

# HPV

Today

Newsletter  
on Human  
Papillomavirus  
[www.hpvtoday.com](http://www.hpvtoday.com)

## LOS NÚMEROS DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN EUROPA

En la 22ª Conferencia Internacional de Papilomavirus que tuvo lugar en Vancouver Vd. presentó una estimación del número de cánceres atribuibles a infecciones. ¿Cuál es su estimación del número de casos de cánceres de cuello uterino incidentes en Europa? ¿Cuáles son las estadísticas que le gustaría subrayar?

Estimamos que en el año 2002 se dieron cerca de 60.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino invasivo en los países Europeos (definidos geográficamente e incluyendo a toda la Federación Rusa). Este número es ligeramente superior (67.000) para la región europea definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), dado que ésta incluye a varios países (todas las repúblicas Asiáticas de la antigua Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas –URSS, Turquía e Israel) que no están geográficamente situados en Europa.

Existe una amplia variación en las tasas de incidencia que encontramos en los diferentes países europeos, de tasas altas de hasta 27,4 por 100.000 (tasa estandarizada por edad mundial) en Serbia y Montenegro a tasas bajas de 4,3 por 100.000 en Finlandia (Figura 1).

¿Cuál es su estimación del número de muertes causadas por el cáncer de cuello uterino? ¿Cuáles son los determinantes de estadíos avanzados en el diagnóstico y de muerte por cáncer de cuello uterino en Europa?

Se ha estimado que el número de muertes en el año 2002 fue de 30.000. Obviamente estas defunciones son producto de la incidencia y de la fatalidad, estando esta última (el inverso de la supervivencia) relacionada con el estadio tumoral en el momento del diagnóstico. En la primera mitad del siglo pasado se dieron importantes mejoras en las tasas de supervivencia de los pacientes afectados por cáncer de cuello uterino relacionadas en gran parte con estadíos menos avanzados en el momento del diagnóstico (probablemente por un mejor conocimiento de la enfermedad y acceso a los servicios de diagnóstico y tratamiento).

En las últimas décadas ha habido pocas variaciones en

*(continúa en la página 3)*



ENTREVISTA A  
MAXWELL PARKIN

### CRIBADO DEL VPH

Hacia un test de VPH  
asequible

### MONOGRÁFICO

El valor de la carga viral  
en la detección del VPH  
en el cribado

### CASO CLÍNICO

Adenocarcinoma microinvasivo  
de cuello uterino detectado  
mediante cribado de VPH

# EDITORIAL

## NUEVOS ESCENARIOS PARA EL VPH

Las excelentes noticias que llegan de forma continuada de los ensayos de vacunación contra el VPH han puesto en marcha una poderosa maquinaria de comunicación y educación sanitaria.

Por diferentes motivos, los acontecimientos están dándose como si las comunidades académicas y científicas hubieran facilitado ya la información requerida para la licenciación e introducción de estas nuevas herramientas de prevención: vacunas contra el VPH, vacunas contra el desarrollo del pre-cáncer cervical, vacunas contra el cáncer de cuello uterino,...

Los científicos que han estado implicados en la investigación básica, clínica y epidemiológica llevada a cabo en estos últimos 25 años están siendo ahora invitados a intervenir en el proceso, a orientar en las recomendaciones y a estar preparados para controlar y seguir el impacto de la vacuna. Sin embargo, el centro de atención se encuentra actualmente en otro lugar.

En la actualidad, las cuestiones esenciales están relacionadas con los métodos para aumentar el conocimiento de la enfermedad en sí misma, de las nuevas posibilidades para la prevención a partir de la combinación de las vacunas contra el VPH y del cribado, de los métodos y estrategias para la introducción de la vacuna en países con y sin programas de cribado y de las oportunidades para obtener la financiación necesaria para llevar a cabo este esfuerzo.

Estas tareas conllevarán la necesidad de educación profesional para decenas de millares de personas alrededor del mundo, llevada a cabo en la actualidad por diferentes sociedades, disciplinas y especialidades aparentemente no relacionadas. También incluirán la necesidad de educar a la población en general, a sus líderes culturales y a los medios de comunicación a escala mundial. Para todo ello necesitamos sin lugar a dudas más ayuda.

Muchas de estas preguntas serán eficazmente contestadas por profesionales relativamente nuevos para los escenarios del VPH y del cáncer de cuello uterino, incluyendo a pediatras y a expertos en educación sanitaria e implementación de vacunas.

Las investigaciones en curso continuarán aportando importantes detalles en torno a la historia natural de las infecciones por VPH y a los factores relacionados con la progresión del cáncer. Una vez obtenidas las licencias, los estudios de fase IV generarán numerosos datos para la monitorización de la introducción de las vacunas contra el VPH. En los países desarrollados, los protocolos tendrán que guiar la adaptación de los protocolos de cribado existentes a la esperada reducción de la prevalencia de las lesiones pre-neoplásicas lo cual supone una cuestión de gran interés científico. Sin embargo, el ímpetu parece estar cambiando a manos de las principales instituciones de salud pública, de los expertos en política sanitaria y de algunas partes políticas y económicas implicadas.

Es por lo tanto esencial para la comunidad académica del VPH continuar obteniendo los mejores conocimientos científicos, proporcionar asesoría imparcial y ofrecer ayuda a los organismos de salud pública en sus decisiones. El año 2006 y los congresos sobre el VPH en París y Praga que se avecinan serán testimonios de una fuente de nuevas ideas y de nuevos datos interesantes.

**F. Xavier Bosch**  
HPV Today

## COMITÉ EDITORIAL

Coordinador General:

**F. Xavier Bosch (España)**

Coordinadores Internacionales:

**Xavier Castellsagué (España)**

**Patti Gravitt (EEUU)**

Coordinadora para Área Asia-Pacífico:

**Suzanne Garland (Australia)**

Coordinadores para España:

**Silvia de Sanjosé**

**Xavier Cortés**

Coordinadores para Latinoamérica:

**Eduardo Lazcano (México)**

**Silvio Tatti (Argentina)**

**Gonzalo Pérez (Colombia)**

Coordinadora para Portugal y Brasil:

**Clara Bicho (Portugal)**

Coordinador para Alemania:

**K. Ulrich Petry**

Coordinadora para Francia:

**Christine Clavel**

Coordinadora para Italia:

**Flavia Lillo**

Coordinadora para Europa del Este:

**Aurelija Vaitkuvienė (Lituania)**

## 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), L Gissmann (Alemania), S Goldie (EEUU), F Guijon (Canadá), A Guerra (España), M Hernández (México), R Herrero (Costa Rica), T Iftner (Alemania), I-Wuen Lee (Singapur), D Jenkins (Reino Unido), A Jenson (EEUU), WM Kast (EEUU), V Késcic (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 Syrjänen (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](http://www.hpvtoday.com)

Correspondencia y colaboraciones:

E-mail: [box@hpvtoday.com](mailto:box@hpvtoday.com)

Publicado por:

BYPASS Ediciones

C/ Bruselas, 7C

28813 Torres de la Alameda.

Madrid. España.

Depósito Legal: M-40590-2002 ISSN: 1885-6381

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 corresponde a los autores de las mismas y no necesariamente coinciden con las opiniones del Comité Editorial o del Comité Científico.

# MAXWELL PARKIN

Unidad de Ensayos Clínicos y Estudios Epidemiológicos. University of Oxford. Reino Unido.



(viene de pág. 1) las tasas de supervivencia. En Dinamarca, por ejemplo, la tasa de supervivencia relativa a los cinco años fue de un 61,3% en el período 1958-1962 y de un 63,9% en el período 1983-1987, mientras que en Finlandia la tasa de supervivencia disminuyó levemente entre los periodos 1965-1974 y 1985-1994. A primera vista, este hecho parece ser muy sorprendente, pero es el resultado de la introducción del cribado citológico a partir de los años 60 y 70.

El cribado supone una prevención selectiva de los tumores menos agresivos y, de esta manera, los cánceres invasivos que se dan actualmente en muchos países ocurren en las mujeres que no han seguido programas de cribado y estos casos se presentan con tumores relativamente avanzados.

**Son pocos los registros del cáncer que reportan datos sobre la incidencia de las lesiones pre-invasivas (CIN-3/carcinoma *in situ*). ¿Cuál es su estimación del impacto de CIN-3? Dado que se trata de un diagnóstico relacionado con el cribado, ¿cómo varía esta estimación en relación a las diferentes prácticas de cribado en Europa?**

La interpretación de la "incidencia" de CIN-3/carcinoma *in situ* (CIS) no es sencilla. La CIN-3 se detecta casi siempre como resultado del cribado y, en consecuencia, el número de casos registrados depende de la intensidad del cribado y de la prevalencia subyacente en la población. Ésta última está por sí misma directamente afectada por la historia de cribado de la población. Sin embargo, ante la presencia de un programa activo, la tendencia en el diagnóstico (y registro) de CIS puede ser un indicador útil de que el riesgo de la enfermedad está cambiando.

**En su reciente publicación sobre análisis de tendencias temporales<sup>1</sup> Vd. reportó un incremento en la incidencia de carcinomas celulares escamosos en la población más joven. ¿Puede describirnos este hallazgo y cuál es la interpretación de los autores?**

En este artículo se usó un nuevo enfoque para separar las dos influencias principales en las tendencias de las tasas de incidencia: las disminuciones causadas por la introducción de los programas de cribado y los cambios en el riesgo subyacente de enfermedad (causados por cambios en la exposición a factores de riesgo – probablemente exposición al VPH– entre diferentes generaciones de mujeres). En la mayoría de países ha habido un incremento progresivo en el riesgo específico de esta generación desde la generación que nació en los años 40. Este hecho es casi con total seguridad el resultado de los cambios en los hábitos sexuales tal y como atestigua la incidencia de otras enfermedades de transmisión sexual (ETSs). El artículo generaliza la observa-

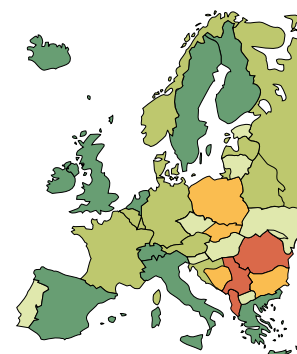
ción efectuada por Peto y colegas en Inglaterra y Gales<sup>2</sup> de que mediante el cribado se está previniendo una epidemia de cáncer de cuello uterino en Europa (Figura 2).

