



*Better health through
laboratory medicine.*

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

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

Ponente: Deepika Sirohi, MD

Adscripción: Universidad de Utah y Laboratorios ARUP

DOI: 10.15428/CCTC.2019.306142



Virus del Papiloma Humano (VPH)

- Pequeño virus de ADN bicatenario
- Más de 200 genotipos, 16 géneros
- Genotipo alfa: asociado con mayor frecuencia a cánceres
- Otros genotipos pueden ser causantes de estados inmunodeprimidos

Clasificación (basada en el potencial oncogénico)

- Riesgo bajo: VPH6, VPH11: verrugas genitales, papilomas
- Alto riesgo: 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59
- Posiblemente carcinógeno (oncogenicidad incierta) - 5, 8, 26, 30, 34, 53, 66, 67,68, 69, 70, 73, 82, 85, 97

VPH16 y VPH18: representan aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino invasivos

VPH: Infección y prevalencia

Infección viral genital más común

Modo de transmisión: transmisión sexual

Sitios de infección

- Las infecciones anogenitales son las más frecuentes
- Piel, orofaringe

Afinidad por las zonas de transición: unión escamo-columnar en el cuello uterino y unión anorrectal

La mayoría son transitorios y asintomáticos

Eliminado por el sistema inmunológico en 12-24 meses

Algún progreso para desarrollar lesiones benignas o cánceres (VPH AR)



VPH: Ciclo de vida

- Tropismo para la capa epitelial basal de la piel y el epitelio escamoso de la mucosa
- Infección por microtraumatismo
- Capa epitelial basal: características similares a las células madre
- Persiste en cantidades bajas en forma no integrada (forma episomal) y puede permanecer inactiva
- Diferenciación de células epiteliales: alto número de copias, expresión de genes de la cápside y generación de nuevos viriones de progenie
- Depende de la maquinaria de la célula huésped para la replicación



Estructura genómica del VPH

Tres regiones

- Región temprana: E1, E2, E4-E7: proteínas reguladoras no estructurales para la replicación del ADN
- Región tardía: proteínas de la cápside estructural L1 y L2
- Región reguladora ascendente sin codificación

E1 y E2: inicio de la replicación

E1: replicación del genoma viral

E2: represor de los oncogenes virales E6 and E7

Integración viral → interrupción de E2 → desregularización de oncogenes virales E6 y E7 → transformación celular

VPH: Mecanismos oncogénicos

Oncoproteína E6

- Degradación de p53: previene la activación de dianas río abajo y apoptosis
- Expresión de TERT expression (mantenimiento de los telómeros)

Oncoproteína E7

- Se une a las proteínas Rb, desplazando el factor de transcripción E2F dando como resultado la progression del ciclo celular
- Inactiva los inhibidores de CDK p21 and p27
- Activa las ciclinas E y A

El VPH por sí solo no es suficiente para la transformación; se requieren eventos genéticos y epigenéticos adicionales



Progresión de la infección por VPH: factores de riesgo

- Persistencia de la infección por VPH
- Tipos de VPH de alto riesgo
- Edad mayor de 30 años
- Coinfección con múltiples tipos de VPH
- Etapas de inmunosupresión
- El consumo de tabaco
- Nivel socioeconómico bajo

Neoplasias malignas asociadas al VPH

HPV HR: Carcinomas: integración viral

- Cánceres de cuello uterino
- Anogenital (vulvar, vaginal, peneano, anal)
- Cabeza y cuello: orofaringe, amígdalas, lengua

VPH LR:

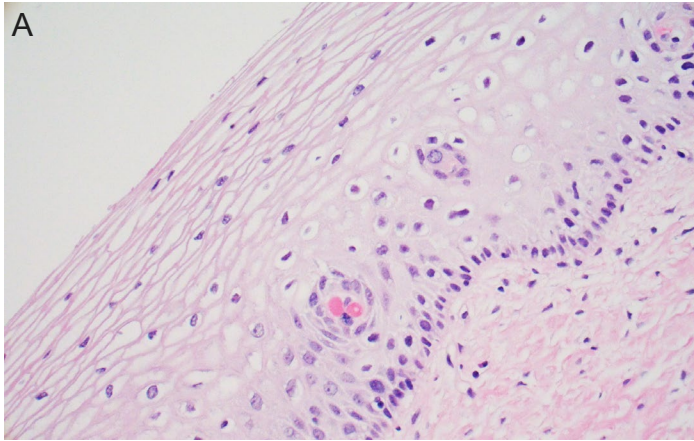
- Verrugas genitales (condilomas)
- Verrugas cutáneas (Verruca vulgaris)
- Papilomas laríngeos
- Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LGSIL)*



