

112402 11

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

INFECCION DE VIRUS DE PAPILOMA
HUMANO TIPOS 9, 11 Y 16 EN PACIENTES
CON CANCER CERVICOUTERINO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE
CIRUGIA ONCOLOGICA

P R E S E N T A :

DR. MIGUEL ANGEL GARCIA MENDOZA



ISSSTE

MEXICO, D.F.

112402
DICIEMBRE DE [REDACTED]



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

**AGRADEZCO AL CREADOR , POR PERMITIRME
ALCANZAR ESTE LOGRO EN MI VIDA .**

AGRADECIMIENTOS

DR. JORGE RAMIREZ HEREDIA , DR. JESUS ROBLES VILLA.
DR. URIEL RENDON ROMANO. POR SU COLABORACION Y APOYO

DR RAFAEL JIMENEZ FLORES QUE REALIZO LAS PRUEBAS DE
LABORATORIO

DEDICADO :

A MIS PADRES POR SU EJEMPLO DE AMOR , TRABAJO Y
DISCIPLINA.

A ZOYLA , MARIO ,AGUSTIN POR SU APOYO INCONDICIONAL

A MI ESPOSA : ALMA , COLABORADORA
ENTUSIASTA DE ESTE TRABAJO .

CON CARIÑO PARA MIS HIJOS :ANGELICA VIANEY , MARIO MIGUEL ,
LUIS Y DANIEL

A MI MAESTRO Y AMIGO JUAN GIRON MARQUEZ .

HOJA DE FIRMAS



[Handwritten signature]

DR MAURICIO DE SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

[Handwritten signature]

DR JORGE RAMIREZ HEREDIA
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA QUIRURGICA

[Handwritten signature]

DR URIEL RENDON ROMANO
JEFE DE LA SECCION DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA
ASESOR

[Handwritten signature]
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
MINISTERIO DE LA SALUD DEL PERU
CENTRO DE MEDICINA
U. I. I. a. M.



INDICE

• Summary.....	1
• Resumen.....	2
• Antecedentes.....	4
• Material y Metodos.....	8
• Resultados.....	11
• Conclusiones.....	13
• Tablas.....	14
• Graficas.....	19
• Bibliografia.....	22

RESUMEN:

El cáncer cérvix uterino, es uno de los principales problemas de Salud en México ,con una mortalidad de 21.8% por 100 000 habitantes, en 1994 su aumento incremento en la población se ha asociado al virus de papiloma humano. El objetivo del presente estudio es conocer, la frecuencia de infección de virus de papiloma humano tipos 9, 11 y 16, en pacientes con cáncer cervix uterino, en el Centro Medico Nacional 20 de noviembre ISSSTE, material y métodos :Estudio prospectivo ,descriptivo, transversal con pacientes con cáncer cervico uterino con histopatologia de epidermoide, en 52 pacientes , mediante la técnica reacción en cadena de la polimerasa, solo tipos 9,11 y 16, además de un registro de edad , antecedentes ginecologicos, y antecedentes de cáncer en la familia. Con esta base de datos para su análisis estadístico. Resultados : se analizaron 52 pacientes , con cáncer cervicouterino ,de las cuales 17 fueron positiva al tipos estudiados de virus de papiloma humano (vph)(33%), negativas al virus 35 pacientes (67%).

SUMMARY :

Cervix uterine cancer is one of the principal health diseases in México ,with a mortality of 21.8 % for 1000 000 habitants , in 1994 their increase within the population has been associated with the human papiloma virus.

The purpose of the present research is to know the frequency of infection of the human papiloma virus type 9 , 11 and 16 , in patients of cervix uterine cancer within the centro Medico Nacional "20 de Noviembre" (ISSSTE).

Material and Methods :Prospective , descriptive and transversal research with patients of cervix uterine cancer type epidermoide in 52 patients , through the technique of chain reaction of the polimerasa only types 9 , 11 and 16 , besides of the one age record genealogical information and cancer antecedents within the family,With this information for the statistical survey.

Results : 52 analyzed patients with cervix uterine cancer with 17 were positives to the human papiloma virus type studied (HVP) (##%= negatives of the virus 35 (67%).

