
Laboratorio molecular en virus del papiloma humano (VPH) y cáncer

Molecular laboratory in human papillomavirus (HPV) and cancer

Laura Joanna Tapia-Vela¹, Germán Campuzano-Zuluaga²

No hace muchos años la aproximación hacia las neoplasias malignas en seres humanos tenía un enfoque diagnóstico principalmente basado en los hallazgos morfológicos, y aunque teníamos conocimiento de la oncogénesis por virus desde hace casi medio siglo, este conocimiento no se había logrado integrar al diagnóstico, prevención y manejo oncológico [1]. En la década de los cincuenta, el entendimiento de la historia natural del cáncer de cuello uterino, con tiempos largos de evolución, permitió la implementación de protocolos de tamización, que hasta hace menos de una década, estaban basados en citologías cervicovaginales seriadas y regulares [2,3], sin mucho protagonismo en los algoritmos diagnósticos de la detección de variantes de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH-AR) [4]. A pesar de que las pruebas moleculares se encuentran aprobadas para uso clínico desde aproximadamente el año 2001 [5], solo hasta el 2014 en países como Estados Unidos, se incorporó la detección de genotipos de VPH-AR como prueba de tamización principal, que determina la necesidad de estudios adicionales para la detección temprana del cáncer cervicouterino [6].

Nuestra generación ha presenciado una revolución sin precedentes en magnitud y rapidez; por ejemplo, en el año 2001 se logró el primer borrador del genoma humano [7], y rápidamente en menos de una década, se lograron establecer de manera rutinaria los métodos de diagnóstico molecular en los laboratorios clínicos, inicialmente en el área de enfermedades infecciosas, y luego abarcando el área de oncología. Este salto tecnológico al diagnóstico molecular ha permitido en la actualidad avanzar en la prevención, clasificación, diagnóstico y manejo de numerosas enfermedades, previamente enmarcadas en una aproximación diagnóstica más clásica. Inicialmente, las metodologías de detección molecular de los virus, altamente sensibles y específicas, empezaron revolucionando los esquemas de tamización de cáncer cervicouterino, y más recientemente, han permitido la detección del VPH-AR en otros tipos de neoplasias asociadas, como carcinoma anal, carcinoma de pene y carcinomas orofaríngeos [8,9].

¹ Médica, Especialista en Patología. Jefe de Patología Anatómica, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

² Médico, Especialista en Patología Anatómica y Clínica, Subespecialista en Hematopatología. Fellow, College of American Pathologists (FCAP). Director, Laboratorio Clínico Hematológico S.A. Director, Editora Médica Colombiana S.A. Medellín, Colombia. E-mail: gczuluaga@edimeco.com.

En la medida en que se ha descubierto la relevancia de los VPH-AR en el desarrollo de carcinomas anogenitales y orofaríngeos, se han empezado a investigar y detectar la presencia de estos virus, principalmente los genotipos 16 y 18, en una variedad de neoplasias malignas donde no se tenía conocimiento previo de la asociación con este virus. Ejemplo de esto son algunos carcinomas de pulmón [10], carcinomas gastrointestinales [11], esofágicos [12] y carcinomas de mama [14,15]. Se han teorizado diferentes hipótesis de cómo actúa este virus en la oncogénesis de estas neoplasias, tradicionalmente asociadas a otros factores de riesgo, como infecciones, específicamente la infección por *Helicobacter pylori* en el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, o asociadas a características relacionadas con el estilo de vida, como el tabaquismo y la obesidad, en el carcinoma de pulmón y en el de mama, respectivamente. Al parecer el papel que juegan los VPH-AR guarda relación con su capacidad oncogénica, al alterar el proceso de apoptosis y estimular la proliferación celular descontrolada, secundaria en gran medida a la actividad de los oncogenes E6 y E7 [10-14].

Todos estos hallazgos han sido facilitados por la disponibilidad de mayor cantidad de técnicas de detección molecular en diferentes medios y tejidos, las cuales han permitido y siguen permitiendo, cada día, la identificación de este virus en diferentes neoplasias. Por lo tanto, posiblemente en un futuro serán más las neoplasias malignas que podrán mostrar relación con el VPH-AR, y se facilite el diseño de estrategias de prevención, diagnóstico, clasificación y manejo oncológico, basadas en pruebas moleculares de fácil aplicación, y con alta sensibilidad y especificidad, permitiendo una mayor oportunidad en el diagnóstico de diversas neoplasias.

Finalmente, vale la pena resaltar que de acuerdo con las guías de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones premalignas de cuello uterino, establecidas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, la detección molecular del ADN-VPH se considera la primera línea de tamización para cáncer cervicouterino en las mujeres mayores de 30 años [15]. En el presente número de Medicina & Laboratorio, se incluye un artículo de revisión donde se describe la asociación entre VPH y cáncer, y se exponen las recomendaciones para la tamización y triaje, acorde con estas guías [16]. Hoy en día se cuenta en nuestro medio con pruebas moleculares robustas que logran la detección de un número importante y representativo de los genotipos de alto riesgo del VPH. En la sección del ABC del laboratorio se presenta la prueba de PCR multiplex en tiempo real (RT-PCR VPH AR), que tiene la capacidad de detectar y genotipificar VPH-AR, como el 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68 [17].

Referencias

1. **Leal SM, Jr.,** Gulley ML. Current and emerging molecular tests for human papillomavirus-related neoplasia in the genomic era. *J Mol Diagn* 2017;19:366-377. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.01.006>.
2. **Papanicolaou GN, Traut HF.** The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:211-224.
3. **National Cancer Institute (NCI).** The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *Jama* 1989;262:931-934.

4. **Gibb RK, Martens MG.** The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol* 2011;4:S2-11.
5. **Salazar KL, Duhon DJ, Olsen R, Thrall M.** A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. *J Am Soc Cytopathol* 2019;8:284-292. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2019.06.001>.
6. **Nayar R, Goulart RA, Davey DD.** Primary HPV cervical cancer screening in the United States: Are we ready? *J Am Soc Cytopathol* 2018;7:50-55. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2017.12.001>.
7. **Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al.** Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921. <https://doi.org/10.1038/35057062>.
8. **Allison DB, Maleki Z.** HPV-related head and neck squamous cell carcinoma: An update and review. *J Am Soc Cytopathol* 2016;5:203-215. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2015.12.001>.
9. **de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S.** Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141:664-670. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>.
10. **de Oliveira TH, do Amaral CM, de França-São Marcos B, Nascimento KCG, de Miranda-Rios AC, Quixabeira DCA, et al.** Presence and activity of HPV in primary lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144:2367-2376. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2748-8>.
11. **de Souza CR, Almeida MC, Khayat AS, da Silva EL, Soares PC, Chaves LC, et al.** Association between *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus, human papillomavirus and gastric adenocarcinomas. *World J Gastroenterol* 2018;24:4928-4938. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4928>.
12. **Türkay D, Vural Ç, Sayan M, Gürbüz Y.** Detection of human papillomavirus in esophageal and gastroesophageal junction tumors: A retrospective study by real-time polymerase chain reaction in an institutional experience from Turkey and review of literature. *Pathol Res Pract* 2016;212:77-82. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2015.10.007>.
13. **El-Sheikh N, Mousa NO, Tawfeik AM, Saleh AM, Elshikh I, Deyab M, et al.** Assessment of human papillomavirus infection and risk factors in Egyptian women with breast cancer. *Breast Cancer* 2021;15:1178223421996279. <https://doi.org/10.1177/1178223421996279>.
14. **Islam MS, Chakraborty B, Panda CK.** Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: future management. *Ann Transl Med* 2020;8:650-650. <https://doi.org/10.21037/atm-19-2756>.
15. **Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología-ESE.** Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía No. 44. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. Acceso Acceso 28 de marzo de 2021. Disponible en <https://www.cancer.gov.co/Gu%C3%ADas-y-Protocolos/Gu%C3%ADas-de-Practica-clinica/LPC-Guia-profesionales.pdf>.
16. **Toro-Montoya AI, Tapia-Vela LJ.** Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. *Med Lab* 2021;25:467-483.
17. **Mesa-Arango JA, Tapia-Vela LJ, Loaiza-Díaz N, Echeverry-Chica J, Toro-Montoya AI.** Detección y genotipificación del virus del papiloma humano de alto riesgo mediante PCR multiplex en tiempo real (RT-PCR VPH AR). *Med Lab* 2021;25:547-550.