus del papiloma humano tipo 16**

Sobrevida	Variantes de VPH 16		
	% (n)		
	AA	E	Total
+	71.4 (5)	64.3 (9)	66.7 (14)
-	28.6 (2)	35.7 (5)	33.3 (7)
<b>Total</b>	100.0 (7)	100.0 (14)	100.0 (21)

Tabla de contingencia con la prueba exacta de Fisher y  $\alpha = 0.05$ ,  $P = 1.0000$ .



La influencia que tuvo la edad, así como el tipo de histología afectada por la lesión maligna sobre la sobrevida a 2 años de seguimiento de las pacientes fue analizada sin que se encontrara diferencia significativa en las proporciones encontradas (datos no mostrados). También se analizó el tamaño tumoral, sin embargo la consistencia y robustez de los valores reportados en los expedientes clínicos no fue apreciable y se optó por sacarlos del estudio.

De igual modo se evaluó la sobrevida a 2 años de las pacientes de acuerdo al estadio clínico de la enfermedad sin encontrar diferencia significativa (ver cuadro 5), pese a que la sobrevida disminuyó progresivamente conforme a la severidad de la enfermedad desde el estadio clínico I (85.7 %) al estadio IV (49.9 %).

**Cuadro 5. Sobrevida a 2 años de los pacientes de CaCu en relación a los estadios clínicos FIGO presentes en el momento de el diagnóstico de la enfermedad**

Sobrevida	Estadios clínicos, FIGO.				
	I	II	III	IV	Total
+	85.7 (6)	81.3 (13)	75.0 (9)	42.9 (3)	73.8 (31)
-	14.3 (1)	18.7 (3)	25.0 (3)	57.1 (4)	26.2 (11)
<b>Total</b>	100.0 (7)	100.0 (16)	100.0 (12)	100.0 (7)	100.0 (42)

Prueba de tablas de contingencia de 4 x 2 con  $\chi^2$  y  $\alpha = 0.05$ . P = 0.2168.

No obstante, la sobrevida de los diferentes estadios clínicos empezó a mostrar significancia estadística cuando se hizo el seguimiento a 3 años (cuadro 6) o más pues, a pesar de que el estadio I conservó el mismo valor, el estadio II pasó al 75.0 %, así mismo, el estadio III disminuyó su sobrevida hasta el 58.3 %, mientras que el estadio IV acen-

Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevida de pacientes con cáncer cérvico-uterino.  
 tuó esta diferencia alcanzando el 14.3 %. La disminución en la sobrevida no fue de manera proporcional ya que fue más acusado en estadios clínicos más avanzados.

**Cuadro 6. Sobrevida a 3 años de las pacientes de CaCu en relación a los estadios clínicos FIGO presentes en el momento de el diagnóstico de la enfermedad**

Sobrevida	Estadios clínicos, FIGO.				
	I	II	III	IV	Total
+	85.7 (6)	75.0 (12)	58.3 (7)	14.3 (1)	61.9 (26)
-	14.3 (1)	25.0 (4)	41.7 (5)	85.7 (6)	38.1 (16)
<b>Total</b>	100.0 (7)	100.0 (16)	100.0 (12)	100.0 (7)	100.0 (42)

Prueba de tablas de contingencia de 4 x 2 con  $\chi^2$  y  $\alpha = 0.05$ . P = 0.0219.

El comportamiento de la sobrevida<sup>21</sup> también fue abordado no solo al término de tiempo específico, como en los casos anteriores, sino por la supervivencia durante el transcurso de ese mismo lapso de tiempo, es decir, 2 años. De este modo, se evaluó la sobrevida asociada al tipo viral, a la variedad de VPH 16 y a las subvariedades de las asiático-americanas, encontradas en los casos estudiados. Así también se realizó esta estimación con respecto a los estadios clínicos según el sistema FIGO y a las histologías asociadas a la lesión maligna presentes en los casos abordados. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa en ninguna de las variables tratadas (datos no presentados).

No obstante, el seguimiento de estas variables se pudo continuar a 3 y más años y sólo en el caso de los estadios FIGO se pudo encontrar una diferencia significativa, en donde la sobrevida con respecto al tiempo disminuyó conforme al desarrollo de grado clí-

Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevida de pacientes con cáncer cérvico-uterino.  
nico de afectación en la se encontraba la enfermedad en el momento del diagnóstico de la misma (ver figura 22). En el seguimiento de la evolución clínica de la enfermedad, con respecto al tiempo, los expedientes no fueron lo suficientemente explícitos y no se observó cambios sustanciales.

---

<sup>21</sup> Sobrevida, esperanza de vida; supervivencia, cantidad de vivos en un momento dado.

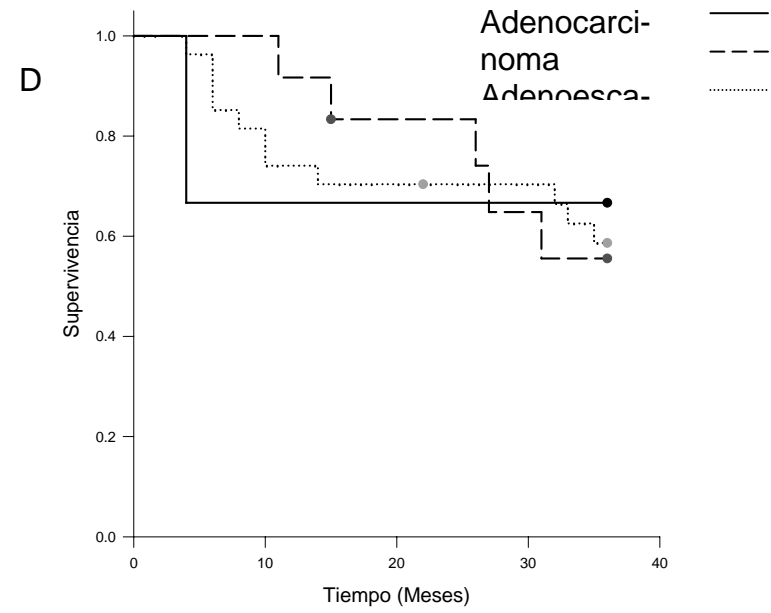
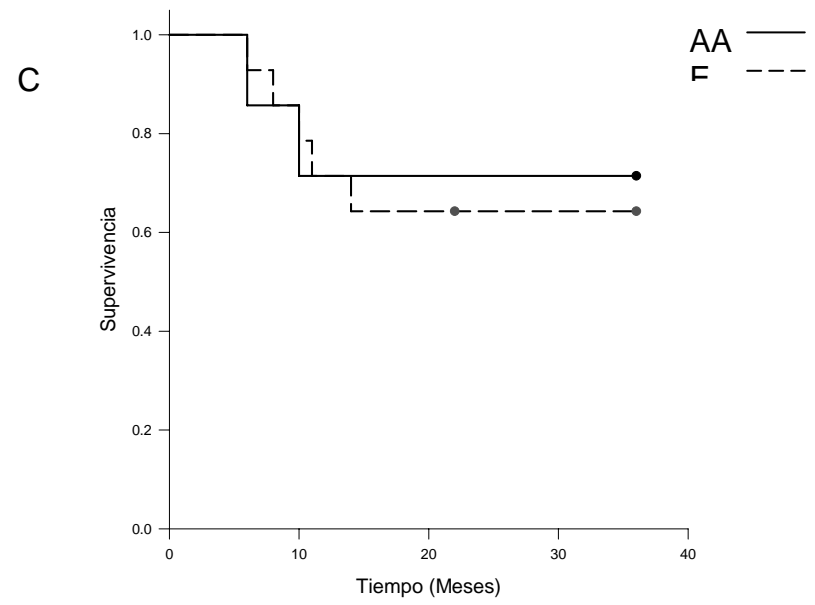
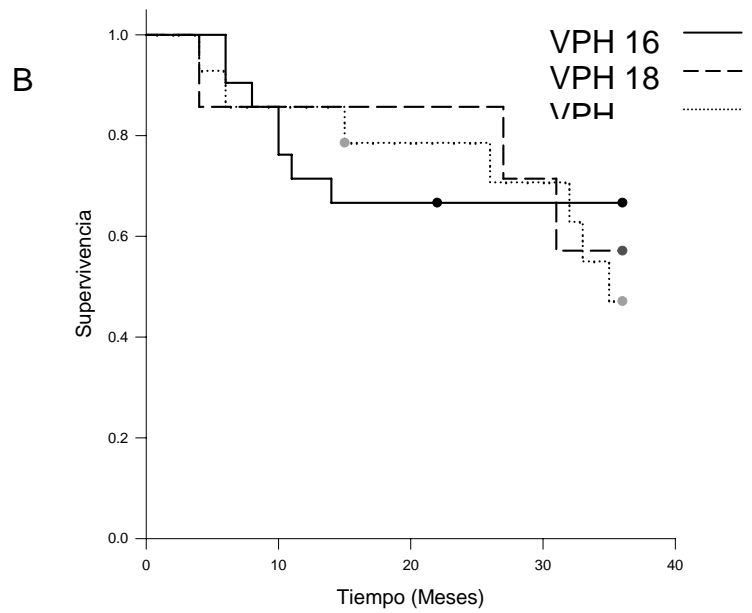
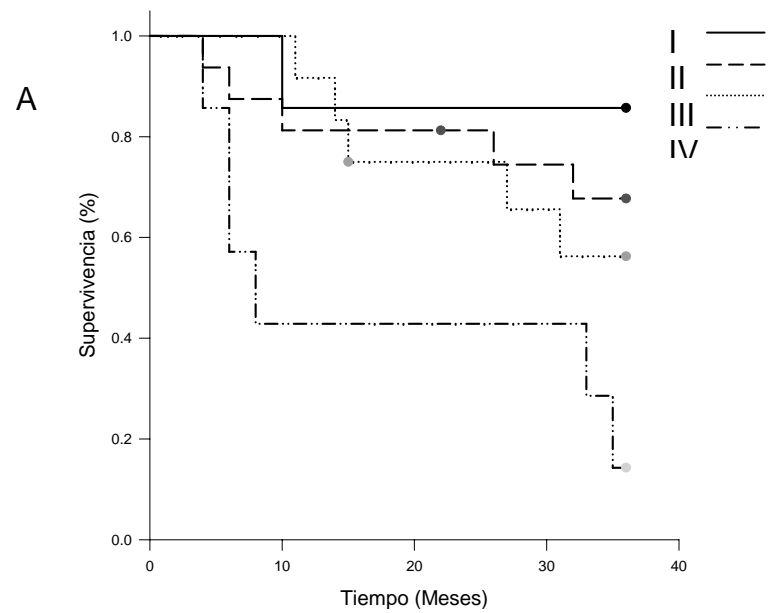


