



Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano

El cáncer cervicouterino (CaCu) es una de las principales causas de muerte entre las mujeres alrededor del mundo. Se caracteriza por el crecimiento anormal de las células que revisten el cuello uterino.¹

Existen dos diferentes formas del cáncer cervicouterino²



80-90 %
células escamosas

10-20 %
• células grandes

Células glandulares en el endocérnix que presentan un incremento rápido y descontrolado. Su incidencia tiende a incrementar.

Las alteraciones de en estas células ocasionan carcinoma escamoso. Es asintomático en las primeras fases de la enfermedad, pero puede ocasionar dolor pélvico y durante el coito, así como sangrado y/o descargas vaginales conforme progresa la enfermedad.

Principales factores de riesgo asociados a cáncer cervicouterino³

Síntomas comunes¹

Síntomas en etapas avanzadas

- | | | |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones por Virus de Papiloma Humano (VPH) | <ul style="list-style-type: none"> • Sangrado vaginal entre períodos | <ul style="list-style-type: none"> • Cansancio excesivo |
| <ul style="list-style-type: none"> • Primer embarazo a los 20 años o menos | <ul style="list-style-type: none"> • Sangrado menstrual más largo o intenso de lo usual | <ul style="list-style-type: none"> • Dolor o hinchazón en las piernas |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo | <ul style="list-style-type: none"> • Sangrado después del coito | <ul style="list-style-type: none"> • Dolor lumbar |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tres o más embarazos | <ul style="list-style-type: none"> • Dolor durante el coito | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Uso prolongado de anticonceptivos orales | <ul style="list-style-type: none"> • Descarga vaginal inusual | |



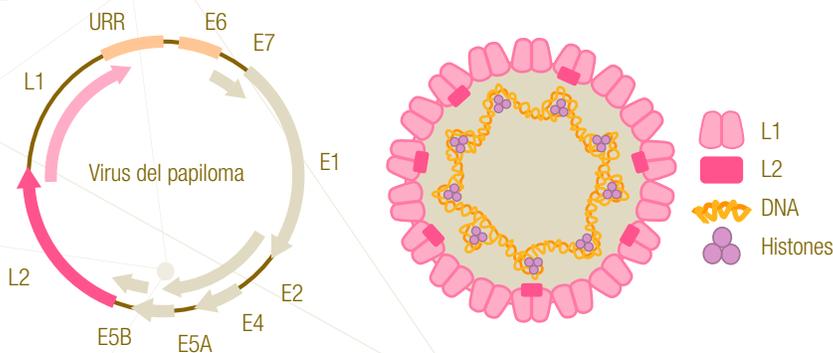
VPH

- Es el **factor de riesgo más conocido** en el desarrollo del CaCu
- Puede causar entre el **90% y 99.7% de los casos.**
- Es un virus de la familia *Papillomaviridae* de doble cadena de ADN circular, en una cápside sin envoltura vírica.^{2,4}

La mayoría de los VPH afecta al ser humano en diferentes tipos de epitelio escamoso. Está asociado con infecciones cutáneas y en las mucosas; también **con cáncer en el ano, pene, vulva, vagina y cánceres de cabeza y cuello.**^{2,4}

El genoma del VPH es de aproximadamente 8,000 pb y tiene tres regiones diferentes^{5,6}:

1. Una región no codificante (URR) que regula la replicación del ADN y controla los ORF (marcos de lectura abierta) de la transcripción
2. Una región temprana que consiste en los genes (E1, E2, E4, E5, E6 y E7) envueltos en la replicación viral, la transcripción del ensamblaje y la oncogénesis
3. Una región tardía que codifica dos proteínas estructurales (L1 y L2), que forman la cápside del virus



Mecanismo de infección del VPH^{2,4,5}

1. El virus infecta una célula vulnerable (principalmente células epiteliales) e interactúa con receptores como la integrina $\alpha 6$. Inicia la replicación del ADN viral, y se generan entre 50 y 100 copias del genoma.
2. Se expresan las proteínas E1 y E2, necesarias para la replicación y la separación del ADN sintetizado. El virus usa la mayoría de la maquinaria de replicación del ADN de la célula infectada.
3. Se expresan otras proteínas tempranas (E4-E7) que producen un ambiente favorable para la replicación y detienen la apoptosis.
4. La proteína E5 incrementa la proliferación celular mediante la sobreexpresión del receptor EGF (factor de crecimiento epitelial).
5. Las proteínas E6 y E7 mantienen el ciclo viral del VPH y regulan el ciclo celular de la célula huésped.
6. La proteína E6 se une y degrada a la proteína p53, con lo cual afecta la participación de ésta en el arresto celular en G1, en la apoptosis y la reparación del ADN.
7. La proteína E7 se une a la proteína retinoblastoma (pRb) y rompe el complejo entre pRb y E2F-1. Al liberarse E2F-1, se facilita la síntesis de proteínas necesarias para que la célula entre a la fase S del ciclo celular.
8. La inactivación de p53 y pRb ocasiona la inestabilidad genómica y la proliferación continua de la célula; ello incrementa el riesgo de la formación de un tumor.
9. Al final, los genes L1 y L2 (fundamentales para la encapsulación del ADN y la formación de nuevos virus), son transcritos y serán liberados al exterior.



