

HPV

Today

Newsletter
on Human
Papillomavirus
www.hpvtoday.com

EL DESARROLLO DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha evaluado y preparado recientemente una monografía sobre el papel de las nuevas tecnologías en el cribado del cáncer de cuello uterino ¿Cuáles han sido los avances principales en el desarrollo de programas de cribado en los últimos 20 años?

Ha habido dos avances destacables desde el punto de vista de la Salud Pública en torno al cribado de cáncer de cuello uterino en los últimos 20 años. El primer avance está relacionado con los métodos citológicos tradicionales, y el segundo con la identificación del VPH como causa fundamental del cáncer de cuello uterino. Hace 20 años se aceptaba ampliamente, aunque no universalmente, que el cribado cervical citológico podía reducir tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer de cuello uterino. Sin embargo, no se conocían muy bien ni los beneficios cuantitativos reales que podían esperarse del cribado de alta calidad ni los factores que podían determinar su efectividad. Había poca información en torno a la efectividad relativa de las diferentes frecuencias de cribado, así como dudas importantes sobre los grupos de edad que podían resultar más efectivos para el cribado. El resultado de esta falta de conocimiento quedó bien ejemplificado en la experiencia del Reino Unido. Se tomaban millones de muestras cervicales cada año sin ningún impacto perceptible en la incidencia o mortalidad por cáncer de cuello uterino. El primer Workshop de la IARC en 1985, y los trabajos que se generaron a continuación, establecieron el impacto en la morbilidad del cribado cervical citológico y las pautas de organización y monitorización de un programa de cribado para asegurar que se consiga este potencial. En el Reino Unido el efecto fue rápido. La reorganización del programa de citología cervical que tuvo lugar a finales de los ochenta, con la introducción de la monitorización selectiva, condujeron a una disminución estable tanto en la incidencia como en la mortalidad por cáncer de cuello uterino a lo largo de los años noventa.

(continúa en la página 3)

ENTREVISTA A NICK DAY

por Nubia Muñoz

CRIBADO DE VPH

Guía provisional sobre el uso del test de VPH en combinación con la citología en el cribado cervical primario

MONOGRÁFICO

Infecciones por VPH en niños

CASO CLÍNICO

Detección de VPH en metástasis ósea de carcinoma escamoso 11 años después del diagnóstico de carcinoma cervical

UN NUEVO ESCENARIO PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO: MEJORES OPCIONES DE CRIBADO Y LLEGADA DE LAS VACUNAS CONTRA EL VPH

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) convocó una reunión de expertos en abril de 2004 para revisar la evidencia en torno a las nuevas tecnologías para el cribado de cáncer de cuello uterino. El grupo concluyó que, además de la citología cervical convencional, existe ahora evidencia suficiente para considerar que cualquiera de los tres nuevos métodos de cribado – citología de base líquida (CBL), citología de lectura computarizada, y detección del VPH – son adecuadas para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino. La implicación de esta conclusión para los tests de VPH es que ahora es científicamente aceptable proponer amplios proyectos de demostración de base poblacional que comparen directamente la citología y el test de VPH de manera aleatorizada. Dado que las mujeres incluidas en la rama de cribado con VPH no estarían a un riesgo elevado (al no recibir simultáneamente citología), estos proyectos serían también éticamente justificables. En este número, el Prof. Nick Day, presidente de la monografía IARC, explica el contexto y la importancia de las conclusiones del grupo de trabajo.

El Dr. J. Thomas Cox nos ofrece un resumen de las guías preliminares para el manejo de mujeres cribadas mediante ambas técnicas - la citología y el test de VPH - en los Estados Unidos. Los protocolos son consistentes con las recomendaciones efectuadas por varios estudios europeos. Estas recomendaciones generarán en un futuro próximo, cuando se apliquen a un gran número de pacientes, mucha información y clarificarán sin ambigüedades la contribución de los tests de VPH en los programas de cribado en diferentes escenarios.

Por su parte, el Dr. John T. Schiller nos presenta algunas de las cuestiones relevantes en torno a la segunda generación de vacunas contra el VPH. Mientras continúan llegando resultados prometedores de los ensayos en Fase 2, existe una creciente preocupación por asegurar que las vacunas contra el VPH candidatas a ser ampliamente utilizadas en países en vías de desarrollo, sean desarrolladas y estén disponibles. Mientras que en los países desarrollados las vacunas contra el VPH tendrán principalmente impacto en la incidencia de neoplasias cervicales pre-invasoras, en extensas áreas de países en vías de desarrollo el cáncer de cuello uterino sigue siendo de forma consistente la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer.

La Prof. Stina Syrjanen introduce el tema de las infecciones por VPH en niños. El papel de los pediatras en el manejo del VPH genera cada vez más interés. Las responsabilidades clínicas relacionadas con el VPH de este grupo profesional están actualmente relacionadas con afecciones tales como la papilomatosis laríngea o las verrugas. Cuando la vacunación contra el VPH alcance madurez, existe el potencial para los pediatras de convertirse en un eje importante para la administración de las vacunas VPH y, en consecuencia, para la prevención del cáncer de cuello uterino.

La Organización Europea de Investigación sobre Infección Genital y Neoplasia (EUROGIN) organizó su reunión de expertos en Octubre de 2004 en Niza con la inclusión de varios temas novedosos y la participación de nuevos científicos que se van incorporando a la especialidad. El trabajo que se está llevando a cabo en la actualidad en torno al impacto social y psicológico del VPH es remarcable. Se presentaron también cuestiones interesantes con respecto a la aceptabilidad de las vacunas contra el VPH por parte de los profesionales de la salud, administradores y ciudadanos.

F. Xavier Bosch
HPV Today

COMITÉ EDITORIAL

Coordinador General:

F. Xavier Bosch (España)

Coordinadores Internacionales:

Xavier Castellsagué (España)

Patti Gravitt (EEUU)

Coordinadora para España:

Silvia de Sanjosé

Coordinador para Latinoamérica:

Eduardo Lazcano (México)

Silvio Tatti (Argentina)

Gonzalo Pérez (Colombia)

Coordinador para Portugal y Brasil:

Clara Bicho (Portugal)

Coordinador para Alemania:

K. Ulrich Petry

Coordinador para Francia:

Christine Clavel

Coordinador para Italia:

Flavia Lillo

COMITÉ CIENTÍFICO

Th Agorastos (Grecia), L Alexander (EEUU), Ch Bergeron (Francia), HV Bernard (EEUU), JC Boulanger (Francia), T Broker (EEUU), LI Cabero (España), S Campo (Escocia), P Coursaget (Francia), T Cox (EEUU), J Cuzick (Reino Unido), Ph Davies (Reino Unido), L Denny (Sudáfrica), S Dexeus (España), E Diakomanolis (Grecia), A Ferenczy (Canadá), S Franceschi (Francia), E Franco (Canadá), I Frazer (Australia), S Garland (Australia), L Gissmann (Alemania), S Goldie (EEUU), F Guijon (Canadá), A Guerra (España), M Hernández (Méjico), R Herrero (Costa Rica), T Iftner (Alemania), I-Wuen Lee (Singapur), D Jenkins (Reino Unido), A Jenson (EEUU), WM Kast (EEUU), V Késic (Yugoslavia), S Krüger Kjaer (Dinamarca), R Kurman (EEUU), Ch Lacey (Reino Unido), CJLM Meijer (Holanda), J Monsonego (Francia), L Olmos (España), G de Palo (Italia), H Pfister (Alemania), L Pirisi-Creek (EEUU), R Prado (Chile), W Prendiville (Irlanda), LI M Puig-Tintoré (España), T Rohan (EEUU), R Richart (EEUU), S Robles (EEUU), P Sasieni (Reino Unido), J Schiller (EEUU), KV Shah (EEUU), J Sherris (EEUU), A Singer (Reino Unido), P Snijders (Holanda), M Stanley (Reino Unido), M Steben (Canadá), P Stern (Reino Unido), S Syrjanen (Finlandia), R Testa (Argentina), M Tommasino (Francia), M van Ranst (Bélgica), L Villa (Brasil), R Viscidi (EEUU), G Von Krogh (Suecia).

Web: www.hpvtoday.com

Correspondencia y colaboraciones:

E-mail: box@hpvtoday.com

Publicado por:

BYPASS Ediciones

C/ Los Álamos, 16.

28813 Torres de la Alameda.

Madrid. España.

Depósito Legal: M-40590-2002

Copyright. Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción y difusión total o parcial de este material sin la preceptiva autorización del propietario del copyright.

© BYPASS Ediciones

La responsabilidad intelectual de las contribuciones que aquí aparecen corresponden a los autores de las mismas y no necesariamente coinciden con las opiniones del Comité Editorial o Científico.

Prof. NICK DAY

Profesor de Epidemiología. Strangeways Research Laboratory. University of Cambridge. Reino Unido.



(viene de pág. 1) El número de muertes causadas por cáncer de cuello uterino es ahora un 60% inferior al que se observaba a finales de los años ochenta, contrastándose con unas tasas crecientes de neoplasia pre-invasora en mujeres jóvenes. Sin embargo, la citología tiene sus limitaciones. En particular, la sensibilidad de un test único para la detección de lesiones tempranas pre-invasoras no es alta, y los recursos requeridos para conseguir un programa de alta calidad desalientan su implementación en muchos países en vías de desarrollo. Algunos programas mitigan la carencia de una alta sensibilidad mediante la repetición del test cada tres o cinco años, lo cual, teniendo en cuenta la dilatada historia natural de las lesiones pre-invasoras, puede proporcionar una buena sensibilidad al programa. Sin embargo, la demostración de que casi la totalidad de los cánceres de cuello uterino están causados por el VPH está transformando la perspectiva del cribado cervical. El moderno test de VPH es altamente sensible para las lesiones cervicales pre-invasoras. El intervalo entre la infección inicial por VPH y el desarrollo de una lesión invasora es típicamente largo. Ante la evidencia actual disponible de estudios de corta duración, la monografía de la IARC del año 2004 concluyó que el test de VPH es al menos tan efectivo como la citología como prueba de cribado, con la ventaja de que en las mujeres VPH negativas podría ser apropiado un período entre cribados considerablemente más largo que el que se recomienda para el cribado citológico¹.

¿Cómo pueden evaluarse la eficacia y la efectividad del test de VPH como modalidad de cribado?