Figura 22. Análisis de sobrevida a través en 3 años de seguimiento para los pacientes de cáncer cérvico - uterino en función de distintas variables clínicas. Las gráficas son analizadas por Kaplan - Meier y Logrank test. A, estadios clínicos según el sistema FIGO ( $P = 0.014$ ); B, tipos virales ( $P = 0.758$ ); C, variedades virales de VPH 16 ( $P = 0.809$ ); D, histologías clínicas de la lesión afectada por el tumor ( $P = 0.994$ ).

## Asociación de variables clínicas con la presencia del virus del papiloma humano en los tumores cervicales.

Las distintas variables clínicas, como son el estadio clínico FIGO de la lesión, la histología asociada a la misma, el tamaño tumoral y la edad de las pacientes al momento del diagnóstico de la enfermedad, fueron evaluadas con respecto a la posible asociación con el DNA de los tipos virales, las variedades de VPH 16 y a las subvariedades asiático - americanas presentes en los tumores.

Sólo se encontró asociación con suficiente significancia estadística entre los histología encontrada en las distintas lesiones y los tipos virales (ver cuadro 7). De este modo, se encontró que 64.3 % de los casos fueron epidermoides, 7.1 % adenocarcinomas y 28.6 % adenoescamosos; sin embargo, el VPH 18 se mostró fuertemente asociado a los carcinomas adenoescamosos, 57.1 %, y a los adenocarcinomas, 28.6 %, y presentó una débil prevalencia en los carcinomas epidermoides 14.3 y 28.0.019.0 %, respectivamente. Esto contrastó con los demás tipos virales, ya que, en el tipo 16, mostró una fuerte asociación con los carcinomas epidermides (76.2 %) y una débil asociación con los adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos (4.8 y 19.0 %, respectivamente). Los otros tipos virales se comportaron de manera similar al tipo 16 pues presentaron fuerte asociación con los carcinomas epidermoides (71.4 %), nula con los adenocarcinomas y moderada con los carcinomas adenoescamosos (28.6 %).

**Cuadro 7. Asociación del tipo de histología de la lesión cervical con los grupos de las pacientes positivas para los diferentes tipos del virus del papiloma humano**

Histología maligna cervical	Tipo viral			
	% (n)			
	VPH 16	VPH 18	Otros VPH	Total
<b>CCE</b>	76.2 (16)	14.3 (1)	71.4 (10)	64.3 (27)
<b>AC</b>	4.8 (1)	28.6 (2)	0 (0)	7.1 (3)
<b>CAE</b>	19.0 (4)	57.1 (4)	28.6 (4)	28.6 (12)
<b>Total</b>	100.0 (21)	100.0 (7)	100.0 (14)	100.0 (42)

CCE, carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide; AC, adenocarcinoma; CAE, carcinoma adenoescamoso o mixto. Prueba de tablas de contingencia de 3 x 3 con  $\chi^2$ ,  $\alpha = 0.05$ ,  $P = 0.0203$ .

## Respuesta al tratamiento terapéutico

La respuesta al tratamiento terapéutico se consideró de manera general sin tomar en cuenta el tipo de tratamiento suministrado el cual consistió en términos generales de cirugía y/o radioterapia. La quimioterapia, que en algunos casos se llegó a suministrar, solamente se prescribió como un paliativo en pacientes con pronóstico médico muy pobre.

La respuesta al tratamiento se evaluó a partir de la conclusión del tratamiento total que fue registrado en los expedientes clínicos y se le dio seguimiento durante dos años. La respuesta al tratamiento se consideró como éxitos y fracasos. Los primeros fueron considerados como aquellas pacientes que se mostraron libres de la enfermedad en el lapso de tiempo ya señalado. Los fracasos se consideraron, por su parte, como a todas las que de alguna manera y en algún momento, dentro del lapso de tiempo establecido, presentaron actividad tumoral local (persistencias, recurrencias) y distante (metástasis).



La respuesta al tratamiento se investigó con respecto a la asociación con los tipos virales prevalentes en los casos de estudio, así como las variedades de VPH 16 y las sub-variedades de las asiático - americanas del VPH 16. también se realizó lo mismo con respecto a los grupos de edad, el tamaño del tumor, la histología de la lesión y los estadios clínicos FIGO de la enfermedad. El análisis sólo mostró a nivel de estadios FIGO la respuesta al tratamiento fue significativa, ya que el estadio I presentó mayor proporción de éxitos (85.7 %) contra el estadio IV, que no presentó ninguno (cuadro 8).

**Cuadro 8. Asociación de la respuesta al tratamiento clínico con los estadios clínicos FIGO de la enfermedad de las pacientes**

Respuesta	Estadios clínicos, FIGO.				Total
	I	II	III	IV	
<b>Éxitos</b>	85.7 (6)	43.75 (7)	50 (6)	0 (0)	61.9 (26)
<b>Fracasos</b>	14.3 (1)	56.25 (9)	50 (6)	100 (7)	38.1 (16)
<b>Total</b>	100.0 (7)	100.0 (16)	100.0 (12)	100.0 (7)	100.0 (42)

Prueba de tablas de contingencia de 4 x 2 con  $\chi^2$  y  $\alpha = 0.05$ . P = 0.0145.

El análisis mostró que el 40.5 % de las pacientes presentó persistencia de la enfermedad pese al tratamiento y que éste correspondió al 73.9 % de los fracasos totales. Así, pese al tratamiento, se encontró suficiente significancia estadística tan solo en la asociación de los estadios clínicos con la persistencia de la enfermedad, la cual es tomada como un forma de fracaso inmediato y una respuesta negativa importante posterior al tratamiento (ver cuadro 9). Así pues, queda de manifiesto que conforme a que el grado

de enfermedad y afección aumenta, la cantidad de persistencias es más alto. La diferencia estadística se encontró entre el estadio I y el estadio IV, ya que el primero presentó una magnitud absoluta (100 %) de éxitos inmediatos y momentáneos en el lapso de 2 años de seguimiento, en contra del último que presentó la proporción más baja de estos éxitos (14.3%).

**Cuadro 9. Asociación de la respuesta inmediata o momentánea al tratamiento clínico con los estadios clínicos FIGO de la enfermedad de las pacientes**

Respuesta	Estadios clínicos, FIGO.				
	I	II	III	IV	Total
<b>Éxitos</b>	100 (7)	62.5 (10)	58.3 (7)	14.3 (1)	59.5 (25)
<b>Fracasos</b>	0 (0)	37.5 (6)	41.7 (5)	85.7 (6)	40.5 (17)
<b>Total</b>	100.0 (7)	100.0 (16)	100.0 (12)	100.0 (7)	100.0 (42)

Prueba de tablas de contingencia de 4 x 2 con  $\chi^2$  y  $\alpha = 0.05$ . P = 0.013.

## Análisis y discusión de resultados

Este estudio ha mostrado que las pacientes con cáncer cérvico - uterino invasor (CaCu) se encuentran asociadas al virus del papiloma humano (VPH), en donde los diferentes tipos, variedades y subvariedades aquí estudiadas presentan una prevalencia similar a la reportada en otros trabajos (Lo et al, 2001; Pilch et al, 2001; Schwartz et al, 2001; Muñoz, 2000; Guiuliano et al, 1999; Walboomers et al, 1999; Shanta et al, 1998; Torroella-Kouri, 1998; Muñoz y Bosch, 1997; Hernández-Ávila et al, 1997; Bosch et al, 1995); sin embargo, pese a que el VPH del tipo 16 (VPH 16) es el más abundante en los CaCu (50 %), y que éste, tal como se ha demostrado en ciertos trabajos (Berumen et al, 2001; Casas et al, 1999; Lizano y García-Carrancá, 1997; Berumen et al, 1995; Berumen et al, 1994), puede ser más agresivo tanto molecular como biológicamente y asociarse a lesiones con edades más tempranas de las pacientes, e incluso que las infecciones por este tipo viral tienen una menor tasa de resolución (Molano et al, 2003), los resultados aquí obtenidos no refuerzan la idea de que el VPH 16 clínicamente es el más agresivo en lesiones que se encuentran en etapa invasora. Por el contrario, la mortalidad que presentaron, aunque fue mayor que con los demás tipos virales, no fue significativa y, además, los tumores asociados a este virus suelen situarse en etapas clínicas menos desarrolladas y de mejor pronóstico clínico y en histologías asociadas a bajo riesgo relativo, con lo que también Lo y colaboradores (2001) concuerdan, así como también suelen presentar mejor respuesta al tratamiento. De esta manera los cánceres asociados a éste tipo viral pueden considerarse como formas más benévolas de la enfermedad.