VPH 16

Principal causante de los casos de cáncer cervicouterino

Aproximadamente **60%** de los casos

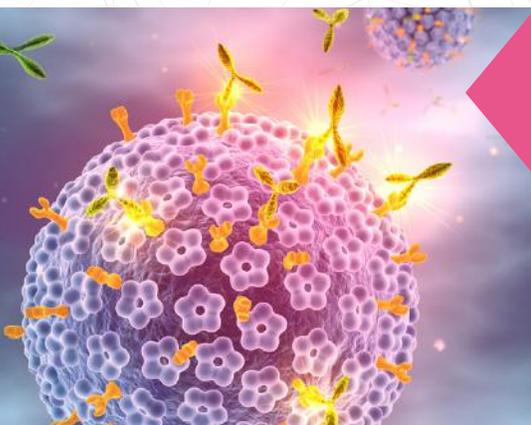
VPH 18

alrededor del

15% de los casos^{4,7,8}

Subtipos con mayor potencial oncogénico

La mayoría de los casos de infecciones de VPH es eliminada por el sistema inmune del huésped en 1 a 2 años. Sin embargo, en 10 al 15% de los casos la infección es persistente y a la larga se desarrollará el cáncer.⁵



Cáncer cervicouterino, en Latinoamérica

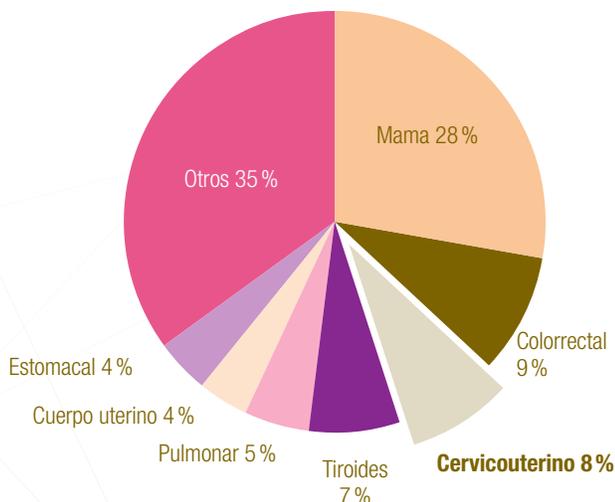
3^{er}
cáncer de
mayor incidencia y

4^o
en mortalidad
sólo superado por el de
mama y colorrectal⁹

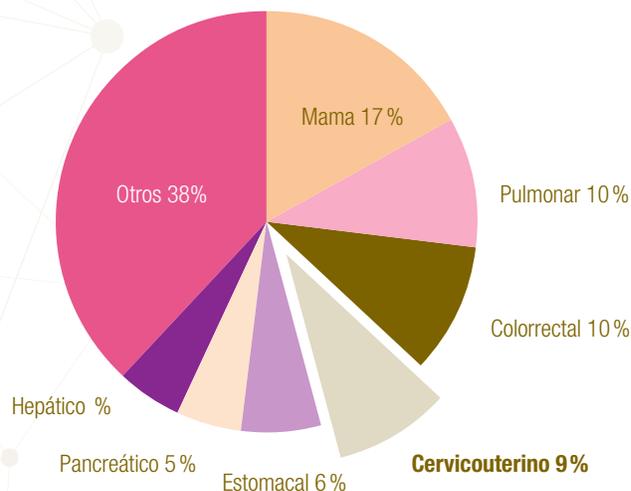
México
2^o

entre países de la región
con mayor
incidencia y mortalidad⁹

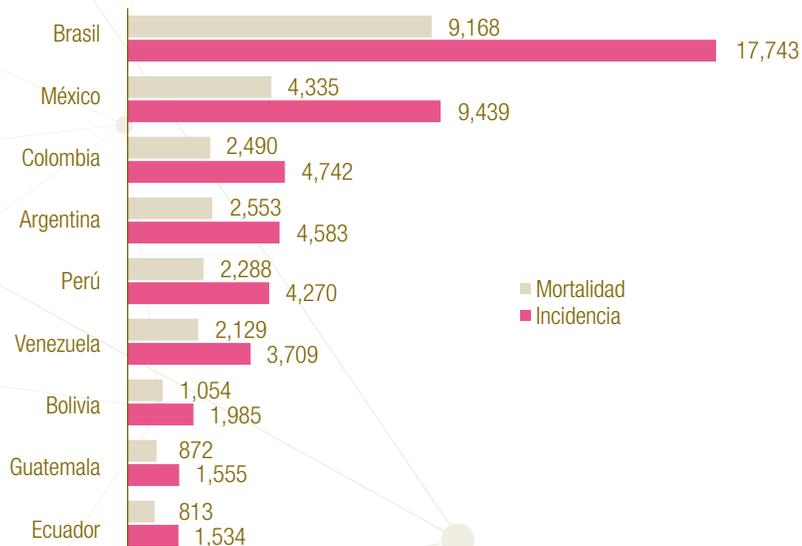
Nuevos casos de cáncer en 2020 entre latinoamericanas



Fallecimientos por cáncer en 2020 de latinoamericanas



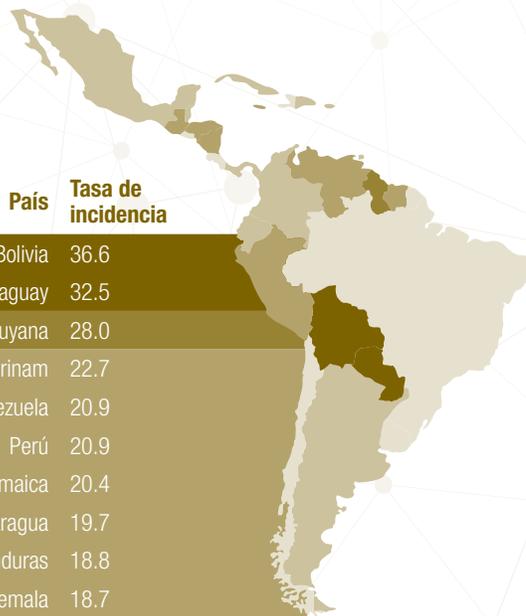
10 países latinoamericanos con mayor incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino en 2020



En 2018, la edad promedio al momento del diagnóstico de CaCu era de 53 años, en un rango desde 44 hasta 68 años. La edad de fallecimiento promedio mundial era de 59 años, en un rango de los 44 años (en Vanuatu) a los 76 años (en Martinica). En México, el promedio de edad al momento de detección era de 49.2 años en 2014; el promedio de edad al de fallecimiento era a los 59 años.¹⁰⁻¹²