En países desarrollados que ya disponen de programas efectivos basados en la citología, lo que se requiere es un amplio programa de demostración en Salud Pública en el cual, dentro de un sistema sanitario de una población se comparen dos sub-poblaciones bien definidas: una de ellas cribada mediante citología convencional y la otra mediante la combinación escogida de citología y detección de VPH. Considerando los resultados resumidos en la monografía de la IARC del 2004, esta combinación probablemente consistirá en la prueba del VPH como test primario de cribado, seguida de una citología en los casos positivos por VPH. Uso la frase "programa de demostración" en lugar de "ensayo" deliberadamente, dado que esta intervención no debe verse como entendemos normalmente un ensayo clínico en el que la aleatorización individual es considerada el estándar de referencia y se requiere un consentimiento individual pleno. Este proceso debería verse más bien como un reemplazo lento en toda la población de una modalidad de cribado - la citología - por otra para la cual existe evidencia clara de su superioridad. Es necesario monitorizar eventos de corto plazo en términos de sensibilidad, especificidad, coste, parámetros psico-sociales, etc. pero el diseño del proceso tiene que centrarse en la comparación entre las dos sub-poblaciones de la subsiguiente incidencia -preferiblemente por estadio- y mortalidad por cáncer de cuello uterino. Al utilizar las tasas de cáncer avanzado y mortalidad como eventos finales de interés, el programa de demostración tiene que ser necesariamente

grande. Una vez alcanzada la efectividad esperada de la modalidad de cribado combinado respecto al cribado citológico único y demostrado su coste-efectividad, uno podría entonces empezar a plantearse el establecimiento del cribado combinado incluyendo citología y detección de VPH en la población general.

¿Deben continuar los programas basados en la citología? De ser así, ¿por qué y dónde?

Los programas de cribado bien organizados basados en la citología de alta calidad deben claramente continuar hasta que se disponga de una alternativa más atractiva. Ni todos los países ni todas las poblaciones querrán necesariamente estar en el primer grupo de países que lancen programas de demostración de la prueba de VPH. En los programas iniciales pueden aparecer problemas imprevistos en la implementación del cribado primario de VPH. Los servicios sanitarios que continúen con el cribado citológico de cuello uterino deben saber que las recomendaciones en torno a los intervalos de cribado y a los grupos de edad han sido reformuladas en la monografía IARC del 2004 después de tener en cuenta las nuevas evidencias epidemiológicas. En los grupos jóvenes parece indicado un cribado más frecuente y en mujeres de más de 60 años de edad con historia de citologías negativas, el cribado continuado puede no estar justificado. Los países o poblaciones que optarán por la introducción progresiva del test de VPH como prueba primaria de cribado dependerán de una serie de circunstancias locales. Sin embargo, es probable que se produzca un efecto de bola de nieve después de que unas pocas poblaciones decidan implementarlo y demuestren cómo puede llevarse a cabo.]

Incidencia estandarizada de cáncer de cuello uterino y cobertura de cribado, Inglaterra, 1971-95.



*Figura reproducida de: Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. BMJ 1999; 318: 904. Reproducida con permiso de BMJ Publishing Group.

REFERENCIAS:

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbook of Cancer Prevention. Volume 10. Cervical Cancer Screening. Lyon: IARC Press 2005. Puede accederse al Resumen de la información revisada, la Evaluación del grupo de trabajo y las Recomendaciones para la implementación de la salud pública y nuevas investigaciones en: <http://www.iarc.fr/pageroot/PRELEASES/pr151a.html>.

CRIBADO EN EL VPH

"GUÍA PROVISIONAL" SOBRE E CON LA CITOL

En el año 2002, la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) publicó nuevas recomendaciones sobre el cribado cervical primario en los Estados Unidos, las cuales incluían la opción de cribado mediante detección de VPH en combinación con la citología para mujeres de 30 años o más¹. Esta opción fue facilitada en anticipación a la probable aprobación de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) en torno al uso de la Captura Híbrida 2 (HC2) para el cribado, la cual tuvo lugar en el año siguiente. En el año 2003, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) hizo efectivo su Boletín de Práctica Clínica (Practice Bulletin) sobre el cribado de cuello uterino el cual reflejó las recomendaciones expuestas por la ACS en torno a la combinación de la detección de ADN de VPH y el cribado citológico². La existencia de esta nueva opción de cribado provocó la convocatoria de un panel de expertos representantes del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI), la Asociación Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP), la ACS, la ACOG, y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos³. Las recomendaciones extraídas de este panel guían en la actualidad a los profesionales clínicos de EEUU mientras éstos empiezan a adoptar el cribado combinado con detección de VPH y test de Papanicolaou. Estas recomendaciones de manejo han sido denominadas "Guía provisional" en reconocimiento a la posible alteración de las mismas según la evolución de la investigación actual.

¿Cuál fue la base para estos importantes cambios en las opciones de cribado?

En varios estudios en torno al cribado primario cervical llevados a cabo en varios países, la prueba de detección del VPH mostró ser un promedio de entre un 25 y un 40% más sensible que un único test convencional de Papanicolaou para la detección de Neoplasia Cervical Intraepitelial 3+ (CIN3+), y entre un 10 y un 25 % más sensible que un único test de citología de base líquida. Datos recientes del estudio denominado 'Test de VPH como complemento al Cribado Rutinario' (HPV in Addition to Routine Testing - HART)⁴, facilitados por el Dr. Jack Cuzick en el número de Octubre de HPV Today, y datos del estudio llevado a cabo por la Dra. Christine Clavel y sus colegas en Francia⁵, ratifican y aumentan los datos de los ocho estudios presentados originalmente a la FDA para la aprobación de la combinación de HC2 y cribado con Papanicolaou.

En todos estos estudios el valor predictivo negativo de la combinación de ambas pruebas fue de entre un 99 y un 100%, indicando que las mujeres con resultados negativos en las dos pruebas tienen un riesgo muy bajo de desarrollar

CIN 2,3 o cáncer. Este valor predictivo tan alto combinando ambos tests no sólo es válido para la enfermedad actual, sino que también predice un bajo riesgo para años futuros, sustentando el fundamento racional para cribar no más frecuentemente que cada tres años. La ventaja de esta propuesta frente a la otra opción facilitada por la ACS y la ACOG de cribado cada dos a tres años para mujeres que hayan tenido tres Papanicolaous consecutivos negativos o normales, consiste en que la seguridad proporcionada no

Sensibilidad del Cribado Primario: CIN 2/3+

Estudio	Núm.	Edad	Pap	VPH
Cuzick J	11.085	30-60	76,6%	97,1%
Clavel C	4076	30-76	57,7% PC 84,4% CL	100%

Tabla 1

Los datos de los 'estudios HART⁴ y Rheims⁵' reflejan la diferencia en la sensibilidad de la citología y del test de VPH para CIN 2/3+ de los estudios presentados a la FDA para la aprobación del uso del HC2 como test complementario al Papanicolaou en el cribado primario de mujeres de 30 o más años de edad. PC: Pap Convencional. CL: Citología líquida

está sujeta a la variabilidad significativa en la sensibilidad del test como sucede con el Papanicolaou, el cual requiere de un cribado consecutivo para alcanzar una alta sensibilidad. Este hecho es particularmente importante dado que las mujeres que están a mayor riesgo son aquellas con un cribado infrecuente y por lo tanto con una probabilidad baja de obtener las tres citologías requeridas para ampliar el intervalo de cribado. Todas las guías de la ACS, la ACOG, y del Comité de la "Guía Provisional" recomiendan contundentemente que las mujeres con resultados negativos para ambas pruebas no se sometan a un cribado combinado antes de cada tres años. Mediante este espaciado se reduce el 'sobrecibado' el cual incrementaría el coste sin ningún beneficio y resultaría en un 'sobretreatmento' de muchas mujeres afectadas sólo por infecciones VPH transitorias.

¿En qué casos no debe optarse por la combinación test de VPH/Papanicolaou en el cribado primario?

Existen varias situaciones en las que la prueba del VPH no debería ser usada en combinación con el Papanicolaou para el cribado cervical primario. En primer lugar, la combinación VPH/Papanicolaou no está recomendada en mujeres menores de 30 años, dada la alta prevalencia (15-46%) de infecciones por VPH la mayoría de las cuales son transitorias en esta franja de edad. Este hecho contrasta con la prevalencia de en torno a un 5% de VPH de alto riesgo observada en mujeres de 40 años o más. Incluso las mujeres en esta franja de edad que son VPH positivas / Pap negativas tienen un riesgo relativamente bajo para la detección de CIN2,3. En el estudio prospectivo de Portland del NCI⁶ el riesgo de detección de CIN3+ en el periodo de 3 a 5 años después de un resultado positivo por VPH fue de un 4,4% y sólo de un 0,24% en mujeres negativas por VPH.

Es este riesgo aumentado en casi 20 veces asociado a un

EL USO DEL TEST DE VPH EN COMBINACIÓN CON LA CITOLOGÍA EN EL CRIBADO CERVICAL PRIMARIO

Dr. J. Thomas Cox Director de la Gynecology and Colposcopy Clinic. University of California Santa Bárbara. Director Médico Ejecutivo del National HPV and Cervical Cancer Prevention Resource Center (American Social Health Association). EEUU.



test de VPH positivo el que confirma la necesidad de una vigilancia aumentada, y este riesgo tan bajo después de los 3-5 años para la detección de una lesión significativa en mujeres negativas por VPH el que garantiza la seguridad de ampliar cada tres años el intervalo de cribado. Las mujeres inmunosuprimidas tampoco deben ser cribadas de esta forma, dado que la prevalencia de VPH en ellas es muy alta (hasta un 60% en algunos estudios), y las lesiones de alto grado pueden progresar más rápidamente y ser más

citología de Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado (LSIL), AGC, o Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado (HSIL) deben ser remitidas a colposcopia, mientras que las mujeres con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) y test de VPH negativo pueden ser manejadas repitiendo el test de VPH transcurridos 12 meses, según las recomendaciones de la Asociación Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) del año 2002.