De igual modo, las pacientes con lesiones malignas que se asociaron a las variedades asiático-americanas (AA) del VPH 16 presentaron el mejor pronóstico a 2 años de seguimiento, puesto que mantuvieron baja mortalidad y más tiempo de sobrevida. Sus parámetros clínicos se mostraron con menor desarrollo, asociados a histologías de menor riesgo,

y una mejor respuesta al tratamiento que en el caso de las asociadas con las variantes europeas (E), las cuales fueron más abundantes y presentaron una agresividad clínica mayor. En contra de lo que se esperaba la subvariedad 'c' de las asiático americanas (AA-c), en comparación de las subvariedad 'a' (AA-a) y la variedad E, no pudo encontrarse asociada a una mayor agresividad clínica y un descenso en la sobrevida de las pacientes, mediante los parámetros estudiados en este trabajo. Probablemente el número de ellas fue muy limitado, pese a que guardó la proporción de casos prevalentes en CaCu's invasores reportados para México (Berumen et al, 2001; Casas et al, 1999). De este modo no se pudo encontrar evidencia indicadora de que la gran incidencia de CaCu en etapa invasora y la gran mortalidad por el mismo mal en mexicanas se debiera a esta subvariedad, que en México ha destacado por su gran presencia y su agresividad biológica y molecular (Berumen et al, 2001; Casas et al, 1999).

Aunque no hubo diferencia en la proporción de muertes, sí se encontró diferencia en la cantidad de pacientes recuperadas por efecto de la terapia cuando el seguimiento se continuó hasta 5 años (datos no mostrados), lo cual implica la necesidad de un ulterior estudio más detallado y fino al respecto. Esto debido a que las pacientes positivas para la variedad AA del VPH 16 se recuperaron mejor y solo muestran persistencia, como una de las formas de fracaso al tratamiento, y cuya proporción es diferente a las E. Estas últimas, por el contrario, muestra una recuperación significativamente menor y una mayor diversidad de tipos de fracasos al tratamiento, los cuales resultan significativamente diferentes en sus proporciones, pues, se muestran ausentes en AA.

En contraste y pese a la baja mortalidad asociada, las AA mostraron cierta relación, no significativa (por el número de casos con el que contó este trabajo), con histologías de la lesión correspondientes a adenocarcinoma, consideradas de alto riesgo mortal (Bulk et al, 2003; González et al, 1992). Lo anterior resulta interesante debido a que, en

este estudio, las variedades E no mostraron asociación alguna con esta histología, quienes presentaron la respuesta más agresiva, en comparación de las AA. Se esperaba una respuesta contraria conforme al comportamiento biológico de las variedades, ya que la AA, y en especial la subvariedad AA-c, no necesita abrir su genoma en la región E1/E2, ni integrarse al genoma humano para producir sus oncoproteínas, las cuales lo hacen de manera constitutiva. Además se replica más persistentemente que la E (Berumen et al, 2001; Casas et al 1999; Berumen et al, 1994).

De igual modo la respuesta total y la asociación de las AA es determinada por las dos subvariedades que la componen y que se encuentran en la población mexicana. Aunque resultó difícil establecer una significancia estadística debido al número tan pequeño de estos registros en la base de datos, a dos años de seguimiento se encontró que estas dos variedades son marcadamente diferentes ya que se manifestaron diferencias significativas en varios parámetros, de tal modo que la subvariedad AA-a, contra la variedad AA-c, fue más agresiva, ya que mostró mortalidad neta del 50 % y llegó a ser del 75 % a los cinco años de seguimiento contra el 0 % que siempre mostraron las pacientes positivas para la subvariedad 'c'. Las pacientes positivas para la subvariedad 'a' mostraron, desde antes de los dos años de seguimiento, 75 % de fracasos al tratamiento, en donde, como formas en las que éste se expresó, dos terceras partes correspondieron a persistencias y el resto a recurrencias: sólo una paciente mostró recuperación libre de enfermedad durante más de 5 años. La subvariedad 'c', por su parte, una tercera parte de los casos solamente presentó fracaso al tratamiento desde antes de los 2 años, y no varió este porcentaje durante más de 5 años, excepto en el caso de la recurrencia de la enfermedad.

El VPH 16, y en especial la subvariedad 'c' de las AA a 3 años o más (en este trabajo solo se mostraron los datos de dos y tres años, pero, el seguimiento, con ciertas difi-

cultades, se pudo llevar hasta los 5 años, arrojando resultados un poco más significativos), presentaron la mayor supervivencia; aunque a corto plazo, menos de 2 años, tienen una tendencia al peor pronóstico. Lo anterior, de alguna manera es apoyado con estudios realizados en cáncer de células escamosas orales en donde los pacientes positivos para VPH 16 presentan una mortalidad reducida significativamente, tanto por cualquier tipo de causa de muerte como por la enfermedad específica inherente (Schwartz SR et al, 2001). Por todo esto, pueden ser considerados como los virus más benévolos en el desarrollo de la enfermedad y en el desenlace de la misma, pues los casos asociadas a este tipo viral, son los que mejor pronóstico de vida tienen a largo plazo. Esta idea también es reforzada por el hecho de que tampoco hubo diferencias en las manifestaciones clínicas estudiadas, en comparación con los demás tipos de papilomavirus de cérvix. De hecho, hay quien afirma (Lo et al, 2001) que no hay correlación entre la positividad para el DNA de VPH y la edad de diagnóstico, el estadio clínico, el tipo histológico, el grado de tumor o la sobrevida a 2 y 5 años y que solamente presentan significancia con respecto al tipo de VPH la edad de diagnóstico (48.6 años para los VPH 18 +, contra 57.1 años de los VPH 16 + y 58.2 de los VPH -) y el tipo histológico (VPH 18 + asociados más con adenocarcinomas, VPH 16 + asociado más con carcinomas epidermoides, VPH - con un alto índice de carcinomas epidermoides).

En contraste con lo sucedido con el VPH 16, las pacientes positivas para el VPH tipo 18 mostraron una tendencia contraria, ya que empezaron con una mortalidad menor hasta los 2 años de seguimiento pero, paulatinamente, fue creciendo hasta que a más de tres años alcanzó a ser mayor que la del VPH 16 y los demás tipos virales, los cuales mostraron un comportamiento intermedio pero no significativo. Esto resulta importante, ya que diversos estudios han encontrado que la presencia del tipo 18 en los tumores malignos está asociada a un pronóstico de vida muy reducido e incluso menor que el del VPH 16 (Pilch et al, 2001; Lai et al, 1999; Hagmar et al, 1995). Inclusive, este tipo viral se ha



asociado a una mayor presencia en infecciones, en sangre periférica y en nódulos linfáticos pélvicos (Lo et al, 2001); además, en pacientes con tumores malignos invasores se le ha asociado a una mayor recurrencia y metástasis en nódulos linfáticos (Im et al, 2003; Lo et al, 2001; Man, 1998). También se sabe que una alta prevalencia de VPH 18 correlaciona con mutaciones del gen ras. El 30 % de los VPH 18 presenta mutaciones en el gen K-ras y el 10 % en H-ras (Dokianakis et al, 1999).

Aún más, en este trabajo el VPH 16, en su conjunto, presentó una preponderancia significativa a asociarse a carcinomas epidermoides, los cuales se estiman de menor riesgo de muerte (Bulk et al, 2003; González et al, 1992), como también lo reportan otros autores (Im et al, 2003; Lo et al, 2001; Shyu et al, 2001; Torroella-Kouri et al, 1998). En contraste, los VPH 18 se asociaron en mayor proporción a los tipos de lesiones histológicas con mayor riesgo de mortalidad reconocida: los adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos (Bulk et al, 2003; González et al, 1992); también los hallazgos de otros investigadores refuerzan este hecho (Bulk et al, 2003; Im et al, 2003; Lo et al, 2001; Shyu et al, 2001; Lai et al, 1999; Torroella-Kouri et al, 1998). El VPH 18 normalmente se ha encontrado, y casi de modo exclusivo, asociado a adenocarcinomas; sin embargo, en este trabajo, fue relevante la asociación que presentó con los carcinomas adenoescamosos, dato que destaca de lo reportado mundialmente y con lo cual concuerdan Lai y sus colaboradores (1999).

Por otra parte, en este trabajo, no se encontró asociación alguna significativa de los estadios clínicos, conforme al sistema de clasificación de FIGO, con los tipos virales al igual que Lo y colaboradores (2001) señalan, pero la tendencia fue que el VPH 18 se asoció más en los estadios tempranos, tal como lo reporta Pilch y colaboradores (2001), pero, a diferencia de ellos, también el VPH 16 se encontró en estadios tempranos. Aquí, los estadios avanzados fueron asociados a otros tipos virales; igualmente, Shyuh y cole-

gas (2001) encontraron que el VPH 16 también se asocia a estadios clínicos bajos: 0, I y II, mientras, en contraste de lo aquí presentado y discutido, el mismo trabajo asocia a VPH 18 con estadios altos: III y IV.