Tasa de incidencia estandarizada por edad en 2020, cáncer cervicouterino, edades de 0 a 74 años

- 30.5 - 36.6
- 24.4 - 30.5
- 18.3 - 24.4
- 12.3 - 18.3
- 6.2 - 12.3



País	Tasa de incidencia
Bolivia	36.6
Paraguay	32.5
Guyana	28.0
Surinam	22.7
Venezuela	20.9
Perú	20.9
Jamaica	20.4
Nicaragua	19.7
Honduras	18.8
Guatemala	18.7
Trinidad y Tobago	18.0
Belice	16.6
Argentina	16.5
República Dominicana	16.0
Santa Lucía	16.0
Ecuador	14.5
Colombia	14.0
Barbados	13.5
Cuba	13.4
Bahamas	13.4
Panamá	13.2
Brasil	12.0
México	11.9
El Salvador	11.9
Costa Rica	11.5
Uruguay	11.4
Chile	10.5
Guyana Francesa	10.0
Haití	9.3
Puerto Rico	7.9
Guadalupe	7.2

Tasa de mortalidad estandarizada por edad en 2020, cáncer cervicouterino, edades de 0 a 74 años

- ≥12.6
- 11.3 - 12.6
- 7.8 - 11.3
- 5.9 - 7.8
- <5.9



País	Tasa de mortalidad estandarizada
Paraguay	19.0
Bolivia	18.0
Guyana	15.1
Belice	14.8
Surinam	14.1
Jamaica	13.6
Nicaragua	12.6
Honduras	12.5
Venezuela	12.5
Guatemala	11.9
Trinidad y Tobago	11.9
República Dominicana	11.7
Perú	11.5
Santa Lucía	11.0
Bahamas	10.6
Haití	9.0
Barbados	9.0
Argentina	8.7
Ecuador	8.2
Panamá	7.5
El Salvador	7.4
Colombia	7.4
Cuba	6.9
Guyana Francesa	6.5
Brasil	6.3
México	5.7
Uruguay	5.6
Costa Rica	5.4
Chile	5.2
Martinica	3.6
Guadalupe	3.1