For the positives group to de HPV average age of 53, first m. 13 years old , numbe of sexual couples , 1.6 pregnancy 4.9 biths 4 begining of active sexual life 18 , cancer antecedents within the family 13 , characteristics of the negative types of HPV were 35 patients (67 %).

Average pregnancy 3.5 births 3 , begining of active sexual life 19 years old average , cancer antecedents within the family 11..

Del grupo positivas a VPH edad de 53 años promedio , menarca 13 años , numero de parejas sexuales 1.6, gestas 4.9,partos 4, inicio de vida sexual activa 18, antecedentes de cáncer en la familia 13, características de las negativas a tipos de VPH, fueron 35 pacientes. (67%). Edad promedio 54 años , menarca 13 años, numero de parejas sexuales 1.7 promedio , gestas 3.5, partos 3,inicio de vida sexual activa 19 años promedio, antecedentes de cáncer en la familia 11,

ANTECEDENTES

En el siglo pasado se comunicaron por primera vez algunos casos aislados de conversión de verrugas genitales en carcinoma epidermoide, de la vulva y pene. Aun que el origen viral de las verrugas fue postulado, por Ciuffo en 1907, (1), Shope en 1933 demostro la naturaleza infecciosa de las verrugas al infectar conejos con extractos de papiloma provenientes de conejo cola de algodón salvajes. El virus del conejo cola de algodón fue denominado mas tarde según Shope y se demostró que inducían carcinomas epidermoides cuando eran expuestos a mutagenos químicos y radiación (2). En 1976 Gissman Zur Hausen postulo que el Virus de Papiloma Humano (VPH),desempeña un papel en el carcinoma anogenital (3),en el mismo años Meiseis y Fortin (4),y casi simultáneamente Purola y Savia, 1977 describieron cambios epiteleales en el cervix uterino con características citologicas idénticas a las del condiloma acuminado pero sin su aspecto papilar ,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

estas lesiones planas eran clínicamente indistinguibles, de la displasia cervical de bajo grado y era al menos sobre el cuello uterino mas comunes, que las formas papilomatosas de la infeccion (5).Las células de los condilomas planos se denominaron coilocitos, el termino griego koilos : hueco, .refleja el aspecto hueco de la célula y fue utilizado originalmente por Koss y Dure en 1956 para DESCRIBIR las células que tienen un citoplasma claro, perinuclear o halo en piezas citologicas, provenientes de cáncer del cuello uterino precursores del cancer,dado que se sabia que los condilomas acuminados, eran de origen viral,la demostración de coilocitos, en las verrugas y displasias genitales sugirió que las neoplasias del cuello uterino poseían una etiología de origen viral (6). En 1978 Della Torre cols. Y Laverty detectaron partículas virales en condilomas planos utilizando microscopia electronica (7). La evidencia directa que el virus era realmente VPH, fue proporcionada por Jenson y cols. 1980,quienes desarrollaron anticuerpos especificos de grupos que actuaban contra proteína de las capside de una amplia gama de variedades de papiloma virus en animales y humanos. (8) La técnica de la inmunoperoxidasa que utiliza estos anticuerpos anti VPH,

demostró papiloma virus en las capas superficiales y en células coilocíticas de aproximadamente un 50% de los condilomas planos y displasias leves, Shah y cols. 1980 (9). El montaje viral rara vez está completo en las displasias avanzadas y en el cáncer invasor de modo que no se forma la capsida viral, por ende la tecnología de tinción con inmunoperoxidasa es inadecuada para la detección de VPH, en estas lesiones. (10) Identificación de tipos de virus de papiloma humano, estos son virus epiteliotróficos que infectan los epitelios superficiales y las mucosas donde se producen verrugas y proliferaciones epiteliales se observa una gran variedad de vertebrados, y son muy específicos de especie. (11) Los papiloma virus humanos de los tipos 16 y 18 se encuentran frecuentemente en los cánceres anorectales y se presentan en el 60 al 80% de las muestras tisulares, (12) También de alto riesgo los tipos 16, 18, 31. De grado intermedio los tipos 33, 35, 39, 40, 43, 45, 51, 56, 58. (13) De bajo riesgo 6 y 11. (14). Existen 3 formas de detección de VPH, hibridación por filtro, hibridación in situ, reacción en cadena de la polimerasa. La sensibilidad de las técnicas de hibridación se puede incrementar

por ampliación enzimática selectiva del DNA viral con la reacción en cadena de la polimerasa con esta técnica es teóricamente posible detectar una molécula de DNA de VPH aislada en un millón de células. Schneider y Grubert, 1989. (15) Ha sido tan importante la presencia de virus de papiloma humano que puede llegar a modificar la evolución de la enfermedad como un factor pronóstico adverso para recurrencias. (16).