Si realmente existió una influencia del tipo viral en la etapa clínica en la que las pacientes se encontraron que no haya podido registrarse en este estudio, pudiera deberse a que el desarrollo de la enfermedad asociado al tipo viral 16 y sus subvariantes AA tiende a estabilizarse y a estacionarse en ciertas etapas más tempranas o que la mortalidad asociada es tan alta en esas etapas a diferencia de lo observado con los demás tipos virales y que, por un mecanismo de deriva génica, se perdieran muestralmente las pacientes que llegan, si acaso llegan, a etapas clínicas avanzadas. La última explicación pareciese ser el caso del tipo 18, ya que es el tipo viral que en este trabajo se asoció a mayor mortalidad, a histologías más agresivas y que no mostró casos de asociación con la etapa clínica más avanzada, lo que es similar a lo reportado por Pilch y colaboradores (2001).

En el caso del comportamiento del tipo viral 16, *a priori*, pareciese más bien una estabilización de la enfermedad en estadios tempranos y que, simplemente, este tipo viral no dispara una enfermedad maligna que tienda a avanzar. Sin embargo, la acumulación en estadios tempranos es mayor y el paso a otras etapas es más brusco que en el caso del tipo 18; esto pudiera ser indicador de un fenómeno de enmascaramiento de la mortalidad y de la agresividad maligna. Lo anterior pudiera explicarse a causa de que el tipo 16 se encuentra constituido de diferentes variedades virales con comportamiento tendiente a ser significativamente distinto, de tal modo que la E es más mortal y agresiva que la AA, la cual también su comportamiento es determinado por la constitución, en este trabajo, de dos subvariedades con un comportamiento que tiende a ser diferente.

Los otros tipos virales presentan una tendencia a acumularse en estadios un poco más tardíos y quizás se deba a que tienen menor mortalidad, al menos en etapas tempranas.

nas además de que forman grupos estadísticamente pequeños y variados; sin embargo, los tumores de las pacientes positivas para estos tipos virales llegan hasta etapas avanzadas y se dificulta encontrarlos en las etapas iniciales. Pareciese, de esta manera, que evolucionan rápidamente a formas avanzadas pero con una tasa de mortalidad bastante heterogénea entre sí, que dificulta conjeturar sobre ellos; no obstante, si alguno tiene un efecto destacable, por su prevalencia, es soslayable.

En lo referente a los estadios clínicos de la enfermedad, cierta significancia fue encontrada con su asociación a la sobrevida que las pacientes presentaron, ya sea desde el diagnóstico o desde el final del tratamiento clínico de la enfermedad. Lo anterior, tiene un comportamiento similar con lo reportado en la literatura, en donde la supervivencia a 5 años de las pacientes con CaCu va desde el 98 % hasta el 20 % dependiendo del estadio FIGO: IA, 98 %; IB, 85 %; IIA, 80 %; IIB, 65 %; IIIA, 45 %; IIIB 35 %; y IVA 20 % (González et al, 1992); sin embargo, aquí la sobrevida alcanzó valores todavía menores a los reportados, o en otras palabras, los valores reportados fueron alcanzados en un menor tiempo. Como señalan Fischer y colaboradores (2001) en un estudio realizado en Alemania, se sabe que la esperanza de vida se reduce en nueve años para todos los estadios y que para los mismos la letalidad alcanza a ser del 30 %.

Mientras tanto, en lo tocante a la asociación de los tipos virales con la respuesta al tratamiento suministrado a las pacientes, no existió diferencia alguna en la proporción de pacientes recuperados de manera eficaz (éxitos absolutos) después de la terapia recibida por todo el tiempo de estudio, por ende, tampoco lo hubo en la proporción de fracasos al tratamiento clínico. Lo anterior indica que la respuesta de recuperación del paciente depende en gran medida del tratamiento: tipo y dosis; determinado fundamentalmente por el estadio de la enfermedad, el estado general de salud de la paciente y el momento de la administración del mismo —especialmente la edad que trae consigo complicaciones

en la tolerancia y la morbilidad— (PDQ, 2001, García y Cabrera, 2000; González et al, 1992)<sup>22</sup> y no del tipo viral.

Tampoco se observó diferencia significativa entre los tipos de fracasos al tratamiento con respecto al tipo viral asociado a la lesión maligna; pese que la literatura asocia a el VPH 18 con mayor recurrencia, como una forma de fracaso local (Im, et al, 2003; Lo et al, 2001; Hernandi et al, 1997) y mayor metástasis, como una forma de fracaso distante (Lo et al, 2001; Hernandi et al, 1977). Sin embargo, el mayor tipo de fracaso observado fue la persistencia (73.9 % de los fracasos observados, los cuales correspondieron al 40.5 %) y este no fue asociado al tipo viral sino al estadio clínico de la enfermedad en el que las pacientes se encontraron en el momento del diagnóstico y de la intervención quirúrgica o radioactiva. Esto es debido, probablemente, a que la enfermedad en la medida que se extiende a más tejidos, estructuras y órganos es más difícil detectar su localización y erradicar hasta sus márgenes correctamente pues las técnicas pueden ser muy localizadas (Bertelsen et al, 1999; González et al, 1992 )<sup>23</sup>. Lo cierto es que la esperanza de vida, la vida "libre de enfermedad", el desarrollo del tumor y la enfermedad suelen estar claramente asociados a la gravedad de la misma más que a algún otro parámetro (PDQ, 2001; García y Cabrera, 2000; González et al, 1992)<sup>24</sup>. Así, las neoplasias intraepiteliales I - II (NIC) suelen ser lesiones altamente regresivas; mientras que a partir de las NIC III, por su alta tasa de progresión, suelen necesariamente recibir intervención terapéutica: basta la cirugía. Los *Carcinomas in situ* y *Carcinomas invasores*, también suelen ser tratados mediante cirugía, aunque el último suele requerir además radioterapia

---

<sup>22</sup> Basado también en una fuente de internet: *Cervical cancer: backgrounder*. Página del National Cancer Institute, 1999: [http:// rex.nci.nih.gov/ massmedia/backgrounders/cervical.html](http://rex.nci.nih.gov/massmedia/backgrounders/cervical.html).

<sup>23</sup> Basado también en una fuente de internet: *Cervical cancer: backgrounder*. Página del National Cancer Institute, 1999: [http:// rex.nci.nih.gov/ massmedia/backgrounders/cervical.html](http://rex.nci.nih.gov/massmedia/backgrounders/cervical.html).

<sup>24</sup> Igual que la anterior nota.

(RT) e incluso alguna forma de quimioterapia (QT); además se sabe que la patogénesis de CaCu's es multiestado (Fischer et al, 2001; PDQ, 2001)<sup>25</sup>. Así también, en correlación a lo anteriormente dicho, se sabe que 72.4 % de las lesiones intraepiteliales son de alto riesgo (HSIL), el 27.6 % son de bajo riesgo (LSIL) y que el total de estas lesiones, después de ser tratadas, presentan 15.6 % de recurrencias, de las cuales 75 % suceden en HSIL y 25 % en LSIL (Pires et al, 2000).

El total de fracasos observado en este trabajo fue del 40.5 %, valor que resulta bajo con respecto a lo que tanto Unger y Vernon (1995) como Yalman (et al, 2003) reportan (hasta el 61 y 51.8 %, respectivamente); además de que las primeras dos autoras señalan que, todos los casos de fracasos al tratamiento tienen al VPH integrado. Los tipos de fracasos observados en el presente trabajo, constaron principalmente de casos de persistencias, 73.9 %, valor muy alto, con respecto a lo que destacan los ya referidos Yalman y colaboradores: 26.5 % de fracaso local, 16.7 % de falla distante y 8.6 % con ambos tipos de fracasos, tras el suministro de RT definitivo y a 50 meses de seguimiento, en los tipos virales asociados a pacientes. Además para Yalman y sus colegas el 58.1 % de las pacientes sobreviven a 5 años "libre de progresión local", 44 % sobreviven libres de enfermedad y las pacientes en general tienen una tasa de supervivencia del 63.7 % a 5 años. Incluso resulta bastante curioso que le VPH presente persistencia después de la conización en casos con NIC III como Nagai y colaboradores (2000) han reportado, lo cual sugiere que difícilmente se puede erradicar el virus y queda latente la posibilidad de que el tratamiento falle.