El tratamiento del CaCu depende del estadio de la enfermedad. De acuerdo con los lineamientos de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, se clasifica en tres grupos²:

1 Temprano

En los estadios tempranos (IA1-IIA1) el tumor está en el tercio superior de la vagina de menos de 4 cm. El tratamiento consiste en conización con un margen de escisión suficiente para IA1; para pacientes en IIA2, se deberá llevar a cabo conización e histerectomía simple/radical con linfadenectomía pélvica. Pacientes con una enfermedad macroscópica de bajo volumen (IIA1-IB1) son tratadas con histerectomía radical.

2 Intermedio

En los estadios intermedios (IB2-IVA) se requiere quimiorradiación primaria.

3 Avanzado

En los estadios avanzados (IVB) y los casos donde la enfermedad es incurable, se usa quimioterapia sistémica, incluidos agentes alquilantes como el cisplatino o el carboplatino, además de fármacos antineoplásicos como el paclitaxel, topotecán y gemcitabina. Sin embargo, se considera que el CaCu es una enfermedad relativamente resistente a la quimioterapia.²

Otro tratamiento es el uso de agentes antiangiogénicos, ya que la angiogénesis desempeña un papel importante en la carcinogénesis del CaCu. Uno de estos agentes es bevacizumab, un anticuerpo que inhibe al factor de crecimiento vascular endotelial y favorece la disminución y la eliminación progresiva del tumor. Bevacizumab fue el primer agente antiangiogénico eficaz contra el cáncer cervicouterino.⁸

Conclusiones

El cáncer cervicouterino es uno de los principales tipos de cánceres ginecológicos. Debido a la ausencia de síntomas claros en las etapas iniciales, aún es la causa de muerte de un número importante de pacientes. Su clara asociación con el virus de papiloma humano ha permitido desarrollar estrategias de prevención importantes y, conforme incrementa el conocimiento acerca de este virus, también se plantean nuevos métodos de detección.

En Latinoamérica se ha descrito una tendencia de disminución en la incidencia y mortalidad, pero aún son mayores que en regiones más desarrolladas económica y socialmente. Por tanto, todavía es necesario incrementar el acceso a métodos de identificación temprana de lesiones precancerosas, la vacunación

contra el virus del papiloma humano y mejorar el conocimiento acerca de esta enfermedad en mujeres y personal médico. Actualmente, hay una campaña a nivel global, encabezada por la Organización Mundial de la Salud para erradicar el cáncer cervicouterino. Considerando las herramientas de prevención y detección existentes, es posible considerar esta enfermedad como un problema de salud pública que tiene una solución.

Bibliografía

1. Cancer Council. Understanding cervical cancer. A guide for people with cancer, their families, and friends. Available from URL: <https://www.cancer.org.au/assets/pdf/understanding-cervical-cancer-booklet>
2. Wang X, Huang X, Zhang Y. Involvement of human papillomaviruses in cervical cancer. *Front Microbiol.* 2018;9:2896.
3. Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, Dasgupta S. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities. *Cells.* 2019;8(6):622.
4. Rasi Bonab F, Baghbanzadeh A, Ghaseminia M, Bolandi N, Mokhtarzadeh A, Amini M, et al. Molecular pathways in the development of HPV-induced cervical cancer. *EXCLI J.* 2021;20:320-37.
5. Jee B, Yadav R, Pankaj S, Shahi SK. Immunology of HPV-mediated cervical cancer: Current understanding. *Int Rev Immunol.* 2020; 1-20.
6. Mohammed S, Bakshi N, Chaudri N, Akhter J, Akhtar M. Cancer vaccines: Past, present, and future. *Adv Anat Pathol.* 2016;23(3):180-191.
7. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16086.
8. Marquina G, Manzano A, Casado A. Targeted agents in cervical cancer: Beyond bevacizumab. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(5):40.
9. World Health Organization. GLOBOCAN 2020. Available from URL: <https://gco.iarc.fr/>
10. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e191-e203.
11. Gobierno de México. Cáncer de cuello uterino. Disponible en URL: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/cancer-de-cuello-uterino>
12. Gobierno de México. Hoja de datos sobre cáncer de cuello uterino. Disponible en URL: <http://cneqsr.salud.gob.mx/contenidos/descargas/CaCu/HojadatosCancerdeCuelloUterino2016.pdf>