Material y Métodos:

Tipo de Estudio prospectivo, observacional, transversal. se realizo en pacientes del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre,de mayo a noviembre de 1997, pacientes diagnosticadas con cáncer del cervix uterino mediante confirmación citología e histología todas con Tipo histologico epidermoide, se estudiaron 52 pacientes.

se le realizo determinación del virus de papiloma Humano mediante reacción en cadena de la Polimerasa, En el CINVESTAV del Instituto Politécnico Nacional, laboratorio de Biología Molecular, se tomo muestra del cervix sitio de la neoplasia ,se conserva y transporta en Nitrógeno liquido en contenedores especiales ,se realiza maceración del tejido, se filtran en múltiples ocaciones 3 veces y determinar calidad del material genético mediante pruebas MY y Beta Globina, se realiza amplificación de este material ,mediante marcaje con una sustancia radioactiva a la cual se fija a aminoácidos en una secuencia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

especifica en una parte del DNA viral que se lee en un espectro de refracción ,con un control positivo,se tiene una imagen fotográfica ,a todas las muestras se le realizo por triplicado, sin cambios en los resultados, esta pruebas se realizan conforme a los estándares Internacionales. Se tiene una confiabilidad de un 90%.

Criterios de Inclusión: Diagnostico histopatologico de cáncer cervicouterino,sin tratamiento antiviral, sin inmunoterapia, sin ingesta de hormonales orales un mínimo de 4 meses, no fumadoras en un rango de edad de 20 a 80 años. Estudio previo de citología o patologia sugerente de VPH o coilocitosis.Expediente completo con Historia clínica y estudios básicos para Etapificar.

Criterios de Exclusion :pacientes sin confirmación histología de cáncer de cervix, pacientes que no aceptaron la firma de consentimiento de participar en el estudio, pacientes que se negaron a la toma de muestra, pacientes tratadas en otros centros y acudan solo a valoración, expediente clínicos incompletos para determinar el estadio clínico, y reporte de patologia y citologico.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Las pacientes firmaron consentimiento de participar en el estudio cumpliendo los lineamientos éticos de Helsinki en 1975 y Nurember 1947 mantener el principio de básico de respeto a la persona ,de beneficencia y el de justicia.

Resultados :

Nuestro grupo de estudio fue de 52 pacientes, de las cuales 17 pacientes (33%), fueron positivas a los tipos de VPH estudiados 6,9 y 11. Las negativas al virus fueron 35 pacientes (67%), de las negativas sus antecedentes ginecoobstetricos tuvieron un promedio de edad 54 años, menarca promedio de 13 años, parejas sexuales 1.71 , gestas.- 4.9 partos.-4 inicio de vida sexual activa a los 19 años. De las positivas edad promedio de 53 años, menarca 13 años, parejas sexuales 1.6 promedio, gestas 4.9 promedio, partos.-4 inicio de vida sexual activa a los 18 años. Ver tabla 1.

En la tabla 2 se observa la distribución entre positivas y negativas. Y gráfica ilustrativa. En las positivas con 11 pacientes. Entre los 41 y 55 años, de las negativas con 22 pacientes entre los 36 a 55 años.

Con antecedentes de cáncer en la familia de las positivas al VPH 4 pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de las negativas 11 pacientes ver distribución en la tabla 3.

