

11217  
132  
7j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL DE GINECO - OBSTETRICIA  
"DR. LUIS CASTELAZO AYALA" IMSS.

ASOCIACION DE PAPILOMAVIRUS  
CON CANCER CERVICAL

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
E S P E C I A L I S T A E N:  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DRA. MA. DEL ROSARIO POSADA DONADO

ASESOR: DR. JORGE MENENDEZ



**IMSS**

MEXICO, D. F.

1990

*J. Menéndez*  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	4
MATERIAL Y METODO	10
RESULTADOS	11
COMENTARIO	16
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFIA	19

## INTRODUCCION

Información reciente sobre el papilomavirus sugiere una fuerte asociación de ciertos tipo de papilomavirus humano con la neoplasia intraepitelial cervical y con carcinoma cervical.

La evidencia ha sido dada por reportes de la asociación frecuente de lesiones del papilomavirus humano con la neoplasia intraepitelial cervical y por estudios epidemiológicos, los cuales revelan factores comunes de riesgo de la infección del papilomavirus y del cancer cervical.

Además de que se han descubierto secuencias de DNA de PVH de tipos de alto riesgo (16, 18 y 31) en estudios de hibridación de lesiones de Neoplasia intraepitelial cervical y cancer cervicouterino invasor.

A pesar de la evidencia circunstancial, la demostración final de que el papilomavirus es un agente etiológico en el cancer aún permanece sin ser establecida.

La disponible evidencia epidemiológica indica que el número de compañeros sexuales, tanto de la mujer como de su compañero; probablemente la edad del primer contacto, fumar, uso de anticonceptivos orales por largo tiempo, ciertos factores dietéticos y la inmunosupresión, son los principales determinantes de riesgo de cancer cervical de la mujer, sin embargo el papel exacto y la contribución de cada uno de estos factores no puede ser establecida hasta que el agente de infecciones transmitidas sexualmente, el cual puede ser la mejor causa de cancer cervical haya sido identificado.

Una de las formas para dilucidar este cuestionamiento es por estudios de seguimiento de la historia natural de la infección del PVE, no siendo afectada por alguna forma de tratamiento.

De acuerdo a algunos estudios, las lesiones del PVE-NIC pueden persistir un período variable de tiempo, pueden progresar a una forma más severa de NIC o hasta carcinoma invasor.

Un tópico corriente es enfocado en que papel puede jugar el PVE como factor etiológico del cáncer del tracto genital bajo y como el patrón de cambio de lesiones precancerosas a cancerígenas pueden ser relacionadas a la duplicación de la frecuencia de condilomas en los pasados 8 años, la cual llega hasta un 14 por ciento de mujeres entre los 18 a 34 años de edad.

En las últimas tres décadas se ha producido un aumento significativo en la comprensión de la epidemiología, la historia natural, el diagnóstico y el tratamiento del carcinoma del cervix. Los programas de estudio citológico han producido un aumento en el diagnóstico precoz y una disminución en la incidencia de la enfermedad invasora.

El aumento estadístico en la prevalencia, incidencia y disminución de la mortalidad en áreas en que se ha hecho estudio en masa de la población; ha sugerido que el cáncer invasor del cervix es prevenible potencialmente solo si el diagnóstico experto se puede hacer extensivo a toda la población, debido a que la evidencia citológica de que existe una lesión preinvasora se puede obtener de forma fácil, segura y económica.

ca.

El estudio citológico sigue siendo el método más importante para el diagnóstico precoz, pero existe el problema de defectos y limitaciones en el sistema que llevan a retrasos en el diagnóstico y en el tratamiento, además de que se han encontrado altas tasas de falsos negativos en la citología, un promedio de 30%. Por lo que este estudio se debe complementar con mejores técnicas diagnósticas (Colposcopia, biopsia dirigida, h<sub>2</sub> heidización).

Clinicamente y subclínicamente las infecciones por FVH son usualmente distinguibles fácilmente por colposcopia, lo que es más difícilmente distinguible con lesiones probables de NIC y FVH.

Este diagnóstico se hace por histología de biopsias dirigidas colposcopicamente, pero es importante dirigir la biopsia a áreas más significativas de enfermedad. El fin de la colposcopia es diferenciar entre menor grado y mayor grado de atipia y poder tomar directamente una apropiada biopsia.

#### ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

El papilomavirus humano representa un grupo complejo de pequeños virus tumorales de DNA que pertenecen al género A de la familia Papoviridae.

La existencia del clásico condiloma acuminado se conoce desde hace varios decenios. Sin embargo Wharton describió el trastorno en 1521, como uno de los procesos ginecológicos más raros. Durem y Meister afirmaron lo mismo en 1948.

En 1971 Grisel señaló la presencia de condilomas cervicales acuminados en solo 6 % de las mujeres con condilomas vulvares y en 1981 Roy y cols señalaron la observación clínicamente manifiesta de lesiones cervicales en 20% de mujeres infectadas por papilomavirus (1).

Los condilomas acuminados se reconocen fácilmente como pro- liferaciones epiteliales papilares, a menudo con una vascularización irregular por debajo del epitelio superficial translucido.

Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, dispersas o confluentes. Los condilomas acuminados suelen descubrirse dentro de la zona de transformación, pero también afectan el epitelio escamoso. En ocasiones estas lesiones también se extienden en sentido proximal hacia la zona endocervical (2).

Se han identificado más de 40 tipos diferentes de PVH, aproximadamente la cuarta parte guarda relación con infecciones congénitas.

En el cuello existe una relación entre el tipo de PVH y su poder oncogénico, manifiesto por las asociaciones de algunos tipos

de PVH con grados variables de NIC y carcinoma no invasor; PVH 6 y PVE 11 tienen poco potencial; PVH 31 y algunos tipos hasta ahora no caracterizados parecen tener un potencial intermedio y PVH 16 y 18 tienen alto potencial (3).

Los tipos específicos de infecciones por PVE con diversos carcinógenos e inmunidad deprimida del huésped generalmente se consideran necesarios para que tenga lugar la transformación en línea en la zona anogenital (4).

El cáncer cervical es una enfermedad muy común, su historia natural ha sido bien descrita y sus factores de riesgo han sido bien definidos. Es clara la evidencia epidemiológica, que el cáncer cervical tiene una etiología multifactorial, producida por agentes de transmisión sexual, cofactores tales como embarazo, fumar, uso de anticonceptivos orales y dieta (5).

La búsqueda etiológica tiene por consiguiente la identificación de concentrados patógenos transmitidos sexualmente. En recientes años los estudios se han enfocado sobre la aparente significación del Virus Herpes Zoster y particularmente el PVE en la etiopatogenia de este tumor.

Después del primer hallazgo citohistológico del enlace PVH cáncer cervical, ha sido confirmado por microscopía electrónica, estudios inmunocitoquímicos e hibridación del DNA viral. La identificación de diferentes tipos de PVH presentando varios grados de riesgo oncogénicos, ofrece la perspectiva de alcanzar un pronóstico seguro del virus identificado en la lesión.

La hipótesis de que el virus tiene una influencia decisiva sobre la biología del tumor es igualmente intrínseca; resultado

sobre la incidencia y curso del cáncer cervical en la mujer joven, parecen sugerir que el FVH puede ser un factor fundamental del crecimiento del tumor (6).

Como el condiloma escabioso clínicamente manifestado rara vez se observa en el cuello, por tradición se ha admitido que las infecciones humanas por FVH se limitaban a la producción de papilomas que afectan vulva, ano y parte baja de la vagina. En el pasado las infecciones cervicales de FVH pasaban inadvertidas por que las lesiones macroscópicamente eran planas e invisibles sin ayuda del ácido acético (7).

Observados con el colposcopio, estos cambios se valoraban porque se consideraban de manera errónea como displasias ligeras. Sin embargo a mitad del decenio de 1970, se reconoció que 1 a 2 por ciento de los frotes de papanicolaos de cuellos clínicamente normales presentaban signos citológicos de FVH y que muchas pequeñas displasias sólo mostraban proliferaciones condilomatosas sin señal real evidente de transformación neoplásica (2).

La diferenciación colposcópica es relativamente difícil, aunque este diagnóstico se efectúa en última instancia por histología, la impresión colposcópica es importante para dirigir la biopsia a zonas de enfermedad más manifiesta.