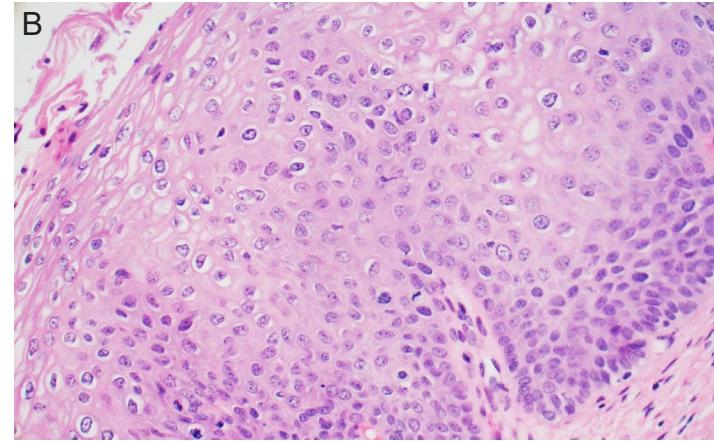
Cáncer cervicouterino

- Tercera causa principal de malignidad en mujeres
- Casi 100% relacionado con el VPH
- HPV16, HPV18: asociado con mayor frecuencia
- CCE (90%), adenocarcinoma (10%)
- La infección por VPH precede al cáncer por décadas
- La infección persistente por VPH progresa a través de las etapas de la infección hasta el cáncer preinvasivo y el invasivo durante varios años.
- Lesiones de bajo grado: la mayoría se resuelven
- 10-30%: progresión a lesiones preinvasivas de alto grado / cáncer invasivo

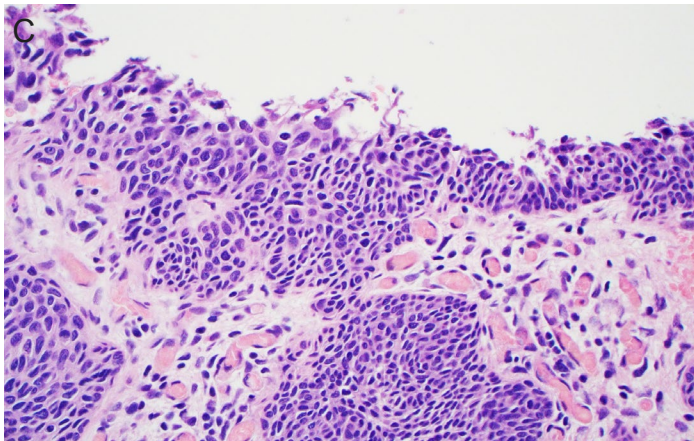
Cambios cervicales asociados al VPH



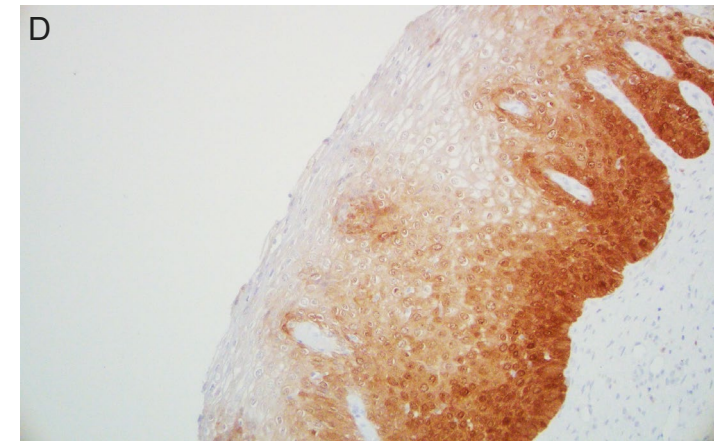
Mucosa cervical benigna, H&E, 40x



Neoplasia intraepitelial escamosa de bajo grado
H&E, 40x



Neoplasia intraepitelial escamosa de alto grado,
H&E, 40x



Immunotinción para p16 positiva utilizada como marcador sustituto de los cambios inducidos por el VPH, 20x

Detección del cancer cervicouterino- Recomendaciones de la OMS

Guiado por la prevalencia del carcinoma de cuello uterino y los recursos disponibles en una región

Muy eficaz en la detección temprana

Edad objetivo: 30-49 años (más joven si está en alto riesgo)

- Detección e inspección visual del VPH molecular con ácido acético, > 30 años
- Citología cervical: Papanicolaou convencional/citología líquida, 30-49 años
- Inspección visual con ácido acético: <50 años con unión escamoso-cilíndrica visible
- Inspección visual negativa con ácido acético o citología:

Intervalo para reevaluación: 3-5 años (aumentado a 5 años para mujeres mayores)