**¿Ha obtenido Vd. resultados equivalentes para el adenocarcinoma de cuello uterino?**

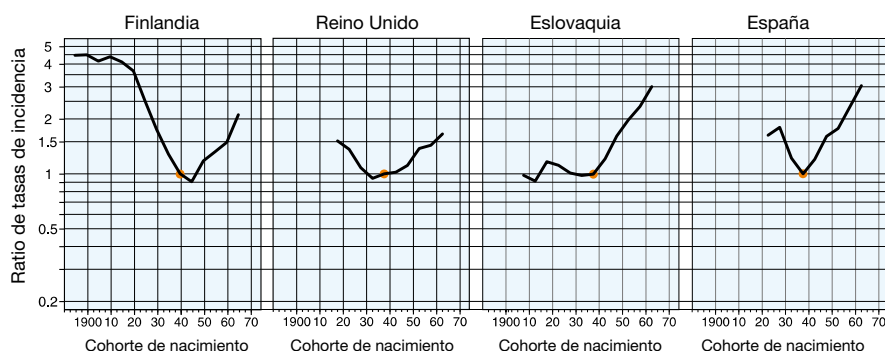
En Septiembre se publicó un artículo similar sobre tendencias de adenocarcinoma.<sup>1</sup> Los métodos usados no son exactamente los mismos, pero se encontraron tendencias de riesgo específicas por cohorte de nacimiento prácticamente idénticas para carcinomas celulares escamosos y para adenocarcinomas. Ésto no es sorprendente, dado que la causa principal de ambos es la misma (VPHs oncogénicos). Sin embargo, la reducción en la incidencia como resultado del cribado ha sido inferior para los adenocarcinomas –las tasas han sido estables o se han incrementado– llegando a incluir a una proporción creciente de cánceres invasivos. Los métodos de cribado citológico más antiguos, como el uso de espátulas de madera para la recogida de células, podrían raramente detectar anomalías en el canal endocervical, aunque esta situación parece haber cambiado con la introducción de la toma con cepillo.

**En vista de las nuevas propuestas para la prevención del cáncer de cuello uterino en Europa, incluyendo el cribado de VPH y la vacunación, ¿cuál es su opinión en torno a las prioridades?**

El cáncer de cuello uterino es un problema importante para las mujeres de Europa y sin la presencia de un cribado extensivo basado en la citología la incidencia sería muy superior a la observada en la actualidad –probablemente al nivel que asociamos a los países en vías de desarrollo– y se incrementaría rápidamente. Es obvio que la prevención mediante la vacunación contra el VPH proporciona una gran oportunidad para reducir drásticamente el riesgo de este cáncer. Ésto debe permitir el abandono progresivo del cribado en las generaciones vacunadas y uno no puede más que esperar que la oportunidad para llevar a cabo este hecho esté ya tomada. Mientras tanto, el cribado será necesario en las décadas que se avecinan. Sospecho que la introducción del cribado basado en el VPH será lenta y confinada al triaje de las lesiones de bajo grado por bastante tiempo. ]



**Figura 1**  
Incidencia de cáncer de cuello uterino: Tasas estandarizadas por edad (Mundiales) (Todas las edades).<sup>3</sup>



**Figura 2**  
Empezando con la generación de mujeres nacidas a principios de los años 40 y continuando con las generaciones nacidas en los años 50 y 60, la incidencia del cáncer de cuello uterino se incrementó constantemente en comparación con la generación nacida en 1940, para la cual la ratio de las tasas de incidencia se ha establecido a 1 y tomada como referencia. Las tasas de incidencia se doblaron en Finlandia y se triplicaron en España después de un periodo de disminución para las generaciones nacidas entre 1900 y 1940 en Finlandia, el Reino Unido y España.<sup>4</sup>

**Referencias:** 1. Bray F *et al.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:2191-9. 2. Peto J *et al.* Lancet. 2004 ;364:249-56. 3. Ferlay J *et al.* GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, Version 2.0, Lyon; IARC Press 2004. 4. Bray *et al.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:677-686.

## HACIA UN TEST DE VPH ASEQUIBLE

### John W. Sellors

Senior Medical Advisor, Reproductive Health.  
Program for Appropriate Technology in Health (PATH). Seattle, WA, EEUU.

Está ampliamente aceptado que los programas de prevención del cáncer de cuello uterino bien organizados basados en el cribado primario mediante citología cervical conducen a impresionantes reducciones en las tasas de cáncer de cuello uterino en países desarrollados. Sin embargo, las mujeres de países en vías de desarrollo todavía sufren una alta y desproporcionada carga de enfermedad por cáncer de cuello uterino y ésta continua siendo la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres. Más del 80% de los 470.000 nuevos casos que se identifican anualmente en el mundo se producen en países en vías de desarrollo y el cáncer de cuello uterino mata a cerca de 200.000 mujeres en estos países cada año.

No obstante, en la mayoría de los países en vías de desarrollo la citología cervical requiere más recursos e infraestructuras de los que están disponibles, estimulando de esta manera la búsqueda de métodos de cribado alternativos. Con este fin, en el año 1999 la Fundación Bill & Melinda Gates financió la creación de la Alianza para la Prevención del Cáncer de Cuello Uterino (Alliance for Cervical Cancer Prevention –ACCP).

Ante la escasez de recursos sanitarios en los países en vías de desarrollo, la estrategia de cribado más coste-efectiva es la maximización de la participación de las mujeres, el cribado una vez a lo largo de su vida en la edad apropiada –normalmente entre los 30 y los 60 años de edad<sup>1</sup>– y el tratamiento de las mujeres con anomalías pre-cancerosas. Además de estos esenciales elementos programáticos, el uso de un método de cribado adecuado ayudará a asegurar que los programas reduzcan la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino.

La ACCP ha evaluado un conjunto de métodos alternativos de cribado en la India, Kenia, Perú, Tailandia, Sudáfrica y otros países Africanos, incluyendo la inspección visual con ácido acético (VIA), la inspección visual con Lugol yodado (VILI), y la detección de ADN de VPH mediante la prueba de Captura de Híbridos 2 (Hybrid Capture<sup>®</sup> 2 –HC2) desarrollada por Digene Corporation (Digene, Gathesburg, MD, EE.UU). VIA y VILI mostraron ser prometedoras dado que: (1) las enfermeras y comadronas pueden efectuar estas pruebas con equipamiento y materiales mínimos; (2) la formación del personal puede efectuarse en una o

dos semanas; y (3) los resultados de las pruebas están disponibles de forma inmediata, permitiendo así el manejo clínico de las pacientes en la misma visita.<sup>2,3</sup>

Comparado con VIA y VILI, la prueba de HC2 requiere el uso de instalaciones de laboratorio, incluyendo materiales y equipo especializado, técnicos de laboratorio formados y tarda de seis a ocho horas en estar finalizada. Además, las pacientes deben regresar a una segunda visita para obtener los resultados y, en caso de necesidad, recibir además el manejo de sus lesiones pre-cancerosas o el tratamiento de su cáncer. Estos desafíos, similares a aquellos inherentes a la implementación de la citología cervical, hacen que la HC2 sea poco práctica para muchos entornos con bajos recursos. Sin embargo, el grupo de trabajo sobre la Evaluación de Estrategias Preventivas del Cáncer de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) concluyó que la evidencia era suficiente para apoyar el uso del test de ADN de VPH en el cribado primario.<sup>4</sup> Las importantes ventajas que ofrece el test de ADN de VPH son que generalmente es más sensible y reproducible que VIA y VILI y, como sucede con la citología convencional, puede obtenerse una muestra cervical en los niveles más bajos del sistema sanitario. La obtención de muestras vaginales (ya sean recogidas por auto-toma o por un profesional) es también posible y, a pesar de su baja sensibilidad si se compara con la toma cervical, constituye una alternativa atractiva a la toma cervical convencional en algunas circunstancias.

Tomando como base las lecciones aprendidas por la ACCP, el Programa para la Tecnología Apropriada para la Salud (Program for Appropriate Technology in Health –PATH), creó en el año 2003 el proyecto llamado Tecnologías de Cribado para Avanzar en la Detección Rápida (Screening Technologies to Advance Rapid Testing –START) con el apoyo de la Fundación Bill & Melinda Gates. El objetivo de START es el desarrollo de dos pruebas bioquímicas de cribado, adecuadas para ser usadas en áreas con bajos recursos (Tabla 1) que sean simples, rápidas, precisas, asequibles y aceptables para las mujeres y para los profesionales sanitarios. A través de una asociación con Digene se está desarrollando un test rápido en lote para detectar ADN de los tipos oncogénicos del VPH. Esta prueba está

	DIGENE CORPORATION	ARBOR VITA CORPORATION
<b>Formato de la prueba</b>	Rápido en lote	Rápido con tira
<b>Tiempo</b>	< 2 horas	< 20 minutos
<b>Detecta</b>	ADN de VPH	Proteína E6
<b>Escenario</b>	Clínica estática o móvil	Cerca del paciente
<b>Nº de muestras</b>	46 muestras en lote de 48 pocillos*	Una o más a la vez
<b>Nº de tipos de VPHs oncogénicos</b>	Por lo menos 13	Por determinar
<b>Precio diana</b>	Entre 1 y 5 dólares americanos	Por determinar

\* (basado en lote de 48 pocillos)

**Tabla 1**  
Especificaciones de cada tipo de test en desarrollo por PATH: test rápido en lote con Digene Corporation y test rápido con tira con Arbor Vita Corporation.



El equipo START en PATH. Fila posterior: Cristina Herdman, John Sellors, Roger Peck, Bernhard Weigl, Jeanette Lim y Tala de los Santos. Primera fila: Kristen Lewis, Lisa Moy, Carol Levin y Mary McMurtry.

basada en la tecnología de captura de híbridos desarrollada por Digene y puede realizarse en menos de dos horas con una formación y unos equipos mínimos (Figura 1). Como parte de su acuerdo de colaboración con PATH, Digene ha aceptado ofrecer un precio de venta para los clientes del sector público de los países en desarrollo inferior a 5 dólares americanos por test.

PATH, en colaboración con Arbor Vita Corporation (Arbor Vita; Sunnyvale, CA, Estados Unidos), está desarrollando un segundo test, una tira de flujo lateral, para la detección de la proteína E6 en los tipos oncogénicos de VPH en menos de 20 minutos (Figura 2). Esta prueba promete ser un buen predictor de la transformación maligna dado que la oncoproteína E6 es una causa primaria de transformación, mientras que la infección por el VPH causa neoplasia en solamente una pequeña fracción de aquellas personas infectadas. Arbor Vita también ha aceptado facilitar un precio competitivo a los clientes del sector de la salud pública de los países en vías de desarrollo. El Tata Memorial Hospital (coordinado por la IARC) y el Instituto del Cáncer de la Academia de Ciencias Médicas de China (Cancer Institute Chinese Academy of Medical Sciences –CICAMS) están también colaborando con PATH en el desarrollo y pruebas de campo de pruebas prototipo en China y en India. Cuando estén finalizados, cada uno de estos dos tests rápidos estarán disponibles para los sectores públicos sanitarios de los países en vías de desarrollo a precios preferenciales (en comparación con aquellos del sector

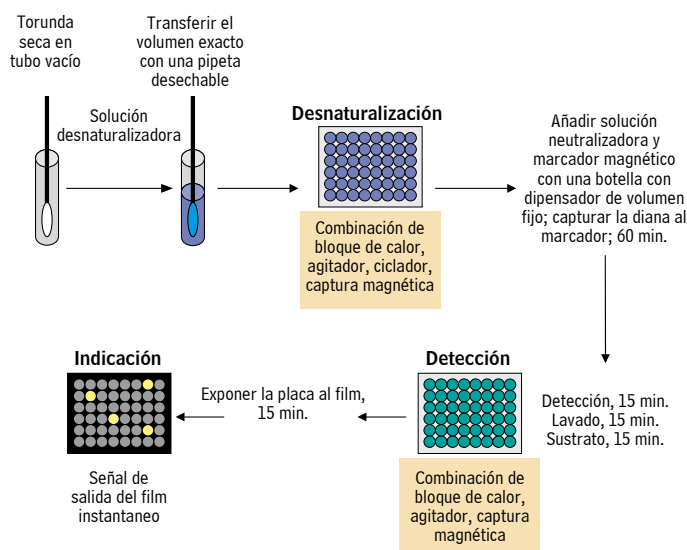
privado). Se espera que la rápida disponibilidad de resultados que ofrecerán estos tests hará que las mujeres necesiten efectuar menos visitas a los centros de salud dentro de un programa de cribado organizado, dado que el manejo podrá potencialmente darse durante la misma visita en que se efectúe el cribado.

Con el fin de hacer realidad el desafío de conseguir que estas nuevas pruebas sean aceptables, se están valorando las necesidades de las mujeres y de los proveedores para organizar el desarrollo del producto. Asimismo, PATH está trabajando con Digene y con Arbor Vita para estudiar estrategias de comercialización. Se están desarrollando materiales de apoyo y modelos de coste-efectividad de los nuevos tests y también se están explorando las opciones para establecer proyectos de demostración en varios países en vías de desarrollo.

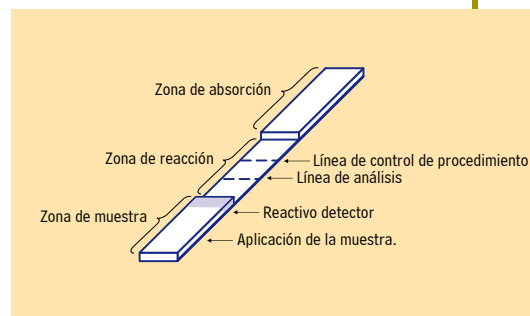
PATH está comprometida a explorar las posibilidades que tienen los tests bioquímicos que ofrecen un grado comparable o de mayor precisión y fiabilidad comparado con la citología y los métodos de cribado visual con el fin de reducir la considerable diferencia existente entre la incidencia de la enfermedad por cáncer de cuello uterino en los países pobres en comparación con los países ricos.

*Agradecimientos:* El proyecto START está financiado principalmente por la Fundación Bill & Melinda Gates.

Para más información pueden dirigirse a las webs de la ACCP: [www.alliance-cxca.org](http://www.alliance-cxca.org) o de START: [www.path.org/projects/start\\_project.php](http://www.path.org/projects/start_project.php). [start@path.org](mailto:start@path.org)



**Figura 1**  
Diagrama del proceso usado en el nuevo ensayo de captura de híbridos (Hybrid Capture®) en desarrollo por Digene Corporation.



**Figura 2**  
Diagrama de los componentes básicos del test de tira de flujo lateral que está siendo desarrollado por PATH en colaboración con Arbor Vita Corporation. La alícuota del extracto de la muestra se pone en la zona de muestra desde donde es luego transportado hasta la zona de reacción. Una línea legible del test indica un resultado positivo; la línea de control verifica el funcionamiento adecuado del test.

**Referencias:** 1. Goldie SJ et al. JAMA 2001;285:3107-15. 2. Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 10: Cervix Cancer Screening. Lyon, France: IARC Press; 2005. 3. Sankaranarayanan R et al. Int J Gynecol Obstet 2005;89:S4-S12. 4. Blumenthal P et al. Int J Gynecol Obstet 2005;89:S30-S37.

## EL PRIMER ENSAYO DE UNA VACUNA CUADRIVALENTE CONTRA EL VPH



**Luisa Lina Villa**

Ludwig Institute for Cancer Research.  
São Paulo, Brasil.

Nuestra reciente publicación en la revista *Lancet Oncology*<sup>1</sup> presenta los resultados de un estudio en fase II diseñado para seleccionar una de tres formulaciones de una vacuna cuadrivalente de partículas similares al virus (VLPs) L1 del VPH (tipos -6, -11, -16 y -18) para uso en estudios de fase III.

Este ensayo de tres años, aleatorizado y controlado con placebo mostró que la formulación que contenía la dosis más baja de VLPs L1 de VPHs-6, -11, -16 y -18 (20, 40, 40, y 20 microgramos, mcg, de cada VLP más 225 mcg de aluminio como adyuvante) fue generalmente bien tolerada e indujo elevados títulos de anticuerpos contra el VPH. Además, determinamos la eficacia de esta vacuna en la reducción de la incidencia combinada de infecciones persistentes por VPHs-6, -11, -16 y -18 y enfermedades relacionadas, incluyendo pre-cánceres (neoplasia intraepitelial cervical, o CIN), cáncer de cuello uterino y/o lesiones genitales externas (verrugas genitales) en mujeres que no tenían ADN de VPH y eran seronegativas para los cuatro tipos de VPH presentes en la vacuna al inicio del ensayo. En el estudio, 552 mujeres de los Estados Unidos, Europa y Brasil de entre 16 y 23 años de edad fueron aleatorizadas para recibir vacuna o placebo en el día 1, mes 2 y mes 6. A las mujeres participantes se les realizó una exploración ginecológica y se les tomaron muestras cervicales para determinar infección por VPH en intervalos regulares durante 30 meses después de la fase de vacunación de 6 meses en la que recibieron vacuna o placebo con adyuvante.

**Trascurridos dos años y medio de seguimiento tras la vacunación, esta vacuna cuadrivalente redujo la incidencia combinada de infección persistente por VPHs-6, -11, -16, ó -18 así como de enfermedad genital relacionada, incluyendo nuevos pre-cánceres de cuello uterino y verrugas genitales, en un 90% en comparación con la administración de placebo en mujeres que fueron negativas para los tipos relevantes de VPH al inicio del ensayo (p < 0.001).** En el grupo al que se le había administrado placebo se observaron treinta y seis casos de enfermedad, infección persistente o detección de VPH en la última visita documentada, en comparación con los cuatro casos que se diagnosticaron en el grupo al que se le había administrado la vacuna (uno de los casos fue de infección persistente por VPH-18 y los otros tres casos fueron de detección de VPH-16 en la última visita del estudio). Las medias geométricas de los títulos de anticuerpos anti VPH-6, -11, -16 y -18 después de terminar la pauta vacunal (mes 7) fueron sustancialmente más altas en las mujeres vacunadas que en las mujeres placebo con historia de infección natural por VPH. **A pesar de que los niveles de anticuerpos en las mujeres vacunadas**

**empezaron a disminuir después del séptimo mes, en el mes 36 se mantuvieron al mismo nivel o por encima del nivel observado en las mujeres del grupo placebo que habían tenido una respuesta inmune por una infección natural previa por VPH.**

Tanto las mujeres receptoras de vacuna como las de placebo experimentaron altas tasas de efectos adversos (EAs) que fueron, en general, de corta duración y de baja intensidad. Los EAs más comunes locales y sistémicos fueron dolor y dolor de cabeza, respectivamente, aunque ninguno de los sujetos que recibió la vacuna cuadrivalente dejó el estudio por padecer algún EA. En este estudio, los sujetos con anticuerpos o con ADN de los tipos incluidos en la vacuna detectados al inicio del estudio fueron elegibles para vacunación.

Esta característica en el diseño del estudio permitió la valoración de la tolerabilidad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna cuadrivalente de VLPs L1 de los VPHs-6, -11, -16 y -18 en mujeres que ya habían estado presumiblemente infectadas por uno o más de estos tipos de VPH antes de participar en el estudio. Los resultados de esta cohorte de mujeres estarán disponibles en un futuro próximo.

**Actualmente están en curso ensayos clínicos de fase III para evaluar esta vacuna cuadrivalente (Gardasil®) en más de 25.000 participantes reclutadas de todo el mundo. Los primeros resultados son extremadamente positivos: durante un periodo de dos años, comparado con el grupo placebo, no se ha observado ningún caso de CIN-1 -2 ó -3 en las aproximadamente 6.000 mujeres vacunadas, con una eficacia estimada del 100%.**

Todavía existen varios aspectos importantes no conocidos, como la duración de la protección, la prevención de la infección y de la enfermedad causadas por otros tipos de VPH y los beneficios globales de una vacunación universal con esta vacuna. Sin embargo, nosotros anticipamos que una vacuna cuadrivalente que sea altamente efectiva en la prevención de la infección por los tipos de VPH responsables de aproximadamente un 70% de los casos de cáncer de cuello uterino (tipos 16 y 18) y de un 90% de los casos de verrugas genitales (tipos 6 y 11) tendrá un papel importante en la reducción del impacto mundial de las lesiones benignas y malignas causadas por el VPH.

**Referencias:** 1. Villa LL *et al.* *Lancet Oncology* 2005;6(5):271-278. 2. Registered to Merck, Sharp & Dohme, West Point, PA, USA. 3. Koustky L *et al.* A prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine (Gardasil®) reduces cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 risk. Infectious Diseases Society of America (IDSA) Annual Meeting, San Francisco, CA, USA, September 2005. (Abstract).

# EL ROL DEL PEDIATRA EN LA PREVENCIÓN DE LA NEOPLASIA CERVICAL Y DEL CÁNCER



**Heinz-J. Schmitt**  
**Ute Sutter**

Servicio de Infecciones Pediátricas.  
Zentrum Präventive Pädiatrie der  
Johannes Gutenberg Universität.  
Mainz, Alemania.

**Las vacunas son muy diferentes a los productos farmacéuticos:** en prácticamente todos los casos se facilitan profilácticamente; se administran con el principal objetivo de alcanzar alta cobertura, dando como resultado una inmunidad generalizada; y, en la mayoría de países, el uso de de la vacuna requiere la recomendación previa de comités de expertos a los responsables de salud pública o a los políticos. A nivel mundial, los comités de expertos están constituidos principalmente por pediatras especializados en enfermedades infecciosas, inmunología y asuntos relacionados con la salud pública. En consecuencia, **la vacunación se ha convertido en uno de los asuntos más importantes para la pediatría.**

Con las vacunas contra el cáncer de cuello uterino en el horizonte, los pediatras necesitan por primera vez obtener conocimientos sobre el cáncer de cuello uterino, una enfermedad que raramente diagnostican y prácticamente nunca tratan. Está ahora claro que la vacunación contra el VPH es más efectiva cuando se lleva a cabo antes del inicio de la actividad sexual. De esta manera, los pediatras deben obtener conocimientos sobre el VPH y encontrar maneras apropiadas de informar a los familiares, niños y adolescentes sobre temas sensibles relacionados con las enfermedades de transmisión sexual (Tabla 1). **Estos temas deben ser tratados individualmente en cada familia y llegar al niño/adolescente.**

Es posible que los padres necesiten tomar parte en estas conversaciones, dado que puede que ellos sean los que tomen la decisión final. Cómo alcanzar este objetivo con éxito variará en función del país, del trasfondo cultural y religioso y de la educación entre otras variables. A pesar de algunas diferencias, las barreras más importantes serán similares alrededor del mundo.

**1. El cáncer no es una preocupación para un niño o un adolescente:** está más allá del alcance de su experiencia e incluso de su conocimiento. Está también años lejos de convertirse en un problema para ellos. Sin embargo, el hecho de que el VPH se transmita sexualmente y que el virus cause cáncer debe ser explicado de una manera apropiada a su edad, cultura y religión.

**2. Los asuntos relevantes en la prevención del VPH son temas tabú en muchas culturas:** son temas embarazosos tanto para los padres como para los niños/adoles-

centes y puede que ambos grupos estén poco preparados si se trata espontáneamente sobre el tema en una visita regular. Debe esperarse resistencia a aprender sobre estos temas y a volver a tratarlos más adelante.

**3. Es posible que los familiares sientan que sus niños son demasiado jóvenes para hablar sobre estos temas:** el hecho de que un cáncer sea el resultado de una enfermedad de transmisión sexual puede ser una novedad para muchos padres y puede que sea duro para ellos aceptar este hecho.

Los pediatras, o los médicos o enfermeras en algunos países, constituirán los mejores candidatos a administrar de manera efectiva la vacuna contra el VPH. Ellos saben cómo conseguir una amplia cobertura, conocen el sistema de vacunación local, conocen a las familias y a sus niños y su trasfondo cultural y social, y saben usar el lenguaje adecuado dado que conocen los aspectos de desarrollo de las diferentes edades.

## TEMAS QUE EL PEDIATRA PUEDE TENER QUE TRATAR CON LOS FAMILIARES Y SUS NIÑOS/ADOLESCENTES CUANDO INFORME SOBRE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH USANDO EXPRESIONES FÁCILES DE COMPRENDER

1. ¿Cuál es la anatomía de los órganos sexuales?
2. ¿Qué es una relación sexual?
3. ¿Qué son los microorganismos y como se transmiten?
4. ¿Qué organismos se "transmiten sexualmente" y cuáles son las enfermedades respectivas?
5. ¿Qué es el VPH y cuáles son las consecuencias de la transmisión del VPH?
6. ¿Cómo puede detectarse una infección por VPH? ¿Qué es una citología cervical y cómo se hace?
7. ¿Cómo puede prevenirse una infección por VPH y por qué los condones no protegen?
8. ¿Por qué la vacunación es más eficaz antes del inicio de las primeras actividades sexuales?

# EL VALOR DE LA CARGA VIRAL EN LA DETECCIÓN DEL VPH EN EL CRIBADO



**Peter J.F. Snijders**

**Chris J.L.M. Meijer**

Departamento de Patología. VU University Medical Center. Amsterdam, Holanda.

## Valor de la detección del VPH para la mejora de la efectividad de los programas de cribado de cáncer de cuello uterino

En la actualidad, el cribado del cáncer de cuello uterino está basado únicamente en el uso de la citología convencional. Sin embargo, la citología está sujeta a un nivel sustancial de falsa negatividad y de falsa positividad, dando lugar por un lado a la no detección de casos de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN) y de cáncer de cuello uterino y, por otro lado, a un número notorio de citologías y derivaciones al ginecólogo redundantes. Dado que la infección por VPHs de alto riesgo es una causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cuello uterino, el cribado podría ser más eficiente si se incluyesen en el mismo las pruebas de detección de ADN de VPHs de alto riesgo.<sup>1,2</sup> Nosotros estamos actualmente cuantificando el valor del test de VPH de alto riesgo y triaje como adyuvante a la citología cervical en dos grandes ensayos, incluyendo el Estudio Poblacional de Cribado Ámsterdam (Population Based Screening Study –PROBASCAN), un ensayo controlado aleatorizado que incluye a más de 44.000 mujeres.<sup>3,4</sup> Dejando a un lado

los inconvenientes del Papanicolaou en la población cribada, la tasa de cumplimiento puede mejorar.

Anualmente en Holanda cerca del 25% de las mujeres invitadas a participar en el programa de cribado de cáncer de cuello uterino poblacional decide no participar y, tal y como sucede en el Reino Unido y en los Estados Unidos de América, la mitad de los cánceres de cuello uterino diagnosticados recaen en este grupo de mujeres. Mediante el uso de un método sencillo de autotoma de recogida de células vaginales en el propio domicilio se podría reducir el umbral de las mujeres que tienen que participar en el cribado convencional tal y como mostramos en un estudio realizado en más de 2.500 mujeres que, aún habiendo sido invitadas por segunda vez, no respondieron a la invitación a participar en el cribado (Bais AG y colegas, enviado para publicación). Este estudio mostró que más del 30% de estas mujeres respondieron activamente mediante el envío de muestras vaginales recogidas por autotoma al laboratorio. Las muestras tomadas resultaron no ser ideales para valoración citológica, pero fueron altamente representativas de la presencia de ADN de VPHs de alto riesgo en el cuello uterino.<sup>5</sup> De hecho, la prevalencia de VPHs de alto riesgo en muestras autotomadas por este grupo de mujeres que no habían respondido a la invitación a participar en el cribado fue similar a la de las mujeres de edades similares sometidas a cribado mediante visita convencional (Bais AG y colegas, enviado para publicación). Asimismo, los resultados del test de VPH en muestras autotomadas de las mujeres que no respondieron y de la citología convencio-

nal en mujeres que sí respondieron dieron un número comparable de lesiones  $\geq$ CIN2.

Estos datos nos han llevado a la conclusión de que el ofrecimiento de la posibilidad de envío de muestras vaginales autotomadas en el propio domicilio a las mujeres que no responden a la invitación a participar en el cribado convencional supone una alternativa adyuvante que da como resultado la mejora de la efectividad del programa de cribado.

## Determinación del riesgo de CIN de alto grado y de cáncer de cuello uterino en mujeres con resultados positivos en las pruebas de detección de VPHs de alto riesgo

A pesar de su prometedor funcionamiento, el valor predictivo positivo del test de VPH de alto riesgo para lesiones CIN de alto grado y carcinoma de cuello uterino requiere ser mejorado. En el programa poblacional de cribado de cáncer de cuello uterino holandés (mujeres de entre 30 y 60 años de edad) aproximadamente un 6,5% de las mujeres dan resultados positivos de ADN de VPHs de alto riesgo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) GP5+/6+, mientras que sólo aproximadamente un 1% de las mujeres están afectadas por  $\geq$ CIN3. La gran mayoría de mujeres con resultados positivos para tipos de alto riesgo de VPH tienen una citología normal (en torno a un 4-5% de la población cribada) y sabemos que sólo una fracción de estas mujeres (8%) tendrá o adquirirá  $\geq$ CIN3.<sup>6</sup> Mediante el uso de las técnicas de detección de ADN de VPHs de alto riesgo de las que disponemos en la actualidad es imposible determinar un riesgo individual de desarrollar  $\geq$ CIN3.



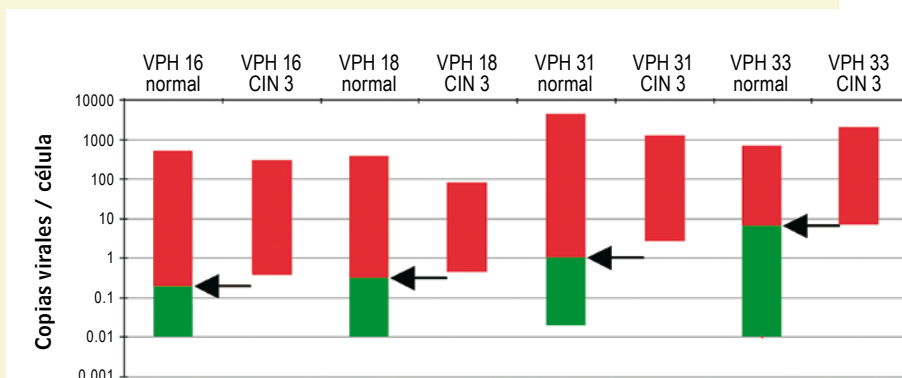
Personal académico del grupo de VPH trabajando en el ensayo POBASCAM. De izquierda a derecha: Peter Snijders, Sigrid Ottevanger, Feja Voorhorst, Aletta van der Geest, Folkert van Kemenade, Nicole Bulkman, Chris Meijer, Antoinette Brink, Bart Hesselink, Saskia Bulk y Maaike Bleeker.

Esta situación pone de relieve la necesidad de marcadores adicionales que reduzcan el número de visitas al ginecólogo y de muestras de seguimiento redundantes en las mujeres con resultados de VPH de alto riesgo positivos con citologías normales que no están afectadas o no van a desarrollar  $\geq$ CIN3. Este problema también aparecería si se usase el test de VPH de alto riesgo en muestras autotomadas para mejorar la cobertura de un programa de cribado.

De esta manera, hemos extendido nuestros intereses de investigación a la identificación de marcadores que permitan la determinación del riesgo de CIN de alto grado y de desarrollo de cáncer de cuello uterino en mujeres con resultados positivos en las pruebas de detección de VPH de alto riesgo. Entre los parámetros virales que son de interés en este contexto están el tipaje viral, la expresión viral de ARNm de E6/E7 y la determinación de la carga viral.<sup>7</sup> Este último es tratado con más detalle a continuación.

### La importancia potencial de la carga viral

Basándonos en los datos recogidos en varios estudios, propusimos recientemente que la determinación de la cantidad de ADN de VPHs de alto riesgo en una muestra cervical podría ser un parámetro importante para la identificación de infecciones de VPH de alto riesgo que son clínicamente irrelevantes.<sup>8</sup> De hecho, el hecho de que la carga viral sea potencialmente un determinante clínico importante puede ser ya deducido de estudios llevados a cabo mediante diferentes métodos de detección que muestran resultados de sensibilidades diferentes para



**Figura 1**

Rangos (mínimo-máximo) de valores de carga viral de tipo-específico indicados mediante cajas en muestras cervicales de mujeres con citología normal y en mujeres con CIN3 conteniendo infecciones simples por VPHs -16, -18, -31, ó -33. La carga viral se expresa como número de copias virales por célula en una escala logarítmica. Las partes verdes de las cajas indican el percentil 33º más bajo de carga viral detectado en mujeres con citología normal. Nótese que el umbral del 33º percentil (marcado en la figura mediante flechas) es más bajo que el valor de carga viral mínimo obtenido en mujeres con lesiones CIN3 conteniendo el correspondiente tipo de VPH. CIN: Neoplasia Intraepitelial Cervical

la detección de ADN de VPHs de alto riesgo. Por ejemplo, nosotros hemos comparado recientemente el funcionamiento clínico de la PCR GP5+/6+ y SPF-Lipa en un estudio de casos y controles anidado de mujeres con citología normal participando en un programa poblacional de cribado de cáncer de cuello uterino.<sup>9</sup> Las tasas de positividad mediante la PCR GP5+/6+ y SPF-Lipa en los casos del estudio (mujeres que habían desarrollado lesiones  $\geq$ CIN3 con un tiempo de seguimiento medio de 2,2 años) fueron de un 88% en ambos casos y no se observaron diferencias significativas. En lo que respecta a los controles del estudio (mujeres diagnosticadas con lesiones  $\leq$ CIN1 con un tiempo medio de seguimiento de 7,0 años) los resultados positivos mediante el uso de

SPF-Lipa fueron de un 32%, siendo significativamente más altos que aquellos resultados positivos obtenidos mediante el uso de la PCR GP5+/6+ (7%).

En consecuencia, la especificidad y el valor predictivo positivo de la PCR GP5+/6+ son destacadamente superiores para  $\geq$ CIN3 que los de la técnica SPF-Lipa (94% versus 68% y 67% versus 29% respectivamente).

Sin embargo, un reto importante es la definición del umbral de la carga viral que nos permita distinguir a las mujeres positivas para VPHs de alto riesgo con infecciones por VPH clínicamente irrelevantes que no están afectadas y que no desarrollarán CIN de alto riesgo en base a la baja carga viral existente. No obstante, esto requiere datos sobre carga viral en una población grande de mujeres VPH positivas para tipos de alto riesgo que no estén afectadas por CIN de alto grado. Con este fin, hemos llevado a cabo un detallado análisis transversal de la carga viral de los tipos de VPHs-16, -18,



Personal del Laboratorio del Departamento de Patología Molecular que trabaja en temas relacionados con el VPH. Primera fila, de izquierda a derecha: Nurçhan Yagci, Saskia Wilting, Renske Steenbergen, Antoinette Brink y Muriel Verkuyten. Filas intermedia y trasera, de izquierda a derecha: Bart Hesselink, Marjolein Lettink, Rick van An del, Carla van Rijn, Remco van den Berg, Daniëlle Heideman, Debbie Kramer, Chris Meijer, Clarissa Kooi, Stephan van Schaick†, Jillian de Wilde, Nathalie Franssen- Daalmeijer, René Pol y Peter Snijders.

## EL VALOR DE LA CARGA VIRAL EN LA DETECCIÓN DEL VPH EN EL CRIBADO

-31, y -33 en muestras cervicales de un gran grupo de referencia de mujeres positivas para VPHs de alto riesgo con resultados normales en la citología que participan en el ensayo POBASCAM y de un grupo de mujeres positivas para VPHs de alto riesgo con CIN subyacente (Snijders PJF y colegas, enviado para publicación).

Mediante este análisis conseguimos fijar los niveles de carga viral para estos cuatro tipos de VPHs de alto riesgo bajo los cuales puede excluirse la existencia de una CIN3. De hecho, todas las mujeres afectadas por CIN3 tuvieron niveles de carga viral superiores a aquellos correspondientes al 33º percentil más bajo de carga viral detectada en mujeres con citología normal con los respectivos VPHs de alto riesgo detectados con PCR GP5+/6+ (Figura 1).

Por lo tanto, usando estos umbrales del 33º percentil de carga viral la CIN3 puede ser excluida en un 33% de las mujeres con resultados de citología normales participando en un programa de cribado poblacional y con resultados positivos para VPHs -16, -18, -31, o -33 mediante PCR GP5+/6+. Creemos que esta información sobre la carga viral debe ser llevada a la práctica en los sistemas de detección de VPH usados en la actualidad mediante el uso de cantidades de ADN estándar en los tests de VPH y paneles de referencia cuidadosamente diseñados de ADNs de VPH clonados que deben de ser testados en paralelo en cada tipo de prueba.

De esta manera, el seguimiento del 4-5% de mujeres positivas por VPHs de alto riesgo con citologías normales podría disminuirse desde un tercio hasta el 2,5-3%. Actualmente se está investigando si otros parámetros de VPHs de alto riesgo, tales como el análisis ARNm de VPHs de alto riesgo, ofrecen un poder discriminatorio mayor para distinguir infecciones irrelevantes por VPHs de alto riesgo.

### Referencias:

1. Brink AATP *et al.* *Cytopathology* 2005;16:7-12.
2. Brink AATP *et al.* In: Fiander (ed.) *Gynaecological Cancer Screening and Prevention*, Chapter 3 Series: Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology 2006;20:1-14.
3. Bulkman NWJ *et al.* *Int J Cancer* 2005;117:177-181.
4. Bulkman NWJ *et al.* *Int J Cancer* 2004;110:94-101.
5. Meijer C *et al.* 22nd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Vancouver 2005, Book of Abstracts, Abstract P-488, page 385.
6. Rozendaal L *et al.* *Int J Cancer* 1996;68:766-769.
7. Snijders PJF *et al.* *J Pathol* 2006;208:152-164.
8. Snijders PJF *et al.* *J Pathol* 2003;201:1-6.
9. Hesselink A *et al.* 22nd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Vancouver 2005, Book of Abstracts, Abstract OP-28, page 126.

## TALLER SOBRE LAS PRIORIDADES CANADIENSES DE INVESTIGACIÓN EN TORNO A LA VACUNA VPH: ¿CÓMO PODEMOS LLEVAR A CABO UNA INVESTIGACIÓN DE CALIDAD MIENTRAS SE REDUCE EL IMPACTO DE LAS INFECCIONES POR VPH?



17-18 Noviembre 2005. Quebec City, Quebec, Canadá.

Cincuenta y cinco científicos canadienses e internacionales expertos en vacunación, oncología y enfermedades de transmisión sexual asistieron a este taller. Los objetivos principales fueron la revisión del estado de la investigación actual en torno a las vacunas contra el VPH y el establecimiento de prioridades de investigación relacionadas con la aplicación de las vacunas contra el VPH en Canadá.

En el taller se siguieron los modelos de trabajo del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá y de Erickson-De Wals. Los participantes fueron divididos en grupos multidisciplinarios con el fin de constituir grupos de trabajo compuestos por expertos e investigadores procedentes de diferentes especialidades: 1) investigación básica (impacto de la enfermedad), 2) intervención (vacunación), 3) implementación programática.

Se identificaron las preguntas clave en torno a la investigación, las bases fundamentales, y los puntos débiles infraestructurales y se generaron 49 preguntas de investigación y 21 puntos en los que existen vacíos de infraestructura. Los participantes votaron usando una escala de Likert basada en los factores de importancia y viabilidad.

Se identificaron las preguntas de investigación y las debilidades de infraestructura prioritarias. De entre las preguntas referentes a la investigación con mayor puntuación destacaron aquéllas relacionadas con la implementación de programas, una área de investigación para la que a menudo resulta difícil encontrar financiación. Otros asuntos tratados incluyeron los siguientes aspectos:

- Es necesario establecer las prioridades nacionales para los programas de inmunización contra el VPH.

- Es necesario desarrollar estrategias mediáticas y de educación familiar para los trabajadores de primera línea del programa.

- Es necesario considerar cuidadosamente el impacto de los programas de prevención y cribado contra el cáncer de cuello uterino y desarrollar un fuerte vínculo entre el Comité Asesor Nacional sobre Inmunización (NACI) y los Expertos en Oncología.

- Debe considerarse una colaboración entre la Organización de Salud Pública del Canadá (Public Health Agency of Canada -PHAC), la industria y los Institutos Canadienses de Investigación Sanitaria (Canadian Institutes of Health Research -CIHR) con el fin de financiar las prioridades de investigación.

- Será necesario desarrollar estrategias para alcanzar a los grupos de alto riesgo (por ejemplo, juventud de la calle).

- Se sugirió que las diferentes provincias y zonas geográficas deberían considerar dedicar una parte (por ejemplo el 1%) del presupuesto destinado al programa de vacunación para la evaluación post-márqueting del programa de vacunación.

- Se hizo hincapié en la importancia de los esfuerzos de coordinación.

El taller fue organizado por la PHAC y por la Asociación para la Investigación sobre Inmunización y Evaluación (CAIRE), con el apoyo de CIHR.

- Instituto de Infección e Inmunidad  
- Instituto de Investigación del Cáncer

*Resumen adaptado del sumario ejecutivo: Simon Dobson, Shelley Deeks, Bernard Duval y Lisa Paddle. Memoria efectuada por Marc Steben.*

## GARDASIL®, VACUNA RECOMBINANTE CUADRIVALENTE DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Merck & Co., Inc., ha anunciado que la compañía ha presentado una Solicitud de Licencia Biológica para Gardasil® (vacuna recombinante cuadrivalente de VPHs 6, 11, 16 y 18) a la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) el 1 de diciembre de 2005.

Merck también anunció su intención de presentar solicitudes de licencia para Gardasil® a las autoridades relevantes de la Unión Europea y de Australia, así como a otras agencias en diciembre de 2005 y principios de 2006. Gardasil® está diseñada para proteger contra cuatro tipos de VPH: los VPH-16 y -18, los cuales han sido identificados como responsables del 70% de los cánceres de cuello uterino, y los VPH-6 y -11, estimados como causantes del 90% de los casos de verrugas genitales.

(Fuente: nota de prensa de Merck Sharp & Dohme MSD, Research & Development News)

## REUNIÓN INAUGURAL DE AOGIN

18–20 Julio 2005, Sabah, Malasia.

www.aogin.com

La primera reunión de la Organización de Investigación en Infecciones Genitales y Neoplasia de Asia Oceanía (AOGIN) tuvo lugar en Kota Kinabalu, Sabah (Malasia) entre el 18 y el 20 de Julio de 2005. La reunión fue coordinada por un comité ejecutivo formado por médicos líderes de Australia, Japón, Corea, Singapur, India y China.

La reunión contó con el patrocinio de varias compañías farmacéuticas y de diagnóstico y recibió el apoyo de varias sociedades profesionales (Federación de Obstetricia y Ginecología de Asia y Oceanía –Asia & Oceania Federation of Obstetrics & Gynaecology AOFOG–, Asociación Internacional de Cáncer Ginecológico –International Gynecologic Cancer Society IGCS– y la Asociación Internacional de PV –International PV Society).

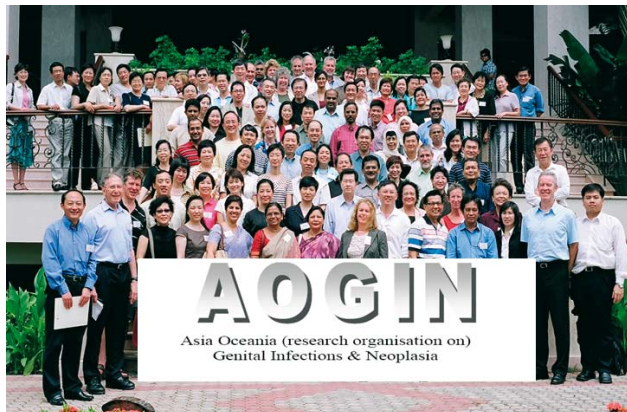
El evento contó con la participación de delegados procedentes de 23 países los cuales presentaron sus opiniones sobre el VPH y la epidemiología del cáncer de cuello uterino y su manejo en sus respectivos países.

Asistieron a la reunión eminentes científicos y clínicos de reconocido prestigio en el ámbito del VPH los cuales mostraron su apoyo ofreciendo ponencias clave en torno a temas relacionados con la epidemiología y la historia natural del VPH y el cáncer de cuello uterino (F. Xavier Bosch), virología e inmunología (Ian Frazer), tests de diagnóstico de VPH, incluyendo los estándares internacionales de la Organización Mundial de la Salud –OMS– (Suzanne Garland), aplicaciones clínicas del VPH en el cribado del cáncer de cuello uterino (Jack Cuzick), pruebas de detección de ADN de VPH

en la práctica clínica (Henry Kitchener), ADN de VPH en el seguimiento post-tratamiento (Jeffrey Tan), aspectos organizativos del cribado del cáncer de cuello uterino en países desarrollados (Henry Kitchener), economía y desarrollo de tests rápidos de detección de VPH en áreas con escasos recursos económicos (John Sellors), aspectos económicos de los tests de ADN de VPH en el cribado y la gestión (Jack Cuzick), aspectos psicosociales de los tests de ADN de VPH (Marion Pitts), experiencias de cribado mediante inspección visual con ácido acético (VIA) (Rengaswamy Sankaranarayanan), iniciativas globales de las mujeres (Ted Trimble), el VPH en el hombre (F. Xavier

Bosch), infección y enfermedad anogenital por VPH en mujeres VIH positivas (Isabelle Heard), algoritmos clínicos de manejo de la displasia de bajo grado (Laurie Elit) y de la displasia de alto grado (Michael Quinn), recomendaciones de la monografía de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (International Agency for Research on Cancer –IARC) (Albert Singer), manejo de las verrugas genitales (Suzanne Garland), entrenamiento para la mejora de la colposcopia (Jeffrey Tan), actualización sobre las vacunas VPH profilácticas, (Rick Haupt y Hans Bock), actualización sobre las vacunas VPH terapéuticas (Ian Frazer), implicaciones para los programas de cribado y aspectos económicos (Jack Cuzick), y JHPIEGO (Khunying Kobchitt Limpaphayom).

Asimismo, hubo ponentes invitados de la misma región que hablaron de la epidemiología y estrategias de cribado del cáncer de cérvix en Japón (Masaki Inoue), Tailandia (Somkeart Srisupundit), Corea (Hai Rim Shin), China (Qiao You-Lin), Singapur (Tay Eng Hseon), India (Neerja Bhatla), Filipinas (Genara Manuel-Limson) y Hong Kong (Annie Cheung), así como presentaciones sobre la educación médica y comunitaria en la



dia (Partha Basu), Japón (Ryo Konno), China (Lang Jin He), Filipinas (Cecilia Ladines-Ilave) y Taiwán (Tang-Yuan Chu). También hubo intervenciones de grupos locales.

El contenido científico de la reunión tuvo un gran éxito y se discutió y acordó el borrador de constitución de AOGIN incluyendo la designación de los miembros del consejo de la organización y los miembros titulares de la secretaría. La siguiente reunión presencial de miembros del consejo tuvo lugar en Corea en el contexto del Congreso Asiático y Oceánico de Obstetricia y Ginecología (AOCOG) en Seúl (octubre de 2005) y la próxima reunión será durante el Congreso de EUROGIN en el mes de abril de 2006.



### Objetivos de AOGIN

**1. Colaboración e Investigación:** El comité científico desarrollará y estimulará colaboraciones en proyectos de investigación clínica y básica, así como la búsqueda de colaboración con otras organizaciones.

**2. Intercambios Científicos, Educación y Formación:** AOGIN puede constituir un forum para el intercambio de opiniones y acciones de cooperación. Reconoce que existen diferentes niveles de capacidades de investigación en cada país de la región y AOGIN trabajará para apoyar a los diferentes países en función de sus necesidades.

**3. Información:** AOGIN proporcionará una plataforma de enseñanza e información para médicos, pacientes y autoridades públicas.

**4. Sondeos y Auditorías:** AOGIN encargará sondeos sobre práctica médica con el objetivo de determinar la efectividad de la práctica médica. Se proporcionará apoyo de seguimiento, asesoría y se formularán recomendaciones para potenciar la buena práctica médica y mejorar la gestión económica.

### Reunión Científica AOGIN 2006

El grupo de Filipinas, liderado por el Dr. Efrén Domingo, ha acordado ser el anfitrión de la segunda reunión de AOGIN. El evento tendrá lugar en Cebu, Filipinas, entre los días 8 y 10 de septiembre de 2006 y será precedida por un curso de colposcopia avanzada el día 7 de septiembre. Le invitamos a considerar su participación en esta reunión y a enviar un resumen.



**Magnus von Knebel Doeberitz**

Departamento de Biología Tumoral Aplicada. Institute of Pathology. University of Heidelberg. Alemania.

# PRINCIPIOS Y HALLAZGOS CLAVE DEL TEST DE P16

## De la infección a la transformación:

Los tipos de VPH de alto riesgo (VPHs-AR) han sido identificados como una de las causas del cáncer de cuello uterino, a pesar de que las infecciones causadas por estos virus están extremadamente extendidas y representan una de las infecciones de transmisión sexual más comunes.<sup>1,2</sup> Los VPHs infectan las células basales del epitelio y pueden persistir en el mismo durante períodos de tiempo variables (Figura 1). Los genes virales no se expresan en las células basales y parabasales durante una infección viral aguda y sólo se expresan cuando las células huésped han alcanzado un cierto estado de diferenciación epitelial terminal, dando finalmente lugar a la replicación del genoma y al ensamblaje y maduración de partículas virales maduras.<sup>3</sup> A causa de este vínculo altamente restrictivo entre la expresión virus-gen y las células

evolucione en los humanos y permite la producción y difusión de cantidades máximas del virus, mientras causa muy poco o ningún daño agudo en la célula huésped. Sin embargo, la transformación del epitelio infectado por VPH depende de un segundo paso muy importante. Para el inicio de los procesos neoplásicos los oncogenes virales E6 y E7 de los VPHs-AR necesitan ser expresados en células epiteliales basales y parabasales competentes para la replicación donde pueden inducir inestabilidad cromosómica<sup>4</sup> y así iniciar la carcinogénesis.<sup>3</sup> El mecanismo detallado de cómo se alcanza el estado desregularizado de la expresión virus-gen no está todavía claro, aunque sabemos que el patrón de expresión desregularizado requiere cambios específicos de la célula huésped que alteran el control transcripcional del genoma viral en la capa celular basal.

normal, el test ideal para el cribado del cáncer de cuello uterino debería detectar aquellos cambios en las células basales y parabasales infectadas por VPHs-AR que están inducidos por el patrón deregularizado de la expresión virus-gen. El supuesto test debería, al menos en teoría, permitir la combinación de una alta sensibilidad de un test de VPH con una muy buena especificidad, de tal modo que ayude a superar muchas de las limitaciones actuales de las pruebas de citología basadas en el Papanicolaou y la poca especificidad de la prueba del VPH en la predicción de la presencia de lesiones que precisan seguimiento.

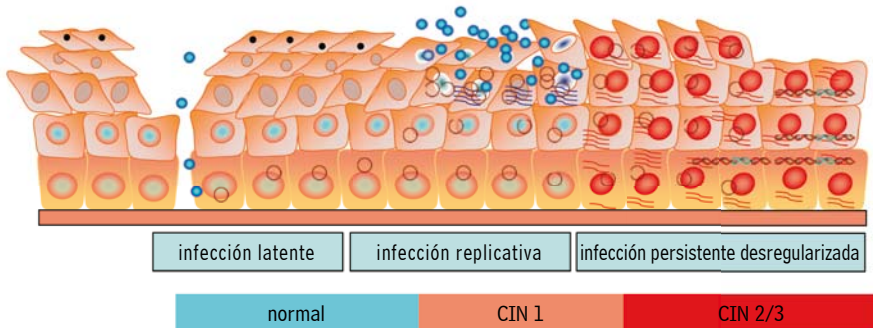
La expresión de oncogenes virales en células competentes de proliferación interfiere con la regulación de su ciclo celular y, en base a las múltiples interacciones bioquímicas, se producen cambios en el perfil de expresión de muchos genes y/o proteínas.<sup>5</sup>

Una de las funciones importantes de la proteína E7 es su interacción con el producto del gen del retinoblastoma (pRB). Esta interacción provoca aparentemente una sobreexpresión significativa del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina p16<sup>INK4a</sup> en células cultivadas *in vitro*,<sup>6,7</sup> pero también en lesiones del cuello uterino (Figura 2).<sup>8,9</sup>

Este hallazgo demuestra claramente que la sobreexpresión de p16<sup>INK4a</sup> mediada por E7 está restringida a células que todavía siguen siendo capaces de proliferar (Figura 2). En cambio, el epitelio diferenciado terminalmente que expresa los oncogenes virales no sobreexpresa el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina p16<sup>INK4a</sup>.

## El P16<sup>INK4a</sup> como marcador de células transformadas por el VPH:

A partir de estos resultados iniciales, algunos estudios han demostrado que la detección de la sobreexpresión de p16<sup>INK4a</sup> en lesiones cervicales mejora la reproducibilidad de diagnósticos histológicos de lesiones cervicales intraepiteliales,<sup>10</sup> permite la predicción del riesgo de progresión de displasia uterina de bajo grado<sup>11-14</sup> (Figura 3) y ayuda a la identificación de células anormales en la citología, ya sea de base líquida<sup>15-19</sup> o convencional.<sup>20,21</sup> Asimismo, estudios posteriores han demostrado que la inmunocitoquímica para la detección de p16<sup>INK4a</sup> permite el triaje de células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) y de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL).<sup>19,21-23</sup> Mientras tanto se han definido unos criterios morfológicos



**Figura 1:**

Representación esquemática de las diferentes fases de una infección por VPHs-AR. Tras la infección de las células basales del epitelio, el virus puede persistir en un estado latente. El genoma viral puede ser replicado tras la diferenciación y maduración de las células produciendo nuevas partículas virales que son liberadas a la superficie del epitelio.

Esta etapa se caracteriza a menudo por coilocitos típicos considerados como un sello morfológico de la producción del virus. Si falla el control transcripcional del genoma viral en las células basales y parabasales, la expresión de los oncogenes virales en estas células replicativas puede inducir a inestabilidad cromosómica e iniciar así la transformación. Posteriormente, en la progresión a células invasoras el genoma viral se integra a menudo en los cromosomas de las células huésped, lo cual es un signo de creciente inestabilidad cromosómica.

CIN: Neoplasia Cervical Intraepitelial

epiteliales diferenciadas terminalmente con ciclo celular arrestado, el virus evita inducir efectos citopáticos en sus propias células huésped y sólo daña a aquellas células huésped que están de todas maneras destinadas a morir debido a la maduración final y a los procesos de diferenciación. De esta manera, el patrón restrictivo de la expresión genética de los VPHs representa un compromiso muy eficaz entre la célula huésped dañada y la replicación viral que ha permitido que los VPHs oncogénicos

Estos cambios en las células basales y parabasales infectadas por el VPH ocurren aparentemente sólo en raras ocasiones y, de esta manera, la transformación y la carcinogénesis son, por suerte, sólo una consecuencia muy rara de una infección muy común.

## El concepto de un marcador de cribado ideal:

En vista de la muy alta incidencia de las infecciones por VPH en la población sana

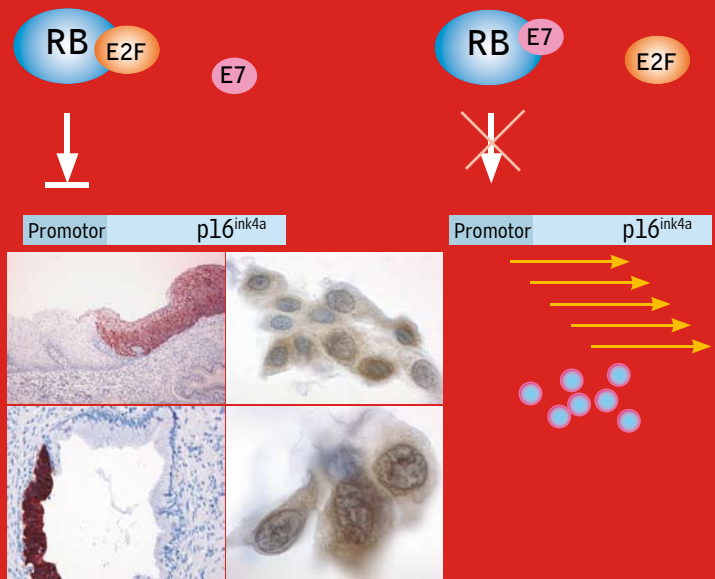
que permiten la categorización de las células p16<sup>INK4a</sup> teñidas de acuerdo a un índice morfológico simple y altamente reproducible.<sup>18</sup> Una aplicación particularmente prometedora para áreas con bajos recursos de este nuevo concepto de cribado es la detección bioquímica de p16<sup>INK4a</sup> mediante el simple y económico test inmunoenzimático ELISA o tests de flujo lateral.

Los primeros estudios sobre este nuevo concepto de cribado han mostrado una buena correlación entre los niveles de p16<sup>INK4a</sup> en lisados de células cervicales obtenidas mediante escobillones y la ausencia o presencia de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) (Wentzens N *et al.* enviado para publicación). Estos datos sugieren que la detección bioquímica de p16<sup>INK4a</sup> puede proporcionar las bases para el desarrollo de tests de cribado a utilizar en la misma visita que son sensibles pero específicos, muy simples y económicos. Finalmente, la fuerte sobreexpresión de este antígeno puede también conllevar una

respuesta inmune contra células VPH transformadas que pueden desempeñar un papel importante en la vigilancia inmune de las células transformadas por el VPH.

Datos recientes han demostrado que los linfocitos infiltrantes de tumor en lesiones de alto grado o cánceres invasores presentan péptidos derivados de p16<sup>INK4a</sup> y que éstas células T citotóxicas dirigidas a p16<sup>INK4a</sup> son capaces de matar células *in vitro* de cáncer de cuello uterino HLA-compatibles. Asimismo, los análisis serológicos han demostrado la presencia de anticuerpos en los sueros de pacientes afectados por cánceres asociados al VPH (Linnebacher M *et al.* enviado para publicación)

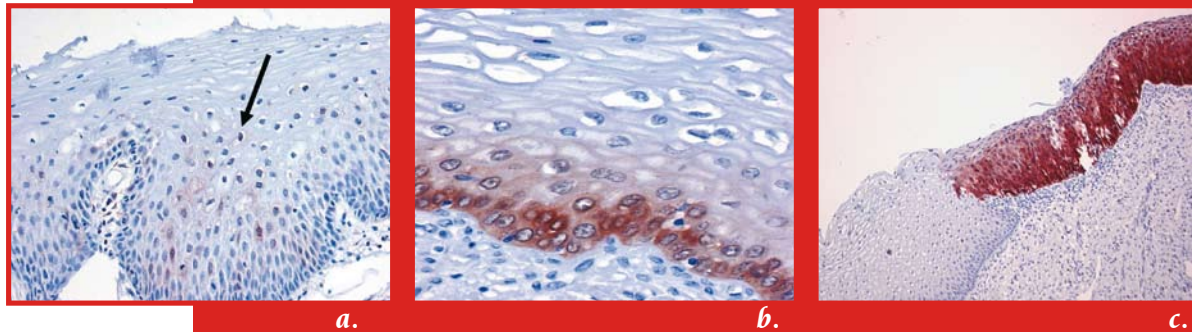
En general, el concepto del uso de antígenos celulares como p16<sup>INK4a</sup> que son específicamente regulados por la expresión aberrante de oncogenes virales en células basales y parabasales del epitelio supone una gran promesa tanto para el diagnóstico novel como para intervenciones terapéuticas y preventivas. En un futuro cercano se demostrará cómo esto puede ajustarse a los nuevos programas de cribado, prevención y tratamiento.



**Figura 2:**

Representación esquemática del mecanismo que induce a sobreexpresión de p16<sup>INK4a</sup> en la proliferación de células epiteliales que expresan la proteína E7 de VPHs-AR. Remítase al texto del artículo para más detalle. La sección histológica muestra una lesión de alto grado adyacente al epitelio normal, la imagen citológica muestra un grupo de células anómalas positivas por p16<sup>INK4a</sup>.

RB: retinoblastoma



**Figura 3:**

La detección de la expresión de p16<sup>INK4a</sup> indica la expresión aberrante de los oncogenes virales en las capas celulares basales y parabasales. **a.** La expresión de genes virales en lesiones tempranas de CIN-1 está restringida a células diferenciadas, no se observa sobreexpresión de p16<sup>INK4a</sup> en las capas celulares basales y parabasales. El virus se produce en estas lesiones pero el proceso de transformación no se ha iniciado todavía. Nótese los coilocitos (flecha). **b.** La expresión desregulada de los genes E6/E7, según se indica por expresión de p16<sup>INK4a</sup> en las células basales y parabasales, marca el inicio de la transformación. **c.** Durante la progresión a lesiones de alto grado, las células p16<sup>INK4a</sup> positivas se expanden a las capas celulares intermedias y superficiales.

CIN: Neoplasia Intraepitelial Cervical

**Referencias:** 1. Baseman JG, Koutsky LA. *J Clin Virol* 2005;32:16-24. 2. Bosch FX, de Sanjose S. *J Natl Cancer Inst* 2003;Monogr:3-13. 3. zur Hausen H. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:690-698. 4. Duensing S, Munger K. *Oncogene* 2002;21:6241-6248. 5. Ruutu M *et al.* *Int J Cancer* 2002;100:318-326. 6. Khleif SN *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4350-4354. 7. Nakao Y *et al.* *Br J Cancer* 1997;75:1410-1416. 8. Klaes R *et al.* *Int J Cancer* 2001;92: 276-284. 9. Sano T *et al.* *Am J Pathol* 1998;153:1741-1748. 10. Klaes R *et al.* *Am J Surg Pathol* 2002;26:1389-1399. 11. Guimaraes MC *et al.* *J Histochem Cytochem* 2005;53:509-516. 12. Negri G *et al.* *Virchows Arch* 2004;445:616-620. 13. Wang JL *et al.* *Clin Cancer Res* 2004a;10:2407-2414. 14. Wang SS *et al.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1355-1360. 15. Sahebali S *et al.* *Int J Cancer* 2004;108:871-876. 16. Sahebali S *et al.* *Int J Cancer* 2006;118:1254-60. 17. Trunk MJ *et al.* *Acta Cytol* 2004;48:771-782. 18. Wentzensen N *et al.* *Cancer Cytopathol* 2005;105:461-467. 19. Yoshida *et al.* *Cancer* 2004;102:100-108. 20. Nieh S *et al.* *Acta Cytol* 2004;48:173-180. 21. Nieh S *et al.* *Gynecol Oncol* 2005;97:35-40. 22. Bose S *et al.* *Diagn Cytopathol* 2005;32:21-24. 23. Guo M *et al.* *Am J Clin Pathol* 2004;122: 894-901.



## PUBLICACIONES CLAVE

### RIESGO A 10 AÑOS ELEVADO DE PRE-CÁNCER Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN MUJERES CON VPH 16 Ó 18 Y POSIBLE UTILIDAD DEL TEST DE VPH TIPO ESPECÍFICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(14):1072-1079.

Con el fin de determinar prospectivamente en qué medida la identificación individual de los tipos de VPH 16 ó 18 como adyuvante a la detección combinada de oncogenes de VPH puede identificar de forma efectiva a mujeres con un determinado riesgo elevado de neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 (CIN3) y cáncer de cuello uterino, se tomaron muestras cervicales de 20.810 mujeres participantes en el estudio de cohorte Kaiser Permanente (Portland, Estados Unidos de América). Las muestras se sometieron a pruebas de detección de 13 tipos de VPHs oncogénicos mediante la prueba de la Captura Híbrida 2 (Hybrid Capture 2 –hc2), y aquellas con resultados positivos en la prueba hc2 fueron testadas para los VPHs-16 y -18. Los resultados obtenidos fueron relacionados a las CIN3+ confirmadas histológicamente durante los 10 años de seguimiento citológico. Las tasas de incidencia de CIN3+ acumuladas a 10 años fueron de 17,2% en mujeres VPH-16+, 13,6% en mujeres VPH-18+ (VPH-16-), pero sólo de 3.0% en mujeres hc2+ negativas para los VPHs-16 y -18. La incidencia acumulada a 10 años en las mujeres hc2- fue de 0,8%. Estos datos ponen de manifiesto

que el cribado que distingue los VPH-16 y -18 de los otros tipos de VPH oncogénicos puede identificar a las mujeres que están a mayor riesgo de desarrollar lesiones CIN3+ y puede permitir un manejo menos agresivo de las mujeres con otras infecciones oncogénicas por VPH.

### COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN CINCO PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO

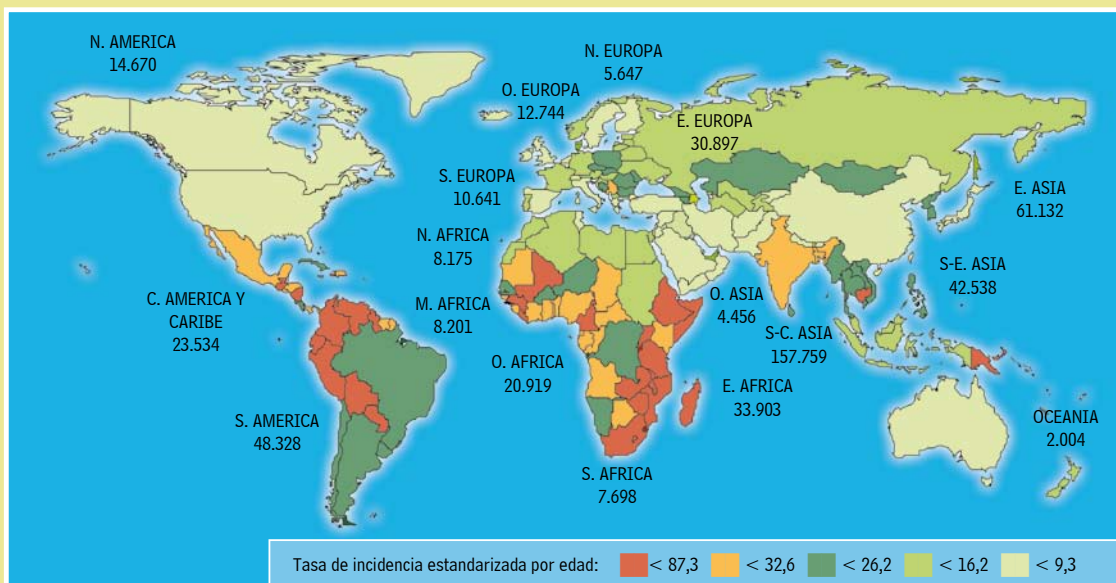
Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahe C, Wright TC. *N Engl J Med* 2005;353(20):2158-2168.

En este estudio se usan modelos informatizados para determinar la coste-efectividad de una variedad de estrategias de cribado de cáncer de cuello uterino en la India, Kenia, Perú, África del Sur y Tailandia. Los resultados de interés incluyen el riesgo de cáncer a lo largo de la vida, los años de vida salvados, los costes a lo largo de la vida, y las ratios de coste-efectividad (coste por año de vida salvado). Las estrategias que incluyen una sola visita implican la asunción de que el cribado y el tratamiento pueden ser realizados en el mismo día. Los resultados del modelaje indican que las estrategias de cribado de cáncer de cuello uterino que incluyen la inspección visual del cuello uterino con ácido acético o el uso de pruebas de ADN de VPH en una o dos visitas clínicas constituyen alternativas coste-efectivas a los programas de cribado convencionales de tres visitas basados en la citología en áreas con pocos recursos económicos.

## VPH EN 100 IMÁGENES

### ESTIMACIONES DE LA INCIDENCIA MUNDIAL DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y DEL NÚMERO DE NUEVOS CASOS PARA EL AÑO 2002

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (International Agency for Research on Cancer –IARC) produce regularmente estimaciones de la incidencia del cáncer por regiones mundiales. Estas estimaciones están basadas en datos procedentes de registros del cáncer poblacionales, estadísticas nacionales y regionales de mortalidad, informes hospitalarios y patológicos y otras fuentes. Se usa un método estadístico definido que permite extrapolar la incidencia en áreas en las que la información disponible es limitada. Los datos están disponibles a través de Globocan ([www.IARC.fr](http://www.IARC.fr)). Los códigos de color reflejan las tasas de incidencia estandarizadas por edad usando la población estándar mundial. Este método tiene en cuenta las diferencias en la estructura de edad de las poblaciones permitiendo una comparación directa de las tasas.



Referencia: Ferlay J et al. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, Version 2.0, Lyon; IARC Press 2004.

## ADENOCARCINOMA MICROINVASIVO DE CUELLO UTERINO DETECTADO MEDIANTE CRIBADO DE VPH

Gerd Böhmer<sup>1</sup> y K. Ulrich Petry<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Colposcopy Clinic, Hannover, Alemania.

<sup>2</sup> Departamento de Ginecología, Klinikum Wolfsburg, Alemania.



Figura 1:  
Zona de transformación atípica con atipia de alto grado en el ectocérvix.

Una mujer de 44 años de edad fue a visitar a su ginecólogo privado para que se le efectuara cribado mediante Papanicolaou rutinario y solicitó que paralelamente se le hiciera la prueba del VPH como método adyuvante de cribado mediante pago personal. Los resultados de la prueba del VPH fueron positivos para un tipo de VPH de alto riesgo mediante el test de Captura Híbrida 2 (hc2), aunque la prueba de Papanicolaou dio resultados normales. La paciente fue referida a colposcopia y se le detectó una zona de transformación altamente atípica (tipo 2) sospechosa de

grado (GIN III, véase la Figura 3). Durante el seguimiento, la paciente dio resultados negativos de ADN de VPH mediante hc2 tres meses después de la histerectomía y la colposcopia y la prueba de Papanicolaou no mostraron signos de neoplasia vaginal.

Esta paciente constituye uno de los casos observados en nuestra clínica de colposcopia con un diagnóstico de adenocarcinoma invasivo después de efectuarse cribado de VPH o test de VPH en el manejo de anomalías citológicas equívocas.

Tras la implementación del cribado mediante Papanicolaou, la incidencia de los carcinomas celulares escamosos de cuello uterino ha disminuido significativamente en muchos países industriales, mientras que la incidencia de adenocarcinomas ha mostrado pocos cambios.

Este hecho ha resultado en un incremento relativo en la proporción de adenocarcinomas entre cánceres incidentes de cuello uterino. Una posible explicación de este fenómeno es que los precursores glandulares parecen escapar a la detección mediante citología con más facilidad que las lesiones escamosas intraepiteliales. La sensibilidad de los tests de VPH es igualmente alta para ambas neoplasias escamosas y glandulares del cuello uterino. A pesar de que el uso del test de VPH podría por lo tanto mejorar el cribado primario del adenocarcinoma, las dificultades del diagnóstico de la neoplasia glandular en la colposcopia pueden retrasar la detección de estas lesiones.

Las mujeres afectadas por adenocarcinoma *in situ* (ACIS), neoplasia intraepitelial glandular de alto grado (GIN III) e incluso adenocarcinoma microinvasivo incipiente podrían ser tratadas sin histerectomía cuando la lesión ha sido resecada con márgenes claros.

Sin embargo, el caso que nos ocupa demuestra que una paciente puede estar afectada por lesiones glandulares múltiples. En este sentido, el seguimiento de pacientes con manejo conservador debe efectuarse cuidadosamente y debe de incluir la prueba del VPH.

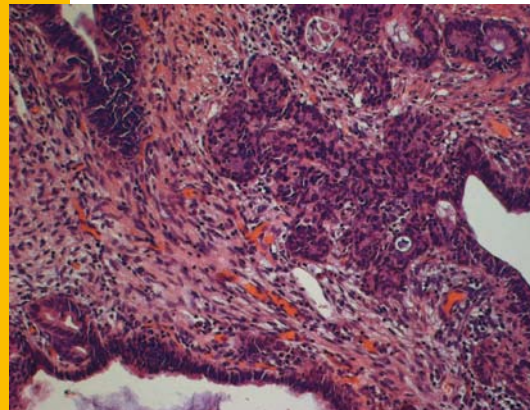


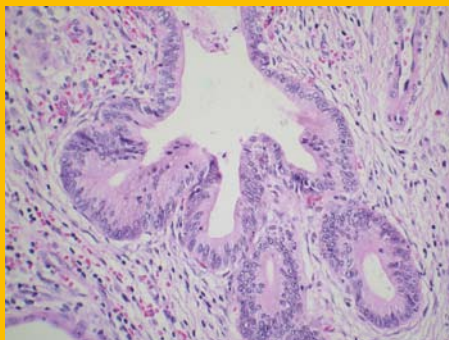
Figura 2:  
La histopatología de la biopsia conal muestra un adenocarcinoma microinvasivo.

cáncer microinvasivo (véase la Figura 1). Se tomaron biopsias para histología y se confirmó un adenocarcinoma microinvasivo pT1a1 (véase la Figura 2).

La paciente fue sometida a conización por láser de dióxido de carbono (véase la Figura 2). La zona de transformación atípica fue resecada completamente con márgenes libres en el examen histopatológico. El curetaje no mostró signos de neoplasia endocervical residual. Tras consejo intensivo la mujer decidió someterse a histerectomía vaginal simple (no radical). Esta operación se llevó a cabo cuatro semanas después de la conización.

La histopatología final de la muestra de la histerectomía mostró un área del endocérvix con atipia glandular de alto

Figura 3:  
La muestra de la histerectomía contiene una atipia glandular preinvasiva de alto grado que está situada profundamente en el endocérvix sin conexión con la lesión invasiva.





## AGENDA INTERNACIONAL

### California, EEUU

22 – 26 Marzo 2006

#### Society for Gynecologic Oncologist Annual Meeting on Women's Cancer

Lugar: Palm Springs Convention Center  
E-mail: sgo@sgo.org  
Web: www.sgo.org/meetings/2006Annual/index.cfm

### Washington, EEUU

20 – 23 Marzo 2006

#### World Vaccine Conference 2006

Lugar: Four Seasons Hotel  
E-mail: lillian.chee@terrapinn.com  
Web: www.lifescienceworld.com/2006/wvcn\_CA/index.stm

### Londres, Reino Unido

30 Marzo – 1 Abril 2006

#### British Society for Colposcopy and Cervical Pathology Annual Scientific Meeting

Lugar: ExCel Centre  
E-mail: bsccp@in-conference.org.uk  
Web: www.bsccp.org.uk/public.asp

### Turín, Italia

5 – 8 Abril 2006

#### 19<sup>th</sup> European Congress of Obstetrics and Gynaecology

Lugar: Torino Lingotto Congress Centre  
E-mail: asartoris@mafservizi.it  
Web: www.mafservizi.it

### París, Francia

23 – 26 Abril 2006

#### EUROGIN 2006

Lugar: Palais des Congrès  
E-mail: admin@eurogin.com  
Web: www.eurogin.com/2006/

### Washington, EEUU

6 – 10 Mayo 2006

#### 54<sup>th</sup> Annual Clinical Meeting ACOG

Lugar: Washington DC Convention Center  
E-mail: acm@acog.org  
Web: www.acog.org/acm/program/welcome.cfm

### Utrecht, Holanda

28 Junio – 1 Julio 2006

#### European Congress of Epidemiology 2006

Lugar: Educatorium Building (University Campus)  
E-mail: euroepi2006@fbu.uu.nl  
Web: www.juliuscenter.nl/euroepi2006/

### Praga, República Checa

1 – 7 Septiembre 2006

#### The 23<sup>rd</sup> International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop

Lugar: Hilton Hotel Prague  
E-mail: info@ipvconference2006.org  
Web: www.ipvconference2006.org

### Venecia, Italia

1 – 4 Octubre 2006

#### 32<sup>nd</sup> European Congress of Cytology

Lugar: Palazzo del Cinema  
E-mail: c.imola@adriacongrex.it  
Web: www.cytologyvenice2006.com/

### California, EEUU

14 – 18 Octubre 2006

#### 11<sup>th</sup> Biennial International Gynecologic Cancer Society Meetings IGCS

Lugar: Santa Monica Civic Auditorium & Loews Santa Monica Beach Hotel  
E-mail: igcs-11@kenes.com  
Web: www.kenes.com/igcs-11/index.asp

### Kuala Lumpur, Malasia

5 – 10 Noviembre 2006

#### XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics

Lugar: Kuala Lumpur Convention Centre  
E-mail: consec@figo2006kl.com  
Web: www.figo2006kl.com/

### Londres, Reino Unido

4 – 6 Julio 2007

#### 31<sup>st</sup> British Congress of Obstetrics and Gynaecology

Tel: + 44 0 2 077 726 200  
E-mail: info@bcog2007.co.uk  
Web: www.bcog2007.co.uk

### Belgrado, Serbia & Montenegro

19 – 21 Septiembre 2007

#### 4<sup>th</sup> European Congress of Colposcopy and Lower Genital Tract Pathology

Tel: +381 11 2139 840  
E-mail: pco@scentar.co.yu

### Pekín, China

3 – 10 Noviembre 2007

#### The 24<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop

Lugar: Beijing International Convention Center  
E-mail: maggiezr@cma.org.cn  
Web: www.chinamed.com.cn/hpv2007

Publicado y distribuido con la ayuda de becas de formación continuada no restrictivas de los siguientes patrocinadores:



Diagnostics

SUSCRIPCIÓN  
GRATUITA EN  
WWW.HPVTODAY.COM

SEA EL PRIMERO  
EN RECIBIR HPV TODAY EN  
SU CORREO ELECTRÓNICO

• Información sobre patrocinio, publicidad de congresos y correspondencia:

[box@hpvtoday.com](mailto:box@hpvtoday.com)

ORO

PLATA