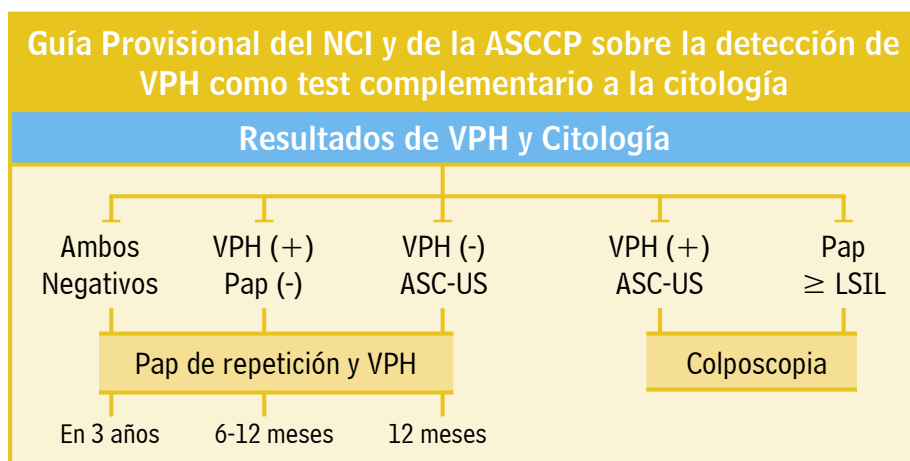


Figura 1

"Guía Provisional" para el manejo de mujeres mediante el uso combinado de la citología cervical y test de VPH en el cribado primario de mujeres \geq 30 años. Las mujeres positivas en el test de VPH o en el Papanicolaou en la evaluación de los 6-12 meses deben ser referidas a colposcopia. Las mujeres con $>$ LSIL deben ser referidas a colposcopia independientemente de su resultado de VPH. Fuente: Wright TC et al. Interim guidance on the use of HPV DNA testing as an adjunct to cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2004;103:304-9. Reproducida con permiso.

comunes. Las mujeres que hayan estado sometidas a una histerectomía por una enfermedad benigna, sin evidencia de CIN 2,3 o cáncer de cuello uterino en el momento de la histerectomía no precisan cribado cervical según indican las recomendaciones de la ACS y de la ACOG.

"Guía Provisional" para el manejo de mujeres con varios resultados de cribado combinados

La "Guía Provisional" para el manejo de mujeres con un único test combinado VPH positivo/Papanicolaou negativo, recomienda que se examine la persistencia de VPH en periodos de entre 6 y 12 meses a partir del resultado del cribado inicial, y que no se remita a colposcopia a no ser que el Papanicolaou repetido sea positivo o que el test de VPH repetido sea positivo. Esta recomendación está basada en la necesidad de persistencia del VPH para el desarrollo de un pre-cáncer de alto grado o de un cáncer de cuello uterino. Determinar persistencia antes de referir a colposcopia debería de capturar casi todas las lesiones significativas dentro de un plazo razonable, mientras que facilitaría que las lesiones VPH no persistentes remitieran espontáneamente (entre 45 y 60% serían VPH negativas en un período de 6-12 meses)^{4,7}. Sin embargo, a no ser que nuevas investigaciones sugieran lo contrario, las mujeres con resultados negativos en el test de VPH pero con una

Otras "Recomendaciones"

La educación de las mujeres en torno a la naturaleza generalmente benigna de una prueba de VPH positiva es imperativa si se quiere evitar fomentar ansiedad innecesaria en mujeres positivas para VPHs de alto riesgo. El término "VPH de alto riesgo" debe ser clarificado indicando que, a pesar de la existencia de una asociación entre la presencia de algunos tipos de VPH con CIN de alto grado y cáncer de cuello uterino, el riesgo de desarrollo de estas lesiones es relativamente bajo y sólo aquellas infecciones persistentes por VPH son indicativas de un suficiente potencial de

desarrollo de una lesión tratable que justifica realizar una colposcopia. Las pacientes deben ser reconfortadas con el hecho de que la mayoría de mujeres han estado afectadas por un VPH de alto riesgo en algún momento de sus vidas y, aunque no es posible saber si el VPH ha remitido completamente o simplemente se encuentra en estado latente, una vez que el test de VPH se negativiza, es poco probable que la mujer sea infecciosa y lo pueda transmitir a una nueva pareja. Es también importante tranquilizar a la paciente de que un VPH detectable indica probablemente que comparte este virus con su pareja y que la remisión o supresión del VPH por cualquiera de los dos depende únicamente de su propio sistema inmunitario y que esto no se ve afectado por la re-exposición al virus a través de la actividad sexual continuada con su pareja. Estos mensajes son complejos y precisan de tiempo para ser comentados, pero la importancia de facilitar esta educación no debe ser subestimada.

REFERENCIAS:

1. Saslow D et al. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-362.
2. ACOG Practice Bulletin. *Obstet Gynecol* 2003;102:417-427.
3. Wright TC et al. *Obstet Gynecol* 2004;103:304-309.
4. Cuzick J et al. *Lancet* 2003;362:1871-1876.
5. Clavel C et al. *Br J Cancer* 2001;89:1616-1623.
6. Sherman M et al. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:46-52.
7. Clavel C et al. *Br J Cancer* 2004;90:1803-1808.

VACUNAS VPH DE SEGUNDA GENERACIÓN

Dr. John T. Schiller

National Institutes of Health (NIH),
National Cancer Institute (NCI).
Bethesda, MD. EEUU.



Las vacunas profilácticas contra el VPH basadas en partículas no infecciosas de L1 similares al virus ('Virus-Like Particles' o VLPs) están bajo intensa evaluación clínica. En los ensayos de eficacia denominados 'proof-of-concept' (demostración conceptual), estas vacunas demostraron tener un 100% de eficacia para prevenir la infección cervical persistente por VPH de tipo-específico y para el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de tipo-específico^{1,2}. Existe actualmente un optimismo generalizado de que la vacuna VLP estará disponible comercialmente en pocos años. En este sentido, las perspectivas para el desarrollo de vacunas VPH alternativas deben ser consideradas teniendo en cuenta la probabilidad de que una vacuna VPH profilá-

ctica segura y efectiva estará disponible en breve. Hay tres preguntas que necesitan ser planteadas al respecto:

¿Hay suficiente necesidad para disponer de una vacuna de segunda generación?

Las vacunas VLP actuales podrían adaptarse razonablemente bien a las necesidades de los países desarrollados. Sin embargo, tienen debilidades fundamentales para ser distribuidas ampliamente en los países en vías de desarrollo. En primer lugar, las vacunas VLP tienen un alto coste de manufacturación, dado que se producen en cultivos de células eucariotas y deben purificarse intensamente. En segundo lugar, estas vacunas son caras de distribuir dado que implica la administración de tres inyecciones intramusculares de una vacuna que requiere de la cadena

de frío para ser almacenada. En tercer lugar, la protección será casi con total seguridad tipo-específica, de manera que no se espera que estas vacunas protejan contra el 25% de los cánceres cervicales no relacionados con los tipos de VPH 16 y 18. Esta incompleta protección de tipos resulta especialmente problemática para los países en vías de desarrollo, dado que la mayoría de estos países no disponen de programas de cribado efectivos como alternativa para reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino producido por los tipos de VPH menos oncogénicos. En cuarto lugar, no se espera que las vacunas VLP L1 induzcan regresión de las neoplasias cervicales ya establecidas producidas por el VPH. Dado que la progresión desde una infección por VPH a un cáncer de cuello uterino

tarda generalmente más de una década en producirse, el beneficio de las vacunas VLP en lo que respecta a la Salud Pública será tardío. Por lo tanto, podría ser más sencillo convencer a los responsables de Salud Pública para que se invirtiera en una vacuna con potencial terapéutico ya que produciría beneficios a más corto plazo.

¿Hay vacunas candidatas lo suficientemente atractivas como para que se invierta en ellas en la actualidad?

Una vacuna VPH ideal debería ser económica de fabricar y distribuir, proteger contra todos los tipos oncogénicos y actuar tanto terapéuticamente como profilácticamente. Ninguna de las vacunas de segunda generación que se encuentran actualmente en desarrollo cumple con este ideal. O bien se desarrollan nuevas vacunas candidatas o tendremos que decidir cuáles son los objetivos de mayor importancia para reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino y hasta qué punto estos objetivos podrán ser alcanzados. La prioridad actual sería obtener protección profiláctica frente a los VPH 16 y 18 en el mayor número de mujeres posible y a la mayor brevedad posible. La tabla proporciona un listado parcial de las vacunas candidatas de segunda generación que se encuentran en la actualidad bajo desarrollo pre-clínico especificando las ventajas y los inconvenientes potenciales de las mismas.

¿Existen perspectivas realistas para el desarrollo y comercialización?

Hay muchas barreras para que las vacunas VPH de segunda generación se desarrollen con éxito. En primer

VACUNAS VPH DE 2ª GENERACIÓN		
VACUNA	VENTAJAS POTENCIALES	LIMITACIONES POTENCIALES
Tipos adicionales de VLP ³ (VPH 31, 45, 33, 52, etc.)	Tecnología establecida	Coste elevado, incremento modesto en la protección frente al cáncer de cuello uterino
Estabilización del calor de las VLPs ⁴	Menor coste de implementación	Tecnología no probada para VLPs de VPH
Formulaciones de liberación retardada ⁵	Menor coste de administración si se precisan menos inyecciones	Tecnología no probada para VLPs de VPH
Administración de VLPs purificadas en vías respiratorias superiores ⁶	Administración sin agujas; inducción de sIgA; ¿Menor coste de implementación?	¿Consistencia de la respuesta inmunitaria?; ¿Seguridad?
Administración oral de VLPs con plantas crudas o extractos de levaduras ⁷	Bajo coste de producción y administración; inducción de sIgA	Nivel muy bajo de expresión en plantas; inmunogenicidad baja en modelos animales
ADN de L1 ⁸	Menor coste de producción	¿Menos inmunogénica que las VLPs?; Potencial oncogénico desconocido de los vectores inyectados
Subunidades Pentaméricas de L1 ⁹	Menor coste de producción (producido en bacterias)	¿Menos inmunogénica que las VLPs?
Bacteria Recombinante de L1 ¹⁰	Menor coste de producción y administración (ej. mucosal)	Problemas normativos con organismos GM; seguridad /inmunogenicidad inciertas
Virus Recombinante de L1 ¹¹	Menor coste de administración si mucosal; ¿Menor coste de producción?	Problemas normativos con organismos GM; seguridad /inmunogenicidad inciertas
VLPs Quiméricas ¹²	Eficacia profiláctica/terapéutica combinada; beneficios más tempranos	Efecto terapéutico modesto en ensayo inicial
VLPs combinadas con vacunas VPH terapéuticas ¹³	Eficacia profiláctica/terapéutica combinada; beneficios más tempranos	Eficacia limitada de las vacunas terapéuticas actuales; interacción incierta con las VLPs
Proteína L2 o péptido ¹⁴	Inducción de anticuerpos neutralizantes cruzados para varios tipos; menores costes de producción	Títulos menores de anticuerpos neutralizantes que las VLPs