De esta manera, se puede observar que el tipo 16, a 2 años de seguimiento, no presenta un riesgo mortal por cáncer en etapa invasora significativamente mayor a los demás

---

<sup>25</sup> Human papillomaviruses and cancer. Página del National Cancer Institute, 2001: [http://cis.nci.nih.gov/fact/3\\_20.htm](http://cis.nci.nih.gov/fact/3_20.htm). y Cancer de cuello uterino. Última actualización: mayo 1999. Referencia encontrada en: [www.santojanni.org/ginecologia/cacuell.htm](http://www.santojanni.org/ginecologia/cacuell.htm). 17p

tipos virales; aunque sí conduce a formas agresivas, que no necesariamente conllevan al desencadenamiento de la muerte del paciente en el corto plazo, ni a formas más persistentes o de mayor riesgo, pese a que en algunos otros trabajos se ha reportado un pronóstico pobre o negativo asociado a este tipo viral. Se sabe que las pacientes VPH 16 positivas responden mejor que las positivas a otros tipos virales a la quimioterapia neoadyuvante (4.7 % contra 42.9 y 44.4 % del tipo 18 y otros pacientes negativos para ambos virus) y que el CaCu tiene mayor riesgo de recurrir cuando se asocia a VPH 18 que a los VPH 16 positivos (Tseng et al, 1997). De este modo, si la asociación del tipo 16 es alta en pacientes con CaCu, esto podría deberse a una alta propagación del virus por su alta replicatividad (aunque no se tiene clara la tasa de infectividad) y la alta inmortalización celular derivada de los atributos moleculares del virus (Berumen, et al; 1994) que pudiera ser un elemento importante sólo al nivel de desencadenamiento de la enfermedad, pero no en la manifestación clínica y en la sobrevida de las pacientes. Por el contrario, el tipo 18 se asocia, no significativamente, con una tendencia mayor de riesgo de mortalidad sólo hasta que alcanza 5 años de seguimiento (hasta 2 años, es inferior a la que presenta el VPH 16, aunque no es significativo), lo cual concuerda con lo reportado en otros trabajos (Im et al, 2003; Bulk et al, 2003; Lo et al, 2001; Lai et al, 1999; Torroella-Kouri et al, 1998), pero, por alguna circunstancia no se manifiesta con una mayor proporción en cuanto a prevalencia; inclusive su índice de mortalidad pudiera provocar una deriva genética que redujera su frecuencia observada. No obstante, el hecho de que el tipo 16 no se manifieste como el más importante factor de riesgo en la evolución clínica y la sobrevida de los pacientes de CaCu, no se descarta que exista cierto riesgo por la infección de este virus debido principalmente a que existen variedades y subvariedades de este tipo viral prevalentes en la población mexicana y que se comportan biológicamente y molecularmente diferentes, lo cual debe estudiarse más detenidamente.



La variedad asiático - americana, en especial la subvariedad 'c', parece ser un ente biológico que, molecularmente y epidemiológicamente, se comporta muy agresivamente. Ciertamente esta puede ser una predisposición para desarrollar inmortalidad y transformación celular, pero de alguna manera no influye en el desarrollo clínico de la enfermedad más que cualquier otro VPH y tampoco hay una asociación clara en el desenlace de la enfermedad, el tratamiento y la supervivencia de la paciente. Es posible que, como muestra Shanta y colaboradores (2000), los patrones diferenciales de CaCu y la variación amplia en incidencia puedan estar relacionados a diferencias ambientales. Además, cabe la posibilidad de que los parámetros evaluados no sean los apropiados para revelar una significancia en la asociación de estas variedades del VPH; más aún, puede ser que los mecanismos de infección y resolución de la infección y de la enfermedad maligna sigan otros modelos. Por ejemplo, se sabe que las células portadoras de la subvariedad 'c' tienen una mayor carga viral y una mayor propensión molecular al desarrollo del cáncer (Berumen et al, 1994), sin embargo, la resolución de la infección no depende de la carga viral, ni de las infecciones múltiples; aunque, ciertamente, las personas infectadas con VPH 16 presentan una tasa de resolución menor que los portadores de otros virus (Molano et al, 2003).

Tampoco se ha revisado profundamente la carga genética del portador ya que esta pudiera conferir cierta propensión a asociarse a ciertos tipos virales e incluso a desarrollar el cáncer tanto con cualquier tipo viral o como con virus específicos. De este modo, se sabe que hay cierta propensión hereditaria para desarrollar el CaCu, pues, como señala Horn y colegas (2002) no obstante que la tasa de sobrevida a 5 años es más alta en las pacientes con historia familiar de algún tipo de cáncer (85.6 % contra 74.6 % de las que no tienen historia familiar de cáncer), que hay cierta propensión hereditaria a contraer cáncer cervical, ya que el 22 % de las mujeres con CaCu tienen alguna relación familiar de primer grado con otros pacientes que padecen de algún tipo de cáncer (23 % en el tracto

genital, 7 % cervicales invasores y 13 % en el pulmón o la laringe) y donde el 50 % es la madre, 30 % es el padre y 11 % algún otro pariente en primer grado.

De acuerdo con Horn y colegas (2002), también se sabe que las mujeres con CaCu, las cuales mantienen una relación hereditaria relacionada con un pariente de primer grado, portadora también de CaCu, desarrollan la enfermedad a una edad menor, a diferencia de aquellas en las que el pariente presentó lesiones malignas extra-genitales (37 contra 45 años).

Hay otros aspectos que deben aclararse, ya que se ha pensado que el VPH 16, contraído sexualmente, solamente debe encontrarse en células epidérmicas del aparato reproductor; no obstante, se ha encontrado que los nódulos linfáticos de mujeres infectadas y pacientes con carcinoma cervical son positivos para el VPH (83 %), especialmente el tipo 18: la frecuencia de positividad a VPH es superior en los grupos de pacientes con estatus positivo para VPH 18 que en los positivos para el VPH 16 (100 y 66 %, respectivamente) y los pacientes positivos para VPH 16 presentaron 18.8 % de nódulos linfáticos metastáticos mientras que la frecuencia de VPH 16 en los mismos nódulos fue de 73.3 %; en contraste, con el VPH 18 la metástasis fue de 8.3 % y la positividad fue de 100 % (Hernadi et al, 1997). Así mismo, las recurrencias se presentaron en una relación 3 a 1 en el grupo de mujeres con nódulos linfáticos metastáticos y libres histológicamente de tumor y todos los nódulos fueron VPH 18 (Hernadi et al, 1997). Las pacientes con nódulos linfáticos positivos para VPH 18 mostraron recurrencias tempranas y sobrevida corta que es un pronóstico pobre que no corresponde estadios tempranos de CaCu con estatus de nódulos linfáticos histológicamente negativos (Hernadi et al, 1997). Realmente, al considerar lo anterior el VPH 18 tiene un papel más preponderante en el riesgo de muerte por cáncer en las mujeres.

También Tseng y colaboradores (1999) señalan que el 51.4 % de las pacientes con CaCu positivos a DNA de VPH, tienen mRNA específico de VPH en células de sangre periférica, comparada con el 0 % de los negativos para VPH y 0 % en personas sanas; que el mRNA de VPH E6 en sangre periférica está asociado a tumores voluminosos (>4 cm), metástasis distantes (44.4 % contra 5.9 %) y a nódulos linfáticos pélvicos. Los mismos autores muestran que las pacientes mRNA positivas presentan un mayor riesgo a la recurrencia que las negativas; así también, los tiempos de recurrencia son distintos (20.7 contra 12.6 meses).

De esta manera, los mecanismos que explican como VPH 16, especialmente la sub-variedad 'c' de las AA, no provocan un aumento en la incidencia de cáncer ni un aumento en la agresividad clínica de la enfermedad o en la mortalidad de las pacientes positivas por estas variedades, no resultan claros. Sólo se sabe que la represión de promotores E6/E7 de VPH integrado es requerida para la supresión del crecimiento de CaCu (Francis et al, 2000); y que la amplificación genómica de VPH 16 (así como para VPH 18) en CaCu está relacionada a la retención de genes E1/E2 (Berumen et al, 1994). Así también que las Células portadoras de VPH 18 tienen menos copias virales que las VPH 16 positivas y que 43 % de las células positivas para VPH 16 tienen un número similar de copias virales a VPH 18 comprendido hasta 50 copias con un pico de 1 a 10 copias; el 57 % restante presenta más de 50 copias con un pico entre 101 a 500 copias (Berumen et al, 1994).

Es conocido que, en los casos de VPH 18 integrado positivos, la región E1/E2 esta ausente y se encuentra presente en 64 % de los VPH 16 positivas, las cuales muestran muchas copias virales a diferencia tanto de los VPH 16 E1/E2 negativos como de los VPH 18 positivos. El número de copias virales está correlacionado negativamente con el estadio clínico y directamente asociado con el grado de diferenciación histológica, lo que es atribuible a la presencia de la región intacta de E1/E2 (Berumen et al, 1994).

También se sabe que las variantes de AA de VPH 16 presentan mutaciones extensas en el gen E2 y son altamente amplificadas en CaCu. Estas variantes AA del virus suelen encontrarse con su genoma circular sin romperse, especialmente en la región E1/E2, y no suelen integrarse a el genoma humano, sin embargo, pese a ello, se ha mostrado la expresión de sus oncoproteínas E6 y E7 (Casas et al, 1999). Así mismo, resulta importante señalar que las subvariedades AA de VPH 16, especialmente la subvariedad 'c', no necesitan integrarse al genoma humano para provocar inmortalización y transformación, ya que como se ha dicho, expresan constitutivamente sus oncoproteínas aún expresando las proteínas E1 y E2, que en otras variedades y tipos virales reprimen la expresión de las primeras; por ello, las AA parecen ser más agresiva biológicamente (Berumen et al, 1995).

Lo anterior nos explica como las variantes asiático - americanas pueden tener un comportamiento molecular más agresivo que deriva en un virus con más riesgo biológico para disparar los procesos que conllevan al cáncer. Así también, se sabe que las oncoproteínas E6 y E7 de VPH 16 cooperan para inducir defectos mitóticos e inestabilidad genómica por desacoplamiento en la duplicación centrosómica en el ciclo de división celular (Duensing et al, 2000); y que el VPH 16 tiene variantes genómicas las cuales concurren en consecuencias funcionales para la actividad del promotor P97 que regula la transcripción de los genes virales, especialmente E6 y E7, y AA-c incrementa 3.3 veces la actividad del promotor p97 y NA1 incrementa 2.8 veces comparadas con las E, que son similares a las AF 1a y 2a, lo cual es probablemente atribuible al extremo terminal de LCR próxima a E6 (Kämmer et al, 2000). En cierto trabajo asocian la integración de VPH 16 en el gen E2 con pobre pronóstico en ausencia de enfermedad (Vernon et al,1997), la cual para Berumen no es necesaria para el desarrollo de la misma y que debiera resultar en el mismo pronóstico. E2 de VPH induce apoptosis de HeLa independiente de p53 (Desaintes et al, 1999). Un elemento regulatorio negativo en el genoma de VPH 16 actúa a nivel de estabilidad del mRNA tardío (Kennedy et al, 1991). VPH 16 E6 activa específicamente la actividad de la

telomerasa celular, lo cual resulta en la inmortalización celular. Existen diferencias en la actividad de la telomerasa en displasias y CaCu invasores (Johanson et al, 1998).