Para distinguir una lesión de bajo riesgo de una de alto riesgo Reid y Scuzzi publicaron un índice colposcópico en donde tomaron en cuenta cuatro criterios colposcópicos: margen, epitelio acetablancueado, vasos y tinción con yodo, los cuales tienen una aptitud de predictividad de 72%, 82%, 84% y 72% respectivamente y el índice de combinatorios llega hasta un 91% (8).

La literatura médica internacional contiene un número creciente de información detallando la progresión a carcinoma de condilomas preexistentes.

La coexistencia de la infección subclínica del FVH y NIC en un 50% de pacientes histerectomizadas por neoplasias cervical invasiva o preinvasiva comparadas con el 12.5% del grupo control y la prevalencia incrementada 7 veces del FVH y el cáncer cervical indican una relación clara entre ambas en un estudio hecho por Reid en 1982 (9).

Richard Reid y cols en 1983 postularon una hipótesis en la cual la neoplasia del cervix es desencadenada por la infección del FVH del epitelio metaplásico, en el cual, una población de células aneuploides aparecen. La progresión a cáncer invasor no es común, la mayoría de las lesiones sufren regresión espontánea o persisten como infección subclínica o como NIC.

Durante la fase temprana del ciclo viral, las células infectadas por FVH se comportan como si fueran estimuladas por un mitógeno no específico. Sin embargo en epitelio permisivo, la actividad genética temprana es rápidamente seguida por la función genética tardía, resultando en replicación viral y destrucción celular concomitante por lisis nuclear. Las alteraciones histológicas menores producidas por células basales hiperdiploides frecuentemente regresan espontáneamente. Sin embargo las lesiones aneuploides casi siempre persisten o empeoran (10).

Fujii y Reid en 1984 encontraron también una correlación de lesiones más benignas con alteraciones diploides y poliploides y de lesiones más malignas con alteraciones aneuploides y fl

gureasmitóticas anormales [11].

Syrjansen y cols en un estudio de seguimiento mostraron resultados inequívocos de que lesiones del PVH cervicales son completamente compatibles en su historia natural con las lesiones clásicas de NIC. Durante este estudio de seguimiento por un período de 18.7 meses; 24% de las lesiones de PVH sufrieron regresión, 61% persistieron y 14% progresaron a un grado más severo de NIC [12].

Este estudio apoya el concepto de que las lesiones del PVH en el cervix uterino, se comportan clínicamente como lesiones de NIC.

Reid y cols en un estudio en Enero de 1987 confirmaron que el DNA del PVH puede ser detectado en la mayoría de las lesiones neoplásicas del tracto genital bajo. Además de que PVH específicos fueron asociados con patrones específicos de enfermedad, sugiriendo que esta relación es causal más que casual [3].

43 pacientes sometidas a citología cervical, colposcopia y biopsia dirigida por colposcopía; se encontró que tenían lesiones sugestivas de infección por PVH por uno o más parámetros.

El estudio inmunocitoquímico para antígeno de PVH resultó positivo en 23 casos, 30 casos con lesiones de PVH en citología e histopatología, 19 fueron positivos para el antígeno PVH.

El rango de positividad más alto fue en 16 pacientes teniendo displasia de grado alto y la citología e histología con evidencia de PVH [13].

La asociación de PVH y NIC se ha reportado en cifras variables. Matsuda y Morin encontraron que el 27% de las pacientes -

con NIG tenían PVH asociado.

Encontraron en su estudio que en un 71.1% de las pacien -  
tas eran menores de 30 años y adolescentes hasta de 20 años de  
22.1% (14).

## MATERIAL Y METODO

### OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Se realizó este estudio retrospectivo para investigar la prevalencia del papilomavirus en biopsias dirigidas colposcópicas de pacientes con neoplasias intraepitelial cervical y cáncer invasor por estudio histopatológico.

### POBLACION DE PACIENTES:

La población de pacientes fué de 400 pacientes atendidas en la consulta externa del Departamento de Colposcopia del Hospital Luis Castelazo Ayala, las cuales fueron referidas de sus clínicas de adscripción por estudio citológico sospechoso.

Las pacientes se incluyeron en un protocolo de estudio el cual incluía: repetir la prueba citológica, elaboración de la historia clínica en la consulta de primera vez.

Todas las pacientes fueron examinadas bajo colposcopia y se les tomó biopsia dirigida en áreas sospechosas de neoplasias intraepitelial cervical o cáncer cervical complementando con legrado endocervical.

## RESULTADOS

El estudio colposcópico de las 400 pacientes estudiadas fué como sigue:

El 90% de las colposcopias fueron satisfactorias, la biopsia dirigida demostró un 95% de certeza ; el diagnóstico colposcópico se relacionó con el diagnóstico histopatológico de la siguiente manera : El 80% correspondió a la graduación colposcópica con el grado de NIC. El 10%, la graduación colposcópica fué mayor al grado de NIC, y el 5% restante la graduación colposcópica fué menor al grado de NIC. En el restante 5% hubo necesidad de repetir una segunda biopsia dirigida.

El resultado del estudio histopatológico de las biopsias dirigidas colposcopicamente fué el siguiente:

Neoplasia Intraepitelial cervical: 35 pacientes (9%).

Neoplasia Intraepitelial cervical + Condiloma: 260 pacientes (65%).

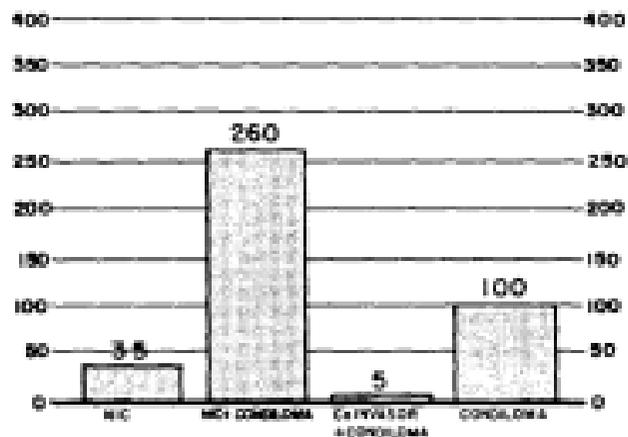
Carcinoma Invasor + Condiloma: 5 pacientes (1%).

Condiloma: 100 pacientes (25%).

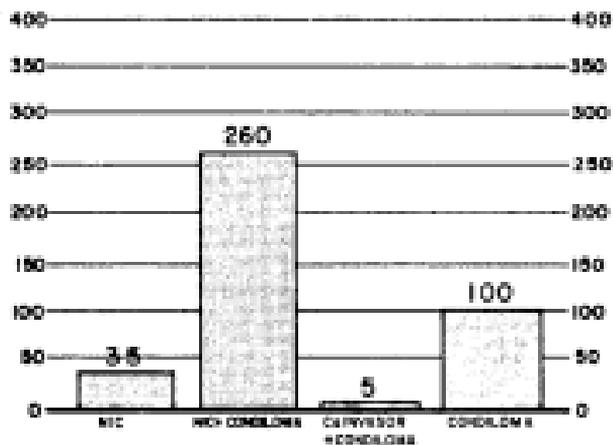
En el siguiente estudio se tuvo en cuenta la edad de la paciente y se llegó a la conclusión de que existe una gran asociación entre la infección por el Papilomavirus humano y las lesiones premalignas y malignas del cervix uterino.

Siendo hasta de un 65% de todas las pacientes estudiadas y la edad promedio más frecuente de esta asociación ocurre entre los 35 y 39 años de edad.

## NUMERO DE PACIENTES



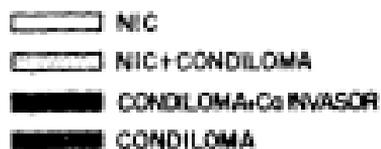
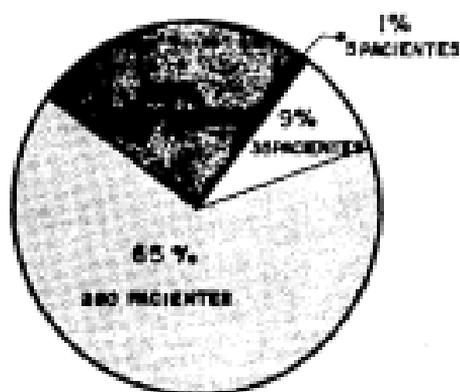
## NUMERO DE PACIENTES



## BIOPSIAS REALIZADAS

Nº DE PACIENTES	N I C	N I C + CONDLOMA	CONDLOMA	CONDLOMA + Ca INVASOR
400	35	260	100	5
PORCIENTO	9%	65%	25%	1%

## BIOPSIAS REALIZADAS



**NIC**

20 - 24 AÑOS 1  
25 - 29 AÑOS 6  
30 - 34 AÑOS 8  
35 - 39 AÑOS 5  
40 - 44 AÑOS 4  
45 - 49 AÑOS 6  
50 AÑOS 5

**NIC + CONDILOMA**

20 - 24 AÑOS 5  
25 - 29 AÑOS 48  
30 - 34 AÑOS 62  
35 - 39 AÑOS 75  
40 - 44 AÑOS 27  
45 - 49 AÑOS 18  
50 AÑOS 25

**CONDILOMA**

20 - 24 AÑOS 7  
25 - 29 AÑOS 13  
30 - 34 AÑOS 14  
35 - 39 AÑOS 22  
40 - 44 AÑOS 20  
45 - 49 AÑOS 10  
50 AÑOS 14

**Ca INVASOR  
+ CONDILOMA**

45 AÑOS 1  
54 AÑOS 2  
59 AÑOS 1  
67 AÑOS 1

## COMENTARIO

Los resultados de este estudio confirman una alta asociación de la neoplasia intraepitelial cervical y el cancer invasor con el papiloma virus humano por estudio histopatológico de biopsias dirigidas colposcopicamente; lo que nos hace pensar que sea un factor etiológico en el cancer cervicouterino.

Debido a lo accesible del cuello uterino se han podido aplicar métodos de investigación básicos al estudio de la biología del cancer de este sitio.

A medida que va aumentando el conocimiento de los métodos y disponibilidad de métodos diagnósticos, las infecciones subclínicas por papilomavirus de virus genitales de ambos sexos se están descubriendo con frecuencia creciente.

En la actualidad no existe prueba serológica alguna y el virus no puede recuperarse por cultivo de tejido .

La infección subclínica puede diagnosticarse por la presencia de colilocitos en un frotis citológico. Las secuencias de DNA de PVH pueden descubrirse por estudios de hibridación; el antígeno de PVH por tinciones de inmunoperoxidasas o por ciertas características morfológicas mediante colposcopia.

La sensibilidad y especificidad de cada uno de estos métodos no han sido establecidas.

Aunque el análisis histológico no puede prever el futuro de una lesión determinada, técnicas especializadas; como el tipo de PVH, la valoración cuantitativa del contenido nuclear de DNA puede identificar un subgrupo de lesiones que están en peligro mucho mayor de invasión futura.

Establecer el tipo viral es igualmente eficaz para reconocer cuáles lesiones tienen mayores probabilidades de ser lesiones malignas. Por desgracia el acceso y el establecimiento de tipos virales no es fácil de obtener.

Con el marcado incremento en el número de pacientes jóvenes que presentan neoplasia intraepitelial cervical, con el ascendente costo de la hospitalización y con el conocimiento de las complicaciones de la coinfección, es necesario utilizar un método de diagnóstico y tratamiento efectivo, simple y menos costoso. Este está fundamentado en la colposcopia, cuyo valor en la evaluación de pacientes con citología anormal ha sido confirmada por varias investigadoras.

El uso simultáneo de la citología y la colposcopia proporciona mayor exactitud diagnóstica ya que el uso de ambas técnicas tiene 98% de eficacia.

Si se dispone de colposcopia en la mayoría de los casos puede valorarse el sitio exacto de la lesión y su extensión completa y descartar la presencia de cáncer invasor.

Al efectuar biopsia dirigida colposcopicamente, legrado endocervical y en los casos necesarios como diagnóstico o terapéutico es posible precisar el tipo de tratamiento más adecuado de acuerdo a la lesión y a la paciente siguiendo un protocolo de evaluación, manejo y seguimiento.