GM: Genéticamente Modificados

lugar, puede que sea difícil encontrar la financiación suficiente una vez que una vacuna VPH efectiva esté disponible comercialmente. En segundo lugar, será difícil llevar a cabo ensayos controlados con placebo una vez haya una vacuna comercializada. En tercer lugar, puede que también sea dificultoso obtener aprobación normativa para las vacunas candidatas basadas en nuevas tecnologías, especialmente en aquellos casos que impliquen vectores microbianos vivos. En cuarto lugar, es probable que aspectos relacionados

con la propiedad intelectual también supongan un impedimento si se contempla la venta de las vacunas en países desarrollados. En el caso de que una vacuna de segunda generación sustancialmente diferente pueda convertirse en una realidad, será probablemente necesario un apoyo continuo por parte del sector público para el desarrollo pre-clínico y el desarrollo clínico de fases iniciales, de manera que pueda identificarse el candidato o los candidatos más atractivos para los ensayos de eficacia. La identificación de correlación inmunológica

en cuanto a protección en los actuales ensayos de eficacia podría ser de enorme ayuda en este esfuerzo. Puede que para realizar los ensayos de eficacia de coste elevado se requiera financiación combinada procedente de los sectores público y privado. Sin embargo, si se demuestra que la protección contra la infección constituye un fuerte marcador indirecto de protección frente a las lesiones CIN de alto grado en los ensayos actuales, se podrían considerar ensayos más modestos utilizando desenlaces virológicos. En mi opinión, sería un error

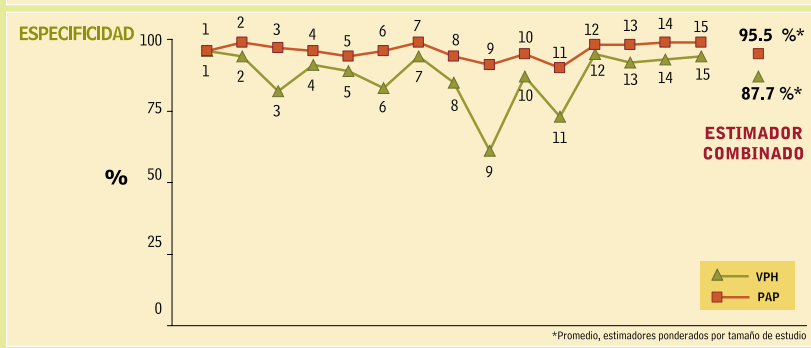
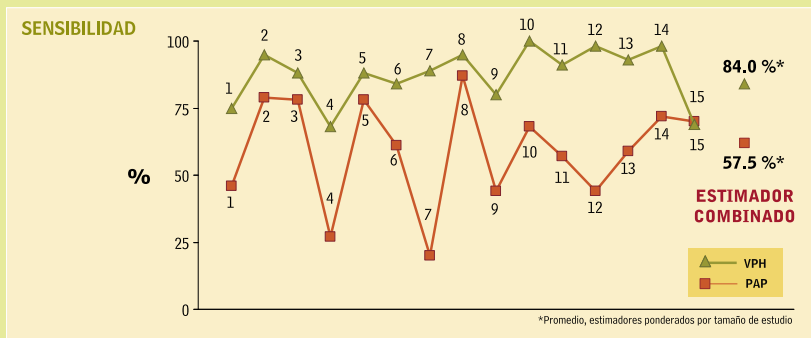
mirar sólo a los grandes fabricantes de vacunas de los países desarrollados para la producción de una vacuna de segunda generación. Muchas vacunas seguras y efectivas se fabrican en países de desarrollo intermedio. Dado que estos fabricantes estarían menos restringidos en cuanto a problemas de propiedad intelectual, estarían más fácilmente interesados en la fabricación de vacunas VPH de segunda generación, especialmente si estas vacunas fueran menos costosas para ser producidas y distribuidas masivamente que las vacunas VLP actuales.

Referencias: 1. Koutsky LA et al. N Engl J. Med 2002;347:1645-1651. 2. Harper DM et al. Lancet 2004;364:1757-1765. 3. Walboomers JM et al. J Pathol 1999;189:12-19. 4. Brandau DT et al. J Pharm Sci 2003;92:218-231. 5. Stuesson C et al. J Control Release 1999;59:377-89. 6. Nardelli-Haeffliger D et al. J Virol 1999;73:9609-9613. 7. Warzecha H et al. J Virol 2003;77:8702-8711. 8. Tobery

TW et al. Vaccine 2003;21:1539-1547. 9. Yuan H et al. J Virol 2001;75:7848-53. 10. Nardelli-Haeffliger D et al. Inf Immun 1997;65:3328-3336. 11. Liu Dw et al. Int J Cancer 2005;113:93-100. 12. Greenstone HL et al. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:1800-1805. 13. Roden RBS and Wu TC. Expt Rev Vaccines 2003;2:495-516. 14. Roden RBS et al. Virology 2000;270:254-257.

VPH EN 100 IMÁGENES

ESTUDIOS COMPARANDO EL TEST DE VPH CON LA CITOLOGÍA EN CRIBADO POBLACIONAL



REFERENCIAS: 1. Cuzick J et al. Lancet 1995; 345: 1533-1536. 2. Cuzick J et al. Brit J Cancer 1999; 81(3): 554-558. 3. Kuhn L et al. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 818-825. 4. Ratnam S et al. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2000; 9: 945-951. 5. Schiffman M et al. J Am Med Assoc 2000; 283(1): 87-93. 6. Wright TC Jr et al. J Am Med Assoc 2000; 283(1): 81-86. 7. Schneider A et al. Int J Cancer 2000; 89: 529-534. 8. Belinson J et al. Gynecol Oncol 2001; 83: 439-444. 9. Blumenthal PD et al. Int J Gynecol Obstet 2001; 72: 47-53. 10. Clavel C et al. Brit J Cancer 2001; 84: 1616-1623. 11. Kulasingam SL et al. J Am Med Assoc 2002; 288: 1749-1757. 12. Petry KU et al. Brit J Cancer 2003; 88: 1570-1577. 13. Salmeron J et al. Cancer Causes Control 2003; 14: 505-512. 14. Cuzick J et al. Lancet 2003; 362: 1871-1876. 15. Sankaranarayanan R et al. Int J Cancer 2004; 112: 341-347.

El estimador combinado excluyó el estudio número 2.

Resultados de los 15 mejores estudios comparando la detección de ADN de VPH con la citología en el cribado de HSIL / cáncer de cérvix. Los estudios se realizaron entre los años 1995 y 2004 en países desarrollados y en países en vías de desarrollo. La citología incluye métodos convencionales o de citología líquida. Cabe resaltar que en estos estudios la variación en la sensibilidad del test de VPH es pequeña – rango de sensibilidad 68-100 % - si se compara con la de la citología la cual mostró una variabilidad superior – rango de sensibilidad 20-87 %. En cambio, la especificidad en estos estudios es consistentemente muy alta para ambas pruebas - detección de VPH y citología. El rango de especificidad del test de VPH es de 61-96 % y el de la citología de 90-99%.

INFECCIONES POR VPH EN NIÑOS

Prof. Stina Syrjänen

Profesora y Directora del Dep. de Patología Oral.
Institute of Dentistry, Faculty of Medicine,
University of Turku.
Directora del Turku Immunology Centre, University
of Turku. Finlandia.

¿Cuáles son las lesiones que están asociadas con el VPH en los niños?

La autora llevó a cabo recientemente una revisión del patrón de enfermedad, diagnóstico y tratamiento de las infecciones por VPH en niños¹. En esta sección se resumen brevemente los resultados de dicha revisión. Las enfermedades pediátricas mejor conocidas asociadas al VPH son las verrugas cutáneas y los papilomas laríngeos, mientras que los papilomas orales asociados con los tipos 6 u 11 son los tumores epiteliales más comunes de la mucosa oral en los niños. Hasta hace poco, las infecciones genitales por VPH se consideraban una enfermedad de transmisión sexual (ETS) que afectaba solamente a grupos de edad sexualmente activos. Sin embargo, se han publicado recientemente algunos estudios en torno a las infecciones por VPH en niños (revisados en las referencias 1 y 2).

Las lesiones asociadas al VPH más características en los niños son claramente las **verrugas cutáneas**. Estas verrugas son raras en niños menores de 5 años; su frecuencia máxima se da entre los 10 y los 14 años, seguida por una rápida disminución hasta los 20 años de edad^{3,4}. Las verrugas cutáneas se clasifican de acuerdo a su distribución anatómica, aspecto clínico e histología. Hay

una asociación entre tipos específicos de VPH y estos distintos tipos morfológicos de verrugas cutáneas. De acuerdo con una revisión Cochrane reciente, la mejor evidencia disponible sustenta el uso de tratamiento tópico simple con ácido salicílico⁵.

La Epidermodisplasia Verruciforme (EV) es una enfermedad rara asociada con un alto riesgo de cáncer de piel. En los pacientes susceptibles de EV, las infecciones por VPH causan lesiones diseminadas de verrugas planas en edades jóvenes. Recientemente se ha encontrado evidencia de una heterogeneidad no alélica de EV con dos locus de susceptibilidad en las regiones cromosómicas 2p21-24 y 17q257.

Las infecciones orales por VPH en niños no han sido estudiadas sistemáticamente, por lo que no existen datos fiables sobre su prevalencia¹⁻³. La mucosa oral es un tanto especial dado que existen en ella varias entidades morfológicas distintas asociadas al VPH. Estas incluyen: 1) papiloma de células escamosas; 2) verrugas cutáneas; 3) condilomas; 4) hiperplasia epitelial focal (FEH)³. Se estima que el papiloma de células escamosas representa aproximadamente un 7-8% de todos los tumores orales en los niños. La FEH está causada por los tipos de VPH 13 ó 32 y los virus están casi siempre presentes con un elevado número de copias en estas lesiones. Clínicamente la FEH se presenta con nódulos múltiples, blandos, planos o redondeados y ligeramente elevados. Las lesiones son asintomáticas y aunque pueden persistir durante algunos años, tienden a regresar espontáneamente pero también pueden ser recurrentes. Las prevalencias más altas (7-36%) han sido observadas en niños indios en Venezuela, Guatemala y Colombia, así como en esquimales de Alaska y Groenlandia. En cuanto a la FEH, se ha sugerido con insistencia la existencia de una historia familiar tal y como se ha observado con la EV. Recientemente se ha descrito una asociación de HLA-DR4 (DRB1*0404) con la infección por VPH en pacientes con FEH⁸.