Según el INEGI, 4,501 mexicanas murieron por CaCu en el 2001; tomando este valor como un estimador inferible y válido para realizar cálculos con los años inmediatos, la probabilidad en población abierta de mexicanas, de morir por el mismo mal es de  $7.07 \times 10^{-5}$ , lo cual da una tasa de 7.07 por cada cien mil mexicanas. Se ha señalado que la incidencia de cáncer en mexicanas es de 50 casos por cada cien mil mujeres (Lazcano et al, 1996), o sea, que si de los cien millones de habitantes que se estima existen en este país, la mitad son mujeres, entonces existen alrededor de 25 mil mujeres con CaCu, es decir, 0.05 % de la población abierta, lo cual corresponde a la probabilidad de desarrollar CaCu en la misma población. Sin duda estos valores de incidencia y mortalidad son el resultado, en primera instancia, de la prevalencia del VPH en la población abierta, con base en la literatura que la prevalencia de los VPH cervicales en la población es del 20 % (Bosch et al, 1995; Muñoz et al, 1997), aunque estos valores pueden ser diferentes en otros reportes, por ejemplo, la prevalencia de VPH en mujeres mexicano-americanas es del 13.2 % (Giuliano et al, 1999) y 14.4 % la prevalencia en la frontera USA-México (Guiliano et al, 2001). Según Franco y colaboradores (2001) la infección asintomática por VPH cervical puede detectarse desde el 5 hasta el 40 % de las mujeres en edad reproductiva, mientras que para Lazcano-Ponce y colaboradores (2000) la prevalencia en mexicanas con citología cervical normal varía desde 3.7 hasta 23 % dependiendo de la edad: 16.7 % en el grupo de edad menor de 25 años, el valor más bajo se encontró en las de 35 a 44 años y el más alto en las de más de 65 años; no obstante la variación de los mismos no afecta significativamente el comportamiento de la estimación, e incluso conviene tomar valores altos para hacer más claro el punto que se expone.

De este modo, suponiendo que la prevalencia del VPH en mujeres es del 20 %, correspondiendo a 10,000,000 y que el 0.05 % desarrolla CaCu, la probabilidad de mexicanas por desarrollar CaCu, dado que son positivas para el VPH, es de 0.0025 contra el 0.9975 de las positivas que no desarrollan CaCu. Lo cierto es que en México, al año, se registran 12,000 nuevos casos de CaCu (Lazcano et al, 1996). En contraste, algunos investigadores consideran que la proporción de portadoras de la infección por VPH que son susceptibles a desarrollar inmortalización y transformación celular es el 5 % (Bosch et al, 1995; Muñoz et al, 1997). Ciertamente los distintos tipos virales, como se ha abundado en el presente análisis, están asociados a una propensión diferencial del desarrollo del CaCu, lo cual afecta la probabilidad; el resultado final, es la concurrencia de frecuencias distintas de los tipos virales y de diferentes propensiones hacia el cáncer. De acuerdo con el presente estudio, el CaCu presenta diferentes tasas de mortalidad que dependen del tipo viral , así como de la variedad y subvariedad asociada.

En el presente estudio se tiene que el 50 % de las mujeres con CaCu tienen VPH16, 17 % presentan el tipo 18 y el 33 % restante se asocia a otros tipos virales (figura 20) y que la mortalidad asociada a 2 años fue de 33.3, 14.3 y 21.4 %, respectivamente (cuadro 3). Así, analizando los datos, estos sugieren que la probabilidad de que una mexicana con CaCu, portadora de VPH16, muera es de 0.167 (aproximadamente 2 de cada 10 casos), para la portadora del tipo 18 es de 0.02431 (poco más de 2 casos por cada 100) y para las portadoras de otros tipos de VPH es de 0.07062 (poco más de 7 casos por cada 100), lo cual demuestra que el mayor riesgo de muerte se encuentra asociado al tipo 16, y así el tipo 18 es el de menor riesgo: si los resultados a 2 años del presente estudio son de alguna manera inferibles a la población, entonces con 1,501 defunciones, de las 4,501 defunciones de mexicanas en 2001 se debieron a la asociación con el VPH 16 y 109 defunciones son asociadas al tipo 18.

De igual manera, considerando sólo el total de los VPH 16 (cuadro 4), las variedades AA presentaron una probabilidad relativa menor que las E (0.095 y 0.238, respectivamente). Tomando en cuenta al total de los tipos virales, las AA sugieren una probabilidad de 0.048, correspondiendo a 216 defunciones de las reportadas en México en 2001 si se infieren a las muertes por CaCu en la población, y las E tienen una probabilidad de 0.119, con 536 defunciones de la misma inferencia. De este modo, las E se asociaron el mayor riesgo de muerte por CaCu, las AA se situaron en una posición intermedia entre el tipo viral 18 y el grupo de los otros tipos virales.

Igualmente, la asociación de la subvariedad AA-a con la mortalidad por CaCu presentó una probabilidad relativa mayor que las de la subvariedad AA-c, 0.285 contra 0, ya que la mortalidad de las primeras es del 0.5 y su frecuencia en las AA fue de 57 %, a diferencia de las AA-c, que presentaron una probabilidad de 0 y una frecuencia de 43 %. A nivel general, las AA-a presentaron una probabilidad de 0.048 que arrojó 216 defunciones inferidas del modo ya señalado a las muertes por CaCu en el 2001, y las AA-c una probabilidad igual o cercana a 0, la cual no influyó en defunciones de mexicanas de manera importante.

Así, las AA-a se situaron en una posición de riesgo entre el grupo del tipo viral 18 y el grupo de los otros tipos virales, mientras que la segunda subvariedad se situó en la última posición, por debajo de el tipo 18. Estos datos de mortalidad tienen cierto sesgo, especialmente porque derivan de una cohorte con un seguimiento a dos años (hay que recordar que la mortalidad del tipo 18 llega a ser la mayor cuando se alcanzan los 5 años de seguimiento), mientras que el valor poblacional es el resultado de un corte poblacional, en donde coexisten personas con menor y mayor tiempo de la enfermedad en donde la mortalidad se presenta en momentos distintos. Por otro lado, las incidencias en los tipos, variedades y subvariedades virales son tomados de los valores experimentales, los cuales



se caracterizaron por un número muestral pequeño; para este ensayo, podría considerarse en base a estudios "casos -control" (Berumen et al, 2001) que la frecuencia de VPH 16 es del 50.8 %, la variedad E se encuentra en 27.1 % y las AA en 23.2 %, y que en controles de población abierta el VPH 16 se encontró en 11 %, las E en 10 % y las AA en 1.1 %.

Si la comparación se hace con los datos observados a cinco años, resulta que la mortalidad asociada al tipo viral 18 aumenta hasta una posición debajo de la variedad E y por encima de la variedad AA del tipo 16, pasando de la última posición a la penúltima. Esto significa que la importancia de la epidemiología y de las dinámicas poblacionales, de la incidencia de la infección y del cáncer en etapa invasora y su tasa de mortalidad en México, radica principalmente en las variedades E del tipo 16, y que los esfuerzos para el desarrollo de vacunas y para la comprensión de los fenómenos moleculares intrínsecos y extrínsecos del VPH deben ser enfocados especialmente al estudio estas mismas. Sin embargo, no se descarta la importancia que las variantes AA tienen, ya que son las que, de acuerdo con los estudios realizados por Berumen y su equipo (2001, 1997 y 1995), Casas (1999) y Ordóñez (1999), mayor riesgo presentan para desarrollar CaCu. Aunque el mecanismo no se comprende lo suficiente, tampoco se entiende como resulta que de ser biológicamente más agresivas, clínicamente no son. Por ello es necesario plantear otros estudios relacionados, tanto prospectiva como retrospectivamente e incluso analizar a muestras de pacientes muertos por CaCu entre otras cosas.

Como se ha puesto en evidencia, el VPH 18 es el virus que mostró formas de mayor agresividad, con baja mortalidad a los dos años, aumentando hasta 57.1 % a los cinco años de seguimiento, poco más de 13 puntos porcentuales abajo de las variedades E del tipo 16, situándose en segunda posición, no obstante, el riesgo de mortalidad tanto en cancerosas como en población abierta tuvo una contribución pequeña. Esto sorprendió, ya que el tipo 16 es el más abundante y es que siempre se ha asociado a un mayor riesgo, pero, este

riesgo parece ser desplazado ahora a otro nivel, el cual puede ser el de un disparador de los mecanismos moleculares de desarrollo de cáncer careciendo de la maquinaria que siga conduciendo a formas de evasión inmunológica más efectivas o a formas más agresivas y letales.