Analizando el grupo de las positivas (17 pacientes) se encontró para VPH tipo 9 y 11 ,(3 pacientes 18%), para VHP tipo 16,(5 pacientes 29%), Para los tipos 6, 9 , y 11,(9 pacientes ,53%) ver. Tabla

Conclusiones :

El cáncer de cervix es una causa importante de cáncer en todo el mundo, con la mayor incidencia en países en Desarrollo como el nuestro con tasa de mortalidad en 1994, de 21.8 por 100 000 mujeres mayores de 15 años, llegando a morir una mujer por cáncer de cervix cada 2 horas ya que se presentan en estadios clínicos avanzados, pero en los países desarrollados ha disminuido la incidencia y la mortalidad, Las evidencias epidemiológicas mas sólida señala hacia la probabilidad de un agente etiologico de transmisión sexual y el Virus de Papiloma Humano apunta el candidato mas atractivo, Existe una relación entre VPH y neoplasia cervical demostrada por medio de estudios de casos y controles de la población de riesgo, Como lo descrito Lorinez al, describir normales o con atipias leve de 1835 pacientes. Solo 16 pacientes. Progresaron a cáncer (10.5%), pero aquellas con VPH positivo a 6,11,42,43, de 80 pacientes. 8 llegaron a cáncer ,

pero pacientes. Con VPH 16,18,31,33 de 567, se convirtieron en cáncer 129 pacientes.

En el presente estudio se determino el tipo de VPH 6,9,y 11 todas las pacientes con cáncer de cervix uterino, se correlaciono las positivas y las negativas, debemos aclarar que aunque sean negativas pueden llegar a tener otra variedad de VPH que no fue determinado en este estudio. Ya que se han descrito 50 variedades mas. El presente estudio sirve para conocer la variedad presente en nuestra población y tener una vigilancia mas estrecha de esta por las probabilidades de recurrencia. Es importante señalar que 9 pacientes presentaron los 3 tipos estudiados. Los antecedentes ginecologicos fueron muy similares, pero el antecedente de cáncer en la familia estuvo presente en 4 de las positivas, y en 11 de las negativas, habra que buscar una alteración genética que pueda favorecer mas el desarrollo de la neoplasia.

TABLA 1
52 PACIENTES DEL ESTUDIO TODAS CON CACU

#	POSITIVAS AVIRUS 17 (33%)	NEGATIVAS A VIRUS 35(67%)	P
EDAD PROMEDIO LIMITES	53	54	0.9
MENARCA PROMEDIO	13	13	1
# DE PAREJAS SEXUALES PROMEDIO	1.6	1.7	0.9
GESTAS PROMEDIO	4.9	3.5	1
PARTOS PROMEDIO	4	3	1
IVSA PROMEDIO	18	19	0.9
ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCER	4	11	.03

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS

	X POSITIVAS 17	X NEGATIVAS 35	Mo
MENARCA	13 AÑOS	13 AÑOS	14 AÑOS
RM	28 X 3	28 X3	28X3
IVSA	18 AÑOS	19 AÑOS	18 AÑOS
PAREJA SEXUAL	1.6	1.7	2
GESTAS	4.9	3.5	4
PARAS	4	3	4

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES
DE CANCER**

	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
CA DE PANCREAS	1	1	2
CA DE PULMON	1	2	3
CACU	1	2	3
CA DE BOCA	1		1
CA DE TESTICULO		1	1
CAPROSTATA		1	1
CA DE LARINGE		1	1
CA DE MAMA		2	2
CA GASTRICO		1	1
NEGADOS	13	24	37
TOTAL	17	35	52

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA 2
DISTRIBUCION POR EDADES

	POSITIVA	NEGATIVA	TOTAL
21-25		2	2
26-30	2	3	5
31-35		4	4
36-40	1	6	7
41-45	3	6	9
46-50	3	6	9
51-55	3	4	7
56-60	2		2
61-65			
66-70	2	4	6
71-75			
76-80	1		1
TOTAL	17	35	52

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

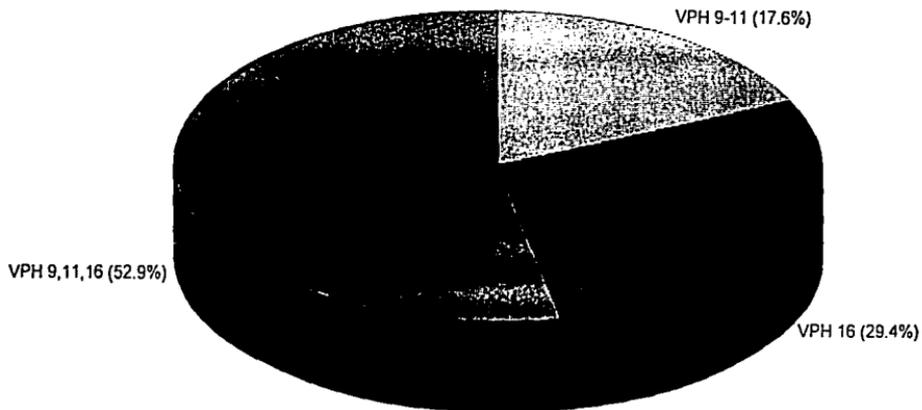
TABLA 3
POSITIVIDAD A VIRUS DE VPH
(17 PACIENTES)