El ADN de VPH es también detectable en la mucosa oral normal, con prevalencias variables que oscilan entre un 0 y un 47% en niños desde los 4 meses a los 12 años de edad^{1,2,9-12}. Los tipos más prevalentes son los VPH 6/11 y 16. La significación de

Grupo de Estudio Finlandés sobre VPH y familia.



estas infecciones orales por VPH latentes, clínicamente inaparentes en niños recién nacidos y en la infancia temprana, está siendo examinada actualmente en un estudio prospectivo de cohortes titulado: 'Estudio Finlandés sobre VPH y Familia' ('Finnish HPV Family Study') cuyo investigador principal es la autora de este artículo¹³ llevado a cabo en colaboración con el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Turku University Central Hospital (Dr. S. Grenman).

Los papilomas laríngeos juveniles constituyen otra enfermedad pediátrica bien establecida asociada al VPH, y que actualmente se conoce como papilomatosis respiratoria recurrente (PRR)^{1,14}. La incidencia y prevalencia de la forma juvenil de la papilomatosis respiratoria recurrente es de aproximadamente 0,3–0,6/100 000. A veces, los papilomas pueden extenderse y causar obstrucción respiratoria e incluso la muerte durante la infancia. Hasta finales de 1998, se habían publicado 27 estudios sobre detección de ADN de VPH en papilomas laríngeos juveniles. En total, el 78% de las 375 muestras examinadas contenían VPH 6 ó VPH 11; los VPH 16 ó 18 fueron sólo detectados en un 1,3% de los casos³. Asimismo, también se ha implicado a la transmisión vertical como el modo de transmisión del virus en esta patología pasando de la madre infectada al recién nacido^{1,2}. Otros factores de riesgo asociados al inicio juvenil (IJ)-PRR incluyen la edad de la madre (<20 años) y los nacimientos de primer orden¹⁴. La susceptibilidad a la PRR ha sido recientemente asociada con DRB1*0301, mientras que HLA-DRB1*14 podría estar asociada con el inicio juvenil de la enfermedad¹⁵.

La primera vez que se reportó en la literatura inglesa un **condiloma anogenital acuminado** fue en el año 1903 por el Prof. Smith. La prevalencia de las verrugas anogenitales en niños prepubertales parece estar creciendo. Ésto puede ser debido a que existe una mayor conciencia de la enfermedad o a un incremento real en la incidencia de estas infecciones en los niños^{1,2}. La literatura se ha multiplicado rápidamente, con al menos 700 casos reportados¹. Las verrugas anogenitales externas en niñas prepubertales afectan a la vulva, la uretra y el área perianal, mientras que la mayoría de las lesiones en los niños se encuentran confinadas a la región perianal y, más raramente, al pene¹⁻³.

Existen pocas publicaciones en torno a las infecciones vaginales por VPH en niños, concluyendo cada una de ellas que el contacto sexual constituye el modo de transmisión más importante de las infecciones por VPH vaginales en niños^{16,17}. Hasta el año 2001, la presencia de ADN de VPH había sido analizada en 390 verrugas anogenitales en niños, de las cuales 285 (73%) fueron positivas por ADN de VPH¹. Los tipos mucosales VPH 6 y 11 predominaron claramente (57%), pero los VPH 16 y 18 fueron identificados en un 4% de estas verrugas¹. Las implicaciones de usar datos de tipaje de VPH como marcadores del origen de la enfermedad son polémicas, porque existe poco conocimiento, por ejemplo, sobre el VPH latente y subclínico en la mucosa genital de los niños. Asimismo, los estudios en torno a la infección por VPH durante el período neonatal han ofrecido resultados muy variables^{1,2,10-12,18}.

¿Se pueden detectar anticuerpos VPH en suero de niños?

Hay pocos estudios disponibles en la actualidad en los que se haya analizado anticuerpos VPH en el suero de niños^{1,19,20}. Cuando se usan péptidos de VPH 16, la tasa de detección de anticuerpos VPH en suero es muy superior (24-33%) que cuando se usan partículas similares al virus (VLPs) de VPH 16 (3-15%). La seroprevalencia también está relacionada con el número de VLPs testadas. Los resultados preliminares de nuestro 'Estudio Finlandés sobre VPH y Familia' indican, sin embargo, que la seroconversión de tipos de VPH de bajo y alto riesgo puede ser ya detectada a la edad de 6-12 meses. No se conoce muy bien el significado de los anticuerpos VPH adquiridos durante la primera infancia.

¿Cómo se transmite el VPH en los niños?

Los modos potenciales de transmisión de las infecciones VPH en los niños incluyen transmisión perinatal, auto y hetero-inoculación (a través de las manos, baños, camas, ropa interior, etc.), abuso sexual y posiblemente transmisión indirecta a través de fomites^{1,2}. Antes se pensaba que las verrugas genitales en los niños eran contagiosas, aunque posteriormente se propuso que el abuso sexual durante la infancia es el modo de transmisión de VPH más común, siendo los VPH 6 y 11 los dos tipos

virales más prevalentes¹. La epidemiología y significado social de las verrugas anogenitales en niños prepubertales siguen siendo controvertidas. El debate continua acerca de la frecuencia con la que estas lesiones se han desarrollado como consecuencia de abuso sexual o a partir de una transmisión no sexual^{1,16,17}. Estudios más recientes sugieren que las infecciones perinatales (ej. transmisión vertical) y auto -y/o hetero-inoculación- son mucho más comunes de lo que se pensaba originalmente^{10,11,13}. Hay evidencia reciente que indica que, aunque la infección por VPH puede ser adquirida mediante el paso por el canal del parto infectado, la transmisión en el útero o una adquisición postnatal parecen ser también opciones posibles. La detección de VPH en trofoblastos ha inducido a especular que la infección por VPH más temprana puede darse antes de la implantación, posiblemente mediante la fertilización del óvulo por un espermatozoide portador de VPH. En varias series de casos se ha detectado ADN de VPH en un 8-64% de las muestras de semen de hombres sintomáticos. Además, se ha demostrado que el plasma seminal y los espermatozoides contienen ADN de VPH, y que hay transcripción de VPH 16 E6 y E7 en los espermatozoides. De esta manera, teóricamente, la consecuente difusión del virus puede originarse en los embriones tras la fertilización¹.

El estudio preciso de las vías predominantes de adquisición del VPH en los niños es de particular importancia por las implicaciones que puede comportar el diagnóstico de las verrugas genitales para la necesidad de emprender o no medidas de protección infantil^{16,17}.

Cuestiones para el futuro

La evidencia que implica que la infección por VPHs genitales de alto riesgo puede darse en edades tempranas y mantenerse persistente durante un tiempo considerable es de alta importancia para las estrategias de vacunación^{1,2}. Aunque la transmisión sexual ocurre tanto en niños como adolescentes, la infección neonatal parece ser predominantemente de los tipos 16 y 18 y persistir durante períodos cortos en el área genital. Las discordancias de tipos de VPH reportadas entre los neonatos y los niños mayores carecen todavía de una explicación. La mayoría de las verrugas genitales en

INFECCIONES POR VPH EN NIÑOS

niños están relacionadas con los VPH 6 y 11. La adquisición del VPH durante la infancia y la adolescencia no es una causa inmediata de morbilidad severa. Futuros estudios deberían incluir diseños longitudinales de gran escala para testar y seguir a los neonatos, prestando especial atención al tema del abuso sexual con el fin de diagnosticar con seguridad y tratar apropiadamente las infecciones por VPH en el niño. El papel de la edad y la inmunidad continúan siendo confusos, lo cual apoya la necesidad de estudios que exploren la inmunidad cervical más de cerca. La adquisición perinatal del VPH tiene también implicaciones para los futuros ensayos de vacunación profiláctica contra el VPH, especialmente dado que en algunas poblaciones el 12-34% de las mujeres embarazadas pueden albergar infección genital por VPH^{3,13}.

Referencias:

1. Syrjänen S. HPV infections in children. *Papillomavirus Rep* 2003;14:93-110.
2. Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: The potential role of maternal transmission. *Crit Rev Biol Med* 2000;11:259-274.
3. Syrjänen, K, Syrjänen, S. *Papillomavirus Infections in Human Pathology*. J. Wiley & Sons, New York, 2000.
4. Williams HC et al. The descriptive epidemiology of warts in British school children. *Br J Dermatol* 1993;128:504-511.
5. Gibbs S et al. Local treatments for cutaneous warts: a systematic review. *BMJ* 2002;325:1-8.
6. Majewski S, Jablonska S. Do epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses contribute to malignant and benign epidermal proliferations? *Arch Dermatol*. 2002;138:649-654.
7. Ramoz N et al. Evidence for a nonallelic heterogeneity of epidermodysplasia verruciformis with two susceptibility loci mapped to chromosome regions 2p21-p24 and 17q25. *J Invest Dermatol*. 2000;114:1148-1153.
8. García-Corona C et al. Association of HLA-DR4 (DRB1*0404) With Human Papillomavirus Infection in Patients With Focal Epithelial Hyperplasia. *Arch Dermatol*. 2004;140:1227-1231.
9. Puranen M et al. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:694-699.
10. Puranen M et al. Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1039-1045.
11. Tseng Cj et al. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 1998;91:92-96.
12. Watts DH et al. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: Results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:365-373.
13. Rintala M et al. Transmission of high-risk Human papillomavirus (HPV) between parents and infant: A prospective HPV family study in Finland *J Clin. Microbiol* 2005;43:376-381.
14. Shah KV et al. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:372-376.
15. Gelder CM et al. HLA Class II polymorphisms and susceptibility to recurrent respiratory papillomatosis. *J Virol* 2003;77:1927-1939.
16. Gutman LT et al. Evaluation of sexually abused and nonabused young girls for intravaginal human papillomavirus infection. *Am J Dis Child* 1992;146:694-699.
17. Gutman LT et al. Cervical-vaginal and intraanal human papillomavirus infection of young girls with external genital warts. *J Infect Dis* 1994;170:339-344.
18. Kaye JN et al. Viral load as a determinant for transmission of human papillomavirus type 16 from mother to child. *J Med Virol* 1994;44:415-421.
19. Marais D et al. Age distribution of antibodies to human papillomavirus in children, women with cervical intraepithelial neoplasia and blood donors from South Africa. *J Med Virol* 1997;51:126-131.
20. Muller M et al. Antibodies to the E4, E6 and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in patients with HPV-associated diseases and in the normal population. *J Invest Dermatol* 1995;104:138-141.

EFICACIA DE UNA VACUNA BIVALENTE BASADA EN PARTÍCULAS L1 SIMILARES AL VIRUS EN LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR LOS TIPOS 16 Y 18 DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES JÓVENES: UN ENSAYO ALEATORIZADO CONTROLADO

Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G. *Lancet* 2004;364(9447):1757-1765

Este estudio presenta datos de un ensayo clínico, aleatorizado, controlado, de doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de una vacuna bivalente basada en las partículas L1 similares al virus (L1 VLPs) de VPH 16/18 para la prevención de la infección incidente y persistente por estos dos tipos y sus lesiones cervicales asociadas. Un total de 1113 mujeres de entre 15 y 25 años de edad fueron aleatorizadas para recibir tres dosis de la vacuna o de placebo en el día 0, mes 1 y mes 6 en Norteamérica y Brasil. Las mujeres participantes fueron seguidas y examinadas periódicamente hasta los 27 meses para determinar la existencia de infección por VPH. La vacuna bivalente de VPH fue eficaz en la prevención de las infecciones cervicales por VPH16 y 18 tanto incidentes (92% de eficacia) como persistentes (100% de eficacia), así como para las alteraciones citológicas y precancerosas asociadas (93% de eficacia). La vacuna fue en general segura, bien tolerada y altamente inmunogénica. La vacunación contra estas infecciones podría prevenir el desarrollo de hasta un 70% de los cánceres de cuello uterino en el mundo.

¿PARA QUÉ TIPOS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO DEBEMOS VACUNAR Y CRIBAR? LA PERSPECTIVA INTERNACIONAL

Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Hammouda D, Shah KV, y Meijer CJLM. *Int J Cancer* 2004;111(2):278-285

Este artículo presenta resultados de un análisis combinado de datos de una serie de estudios coordinados por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) en 25 países en los que participaron un total de 3607 mujeres con cáncer de cuello uterino. Se detectó ADN de VPH en el 96% de los casos. Los 15 genotipos de VPH más comunes fueron, en orden descendente de frecuencia, 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 y 66. Se encontraron proporciones superiores a la media para los tipos VPH16 en el Norte de África, para VPH 18 en el Sur de Asia, para VPH 45 en el África Subsahariana y para VPH 31 en América Central y del Sur. Una vacuna que incluyera los tipos 16 y 18 podría prevenir potencialmente el 71% de los cánceres de cuello uterino a nivel mundial. Una vacuna que contuviera los siete tipos de VPH más comunes prevendría el 87% de los cánceres de cuello uterino, con poca variación geográfica internacional. El impacto de modificar el número de tipos de VPH incluidos en los cócteles utilizados en los tests de detección de VPH sería pequeño y probablemente irrelevante para los programas de cribado.



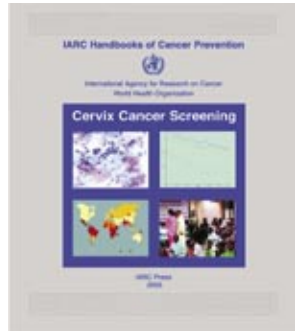
PUBLICACIONES CLAVE

MANUALES DE LA IARC SOBRE PREVENCIÓN DEL CÁNCER (IARC HANDBOOKS FOR CANCER PREVENTION) VOL. 10 CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Febrero de 2005. 302 páginas, numerosas imágenes, figuras, gráficos y tablas en color y en blanco y negro. ISBN 92 832 3010 2

El cáncer de cuello uterino constituye todavía una de las formas más comunes de cáncer entre mujeres, a pesar del éxito del cribado de lesiones precursoras de la enfermedad mediante el uso generalizado de la citología o Papanicolaou.

En este manual se revisa toda la información disponible en torno a la incidencia, historia natural y causas del cáncer de cuello uterino. También se describen los métodos establecidos, variantes y propuestas novedosas que están siendo introducidas, probadas o investigadas para el cribado de cáncer de cuello uterino. Basado en una reunión internacional de expertos, el libro concluye con una evaluación de la evidencia en torno a la eficacia de varias técnicas existentes para el cribado de cuello uterino así como la adecuación relativa de estas técnicas en función de los recursos disponibles y prioridades existentes. El libro también proporciona



recomendaciones para la implementación del cribado desde el punto de vista de la Salud Pública, incluyendo la frecuencia del cribado y los grupos de edad que deben constituir la población diana, así como la identificación de áreas que precisan investigaciones adicionales.

Dirigido a: Responsables y coordinadores de Salud Pública, ginecólogos, personal involucrado en el cribado de cáncer de cuello uterino.

LA CITOLOGÍA LÍQUIDA EN EL CRIBADO CERVICAL: REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN SISTEMÁTICA Y RÁPIDA Y ANÁLISIS ECONÓMICO

Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, and Brewer N. Health Technol Assess 2004;8(20):iii,1-iii,78.

Este informe presenta una revisión sobre el coste-efectividad de utilizar la citología líquida (CL) en el cribado cervical. A partir de la evidencia disponible, es probable que la técnica de la CL reduzca el número de falsos negativos del test así como la incidencia de cáncer de cuello uterino. Existe actualmente más evidencia que muestra que el uso de la CL en el cribado cervical reducirá también el número de muestras insatisfactorias así como el tiempo requerido para obtener las muestras cervicales. Análisis basados en modelos de historia natural de la enfermedad realizados en este estudio indican que la CL es consistentemente más coste-efectiva que el Papanicolaou convencional para el mismo intervalo de cribado.



MANEY
publishing

PAPILLOMAVIRUS REPORT

LA REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PAPILOMAVIRUS

OBJETIVOS

Papillomavirus Report es una revista que trata de todos los aspectos en torno a la infección por el virus del papiloma humano, tanto en el hombre como en animales, y de sus patologías relacionadas. Proporciona una base central de referencia para el intercambio rápido de información de todos aquellos que están trabajando en este área de investigación tanto en lo que respecta a aspectos clínicos como de investigación. La publicación incluye:

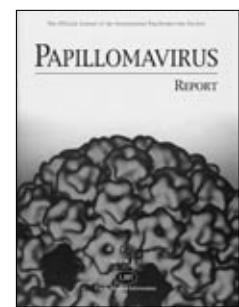
Revisiones críticas y artículos destacados, una completa bibliografía, páginas editoriales, informes de conferencias y novedades de la Asociación.

Papillomavirus Report es la revista oficial de la Asociación Internacional de Papilomavirus (www.ipvsoc.org).

ARTÍCULOS RECIENTES Y PREVISTOS

Ejemplos de revisiones recientes y previstas firmadas por autores de prestigio internacional:

- Historia familiar de cáncer como factor de riesgo para el carcinoma de cuello uterino (revisión de la literatura)
- Repaso de las investigaciones epidemiológicas y de Salud Pública en torno al VPH presentadas en la 21ª Conferencia Internacional de Papilomavirus
- Papilomavirus canino: un modelo mucosal de enfermedad en humanos
- La utilidad de las respuestas de células T CD8⁺ contra los papilomavirus oncogénicos
- Revisión actualizada de los mecanismos de acción de Imiquimod
- Serología de VPH
- Uso del codón en los genes del papilomavirus
- Avances en las vacunas VPH terapéuticas
- Prevalencia del VPH en Asia



EDITOR
Lutz Gissmann
Heidelberg, Alemania

COMITÉ EDITORIAL
El Editor cuenta con el soporte de los Editores Asociados así como por un Comité Editorial internacional. Para más detalle rogamos visite

Vea MUESTRA GRATUITA en: www.ingentaconnect.com/content/maney/pvr

Para más información o para suscribirse online rogamos visite
www.maney.co.uk/journals/papillomavirus

EUROGIN 2004 REUNIÓN INTERNACIONAL DE EXPERTOS EN NIZA

OCTUBRE 21-23, 2004

WWW.EUROGIN.COM

La reunión contó con la asistencia de más de 350 participantes y tuvo un eminente componente internacional. En el evento se trató una amplia variedad de asuntos y cada una de las sesiones fue cuidadosamente diseñada con objetivos específicos, reflejando así la naturaleza multidisciplinaria de este evento. Se presentaron importantes mensajes relacionados con el estado actual y las direcciones futuras en la prevención del cáncer de cuello uterino mediante la participación de destacados ponentes invitados así como una destacable cantidad de presentaciones de datos de investigación originales en las sesiones científicas y comunicaciones orales. De entre los mensajes destacados de la reunión, cabe destacar la estimación de que si no se toman medidas adicionales para prevenir el desarrollo de esta enfermedad en el año 2050, un millón de mujeres desarrollarán anualmente cáncer de cuello uterino, doblando así las estimaciones actuales. Tal y como sucede en la actualidad, las zonas más pobres del mundo seguirán siendo las más afectadas. De esta manera, el paso del conocimiento científico a la toma de medidas de control efectivas supone un objetivo imperativo, tal y como concluyó el Dr. P. Boyle en su intervención (Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, IARC). Estas mismas cuestiones fueron también tratadas por el Presidente del Congreso, el Dr. Monsonego (EUROGIN), en su ponencia de bienvenida.

Parece claro que los programas de cribado altamente efectivos existentes en los países desarrollados no son factibles para los países en vías de desarrollo en los cuáles las perspectivas de un control eficaz del cáncer de cuello uterino son muy limitadas tanto en la actualidad como en un futuro predecible. Tal y como pusieron de manifiesto bastantes participantes de la reunión (Dr. Sankaranayaran, Dr. Shastri, y muchos otros), nos encontramos ante una necesidad urgente de pruebas de diagnóstico alternativas como herramientas de cribado. Estas medidas alternativas incluyen el cribado mediante Ácido Acético (VIA), cribado visual mediante solución yodada de Lugol (VILI) y test de VPH. El Dr. Lörincz informó que Digene (EEUU) está de-

sarrollando un test de diagnóstico simple, relativamente rápido y económico basado en el diagnóstico de VPH en kits (VPH dc) para uso en áreas con bajos recursos. Cuando esté disponible, la amplia distribución de este nuevo test debería facilitar a millones de mujeres beneficiarse de una reducción en su riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino y disminuir la mortalidad por esta enfermedad. La mejora del diagnóstico basado en la citología líquida o en biomarcadores moleculares de Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) (tal y como se ha evaluado en varios estudios publicados), pueden contribuir en la misma dirección en países con recursos disponibles para la implementación de estas tecnologías.

La posibilidad de prevenir en un futuro el desarrollo del cáncer de cuello uterino mediante el uso de vacunas VPH profilácticas fue extensamente tratada en diversas sesiones. El Dr. J. Schiller ofreció una puesta al día en torno a los ensayos de eficacia de vacunas contra el VPH basadas en pseudo-partículas virales de la región L1 (VLPs) en Fase III que están llevándose a cabo en la actualidad (Merck, GlaxoSmithKline y Nacional Cancer Institute). Los datos en torno a la protección VPH tipo-específica y lesiones CIN relacionadas estarán disponibles en los próximos dos años. Uno de estos laboratorios (Merck) espera poner a la venta su vacuna tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18) ya en el año 2006. Sin embargo, hay temas importantes que deben ser seriamente discutidos, como por ejemplo facilitar el acceso a la vacuna a los países en vías de desarrollo.

El objetivo principal de la reunión EUROGIN 2004 fue presentar una revisión completa en torno al control del cáncer de cuello uterino, señalar los avances recientes y facilitar el intercambio de información a nivel especialista en relación a la detección precoz, nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos -incluyendo la vacunación VPH- ofrecer recomendaciones para la práctica clínica, nuevas direcciones para la investigación y ampliar las discusiones más allá de los aspectos médicos y científicos.

Los aspectos y conclusiones más destacados de EUROGIN 2004 han sido ya publicados (Monsonego J. *Gynecologic Oncology* 2005;96:830-839). La próxima oportunidad será EUROGIN 2006 en París (23-26 de Abril de 2006).

Dr. J. Monsonego
Director del Programa Científico.



VACANTES Y OPORTUNIDADES

DOS FACULTATIVOS ESPECIALISTAS EN DERMATOLOGÍA

Vacante para un Epidemiólogo Molecular (A) y un Inmunólogo (B). Se precisa que los candidatos (PhD, MD) tengan experiencia postdoctoral en investigación y que hayan publicado al respecto, estén en posesión de becas de financiación y tengan experiencia en análisis de susceptibilidad en enfermedades virales (A) / citometría de flujo multicanal (B). Se busca a investigadores cualificados para desarrollar un programa de investigación extramural y para incorporarse en un grupo con investigación en torno a todos los aspectos de las infecciones por el virus del papiloma humano. Los candidatos deben enviar currículum vitae, intereses de investigación y tres referencias a: Walter G. Hubert, Ph.D., Department of Dermatology, University of Arkansas for Medical Sciences, Mail Slot 576, 4301 W. Markham St., Little Rock, AR 72205.

ENGENDERHEALTH

Dra. Amy E. Pollack

Presidenta, EngenderHealth.
New York, EEUU

¿Cuáles son las actividades más destacables de EngenderHealth?

Desde el año 1943 EngenderHealth ha estado trabajando para hacer que los servicios de salud reproductiva sean más seguros, accesibles y sostenibles en los países pobres del mundo. Facilitamos planificación familiar, asistencia sanitaria maternal, y prevención y tratamiento de VIH/SIDA allí donde las necesidades básicas de asistencia sanitaria son más urgentes. Trabajamos en más de 40 países en África, Asia y América Latina.

¿Qué trabajo desarrolla EngenderHealth en torno al cáncer de cuello uterino?

A pesar de que la prueba de Papanicolaou ha reducido con éxito la morbilidad y mortalidad por cáncer de cuello uterino en los países desarrollados, en los países

junto con otras cuatro organizaciones pusieron en marcha la Alianza para la Prevención del Cáncer de Cuello Uterino (Alliance for Cervical Cancer Prevention – www.alliance-cxca.org), una iniciativa destacable con el fin de reducir el cáncer de cuello uterino en el mundo y financiada por la fundación Bill & Melinda Gates Foundation. Trabajamos para superar las barreras existentes para la prevención del cáncer de cuello uterino en los países en vías de desarrollo, donde las mujeres son las más afectadas.

En la actualidad EngenderHealth está analizando datos de nuestro último ensayo clínico en Sudáfrica examinando la seguridad y la efectividad del cribado mediante inspección visual con ácido acético (VIA) o mediante el test de ADN de VPH seguido según indicaciones precisas de tratamiento por crioterapia, llevado a cabo por sanitarios de nivel medio. Nuestro trabajo

consiste en proporcionar asistencia técnica, asegurando que las perspectivas del cliente y proveedor se incorporen en el diseño de los programas. Dado que las actitudes y comportamientos del hombre constituyen factores importantes que pueden inhibir o alentar el cribado de la mujer, EngenderHealth trabaja para implicar al hombre como una figura de apoyo en el proceso.

¿Cuáles son sus resultados más destacables?

Hemos demostrado que el test de ADN de VPH y VIA producen unos resultados tan buenos o mejores que el test de Papanicolaou, y que estos métodos alternativos de cribado tienen un mejor coste-efectividad que la prueba de Papanicolaou en un lugar con pocos recursos económicos como Sudáfrica. Los datos preliminares de nuestro estudio indican que un sistema en dos pasos "Cribar y tratar" es seguro y efectivo, reduciendo el número de visitas clínicas requeridas para detectar y tratar el pre-cáncer y, al minimizar las pérdidas de seguimiento, tienen el potencial de disminuir la morbilidad y mortalidad por cáncer de cuello uterino.

¿Cómo afectará a vuestro trabajo el desarrollo de una vacuna VPH efectiva?

Estamos muy entusiasmados ante el desarrollo de una vacuna preventiva contra el VPH. Sin embargo, hay algunos asuntos que deben considerarse. El más importante es que no estará disponible en bastante tiempo. Además, la vacuna será proporcionada a personas en edades muy jóvenes - antes de que sean sexualmente activas - de manera que la vacuna no beneficiará a los millones de mujeres que están o estarán afectadas por el VPH. Estas mujeres necesitarán ser cribadas durante muchos años. Por otro lado, aunque la vacuna protegerá contra algunos de los tipos virales relacionados con el desarrollo del cáncer de cuello uterino, hay otros tipos que no serán prevenidos por la vacuna. Nuestro trabajo en lo que respecta al cribado y al tratamiento del pre-cáncer continuará siendo esencial durante muchos años.



con bajos recursos no se ha llegado a las mismas reducciones dado que se trata de una prueba inaccesible, demasiado costosa y poco práctica. Desde el año 1995 EngenderHealth está colaborando con la Columbia University y la University of Cape Town en Sudáfrica para investigar métodos de cribado alternativos que puedan ser adecuados para las zonas con pocos recursos económicos. En 1999, EngenderHealth

consiste en ayudar a identificar los aspectos que pueden hacer que el cribado sea más accesible y efectivo en regiones en las que la infraestructura necesaria para el cribado mediante prueba de Papanicolaou es inviable. Asimismo, estamos trabajando con autoridades sanitarias de Bolivia, Bulgaria, India y Rumania para implementar los servicios de prevención de cáncer de cuello uterino en estos lugares y propor-

DETECCIÓN DE VPH EN METÁSTASIS ÓSEA DE CARCINOMA ESCAMOSO 11 AÑOS DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA CERVICAL

Antecedentes

El VPH ha sido detectado en prácticamente todos los carcinomas cervicales¹. La detección del VPH mediante técnicas moleculares se ha aplicado principalmente en el cribado y en el manejo de anomalías citológicas de naturaleza incierta. Su utilidad en el diagnóstico del origen de las metástasis no ha sido evaluado²⁻⁵.

Material y métodos

Paciente de 53 años de edad, con antecedentes de carcinoma escamoso de cuello uterino (estadio 1b) diagnosticada y tratada quirúrgicamente mediante histerectomía total 11 años antes. El seguimiento previo rutinario no había mostrado ninguna recurrencia de la enfermedad. Se realizó una tomografía axial computerizada (TAC) por presentar dolor en la zona pélvica que reveló una lesión de 6 cm en el hueso íliaco, identificándose claramente destrucción del hueso con extensión a tejidos blandos (Figura 1). Se efectuó una punción aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión y se recogió una muestra citológica. Se prepararon extensiones y un bloque celular. El examen microscópico demostró la existencia de un carcinoma escamoso (Figura 2).

Ante el posible origen cervical de la metástasis ósea, se efectuaron pruebas de detec-

ción de VPH en ADN extraído de secciones del bloque celular de la metástasis y del tumor cervical primario (Figura 3).

Extracción del ADN: Se usaron secciones de 10- μ m del material parafinado de ambas muestras utilizando un kit comercial (HPPPT, Roche).

Se realizó prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para la detección del VPH con dos pares diferentes de cebadores de consenso: PGMY 09/11 y GP5+/6+. Se efectuó genotipado de VPH mediante hibridación inversa con sondas específicas de tipo^{6,7}.

1. Los cebadores PGMY 09/11 amplifican un fragmento del gen L1 del VPH de 450 pares de base (bp). Los productos de PCR biotinilados fueron hibridados a 27 sondas, 9 de tipos de VPH de bajo riesgo y 18 de tipos de VPH de alto riesgo. La detección se realizó mediante conjugado de estreptavidina-avidina y peroxidasa. A continuación, se usó un sustrato cromogénico para producir una señal que pudiera ser interpretada visualmente en una tira.

2. Además, se usaron los cebadores GP5+/6+ PCR, para amplificar un fragmento de 150 bp⁷. Se utilizó una membrana con 37 sondas (23 de tipos de bajo riesgo y 14 de tipos de alto riesgo) para el genotipado de los productos de PCR. El producto de PCR

se colocó perpendicularmente a las sondas inmovilizadas en la membrana utilizando un 'miniblotter'. A continuación se utilizó un anticuerpo conjugado anti-biotina y, por último, una solución de ECL.

3. En ambas técnicas se incluyeron los cebadores PCO3/PCO5 para amplificar el gen de la β -globina como control del estado de la calidad del ADN.

El fragmento amplificado (209 bp) se visualizó en gel de agarosa al 1.5%.

Resultados

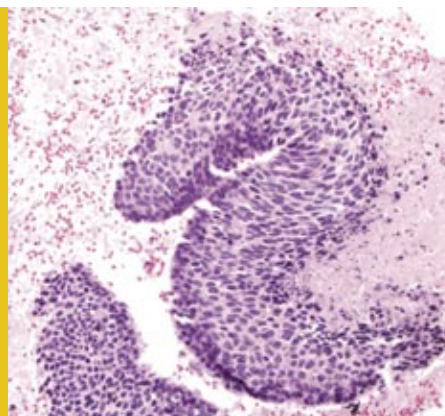
Tanto la muestra del tumor primario como la de la PAAF de la metástasis ósea mostraron amplificación de la β -globina. Asimismo se detectó ADN del VPH 16 en ambas muestras.

Se obtuvieron resultados concordantes mediante ambas técnicas de PCR (Figuras 4 y 5). Estos resultados aportaron evidencia contundente del origen cervical de la metástasis ósea.

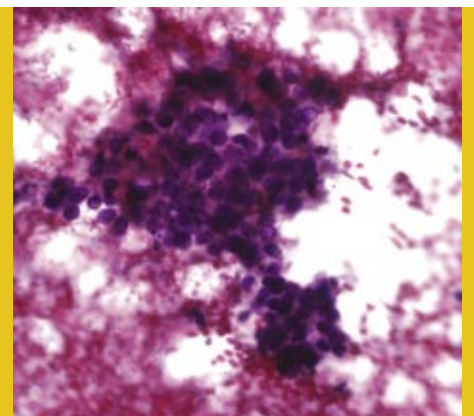
Discusión

Las tecnologías de detección del VPH y de tipificación se han desarrollado intensamente a partir de los estudios epidemiológicos que mostraron el papel del VPH en la etiología del cáncer de cuello uterino. En la actualidad, estas tecnologías están siendo

Figura 1
TAC mostrando la lesión destructiva del hueso íliaco con extensión a tejidos blandos.



(a)



(b)

Figura 2
Bloque celular (a) y extensión (b) correspondientes a la PAAF, mostrando carcinoma escamoso con necrosis.

J. Klaustermeier,¹ M. Hurtado,¹ M. Olivera,¹ E. Andia,¹ S. Marín,¹ M.J. Panades,² B. Lloveras¹

¹ Institut Català d'Oncologia/Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España.

² Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, España.

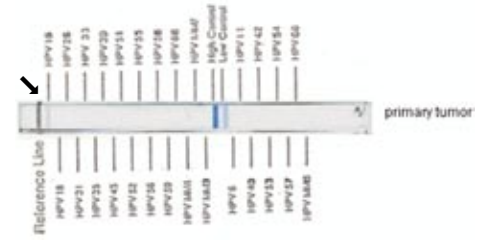
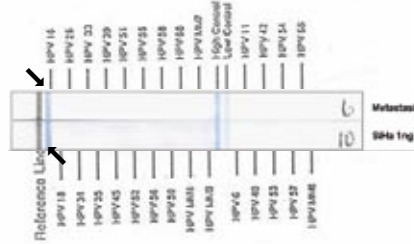
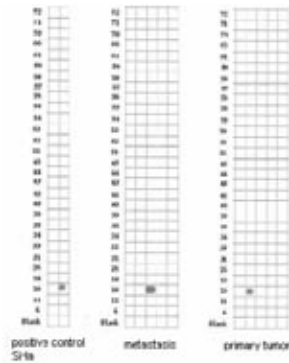


Figura 4
Hibridación reversa de los productos de la PCR con cebadores GP5+/6+ del tumor primario, de la metástasis y del control positivo, todos mostrando señales correspondientes a VPH 16.

Figura 5
Hibridación en tira de los productos de PGMY 09/11 demostrando señales de VPH 16 y de β-globina.

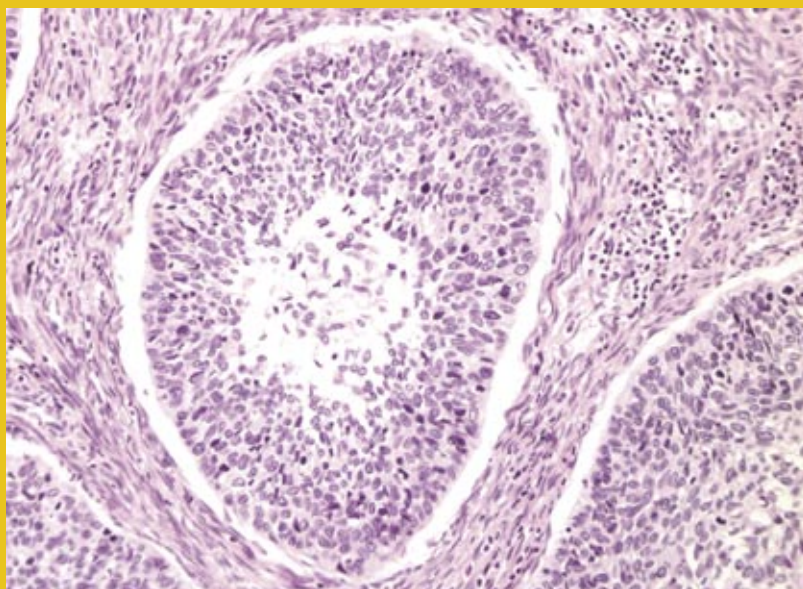
usadas en los programas de cribado de cáncer de cuello uterino, en el manejo de mujeres con atipia citológica indeterminada (ASC-US), y en el seguimiento de pacientes tras tratamiento de lesiones cervicales. Sin embargo, las situaciones en las que el test de VPH podría aportar información sobre el diagnóstico son infrecuentes y están poco definidas.

En este caso, dado que durante los 11 años transcurridos desde el tratamien-

to del tumor cervical primario no había habido signos aparentes de recaída, se presentó un problema clínico sobre el origen de la metástasis ósea. La aparición de dolor en la zona ilíaca constituyó el primer síntoma el cual llevó a la identificación de una lesión ósea destructiva en la TAC. Se diagnosticó un carcinoma escamoso con necrosis en las extensiones y en el bloque celular de la PAAF de la lesión. El material de los bloques de parafina se usó para

detectar ADN de VPH y tipificación, con el objetivo de confirmar el origen cervical de la metástasis. La detección de VPH de tipo 16 en ambas muestras mediante dos técnicas de PCR diferentes ofreció información válida para la evaluación clínica. Estamos ante un ejemplo de la aplicación diagnóstica de la detección y de la tipificación de VPH en cánceres metastáticos de origen desconocido.

Figure 3
Sección histológica del tumor cervical primario. Tinción de hematoxilina y eosina mostrando carcinoma escamoso invasivo.



Referencias:

- Walboomers JMM et al. Human Papillomavirus is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–19.
- Lukaszuk K et al. HPV and Histological Status of Pelvic Lymph Node Metastases in Cervical cancer: A Prospective Study. *J Clin Pathol* 2004;57:472–476.
- Bergum S et al. Detection of Human Papillomavirus in Cervical Lymph Nodes: A Highly Effective Strategy for Localizing Site of Tumor Origin. *Clin Cancer Res* 2003;9:6469–6475.
- Frachioli S et al. Oral Squamous Carcinoma in a Patient with Cervix Cancer: Use of Human Papillomavirus Analysis to Differentiate Synchronous Versus Metastatic Tumor. *Gynecol Oncol* 2003;89:522–525.
- Nagai Y et al. Detection of Human Papillomavirus DNA in Primary and Metastatic Lesions of Carcinoma of the Cervix in Women from Okinawa, Japan. *Am J Clin Oncol* 2001;24(2):160–166.
- Gravitt P et al. Genotyping of 27 Human Papillomavirus Types by Using L1 Consensus PCR Products by a Single-Hybridization, Reverse Line Blot Detection Method. *J Clin Microbiol* 1998;36(10):3020–3027.
- van den Brule A et al. GP5+/6+ Followed by Reverse Line Blot Analysis Enables Rapid and High-Throughput Identification of Human Papillomavirus Genotypes. *J Clin Microbiol* 2002;40(3):779–787.



AGENDA INTERNACIONAL

Vancouver, Canadá

30 Abril - 6 Mayo 2005

22nd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop

Organizadores: Joel Palefsky & Anna-Barbara Moscicki
Tel: +1 604 681 5226
E-mail: congress@venuewest.com
Web: www.hpv2005.org

Cancún, Méjico

5 - 9 Junio 2005

XII World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy

Presidente: Dr. Héctor Hurtado Reyna
Tel: +55 5 64 11 11
E-mail: hhurtado@issste.gob.mx
Web: www.ifcpc.org

A Coruña, España

6 - 10 Junio 2005

XXVIII Congreso Español de Ginecología y Obstetricia

Presidente: Javier Martínez Pérez-Mendaña
Tel: +34 981 21 64 16
E-mail: congrega@sego2005.com
Web: www.sego2005.com

Amsterdam, Holanda

10 - 13 Julio 2005

16th Biennial Meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research

Lugar: Amsterdam RAI Congress Centre
Presidente: Roel Coutinho
Tel: + 31 206793411
E-mail: isstdr@eurocongress.com
Web: www.isstdr.nl

París, Francia

2 - 5 Octubre 2005

European Congress of Cytology Annual Meeting

Lugar: Palais des Congrès
Presidente: Philippe Vielh
Tel: +33 1 53 858 252
E-mail: cytologyparis2005@mci-group.com
Web: http://www.cytologyparis2005.com/

Kuwait City, Kuwait

29 Nov. - 1 Dic. 2005

The 8th International Gcc Dermatology & Venerology Conference

Contacto: Ayman H. Hassanein, MD
Tel: +96 59 718 019
E-mail: q8dvc@yahoo.com

Las Vegas, EEUU

13 - 17 Marzo 2006

American Society of Colposcopy and Cervical Pathology's 2006 Biennial Meeting

Lugar: JW Marriott Las Vegas Resort, Spa and Golf
Web: www.asccp.org/biennial.shtml

Turín, Italia

5 - 8 Abril 2006

19th European Congress of Obstetrics and Gynaecology

Presidente: A. Van Assche, C. Benedetto
Lugar: Lingotto Conference Centre
Tel: + 39 011505900
E-mail: info@mafservizi.it
Web: www.ebcog2006.it

Viena, Austria

6 - 8 Abril 2006

Clinical Dermatology 2006

Contacto: Organising Secretariat, CCT Postgraduate Education Limited, 50-52 Union Street, London SE1 1TD United Kingdom
Tel: +44 171 407 9731
E-mail: d2000@cctltd.u-net.com

París, Francia

23 - 26 Abril 2006

Eurogin 2006

Lugar: Palais des Congrès
Contacto: Peter Mattonet
Tel: + 33 1 44 40 01 20
E-mail: admin@eurogin.com
Web: www.eurogin.com

Maratea, Italia

24 - 27 Mayo 2006

VII European Course of Cervical Pathology and Colposcopy

Presidente: Roberto Piccoli
Tel: 00 390 815 585 090
E-mail: rpiccoli@unina.it

Praga, República Checa

1 - 7 Septiembre 2006

23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop

Lugar: Hilton Hotel Prague
Organizadores: Hamsikova E. Smith E. Turek L. Vonka V.
Tel: +1 319 339 7177 / +420 221 977 273
E-mail: tomas.maxa@czech-in.cz
Web: www.ipvconference2006.org

Publicado y distribuido con el soporte de becas de formación continuada no restrictivas de los siguientes patrocinadores:



Diagnostics

SUSCRIPCIÓN
GRATUITA EN
WWW.HPVTODAY.COM

SEA EL PRIMERO
EN RECIBIRLA EN SU
CORREO ELECTRÓNICO

• Información sobre patrocinio, publicidad de congresos y correspondencia contactar con:

box@hpvtoday.com

ORO

PLATA