

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

www.traineecouncil.org

TÍTULO: Neoplasias malignas asociadas a la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH)

PONENTE: Deepika Sirohi

Diapositiva 1:

Hola, mi nombre es Deepika Sirohi. Soy Profesor Asistente de Patología en Laboratorios ARUP y la Universidad de Utah. Bienvenido a esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre **“Neoplasias malignas asociadas a la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH)”**.

Diapositiva 2:

El virus del papiloma humano es un virus pequeño de ADN bicatenario con más de 200 genotipos y 16 géneros. De estos, el genotipo alfa se asocia con mayor frecuencia a cánceres, aunque algunos de los otros genotipos pueden ser oncogénicos en estados de inmunosupresión como la infección por VIH y los estados postrasplantes. Basado en su potencial oncogénico, el virus del papiloma humano se ha clasificado en bajo riesgo y alto riesgo, con una tercera categoría como probable carcinógeno. El VPH de bajo riesgo incluye a los tipos 6 y 11, mientras que el de alto riesgo incluye al menos 12 tipos diferentes. De estos, los tipos 16 y 18 del VPH representan aproximadamente el 70% de los cánceres invasivos de cuello uterino.

Diapositiva 3:

El virus del papiloma humano es la infección viral genital más común y se transmite de manera sexual. Las infecciones de la región anogenital son más frecuentes, siendo la piel y la orofaringe algunos de los otros sitios involucrados. En estos sitios, el virus demuestra afinidad por la mucosa de la zona de transición, como la unión escamoso-cilíndrica (ecto y endocervical) del cuello

uterino y la unión anorrectal. La mayoría de las infecciones son transitorias y el sistema inmunológico las elimina en un período de 12 a 24 meses, sin embargo, puede progresar para el desarrollo de lesiones benignas (verrugas, etc.) o en el caso de virus de alto riesgo a lesiones premalignas que en algunas ocasiones pueden conducir a cánceres, si no se tratan.

Diapositiva 4:

Las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) muestran tropismo por las capas basales del epitelio cutáneo y mucoso que tiene células con características similares a las células madre. El virus entra en las células a través de microtraumatismos y persiste en un nivel bajo en una forma no integrada (conocida como forma episomal) y puede permanecer inactivo. Con la proliferación celular asociada con la diferenciación y maduración, el virus se replica intracelularmente expresando genes necesarios para la generación de nuevos viriones. Durante esta fase, el virus carece de las enzimas celulares necesarias para la replicación y depende de la maquinaria de la célula huésped.

Diapositiva 5:

La replicación viral está mediada por regiones genómicas clave que incluyen una región temprana que codifica proteínas reguladoras no estructurales para la replicación del ADN: E1, E2, E4-E7; una región tardía que codifica proteínas de la cápside estructural: L1 y L2; y una región reguladora río arriba sin codificación. La replicación es iniciada por E1 y E2. Mientras que la función básica de E1 es la replicación viral, E2 funciona como represor de los oncogenes virales E6 y E7. Las infecciones persistentes por el VPH de alto riesgo eventualmente dan como resultado una integración viral que interrumpe el funcionamiento de la proteína E2, que a su vez desregula los oncogenes virales E6 y E7 para iniciar la transformación celular.

Diapositiva 6:

El mecanismo de acción de la oncoproteína E6 es a través de la degradación de p53, que inhibe la activación de dianas río abajo y la apoptosis; y la sobreexpresión de TERT que mantiene la longitud de los telómeros y previene la muerte celular. La oncoproteína E7, por otro lado, se une

a proteínas de la familia del retinoblastoma, desplazando el factor de transcripción E2F que da como resultado la progresión del ciclo celular. También hace que las células progresen a través del ciclo celular inactivando los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina (CDK) p21 y p27 y activando las ciclinas E y A. Entonces, el virus del papiloma humano por sí solo no es suficiente para la transformación maligna de las células sino que requiere eventos genéticos y epigenéticos adicionales.

Diapositiva 7:

El riesgo de progresión de la infección por el VPH y de transformación maligna aumenta con la infección persistente por el VPH, los tipos de VPH de alto riesgo, el aumento de la edad, la coinfección con otros subtipos de VPH, el consumo de tabaco y un bajo nivel socioeconómico.

Diapositiva 8:

La infección persistente por el virus del papiloma humano de alto riesgo da como resultado la integración viral dentro del genoma del tumor presente en el huésped y se sabe que causa la mayoría de los cánceres de cuello uterino. El VPH también se ha asociado con un número significativo de otros cánceres anogenitales, como los carcinomas de vulva, vagina, ano, pene y orofaringe, incluidos los de la base de la lengua y las amígdalas. Por otro lado, las infecciones por VPH de bajo riesgo se han asociado con lesiones benignas como verrugas genitales y cutáneas, papilomas laríngeos, así como con algunos cánceres preinvasivos de bajo grado.