## CONCLUSIONES

1. Las infecciones por papilomavirus de las vías genitales son una de las infecciones virales transmitidas por contacto sexual más comunes.
2. Estudios de vigilancia indican netamente que cualquier mujer con signos citológicos de infección por papilomavirus está en alto peligro de desarrollar neoplasia intraepitelial cervical.
3. En la práctica el diagnóstico de infección por papilomavirus en las vías genitales femeninas suele depender de identificar efectos citopatológicos por análisis histopatológico y etiológico. Este método no logra distinguir el tipo de papilomavirus en la lesión, información que puede tener importancia pronóstica.
4. La asociación de papilomavirus con neoplasia intraepitelial cervical ha estimulado esfuerzos para crear métodos prácticos para permitir descubrir y tipificar papilomavirus.
5. En la actualidad se dispone de varias técnicas para tipificar secuencias de DNA de papilomavirus y descubrir antígenos virales estructurales; en su mayor parte estas pruebas son complicadas, toman mucho tiempo y se hallan limitadas a centros médicos de investigación de papilomavirus.
6. Estudio retrospectivo abierto para futuras investigaciones y complementar métodos de diagnóstico para prevención y tratamiento del cáncer cervicouterino.

BIBLIOGRAFIA.

1. Roy M., Malasia A., Fortier M: Vaginal Condylomata. A Myxoma papillomavirus infection: Glin Obstet Gynecol 1981;24: 481.
2. Coppleson M: Colposcopic feature of HPV in the female genital tract: Obstet Gynecol Clinics North Am. 1987. 14: 471-494.
3. Reid R., Greenberg M., Jensen B., Stanhope R., Hussain M., Willet J and Lorimer T. A: Sexually transmitted Papillomaviral Infections I : The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types: Am J Obstet Gynecol. Jan 1987. Vol 156(1) : 212-22.
4. Jensen B., Kurman R., Lancaster M : Efectos tisulares y Respuestas del huésped a la infección humana por papillomavirus: Ginecología y Obstetricia 1987. Vol 2 : 298.
5. Beeson W. G., Havis W. E., Brinton L. A: Epidemiology of genital papillomaviruses and cervical cancer. Division of Epidemiology, Gorges Memorial Laboratory, Republic of Panama. Rev Infect Dis May- Jun 1989. 11(3): 428-3.
6. Penna G.M., Fellani M. D., Caristi G., Bracco G. L., Segni G., Marchionni M: Infezioni virali e neoplasia della cervix uterina : Minerva Ginecol . Jan 1989 . 41 (1): 9-15.
7. Reid R., Lavery C. R. ., Coppleson M et al : Non Condylomatous cervical wart virus infections: Obstet Gynecol. 1988. 55 : 478.
8. Reid R and Sciall F: Genital warts and cervical Cancer VII: An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infection from high grade cervical intraepithelial neoplasia: Am J Obstet Gynecol. Nov 1989. 159 (6) : 811-8.
9. Reid R., Stanhope R., Berahman R. E. and Smith P. J : Genital warts and cervical cancer: Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. Cancer. July 1982. Vol 50(2): 377-87.
10. Reid R. : Genital warts and cervical cancer II: Is human papillomavirus infection the trigger to cervical carcinogenesis: Gynecol Oncol 1983. Vol 15:239-52.

11. Reid R., Fu S. Y., Herberman R. B., Crum P.C., Brum L. and Stanhope R. C. : Genital warts and cervical cancer : VI: The relationship between anaploid and polyploid cervical lesions: *Am J Obstet Gynecol* . Sep 1984. Vol 150 (2). 1189-99.
12. Syrjänen K., Vagrynen M., Saarikoski: Natural history of cervical human papillomavirus infections based on prospective based on prospective follow up: *British J Obstet and Gynecol* . Nov 1983. Vol 92 :1086-92.
13. Luthra V.K., Bhatnagar P., Das D.K., Sharma B. K ., Sheg ma B. B., Kashyap V., Khan I. V., Singh V., Murthy N. S.: Condylomatous lesion of uterine cervix. A clinical colposcopic, cyto, histomorphological and immunohistochemical study.: *Am Biol Clin* . 1989. 43 (5): 283-4.
14. Meisels A., Morin G. : Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* . 1981. 12:111.