Indudablemente, la variedad europea tiene un comportamiento más agresivo que todos los demás tipos y variedades virales del papiloma humano, aunque el tipo 18 llega a mostrar ciertas características clínicas de mal pronóstico. Sin embargo, tomándolo por separado del resto del grupo tipo 16, las E tienen un factor de riesgo de mortalidad por cáncer menor, aunque es drásticamente mayor que cualquier genotipo asiático-americano; quizás por ello, pudiera ser incluso conveniente considerar a la variedades del tipo 16 como tipos virales independientes, con cierto emparentamiento entre sí, ya que su comportamiento es diferente y la incidencia de las E es mundial; aún más, quizás a las variedades europeas deban considerarse como el tipo 16 y las asiático americanas dentro de otro tipo viral, derivadas de aquel. Las otras variantes no estudiadas dependiendo de su filogenia y de su comportamiento e incluso de su distribución y su incidencia deberán considerarse en uno de los dos tipo o en uno nuevo; claro está, taxonomicamente hablando y considerando criterios cladistas, esto es, técnicamente dicho, una clasificación "artificial".

## Conclusión

Es claro que en las pacientes de cáncer cérvico-uterino invasor, el comportamiento de ese mal y la esperanza de vida depende de la edad y del estadio clínico en que se les diagnostica y trata, debido a las complicaciones en el manejo de la terapia y en la resistencia de la paciente; sin embargo, la actividad biológica y molecular, y algunas facetas de agresividad clínica, sin duda son afectados por la asociación de la enfermedad con el tipo y variedad genética del virus del papiloma humano presente. No obstante, ningún tipo, variante o subvariante viral, en los tiempos y con los tamaños de población aquí estudiados, se asocia a diferencias con el tiempo de sobrevida de las pacientes, estimado ya sea desde el diagnóstico de la enfermedad o desde el término del tratamiento clínico suministrado. Probablemente sea difícil evidenciar alguna significancia con otros tiempos y otros tamaños de población.

En la etapa invasora del cáncer de cervix, las variantes asiático - americanas, especialmente la subvariedad 'c' del virus del papiloma humano tipo 16, con respecto a la variedad europea, no presentan un comportamiento clínico más agresivo ni infieren a las pacientes un tiempo de sobrevida menor; tampoco evidencian una mayor tasa de mortalidad en la población abierta ya que no son un componente probabilísticamente importante en el acervo viral asociado a las pacientes y sus muertes, así como en población abierta no obstante, de saberse que molecularmente muestran un comportamiento y una actividad considerada más oncogénica en comparación de las variedades europeas del mismo tipo viral.

Los genomas asiático - americanos (subvariedades a y c) del tipo 16 de virus del papiloma humano a corto plazo (hasta 2 años) no son más agresivos que el tipo 18, pero, a los 5 años resultan tener una mortalidad y un riesgo más alto que este tipo viral. En el

caso particular de la subvariedad asiático-americana c, el riesgo de muerte por cáncer en población abierta es nulo a los 5 años de seguimiento.

En contraste, en el cáncer invasor, la variedad genética europea del virus del papiloma humano tipo 16 tiene mayor riesgo oncogénico ya que es el que más se asocia al cáncer cérvico-uterino en las pacientes mexicanas y es el que muestra un mayor grado de agresividad clínica tanto en las variedades y subvariedades del mismo tipo viral como en la de otros tipos virales en México, denotada por una mayor presencia en histologías de alto riesgo, en estadios clínicos más avanzados, en el fallo del tratamiento y una mayor mortalidad.

El virus del papiloma humano tipo 18 no es el que presenta mayor riesgo de muerte en población abierta, y aunque no es el más abundante en las lesiones cancerosas, sorprendentemente es el que posee el genoma que se asocia con mayor agresividad clínica de la lesión maligna manifestados en una tasa de mortalidad alta a largo plazo, mayor número de fracasos al tratamiento clínico y mayor cantidad de metástasis a nodos linfáticos pélvicos y órganos y tejidos distantes, y es el virus que se asocia más a histologías de mayor riesgo o peor pronóstico.

En suma el virus tipo 16 es considerado el de mayor riesgo para contraer cáncer de cérvix ya que se encuentran muy asociado a éste y, como en otros países, en México la evolución clínica y la mortalidad de las pacientes depende en gran medida de la asociación con la variedad europea del tipo 16. Las variedades asiático americanas y sus subvariedades no contribuyen a la alta tasa de mortalidad por cáncer como se esperaba, aunque podrían influir en un desencadenamiento más temprano y eficaz del cáncer de cervix, pero no en un desarrollo más agresivo o más letal; sin embargo, tampoco debe dejar de considerarse que la oncogenicidad clínica de las variedades AA pudiera observarse en etapas preinvasoras. Por lo tanto, las diferencias en comportamiento, en la frecuencia, en la incidencia y la mortalidad observadas en México en comparación con otros países deberá

Asociación de las variantes Asiático-Americanas del Virus del Papiloma Humano tipo 16 con la sobrevida de pacientes con cáncer cérvico-uterino.  
explicarse de otra manera, tal como pudiera ser la propensión genética de las mexicanas o la probable exposición a agentes cancerosos ligados a aspectos culturales y sociogeográficos, entre otras hipótesis. No obstante, y a manera de perspectivas, hace falta un estudio prospectivo, no sólo en etapas invasoras del cáncer, con un seguimiento más controlado y con un número más grande de pacientes asociados a las variedades asiático-americanas, especialmente la subvariedad c, del VPH 16, el cual dure más tiempo, para poder evidenciar mejor el efecto que estas variantes genéticas pueden causar en las pacientes y evidenciar de una manera más veraz la importancia de estos virus en la población mexicana.

# Bibliografía

Berumen J., Casas L., Segura E., Amezcua J.L., García-Carrancá A. "Genome amplification of Human Papillomavirus types 16 and 18 in cervical carcinomas is related to the retention of E1/E2 genes". *International Journal of Cancer* 56, 640-645 (1994).

Berumen J, Unger ER, Casas L, Figueroa P. Amplification of human papillomavirus types 16 and 18 in invasive cervical cancer. *Human Pathology*. 1995; 26(6):676-81.

Beumen J, Ordoñez RM, Lazcano E, Salmerón J, Galván SC, Estrada RA, Yunes E, García-Carrancá A., González-Lira G, Madrigal-de la Campa A. Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001; 93(17):1325-1330.

Bertelsen B, Tande T, Sandvei R, Hartveit F. Laser conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3: free resection margins indicative of lesion-free survival. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 199; 78(1):54-9.

Bosch F.X., Manos MM, Muñoz N. "Prevalence of Human Papillomavirus in cervical cancer : a worldwide perspective. *J. Natl. Cancer Inst*. 87:796-802, 1995.

Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen and Meijer CJLM. Incidence and survival rate of women with cervical cancer in the Greater Amsterdam area. *British Journal of Cancer*. 2003; 89:834-839.

Casas L., Galván S. C., Ordoñez R. M., López N., Guido M. And Berumen J., Asian-American variants of Human Papillomavirus type 16 have extensive mutations in the E2 gene and are highly amplified in cervical carcinomas. *International Journal of Cancer* (1999). En presnsa.

CONAPO., 2002. Proyecciones de la población de México, 2000-2050.

Conrad-Stoppler M, Ching K, Stöppler H. Natural variants of the human papillomavirus type 16 E6 protein differ in their abilities to alter keratinocyte differentiation and to induce p53 degradation. *J. Virol*. 70:6987-6993. 1996.

Desaintes C, Goyat S, Garbay S, Yaniv M, Thierry F. Papillomavirus E2 induces p53-independent apoptosis in HeLa cells. *Oncogenes*. 1999; 18(32):4538-4545.

Dokianakis DN, Papaefthimiou M, Tsiveleka A, Spandidos DA. High prevalence of HPV 18 in correlation with ras gene mutations and clinicopathological parameters in

cervical cancer studied from stained cytological smears. *Oncol Rep.* 1999; 6(6):1327-31.

Duensing S, Lee LY, Duensing A, Basile J, Piboonniyom S-o, González S, Crumm CP, Münger K. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic instability by incoupling centrosome duplication from the cell division cycle. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2000; 97(18):10002-7.

Fischer U, Raptis G, Gessner W, Rschlau U, Dressel K, Bilek K, Horn LC. [Epidemiology and pathogenesis of cervical cancer]. *Zentrakbl Gynakol.* 2001; 123(4): 198-205.

Francis DA, Schmid SI, Howley PM. Repression of the integrated papillomavirus E6/E7 promoter is required for growth suppression of cervical cancer cells. *Journal of Virology.* 2000; /4(6):2679-2686.

Franco E. L. Prognostic value of human papillomavirus in the survival of cervical cancer patients: an overview of the evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1:499-504, 1992.

Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cáncer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ.* 2001; 164(7):1017-25.

García JL, Cabrera J. El cáncer en el anciano: tumores ginecológicos. *Geriatrionet (revista Electrónica de Geriatría)Home.* Presentación Sección de Normas de publicación. Credits. Publicidad. Depósito legal MA-525-99. SIN 1575-3166. Vol. 2 Núm. 2 año 2000.

Giuliano AR, Papenfuss M, Schneider A, Nour M, Hatch K. Risk factors for high-risk type human papillomavirus infection among Mexican-American women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 1999; 8:615-620.

Giuliano AR, Papenfuss M, Abrahamsen M, Denman C, Guernsey J, Navarro JL, Ortega L, Mendez E, Stephan J, Feng J, Baldwin S, Garcia F, Hatch K. Human papillomavirus infection at the United States-Mexico Border: Implications for cervical cancer prevention and control. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2001; 10:1129-1136.

Hagmar B, Christensen JJ, Johansson B, Kalantari M, Ryd W, Skyldberg B, Walaas L, Warleby B, Kristensen GB. Implications of human papillomavirus type for survival in cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 1995; 5(5):341-345.

Hernadi Z, Sapy T, Konya J, Veress G, Czegledy J. [Follow-up of high risk, human papillomavirus (HPV)-positive patients with cancer of the uterine cervix]. *Orv Hetil.* 1997; 138(20):1249-53.



Hernández-Avila, M., Lazcano-Ponce, E., Berumen-Campos, J., Cruz-Valdez, A., Alonso de Ruíz, P., González-Lira, G. Human Papilloma Virus 16-18 Infection and Cervical Cancer in Mexico: A Case-Control Study. *Archives of Medical Research* 28, 265-271. 1997.

Hi L. F., Kousky . A., Galloway D. A., Kuypers J., Hughes J. P., Wheeler C. M., . Genomic variation of human papillomavirus type 16 and risk for high grade cervical intraepithelial neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst.* 89:796-802, 1997.

Ho I., Chan S. Y., Burk R. D., Das B. C., Fujinaga K., Icenogle J. P. The genetic drift of the human papillomavirus type 16 is means of reconstructing prehistoric viral spread and the movement of ancient human populations. *J. Virol.* 67:6413-6423, 1993.

Horn LC, Raptis G, Fischer U. Familial cancer history in patients with carcinoma of the cervix uteri. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 101(1):54-7.

Im SS, Wilczynski SP, Bureger RA, Monk BJ. Early satage cerical cancers containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion. *Clin Cancer Res.* 2003; 9(11):4145-50.

Johanson B, Kalantari M, Hagmar B, Schwartz S. Molekylära riskmarkörer för papillomvirus inducerad cervix cancer. <http://research.kib.ki.se/e-ven/public/H5796.html>. 1998.

Kämmer C, Warthorst U, Torrez-Martinez N, Wheeler CM, Pfister H. Sequence analysis of the long control region of human papillomavirus type 16 variants and functional consequences for P97 promoter activity. *Journal of General Virology.* 2000; (81):1975-1981.

Kennedy IM, Haddow JK, Clements JB. Aneegative regulatory element in the human papillomavirus type 16 genome acts at the level of late mRNA stability. *J Virol* 1991; 65(4):2093-7.

Lai HC, Sun CA, Yu MH, Chen HJ, Liu HS, Chu TY. Favorable clinical outcome of cervical cancers infected with human papilloma virus type 58 and related types. *Int J Cancer.* 1999; 84(6):553-7.

Lazcano-Ponce E., Rascón R., Lozano R. Mortality from carcinoma of the uterin cervix in Mexico: impact of screening. 1980-190- *Acta Cytol.* 40:506-512, 1996.

Lazo, PA. The molecular genetics of cervical carcinoma. *Brthis Journal of Cancer.* 1999; 80(12):2008-2018.

Lizano M, Garcia-Carranca A. Molecular variants of human papillomaviruses types 16, 18, and 45 in tumors of the uterine cervix in México. *Gac Med Mex.* 1997; 133 Suppl 1:43-8

Lizano, M., Berumen, J., Guido M. C., Casas, L., García-Carrancá, A. Association between Human Papillomavirus type 18 variants and histopathology of cervical. *JNCI* 89 (16), 1-4, august 20 (1997).

Lo KW, Cheung TH, Chung TK, Wang VW, Poon JS, Li JC, Lam P, Wong YF. Clinical and pronostic significance of human papillomavirus in a Chinese population of cervical cancers. *Gynecol Obstet Invest.* 2001; 51(3):202-7.

Man S. Human cellular immune responses against human papillomaviruses in cervical neoplasia. *Expert Reviews in Molecular Medicine* ISSN 1462-3994 <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk>. 1998; 19p.

Manos M. M., Ting Y., Wright D. K., .The use of polimerase chain reaction amplification for de detection of genital human papillomaviruses. In *Molecular Diagnostics of human cancer* (Furth M, Greaves M. F., eds.) Cold Spring Harbord N. Y.: Cold Spring Harbord press, 1989 pp209-214

Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, Meijer CJ, Muñoz N, Franceschi S. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombia women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2003; 158(5):486-94.

Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J. Clin. Virol.* 19 (1-2):1-5. 2000.

Muñoz N. y Bosch F. X. Cáncer del cérvix y virus del papiloma humano: evidencia epidemiológica y perspectivas para su prevención . *Salud Pública Mex.* 39:274-282, 1997.

Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol.* 2000; 79(2):294-9.

Ordoñez R. M., López N., Galván S. C., Casas L., García Carrancá A., González-Lira G. And Berumen J. Asian-American variants of Human Papilomavirus 16 are associated to young patients with cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, enviado a publicación (1999).

Parkin DM, Muir CS, Whelan S. L. . Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 120:45-173,1993.

PDQ. Cáncer del cuello uterino. Tratamientos del PDQ para profesionales de la salud. Cáncer del cuello uterino. Pagina de referencia medica encontrada en internet del Servicio de información del Cáncer. 2001.

Pilch H, Gunzel S, Schaffer U, Tanner B, Brockerhoff P, Maeurer M, Hockel M, Hommel G, Knapstein PG. The presence of HPV DNA in cervical cancer: correlation with clinico-pathologic parameters and prognostic significance: 10 years experience at the departament of obstetrics and gynecology of the Mainz University. *Int J Gynecol cancer*. 2001; 11(1):39-48.

Pires MA, Dias M, Oliveira C, De Oliveira HM. [Factors of recurrence of intraepithelial lesions of the uterine cervix]. *Acta Med Port*. 2000; 13(5-6):259-63.

Schwartz SM, Daling JR, Shera KA, Madeleine MM, McKnight B, Galloway DA, Porter PL, McDougall JK. Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2001; 19(7):1906-15.

Schwartz SR, Yueh B, McDougall JK, Daling JR, Schwartz SM. Human papillomavirus infection and survival in oral squamous cell cancer: a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 125(1):1-9.

Shanta V, Krishnamurthi S, Gajalakshmi CK, Swaminathan R, Ravichandran K. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. *J Indian Med Assoc*. 2000; 98(2):49-52.

Shepherd J. H.: Revised FIGO staging for gynecological cancer. *Br. J. Obstet. Gynecol*. 96:889-892, 1989.

Shyu JS, Chen CJ, Chiu CC, Huang SC, Harn HJ. Correlation of human papillomavirus 16 and 18 with cervical neoplasia in histological typing and clinical stage in Taiwan: An *in situ* polymerase chain reaction approach. *J Sur Oncol*. 2001; 78:1001-9.

Torroella-Kouri M, Morsberger S, Carrillo A, Mohar A, Meneses A, Ibarra M, Daniel RW, Ghaffari AM, Solorza G, Shah KV. HPV prevalence among Mexican women with neoplastic and normal cervix. *Gynecol Oncol*. 70(1):115-20. 1998.

Tseng CJ, Pao CC, Lin JD, Soong YK, Hong JH, Hsueh S. Detection of human papillomavirus type 16 and 18 mRNA in peripheral blood of advanced cervical cancer patients and its association with prognosis. *J Clin Oncol*. 1999; 17(5):1391-6.

Tseng CJ, Tseng LH, Lai CH, Soong YK, Hsueh S, Pao CC. Identification of human papillomavirus types 16 and 18 deoxyribonucleic acid sequences in bulky cervical cancer after chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 176(4):865-9.

Unger E. R., Vernon S. D., Thomas W. W. . Human papillomavirus and disease-free survival in FIGO stage Ib cervical cancer. *J. Infect. Diseases*, 172:1184-1190, 1995.

Vernon SD, Unger ER, Miller DL, Lee DR, Reeves W. Association of human papillomavirus type 16 integration in the e2 gene with poor disease-free survival from cervical cancer. *Int J Cancer (Pred Oncol)*. 1997; (74):50-56.

Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999. (189)12-19.

Wheeler CM, Yamada T, Hildesheim A, Jenison S. Human papillomavirus type 16 sequence variants: identification by E6 and L1 lineage-specific hybridization. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997; 35(1):11-19.

Yalman D, Aras AB, Ozkok S, Duransoy A, Celik OK, Ozsaran Z, Haydaroglu A. Pronostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003; 24(3-4):309-14.

Yamada T, Wheeler CM, Halpern AL, Stewart, ACM, Hildesheim A, Jenison SA. Human papillomavirus type 16 variant lineages in United States populations characterized by nucleotide sequence analysis of the E6, L2, and L1 coding segments. *Journal of Virology*. 1995; 69(12):7743-7753.

Yamada T., Manos M. M., Peto J. Greer C. E., Muñoz N, Bosch F. X., . Human papillomavirus type 16 sequence variation in cervical cancers: a worldwide perspective. *J. Virol*. 71(3):2463-2472, 1997.

Yamada T., Wheeler C. M., Halpern A. L., .Human papillomavirus type 16 variant lineages in United States populations characterized by nucleotide sequence analysis of the E6, L2 and L1 coding segments *J. Virol*. 69:7743-7753, 1995.

Zehbe I., Wilander E., Delius H., Tommasino M. Human papillomavirus 16 E6 variants are more prevalent in invasive cervical carcinoma than the prototype. *Cancer Res*. 58:829-833, 1998.