Diapositiva 9:

Los cánceres de cuello uterino son uno de los principales tipos de cáncer en las mujeres en todo el mundo, después del cáncer de mama y el cáncer colorrectal. Casi todos los cánceres de cuello uterino son causados por la infección por el virus del papiloma humano, particularmente, VPH 16 y VPH 18, lo que representa la mayoría de los cánceres causados por VPH. De manera general, la infección típicamente precede la aparición del cáncer por décadas y la infección persistente progresa a través de las etapas del cáncer durante varios años, desde el cáncer preinvasivo hasta el cáncer invasivo. La mayoría de las lesiones de bajo grado se resuelven, sin embargo, alrededor del 10-30% progresa a lesiones preinvasivas de alto grado y, posteriormente, a cáncer invasivo.

Diapositiva 10:

Esta diapositiva muestra los cambios relacionados con el VPH que ocurren en la mucosa cervical. La imagen A muestra una mucosa cervical benigna con una maduración ordenada de la mucosa escamosa. En la imagen B, las capas celulares muestran una maduración desordenada con citología atípica significativa que involucra aproximadamente la mitad del espesor de la mucosa consistente con neoplasia intraepitelial escamosa de bajo grado. Los cambios citopáticos virales se observan como cambios coilocíticos. La imagen C muestra una marcada citología atípica que involucra todo el espesor de la mucosa compatible con una neoplasia intraepitelial escamosa de alto grado. La imagen D muestra una tinción inmunohistoquímica p16 que se puede utilizar como marcador sustituto de los cambios inducidos por VPH.

Diapositiva 11:

El curso prolongado de la enfermedad hace que el carcinoma de cuello uterino sea particularmente susceptible al tamizaje y detección en una etapa temprana. Los métodos de detección recomendados por la Organización Mundial de la Salud incluyen pruebas moleculares para el VPH, citología cervical e inspección visual con ácido acético. La prevalencia del carcinoma de cuello uterino y los recursos disponibles en una región determinada dirigen la elección de los métodos de detección adoptados. La población objetivo para la detección del cáncer de cuello uterino son mujeres en el grupo de edad de 30 a 49 años, y puede ampliarse para incluir mujeres más jóvenes con alto riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino. Los intervalos de revisión recomendados después de un resultado negativo son de 3 a 5 años para la inspección visual con ácido acético o citología y 5 años después de la prueba molecular.

Diapositiva 12:

Además de los cánceres de cuello uterino, los cánceres de orofaringe asociados al virus del papiloma humano (VPH) también se han asociado con la infección por VPH16 en aproximadamente el 63% de los casos, lo que representa el 95% de estos cánceres. Curiosamente, a pesar de una menor prevalencia del VPH en la orofaringe, los cánceres asociados al VPH son más comunes que los cánceres anogenitales. Se ha demostrado que edades más tempranas, las múltiples parejas sexuales y el género masculino son factores de riesgo para el desarrollo de cánceres de orofaringe asociados al VPH. Estos cánceres tienen

predilección por la base de la lengua y las amígdalas; con frecuencia muestran morfología basaloide y tienen resultados favorables en comparación con los cánceres no relacionados con el VPH.

Diapositiva 13:

Otros cánceres asociados al virus del papiloma humano ocurren en las regiones anogenitales e incluyen cánceres anales, cánceres de pene y cánceres de vulva y vagina. El VPH representa el 97% de los cánceres anales relacionados con este virus que ocurren con mayor frecuencia en hombres heterosexuales que tienen relaciones sexuales con hombres y en individuos inmunosuprimidos. El 45% de los cánceres de pene son causados por el VPH y además del VPH de alto riesgo; los tipos 6 y 11 de bajo riesgo también son causantes. Los cánceres de vagina y vulva, por otro lado, afectan a las mujeres mayores que representan el 40% de los cánceres de vulva y el 70% de los cánceres de vagina.

Diapositiva 14:

Se sabe que un número creciente de individuos inmunocompetentes y pacientes inmunodeprimidos, especialmente en el postrasplante, presentan cánceres de piel. Estos se han asociado no solo con el subtipo α sino también con el β de VPH, que es menos frecuente, potenciado por otros carcinógenos como lo es la exposición a la luz ultravioleta. En los casos de infecciones por el VPH, las oncoproteínas E6 y E7 previenen la reparación del daño del ADN inducido por los rayos ultravioleta (UV), lo que permite que se acumulen cambios nocivos que predisponen a la transformación maligna.

Diapositiva 15:

Además de la citología cervical, las estrategias preventivas para el cáncer de cuello uterino relacionado con el virus del papiloma humano también incluyen vacunas contra el VPH, 3 de las cuales han sido aprobadas por la FDA en EE. UU. Gardasil es una vacuna tetravalente dirigida a los tipos de VPH 6,11,16 y 18 y ha sido aprobada para cánceres de cuello uterino y lesiones precancerosas, verrugas genitales y lesiones anogenitales precancerosas. Cervarix se dirige solo al VPH 16 y 18 y está aprobado para la prevención de cánceres de cuello uterino y lesiones

preinvasoras. Recientemente, la FDA también aprobó una vacuna nonavalente, que es eficaz contra 5 subtipos adicionales del virus del papiloma humano de alto riesgo: VPH-AR HR: 31, 33, 45, 52 y 58. La indicación de vacunación recomendada es de 2 dosis a los 11 o 12 años. También se recomienda para mujeres de 13 a 26 años que no hayan sido vacunadas previamente; y para hombres de 13 a 21 años y hombres de hasta 26 años si tienen relaciones sexuales con hombres o están inmunodeprimidos. Se ha demostrado que las vacunas son muy eficaces para prevenir infecciones y el desarrollo de lesiones displásicas. En general, las vacunas contra el VPH se toleran bien y las reacciones adversas son poco frecuentes. Las reacciones adversas más comunes se limitan a reacciones locales en el lugar de la inyección, siendo los efectos sistémicos extremadamente raros.

Diapositiva 16:

Actualmente se dispone de pruebas moleculares sensibles para el diagnóstico de infecciones por el VPH y se utilizan en conjunto con la citología cervical. Las pruebas disponibles incluyen Hybrid Capture 2 que detecta 13 tipos del VPH de alto riesgo; Cervista VPH AR, el cual detecta 14 tipos; Cervista HPV 16/18 que detecta únicamente estos dos tipos ; Aptima que detecta ARN de 14 tipos de VPH de alto riesgo; Cobas 4800 el cual detecta 14 tipos y BD Onclarity que detecta 14 tipos de alto riesgo.

Diapositiva 17:

La genotipificación del virus del papiloma humano tiene la ventaja clínica de identificar el tipo de VPH con la estratificación del riesgo resultante, así como la coinfección con múltiples cepas. La mayoría de los ensayos de genotipificación comercialmente disponibles se basan en la amplificación de una región de ADN específica mediante la reacción en cadena de la polimerasa seguida de la identificación del genotipo utilizando una etapa de hibridación con sondas para los tipos específicos. Clínicamente se utilizan varios métodos de hibridación basados en tiras, microarreglos o perlas luminex.

Diapositiva 18:

En resumen, el virus del papiloma humano se ha asociado con varias neoplasias malignas de las cuales los cánceres de cuello uterino representan la gran mayoría en todo el mundo. La mejor comprensión de los mecanismos oncogénicos y el curso prolongado de la enfermedad la hace particularmente susceptible de tamizaje, detección temprana y prevención en combinación con vacunas altamente efectivas.

Diapositiva 18: Referencias

Las referencias utilizadas para esta exposición se encuentran enlistadas en esta diapositiva

1. Massad LS, Einstein MH, Huh WK et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S1-S27
2. Pullos AN, Castilho RM, Squarize CH. HPV Infection of the Head and Neck Region and Its Stem Cells. *J Dent Res.* 2015;94(11):1532–1543
3. Li Y and Xu C. Human Papillomavirus-Related Cancers. In Q. Cai, Yuan Z, Lan K, editors, *Infectious Agents Associated Cancers: Epidemiology and Molecular Biology.* 1st Ed. Singapore: Springer Nature Singapore; 2017. p. 23-34
4. Hellner K, Dorrell L. Recent advances in understanding and preventing human papillomavirus-related disease. *F1000Res.* 2017;6:269
5. Brianti P, De Flammoneis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol.* 2017;40(2):80-85.
6. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;S1521-6934(17):30133-5
7. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination Schedules and Recommendations. <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/need-to-know.pdf>. (Accessed December 2017).
8. Screening and treatment of cervical pre-cancer. In *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice.* 2nd Ed. World Health Organization; 2014.p. 129-149.

9. Tsakogiannis D, Gartzonika C, Levidiotou-Stefanou S, Markoulatos P. Molecular approaches for HPV genotyping and HPV-DNA physical status. *Expert Rev Mol Med.* 2017;19:e1.

Diapositiva 19: Declaraciones

Se declara que no existe ningun posible conflicto de intereses.

Diapositiva 20: Gracias en nombre de www.TraineeCouncil.org

Gracias por acompañarme en esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre “**Neoplasias malignas asociadas a la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH).**”