Prueba molecular negativa:

Reevaluación después de 5 años



Cánceres de orofaringe

- Infección oral por VPH
- Asociado a VPH: 63%; 95% -HPV16
- A pesar de la menor prevalencia de la infección por VPH, los cánceres de orofaringe asociados con el VPH son más comunes que los cánceres anogenitales
- Factores de riesgo: adultos más jóvenes, parejas sexuales múltiples, hombres > mujeres
- Ubicación común: base de la lengua, amígdalas
- Morfología basaloide
- Resultado favorable



Cánceres anogenitales

Cáncer anal

- 97% asociado a VPH
- Factores de riesgo: hombres que tienen sexo con hombres (HSH), inmunosupresión

Cáncer de pene

- 45% asociado a VPH, además del VPH de alto riesgo (VPH-AR), VPH de bajo riesgo (VPH-BR) 6 y 11 también lo causan

Cáncer de vulva y vagina

- Mujeres de edad avanzada
- Vulvar: 40% VPH
- Vaginal: 70% VPH



Cánceres de piel

Carcinomas de células escamosas

- Receptores de transplante: inmunocompetentes e inmunodeprimidos

VPH α y β

- Cocarcinógeno con luz ultravioleta
- Las oncoproteínas del VPH inhabilitan la reparación del daño del ADN inducido por los rayos UV



Vacunas contra el VPH: aprobadas por la FDA

Vacuna tetravalente (4vVPH) Gardasil (Merck)

- Tipos de VPH 6, 11, 16 y 18
- Cáncer cervicouterino y lesiones precancerosas
- Verrugas genitales, lesiones anogenitales precancerosas

Vacuna bivalente Cervarix (GlaxoSmithKline)

- Tipos de VPH 16 y 18
- Cáncer cervicouterino y lesiones precancerosas

Vacuna contra el VPH 9-valente (9vVPH): 5 tipos de VPH adicionales:
31, 33, 45, 52, 58

Esquema recomendado para 2 dosis:

- Vacunación a partir de los 11 o 12 años.
- Mujeres de 13 a 26 años
- Hombres de 13 a 21 años
- Hombres hasta 26 años si HSH/inmunodeprimidos

Muy eficaz en la prevención de infecciones y en el desarrollo de displasia
Perfil de seguridad: bien tolerado, los efectos adversos son raros



Diagnóstico de VPH

- **Hybrid Capture 2**
 - Detecta 13 tipos oncogénicos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68).
- **Cervista VPH AR**
 - Detecta 14 tipos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68).
- **Cervista VPH16/18**
 - Solo detecta VPH 16 Y 18.
- **Aptima**
 - Detecta ARN de 14 tipos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68).
- **Cobas 4800**
 - Detecta 14 tipos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68).
- **BD Onclarity**
 - Detecta 14 tipos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68).

Genotipado del VPH

Pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que se dirigen a una región de ADN específica con identificación de genotipos específicos mediante una hibridación posterior a la amplificación con sondas específicas de tipo.

Tira

- INNO-LiPA HPV Genotyping Extra (Innogenetics, Gent, Belgium)
- Prueba de Genotipado Linea Array (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN)

Microarrays

- CLART® Human Papillomavirus 2 (Genomica, Madrid, Spain)
- Prueba PapilloCheck (Greiner Bio-One, Germany)

Perlas Luminex

- Plataforma xMAP (Luminex Corporation, Austin, TX)



Resumen

Neoplasias malignas asociadas al VPH

- Cervical
- Anogenital
- Orofaríngeo
- Piel

Estrategias preventivas

- Prueba de detección de citología cervical con prueba conjunta del VPH
- Vacunación



Referencias

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, and Squarize1 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.

Declaraciones/Posibles Conflictos de Interés

Previa presentación de esta cápsula, el ponente completó el formulario de declaraciones de Clinical Chemistry. Declaraciones y/o posibles conflictos de interés:

- **Empleo o Liderazgo:** Ninguno declarado
- **Consultor o rol consultivo:** Ninguno declarado
- **Propiedad de acciones:** Ninguno declarado
- **Honorarios:** Ninguno declarado
- **Financiamiento para la investigación:** Ninguno declarado
- **Testimonio de Expertos:** Ninguno declarado
- **Patentes:** Ninguno declarado

Agradecemos su participación en esta Cápsula
en Medicina de Laboratorio Clínico del *Clinical
Chemistry* Trainee Council

Puede encontrar nuestras próximas Cápsulas y
más información del Trainee Council en:
www.traineecouncil.org

Descargue la app gratuita de *Clinical Chemistry*
en iTunes para obtener contenido adicional

Síguenos en

