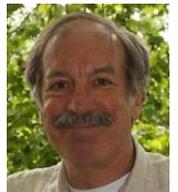


Riesgo específico del genotipo del VPH para el cáncer de cuello uterino

HPV genotype-specific risk for cervical cancer. www.HPVWorld.com, 181

J Cuzick, R Adcock, CM Wheeler (November 2021).



JACK CUZICK, PHD

Instituto Wolfson de Medicina Preventiva, Universidad Queen Mary de Londres, Londres, Reino Unido
j.cuzick@qmul.ac.uk



DRA. RACHAEL ADCOCK

Centro para la Prevención del VPH, Centro Integral del Cáncer de la Universidad de Nuevo México, Albuquerque, NM, EE. UU.
RaAdcock@salud.unm.edu



COSETTE M. WHEELER, PHD

Centro para la Prevención del VPH, Centro Integral del Cáncer de la Universidad de Nuevo México, Albuquerque, NM, EE. UU.
Departamento de Patología, Universidad de Nuevo México, Centro de Ciencias de la Salud, Casa de Epidemiología de la Prevención, Albuquerque, NM, EE. UU.
CWheeler@salud.unm.edu

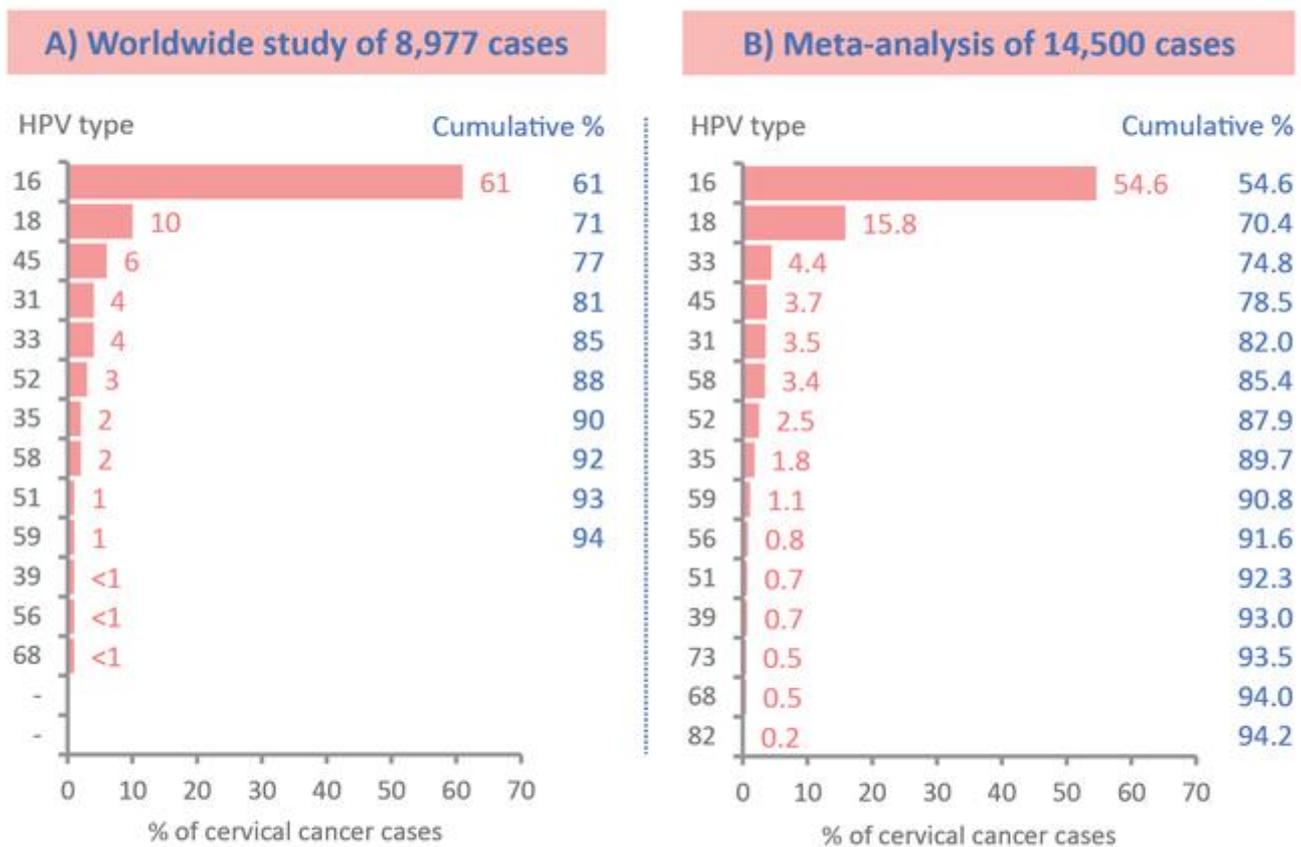
Los virus del papiloma humano (VPH) han sido identificados como la causa de casi todos los cánceres de cuello uterino. Entre doce y catorce tipos de VPH (VPH16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) se han identificado como de alto riesgo (VPHar) para el cáncer de cuello uterino, pero incluso entre ellos el riesgo varía. Dos genotipos, HPV16 y HPV18, han sido identificados como particularmente relevantes en base a su predominio en el cáncer. HPV16 causa alrededor del 50-60% del cáncer de cuello uterino y HPV18 causa alrededor del 10-15%

(**Figura 1**). Muchos ensayos de detección del VPH distinguen el VPH16 y el VPH18, y otros tipos de alto riesgo se detectan por separado, como un grupo único o en varios grupos.

Se ha desarrollado una política para manejar HPV16 y HPV18 de manera similar con colposcopia inmediata recomendada en función de su mayor riesgo de cáncer. Sin embargo, el VPH16 está asociado con un espectro de enfermedad diferente al del VPH18, ¹ y el manejo óptimo debe reconocer esto. El VPH16 está más asociado con lesiones precursoras que se pueden identificar en la colposcopia, y es el tipo más común que se encuentra no solo en el cáncer, sino también en las lesiones precursoras de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de grado 2 (CIN2) y CIN3. ²Por el contrario, el VPH18 se asocia más a menudo con lesiones endocervicales que a menudo no son visibles en la colposcopia y, por lo tanto, a menudo no se detectan ni se tratan en una etapa temprana.

Figure 1

Percentages of cervical cancer cases attributed to the most frequent HPV types in all world regions combined.



Adapted with permission from (A) de Sanjose S et al. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1048-56 and (B) Combes JD et al. Judging the carcinogenicity of rare human papillomavirus types. *Int J Cancer.* 2015 Feb 1;136(3):740-2.

Los riesgos asociados con otros tipos de VPH de alto riesgo varían aún más según el genotipo, e idealmente podrían estar sujetos a un manejo diferencial específico del tipo.

Las mujeres positivas para HPV16 claramente necesitan el manejo más intensivo, y las mujeres positivas para HPV31/33 probablemente también necesiten más seguimiento que otros tipos.

En ausencia de una anomalía citológica, las mujeres con pruebas de detección positivas para HPV18 posiblemente se manejen mejor como mujeres con otros tipos de alto riesgo.

Los riesgos asociados con otros tipos de hrHPV varían aún más según el genotipo, e idealmente podrían estar sujetos a un manejo diferencial específico del tipo. En términos de manejo clínico, el factor clave para determinar el riesgo es el valor predictivo positivo (VPP), ya sea para CIN2+ o CIN3+, que tienen muchas más probabilidades de progresar a cáncer. El VPP es más importante que la prevalencia para algunos tipos de prevalencia baja, en particular el VPH33, que conlleva un VPP alto para una lesión precursora. Ha resultado útil clasificar los tipos de VPH jerárquicamente en función de maximizar el VPP y descartar las coinfecciones con tipos de VPH más altos en la jerarquía. Varios estudios de detección han demostrado que HPV16 se encuentra en la parte superior de la jerarquía, seguido de HPV33 y HPV31, con HPV18 en una clasificación mucho más baja (**Figura 2**).^{3,4}

Figure 2

Hierarchical positive predictive values (PPVs) for 13 high-risk HPV types overall and stratified by viral load (high, intermediate and low) for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse (CIN2+).

HPV type	PPV (%) by Viral Load (CIN2+)				Risk Ratio High vs Low
	Low	Medium	High	All*	
16	3.89	6.76	17.64	11.91***	4.53***
33	4.39	9.94	10.56	8.12***	2.40*
31	4.01	8.90	10.94	6.77***	2.73**
35	3.49	6.00	10.10	5.40***	2.90**
18	2.01	2.83	7.90	5.10***	3.93**
58	1.14	2.11	6.11	3.94***	5.35**
51	2.27	4.38	4.47	3.35***	1.97
45	1.32	2.35	3.37	2.34***	2.56
39	1.98	2.77	2.11	2.20***	1.06
52	0.39	1.15	4.57	2.03***	11.72***
59	0.93	1.09	2.79	1.84***	3.01
56	0.17	2.42	1.32	1.04***	7.57
68	1.02	0.00	0.82	0.58	0.80

*Star system for significance of odds of CIN2+

Significant after adjusting for highest HPV types in hierarchy at *p<0.05,

p<0.001, *p<0.0001

Colour coded for 3 year risk of CIN2+ (<2%, 2-5%, 5-10% >10%)

Reproduced with permission from Adcock R et al. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 Nov;28(11):1816-1824.

En el otro extremo de la jerarquía están los tipos de VPH de alto riesgo que podrían considerarse de riesgo intermedio (VPH 52, 56, 59 y 68, VPP ≤2 %, **Figura 2**) en lugar de alto riesgo, ya que tienen una probabilidad mucho menor de ser asociado con lesiones de alto grado actuales o futuras. La detección específica del tipo persistente en aproximadamente un año como base para la derivación tardía a la colposcopia parece razonable para estos tipos. Es de destacar que HPV66 también podría clasificarse como un tipo de riesgo intermedio, ya que la IARC lo ha eliminado del grupo de alto riesgo. La detección de HPV66 todavía se incluye en varias pruebas de detección de HPV.

El genotipo del VPH es importante para determinar las estrategias de triaje apropiadas,

pero también se deben considerar otros factores, como los resultados de la citología y los biomarcadores completamente validados, como p16, p16/ki-67 de doble tinción, clasificadores de metilación, carga viral y variantes de secuencia específicas del tipo.^{4,5} La prevalencia específica del tipo de infecciones por VPH variará en diferentes poblaciones según los efectos fundadores del VPH y los antecedentes del huésped en función de la coevolución geográfica. La vacunación contra el VPH también influirá en la prevalencia de genotipos en el futuro. Estos temas están más allá del alcance de esta comunicación.

En resumen, el conocimiento del genotipo del VPH es útil en la toma de decisiones clínicas para el manejo de mujeres positivas para el VPH de alto riesgo. Las mujeres positivas para HPV16 claramente necesitan el manejo más intensivo, y las mujeres positivas para HPV31/33 probablemente también necesiten más seguimiento que otros tipos. HPV18 sigue siendo un desafío² y se necesita una mejor forma de identificar estas lesiones. En ausencia de una anomalía citológica, las mujeres con pruebas de detección positivas para HPV18 posiblemente se controlen mejor que las mujeres con otros tipos de alto riesgo; derivación a colposcopia cuando se detecta una infección persistente en el transcurso de un año, pero incluye una exploración más rigurosa del canal cervical.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Fuente: <https://www.hpvworld.com/articles/hpv-genotype-specific-risk-for-cervical-cancer/>

DIVULGACIÓN JC ha recibido subvenciones institucionales de Qiagen, Becton Dickinson, Genera Biosystems Hologic, Gene First y Trovogene, honorarios personales de Qiagen, Becton Dickinson, Genera Biosystems y fondos de subvenciones, acuerdos cooperativos o subcontratos relacionados con el cribado y triaje cervical a través de su institución. CMW ha recibido subvenciones institucionales de Roche y Genera Biosystems para reactivos y equipos para el genotipado del VPH, honorarios personales de Becton Dickinson y fondos de subvenciones, acuerdos de cooperación o subcontratos relacionados con el cribado y triaje cervical a través de su institución. RA no declara nada que revelar.

Referencias

1. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. El riesgo elevado de precáncer y cáncer de cuello uterino a 10 años en mujeres con virus del papiloma humano (VPH) tipo 16 o 18 y la posible utilidad de las pruebas de VPH específicas de tipo en la práctica clínica. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(14):1072-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16030305/>
2. Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, Langsfeld E, Robertson M, Castle PE. La influencia de las infecciones por virus del papiloma humano de tipo específico en la detección de precáncer y cáncer de cuello uterino: un estudio poblacional de detección oportunista de cuello uterino en los Estados Unidos. *Int J Cancer* 2014;135(3):624-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226935/>
3. Cuzick J, Wheeler C. Necesidad de una genotipificación ampliada del VPH para la detección del cuello uterino. *Papillomavirus Res* 2016;2:112–115. Disponible

en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074170/>

4. Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, McDonald RM, Wheeler CM; Comité Directivo del Registro de Papanicolaou del VPH de Nuevo México. Papel del genotipo del VPH, las infecciones múltiples y la carga viral en el riesgo de neoplasia cervical de alto grado. Biomarcadores del Epidemiol del Cáncer Prev 2019;28(11):1816-1824. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488417/>

5. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positivo women in cervical cancer screening. J Clin Virol 2016;76 (Suplemento 1):S49-S55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26643050/>