	TOTAL	%
VPH 9-11	3	18
VPH 16	5	29
VPH 9-11-16	9	53
TOTAL	17	100

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

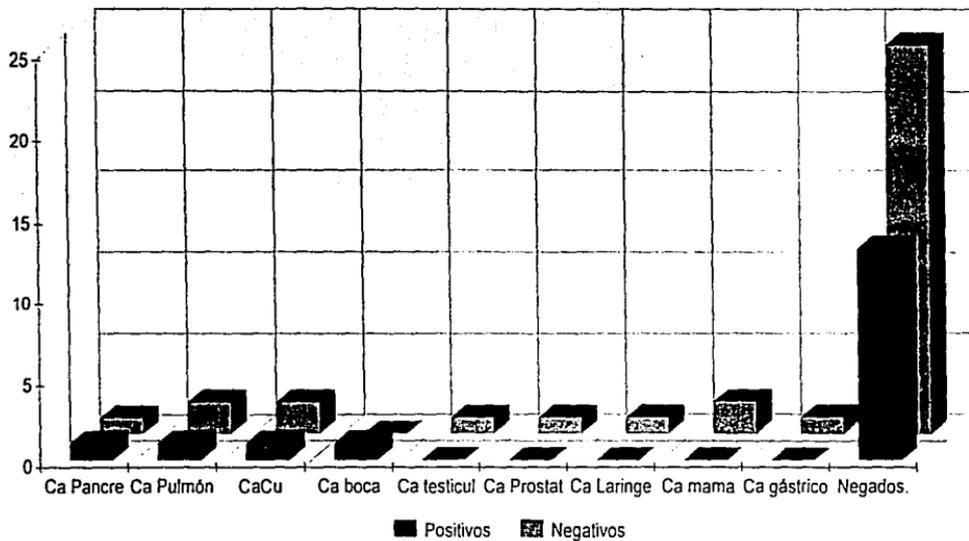
Grafica 1: Positivas a VPH.

17 pacientes.



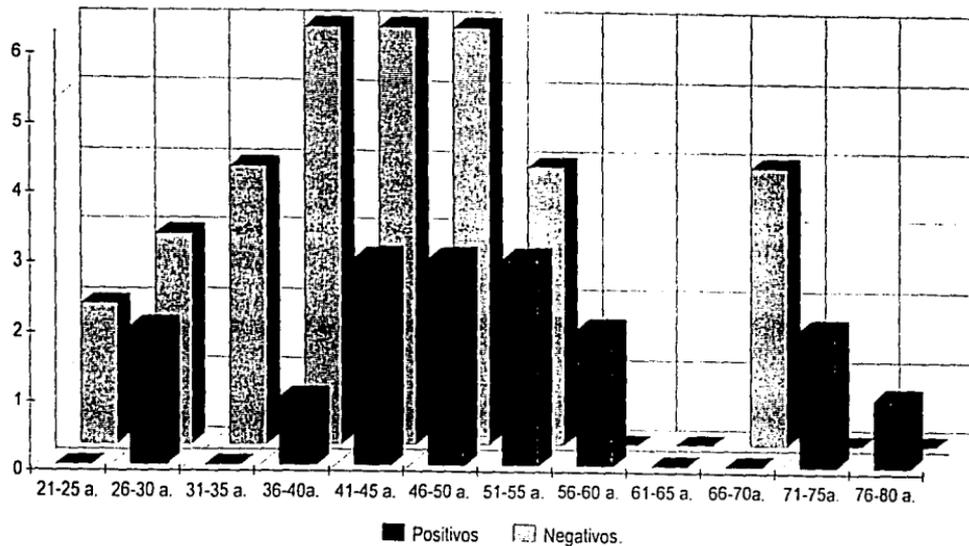
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grafica 2: Antecedentes de cáncer.
Hereditarios.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grafica 3: Distribución por edades.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Ciffu G. Innesso positivo contrirrado di verruga volgare .Gional Italiano mal Vener 1907;48:12
2. Rous P. Beard JW .The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas Shoper .J Exp Med 1935 ,62;523.
3. Gissman L. Zur Hausen H. Partial Characterization of viral DNA from human genital warts condylomata acuminata .Int J Cáncer. 1980,Z5 ;605.
4. Mersels A. Fortin R. condylomatous lesions of cervix and vagina. Cytologic patterns. Acta Cytol 1976 ;20 :505.
5. Purola E. Savia E. Cytologic of Gynecologyc condyloma acuminatum. Acta Cytol 1997,21;26.
6. Koss L:G: Durtee G R .Unusual Patterns of squamous epithelium of the uterine cervix. Cytologic and pathologic study of koilocytone atypia. Ann NY Acab Set 1956;63 .1245.
7. Jones K W. Genoglio C M .Sherenuk-Chaban M Detección of herpes simplex virus 2 in RNA human cervical biopsies by in situ cytological hybridization , in De The G. Henle W Rapp. Oncogenesis and herpes viruses III. Third International Symposium:

Part I. Lyon, France : International Agency for Researcn Cáncer,
1978 ; 917-926.

8. Lenson AB, Rosenthal JD, Olson C. Immunological relatedness of papillomavirus from different species. *J Natl Cáncer Inst.* 1980;64:495.
9. Shah KV, Lewis MG, Jenson AB. Papillomavirus and cervical dysplasia. *Lancet* 1980;1190
10. Sun Xiao-Wein, Ferenczy Alex, Johnson Daniel. Evaluation of the hybrid capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection test. *AM J. Obstretic Ginecol.* 1995 ; 173:1432-7.
11. DiMajio D, Mettler J, Neavy K, Guralski D. 1986 Nonsense mutation in open reading frame E2 of bovine papillomavirus DNA. *J Virol* 57:475
12. Schneider-Gadicke A, Schwarz E. 1986. Different human cervical carcinoma cell lines show similar transcription patterns of human papillomavirus type 18 early genes. *EMBO J* 5:2285
13. Durst M, Gissman L, Ikenberg H, Zur Hausen. 1983. Papilloma virus DNA from cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Nat Acad Sci* 80 :3812.
14. Gissman L, Zur Hausen. Human papillomavirus type 6 and 11 sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical biopsies. *Proc Nat Acad Sci* 73:1310
15. Schneider A, Grubert T. Diagnosis of HPV infection by recombinant DNA technology. *Clinic Obstet Ginecol* 1989;32 :172.

Part I. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer, 1978 ; 917-926.

8. Lenson AB, Rosenthal JD, Olson C. Immunological relatedness of papillomavirus from different species. *J Natl Cancer Inst.* 1980;64:495.
9. Shah KV, Lewis M, G Jenson AB. Papillomavirus and cervical dysplasia. *Lancet* 1980;1190
10. Sun Xiao-Wein, Ferenczy Alex, Johnson Daniel. Evaluation of the hybrid capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection test. *AM J Obstretic Ginecol.* 1995 ; 173:1432-7.
11. DiMajio D, Mettler J, Neavy K, Guralski D. 1986 Nonsense mutation in open reading frame E2 of bovine papillomavirus DNA. *J Virol* 57:475
12. Schneider-Gadicke A, Schwarz E. 1986. Different human cervical carcinoma cell lines show similar transcription patterns of human papillomavirus type 18 early genes. *EMBO J* 5:2285
13. Durst M, Gissman L, Ikenberg H, Zur Hausen. 1983. Papilloma virus DNA from cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Nat Acad Sci* 80 :3812.
14. Gissman L, Zur Hausen. Human papillomavirus type 6 and 11 sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical biopsies. *Proc Nat Acad Sci* 73:1310
15. Schneider A, Grubert T. Diagnosis of HPV infection by recombinant DNA technology. *Clinic Obstet Ginecol* 1989;32 :172.

16. Hunger R Elizabeth , Thoms William W , Nisenbaum Roxane .Human papiloma and Disease-Free Survival in FIGO Stage Ib Cervical Cancer.The Journal of Infections Diseases .1995 :172: 1184-90.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN