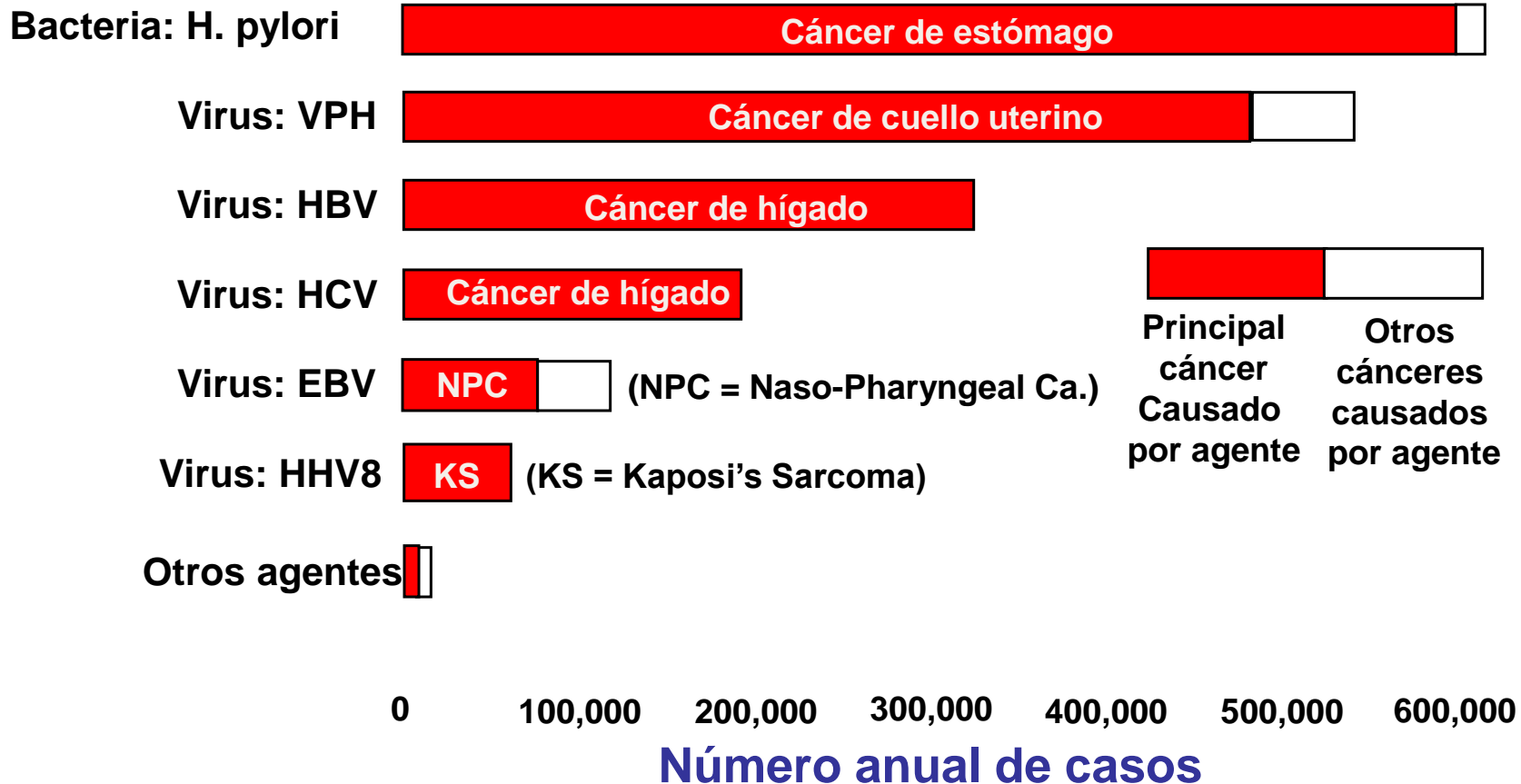


# Epidemiología del cáncer de cuello uterino

Rolando Herrero

Fundación INCIENSA, Costa Rica

# Incidencia mundial de cánceres atribuibles a agentes infecciosos

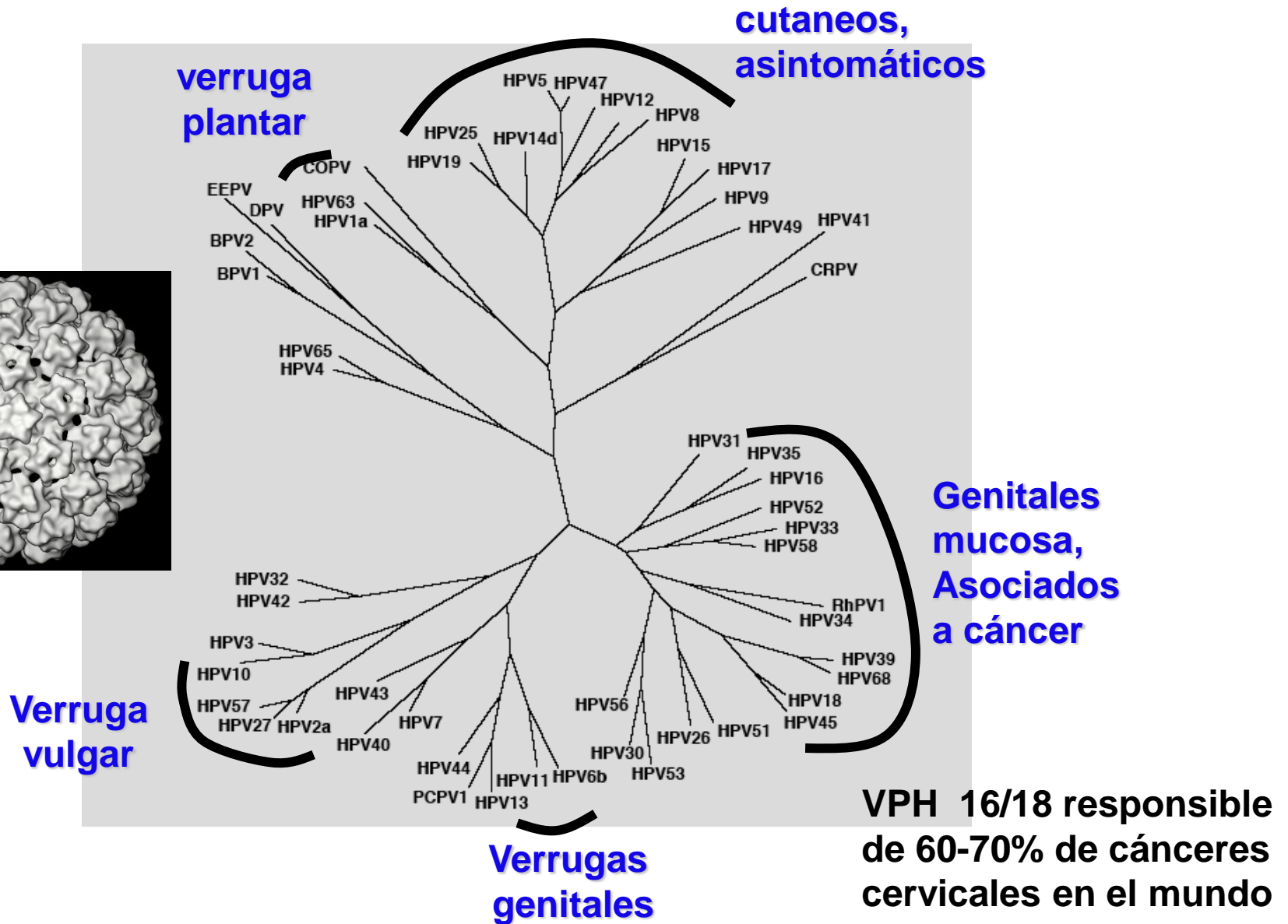
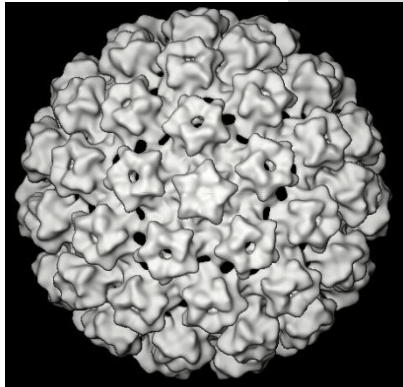


• **Los agentes infecciosos causan cerca del 17% de todos los cánceres a nivel mundial**

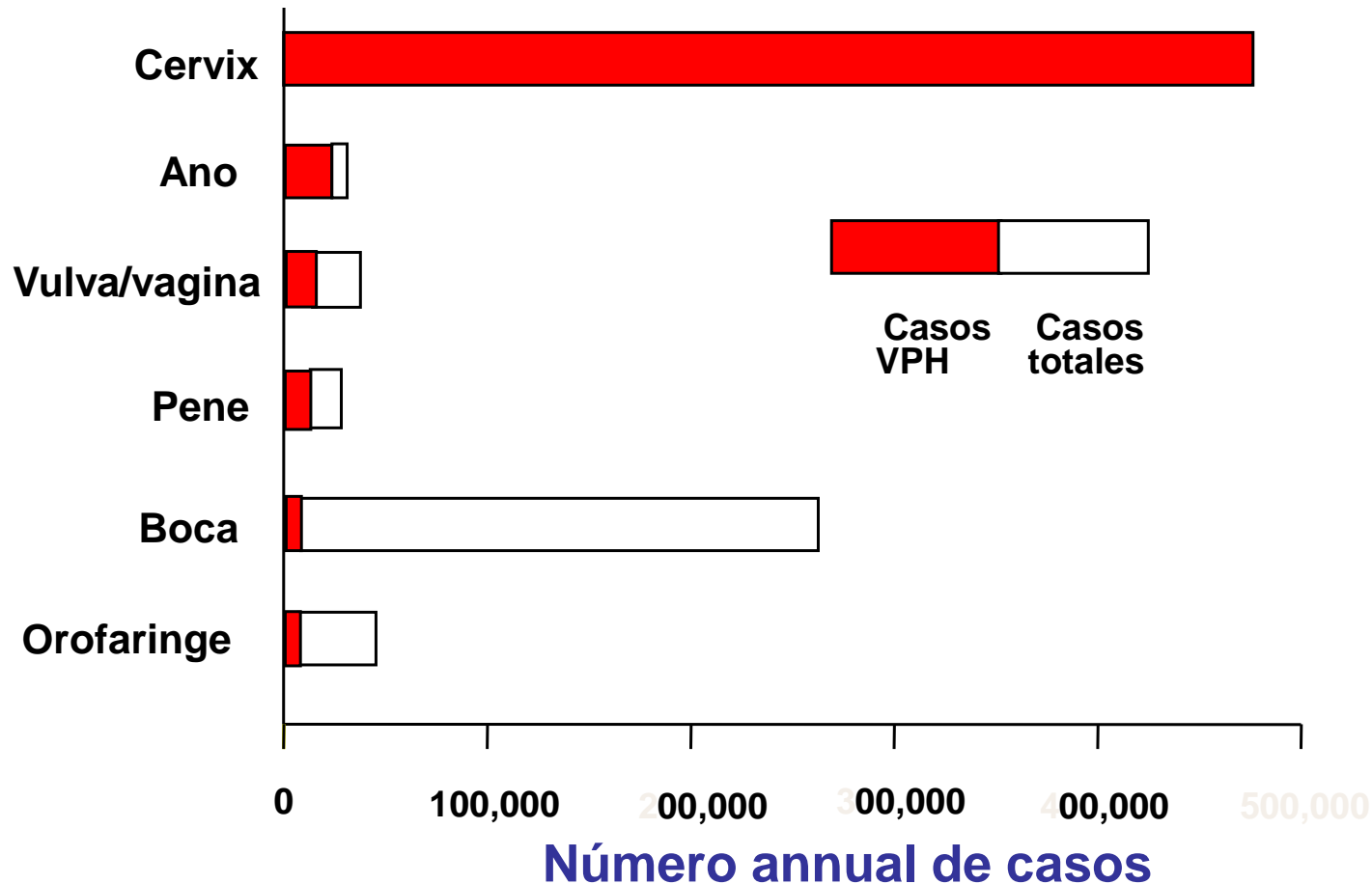
• **26% en países en desarrollo, 8% en países desarrollados**

Adapted from Parkin, Bray, Ferlay, & Pisani, 2005

# Árbol genealógico de los virus de papiloma



# *Incidencia mundial y distribución de cánceres atribuibles a VPH*

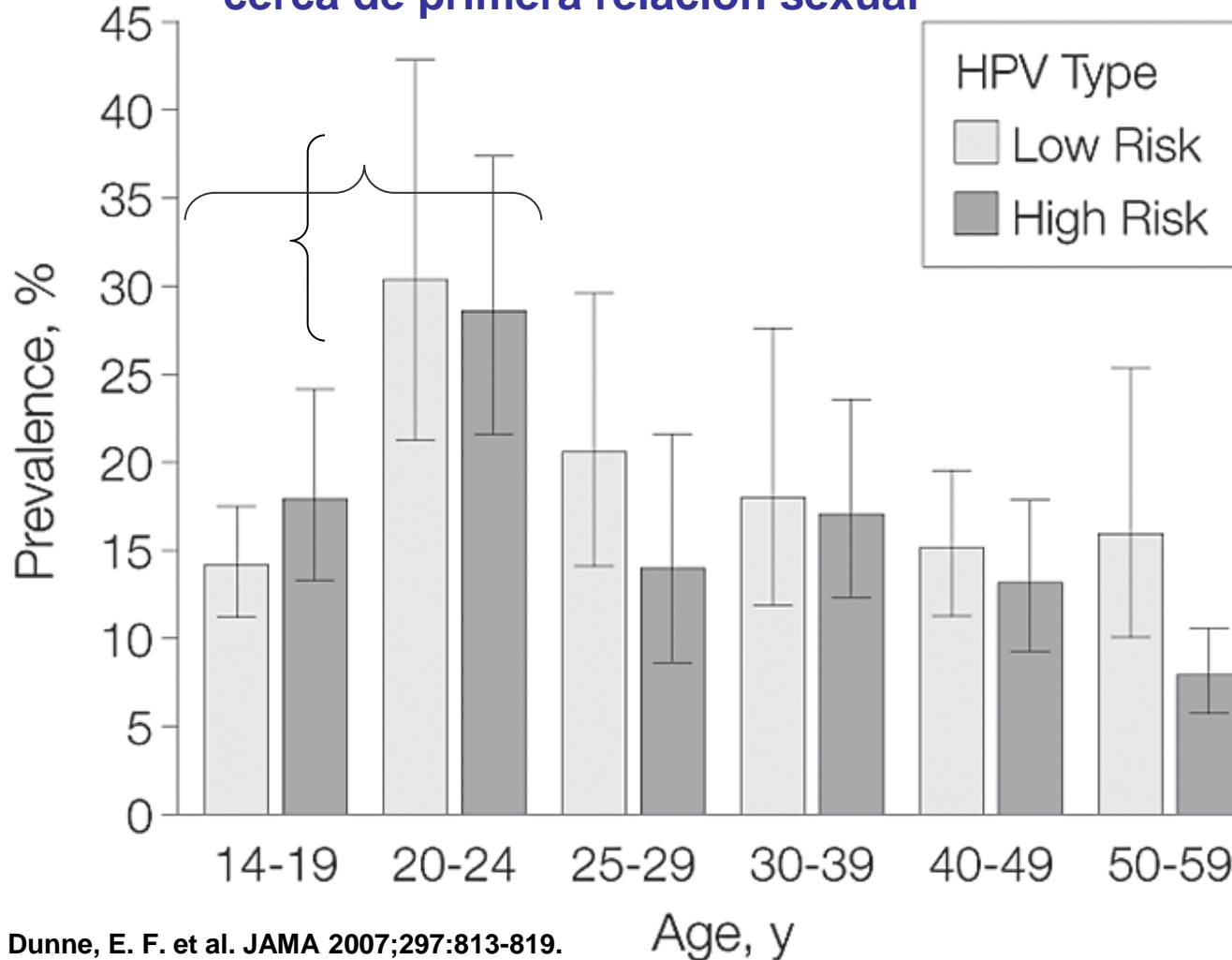


- ***Cáncer de cuello uterino ~10% de cánceres a nivel mundial***
- ***~80% de casos ocurren en países en desarrollo***

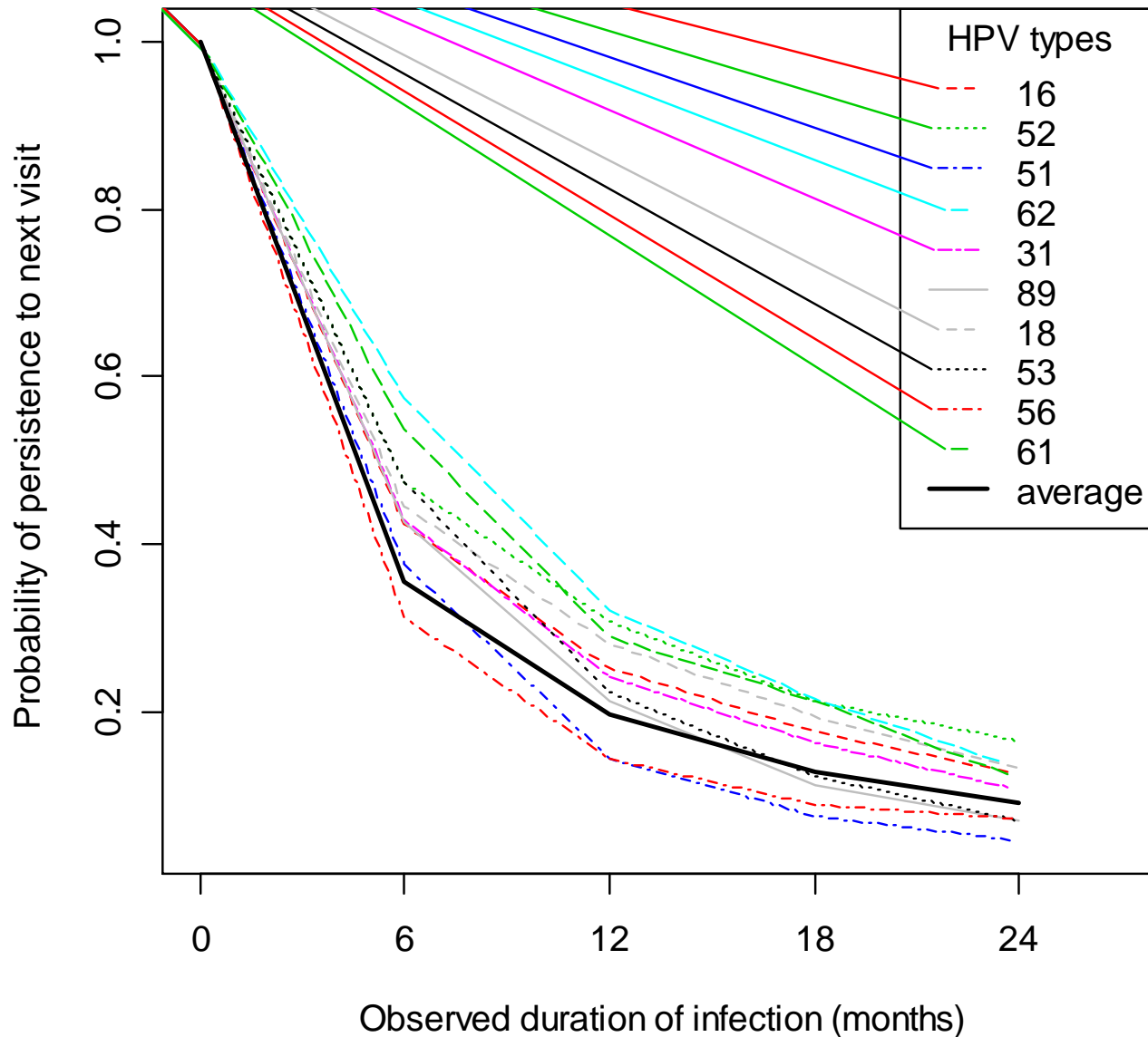
*Adapted from Parkin, Int J Cancer 118:3030, 2006*

# Prevalencia de virus de papiloma de alto riesgo por edad, USA

Primera exposición ocurre cerca de primera relación sexual

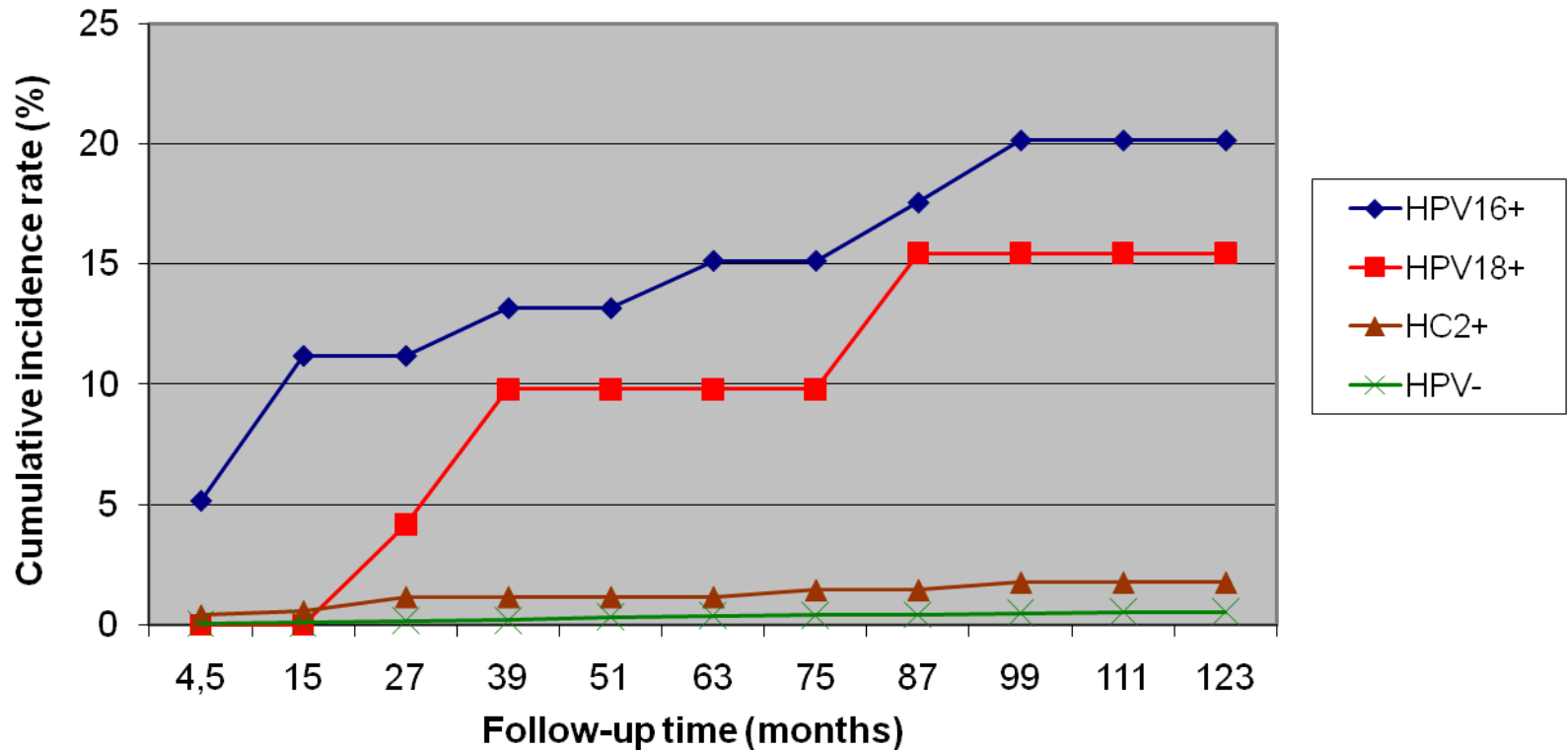


# Desaparicion de infecciones por VPH según tipo ALTS Study

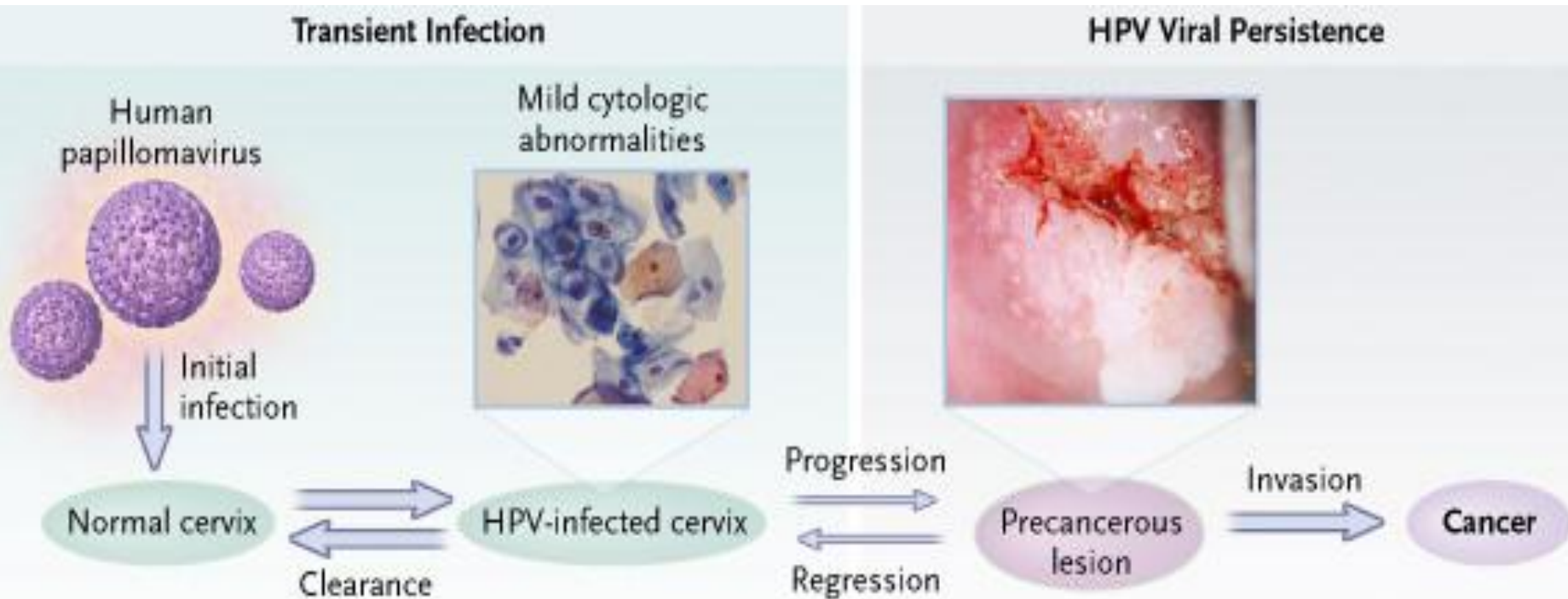


# Evidencia prospectiva de que el tipo 16 es el tipo más importante

Incidencia acumulada de precáncer/cáncer en mujeres de 30+ años en período de 10 años



# Pasos críticos en carcinogénesis cervical





# Proyecto Epidemiológico Guanacaste

## Objetivos

- Investigar la historia natural de infección por VPH y neoplasias cervicales
- Investigar cofactores de progresión a lesiones de alto grado
- Evaluación de nuevas técnicas de tamizaje



# Proyecto Epidemiológico Guanacaste

- Muestra al azar de 11,742 mujeres
- Tamizaje intensivo con múltiples técnicas (1993-1994)
- Referencia a colposcopia y tratamiento
- Seguimiento hasta lesiones de alto grado (1993-2002)



# Proyecto Epidemiológico Guanacaste

## Participación

Incluidas en muestra	11,742	
Eligible	10,738	
Entrevistadas	10,049	<u>93.6%</u>
Eligible para pélvic	9,466	
Examinadas	9,175	<u>96.9%</u>

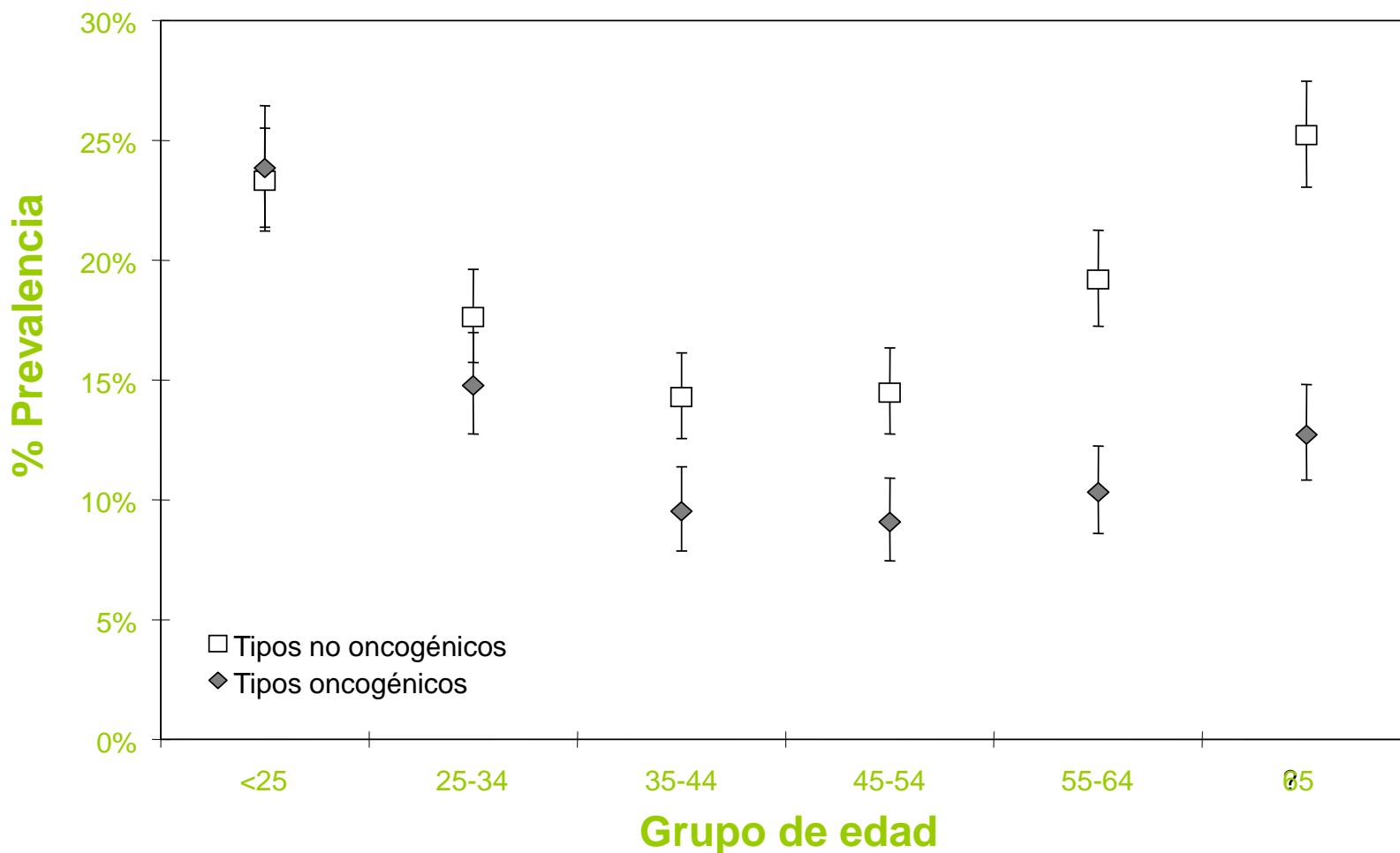
# Análisis de datos de reclutamiento

- Epidemiología de infección por VPH
- Serología de VPH 16, 18, 31, 45
- VPH en lesiones
- Cofactores de VPH

## Prevalencia de VPH por diferentes categorías en Guanacaste

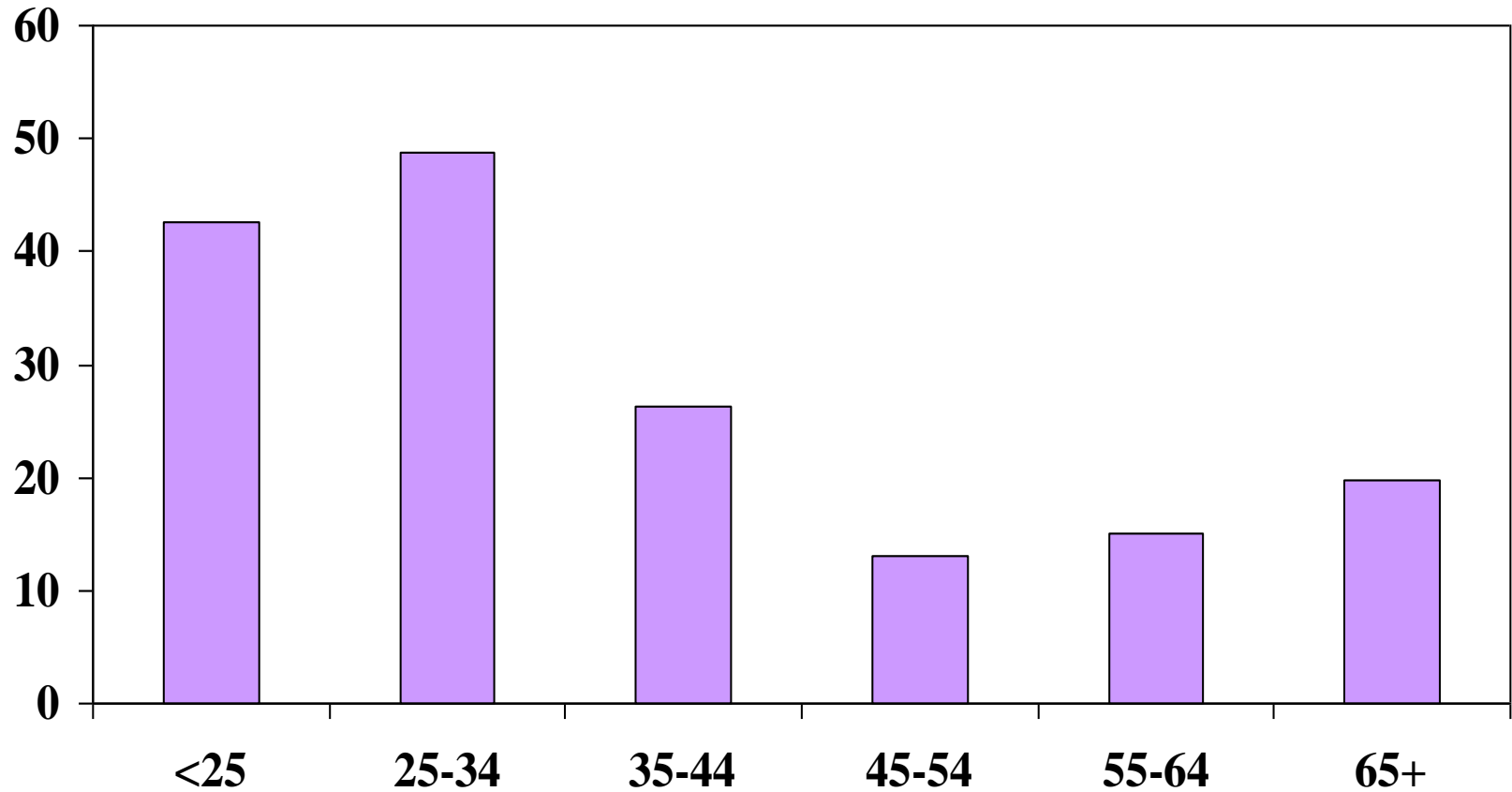
Categoría/tipo	Prevalencia, % y 95% IC	% de las mujeres positivas
Cualquier tipo	26.4 (25.5 – 27.4)	100
Oncogénico	13.7 (13.0 – 14.5)	52.0
No oncogénico	17.5 (16.7 – 18.3)	66.3
No caracterizado	2.9 (2.6 – 3.3)	11.1
Sólo un tipo	18.2 (17.4 – 19.1)	69.0
Múltiples tipos	8.2 (7.6 – 8.8)	31.0

# Prevalencia de infección por VPH según edad, Guanacaste ~ 1993 (n=8.514)





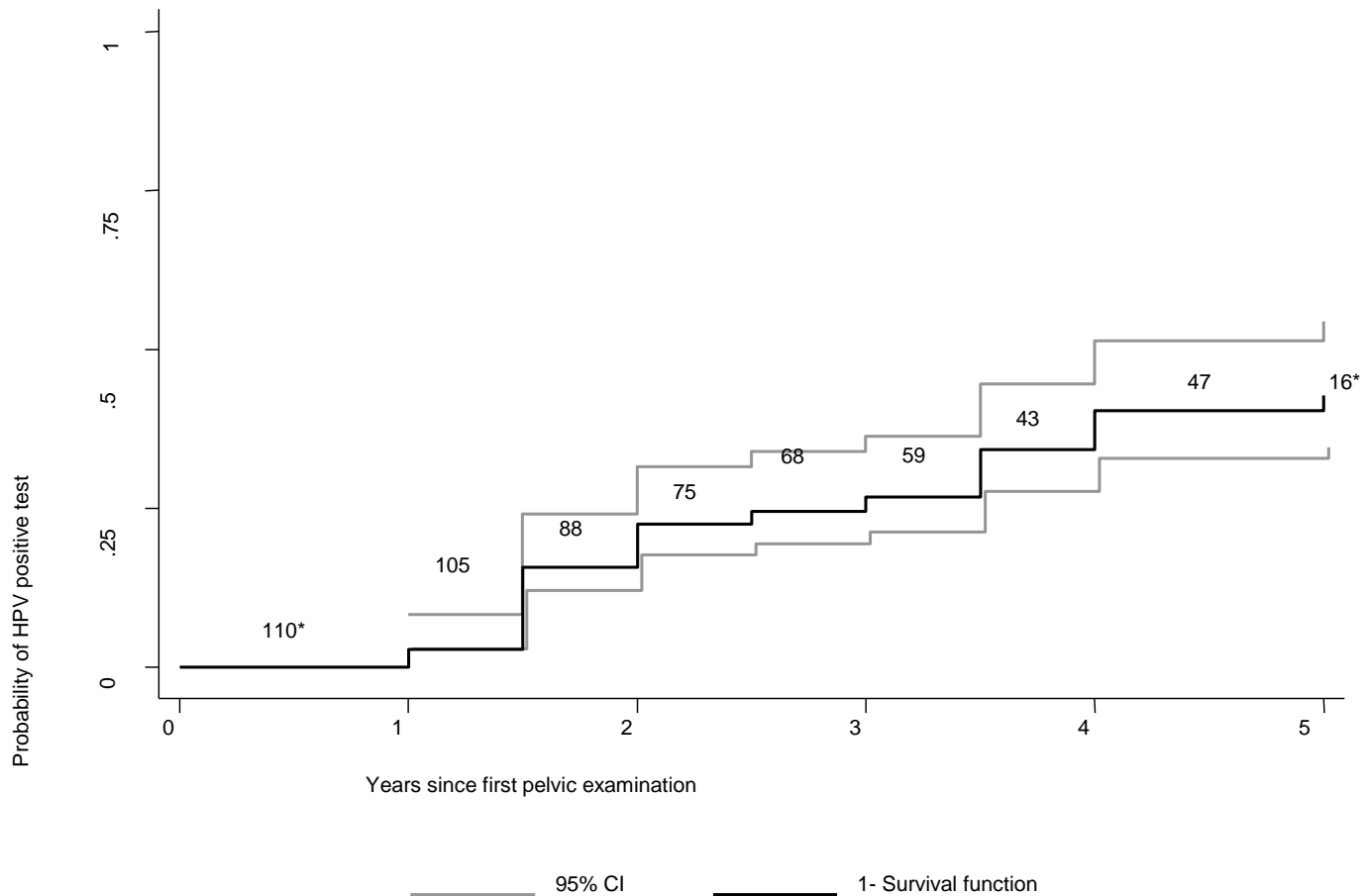
# Proporción de infecciones con múltiples tipos según grupo de edad



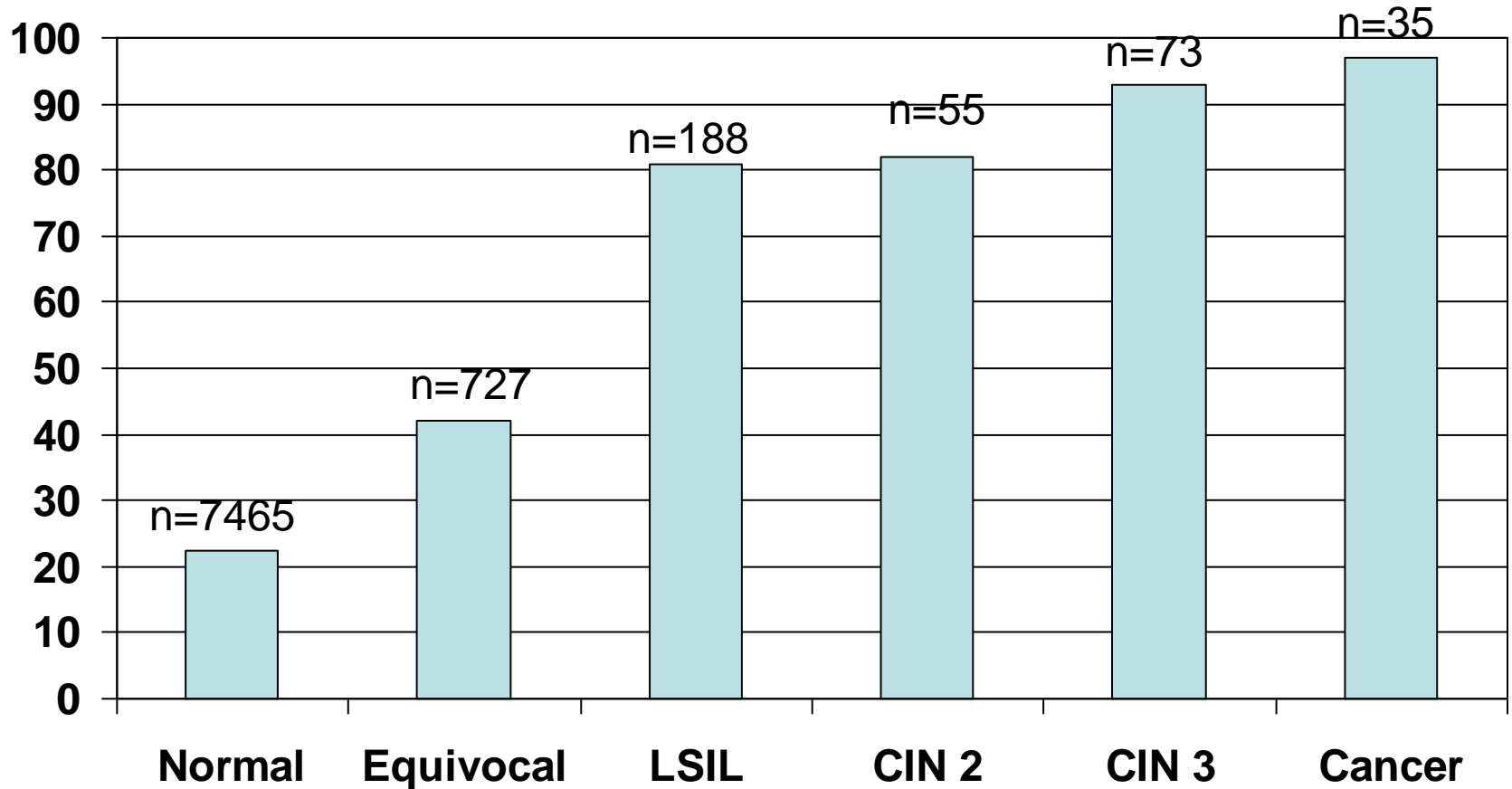
# Factores de riesgo para tipos de VPH oncogénicos y no oncogénicos

	Tipos oncogénicos		Tipos no oncogénicos	
			OR	95% CI
Número de compañeros sexuales				
1	1.0		1.0	
2	1.5	1.3-1.8	1.4	1.2-1.6
3	1.8	1.4-2.2	1.7	1.4-2.0
4+	2.2	1.8-2.7	1.9	1.6-2.3
Número de compañeros recientes				
0	1.0		1.0	
1	1.2	0.8-1.7	1.9	1.4-2.7
2+	1.7	1.0-2.9	2.9	1.8-4.5
Frecuencia de relaciones				
< 1 vez por semana	1.0		1.0	
1-4 veces	0.9	0.6-1.4	0.7	0.5-1.0
5-8 veces	1.1	0.7-1.6	0.7	0.5-1.0
>8 veces	0.9	0.6-1.4	0.6	0.4-0.8
Anticonceptivos orales				
Nunca	1.0		1.0	
En el pasado	1.1	0.9-1.4	1.3	1.1-1.5
Actual	1.4	1.2-1.8	1.3	1.1-1.7

# Adquisición de infección por VPH en mujeres que eran negativas en el primer examen pélvico después de inicio reciente de actividad sexual en Guanacaste



# Detección de VPH según diagnóstico



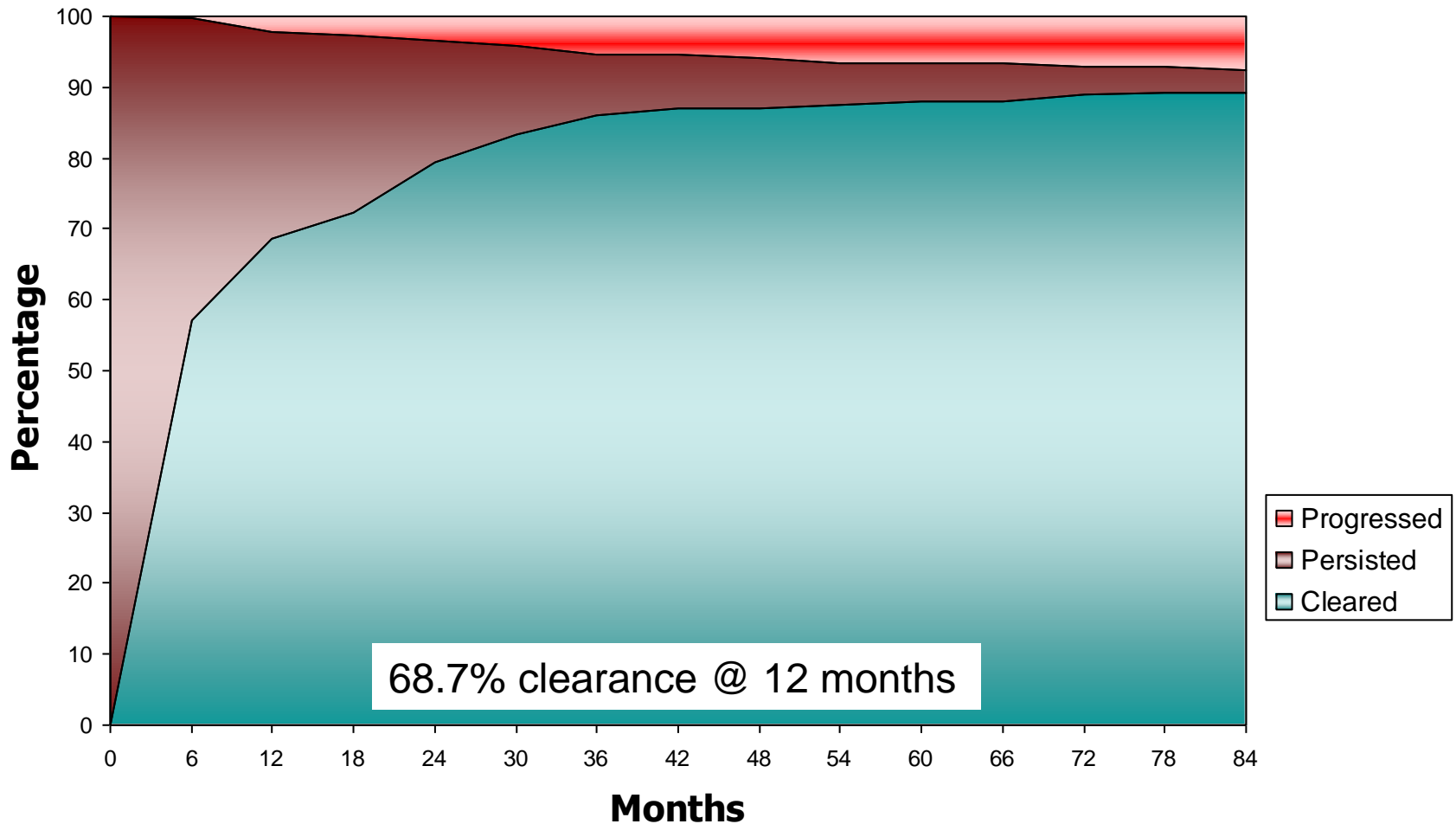
# Cofactores entre mujeres positivas por VPH

- Tabaco
- Multiparidad
- Anticonceptivos orales entre mujeres con baja paridad
- Inflamación cervical
- Variantes no europeas de VPH 16
- HLA-B\*07 y HLA-DQB1\*0302
- HLA-DRB1\*1301 (protector)

# Participación durante seguimiento

	% sin visitas de seguimiento	Mediana de visitas
Vírgenes	5.4	5
12-meses	4.1	6
6-meses	1.6	7
Passive (5-7 años)	14.9	1

# Evolución de infecciones prevalentes, todos los tipos VPH oncogénicos



N = 777

Mean age = 34.7 ( $\pm$  15.1) years

# Evolución de infecciones prevalentes por VPH 16



**N = 109**

**Mean age = 35.7 ( $\pm$  15.7) years**



# Segundo pico de prevalencia observado en diversas poblaciones

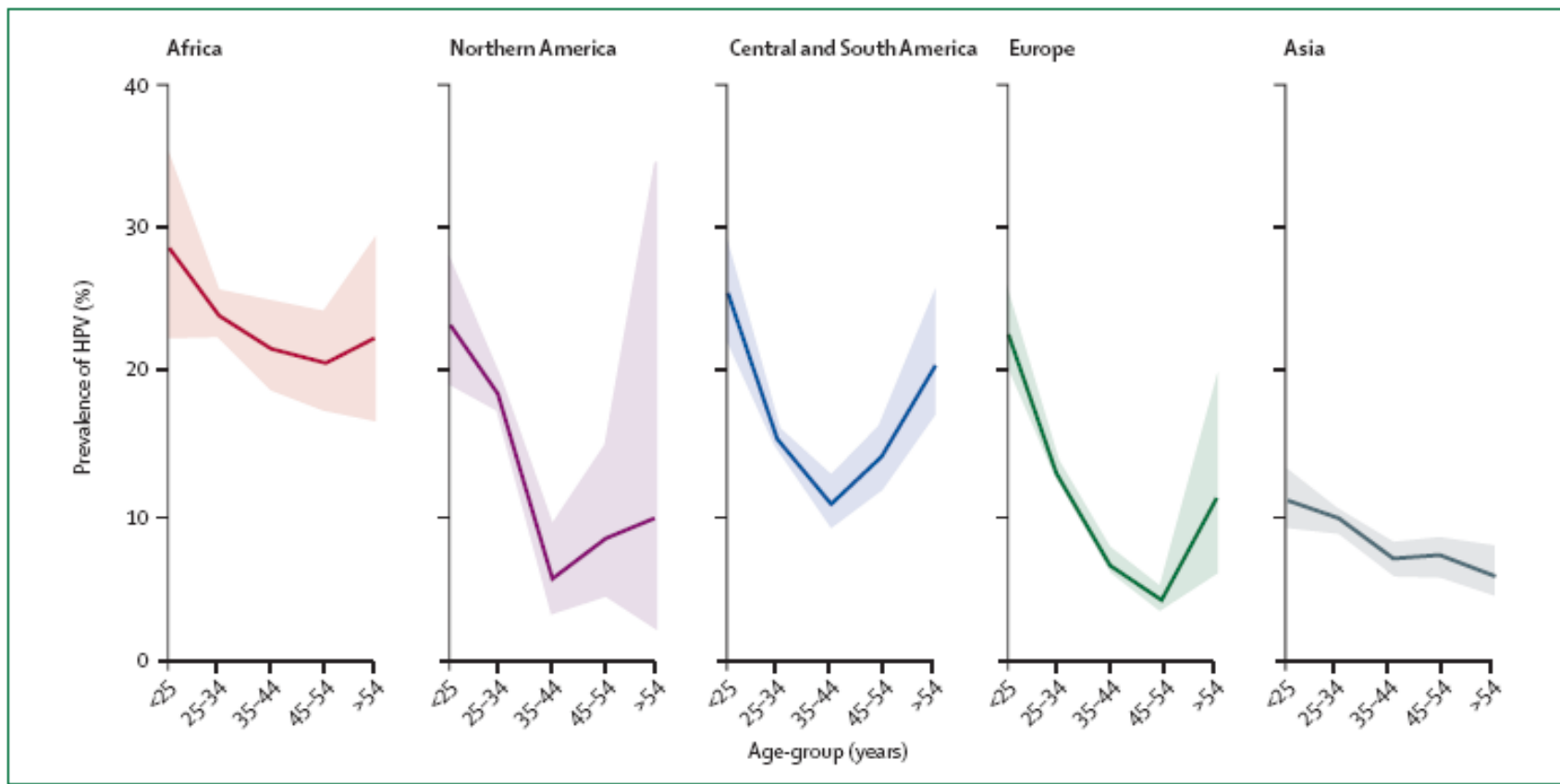


Figure 2: Age-specific HPV prevalence among women with normal cytology, by world region  
Shaded areas represent 95% CIs.

# Posibles explicaciones para segundo pico de prevalencia

- **Nuevas infecciones por contacto sexual**
- **Aumento en detección por cambios asociados con la menopausia**
- **Mayor prevalencia de VPH en cohortes mayores**
- **Reactivación de infecciones latentes o predisposición a persistencia viral asociada con cambios inmunológicos u hormonales asociados con la edad**

# Estudio de mujeres mayores

- Seleccionadas de cohorte de 10,049 mujeres
  - Casos
    - 87 mujeres 45 – 75 años
    - Evidencia de infección persistente (mediana = 41 meses)
  - Controles
    - 261 mujeres VPH negativas
    - Mismo rango de edad
    - Mismo tiempo de seguimiento
- Muestras
  - Células exfoliadas para VPH
  - Linfocitos criopreservados para obtener células mononucleares de sangre periférica (PBMC)

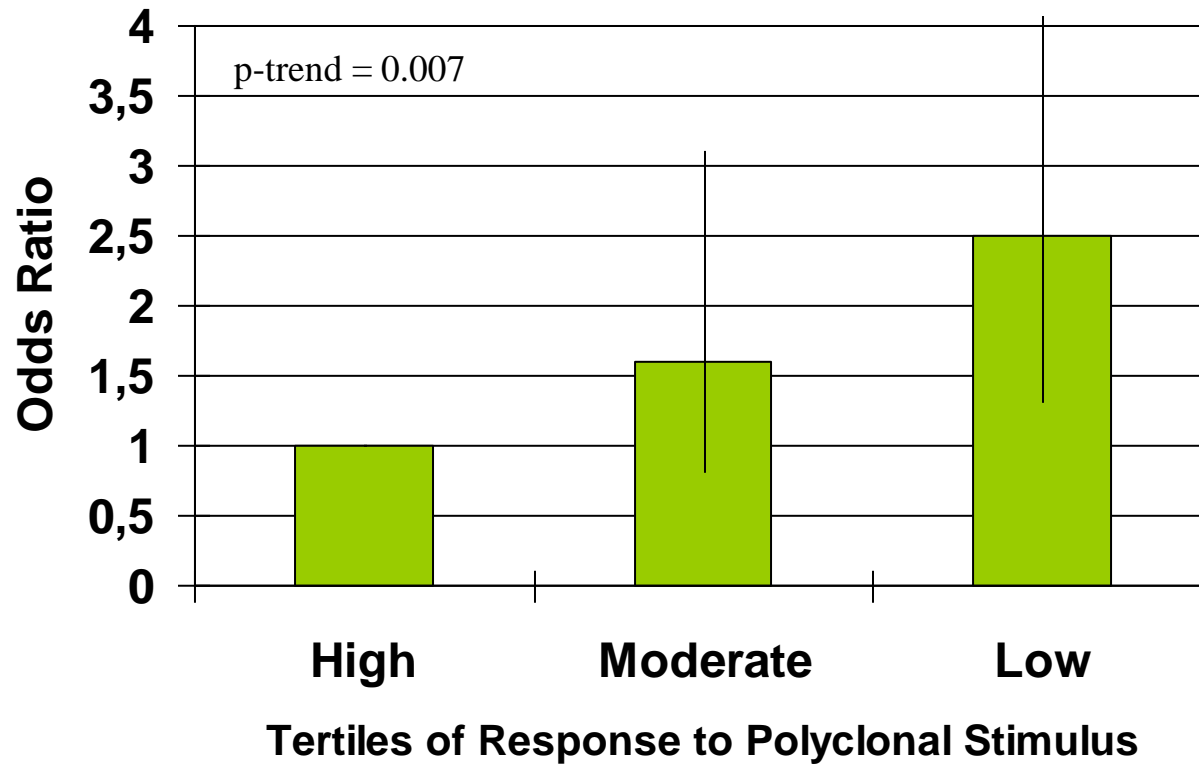
# Se investigó habilidad de PBMCs de casos y controles para proliferar in vitro en respuesta a estimulación con mitógenos (Influenza y VPH-VLP) y un mitógeno (PHA)

**Table 2.** Risk associated with decreasing lymphoproliferative responses to PHA, Flu, and VLP

Antigen/mitogen	HPV negative control group <sup>a</sup> , n	HPV clearance group <sup>a</sup>		HPV persistence group <sup>a</sup>		HPV long-term persistence group <sup>a</sup>	
		n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)
<b>PHA</b>							
High tertile	98	69	1.0	19	1.0	6	1.0
Middle tertile	89	63	1.1 (0.7-1.7)	28	1.6 (0.8-3.1)	9	2.3 (0.7-7.4)
Low tertile	74	64	1.6 (1.0-2.6)	40	2.5 (1.3-4.9)	17	6.4 (2.1-19)
<i>P</i> <sub>trend</sub>			0.08		0.007		0.002
<b>Flu</b>							
High tertile	90	64	1.0	26	1.0	6	1.0
Middle tertile	92	65	1.0 (0.7-1.7)	27	0.8 (0.4-1.6)	11	1.8 (0.6-5.5)
Low tertile	76	62	1.3 (0.8-2.1)	31	1.1 (0.6-2.1)	12	3.1 (1.0-9.8)
<i>P</i> <sub>trend</sub>			0.30		0.8		0.05
<b>VLP</b>							
High tertile	103	62	1.0	21	1.0	3	1.0
Middle tertile	87	67	1.4 (0.9-2.2)	26	1.3 (0.7-2.6)	12	6.9 (1.7-29)
Low tertile	57	51	1.8 (1.0-3.0)	30	2.3 (1.1-4.6)	11	16 (3.5-72)
<i>P</i> <sub>trend</sub>			0.03		0.02		<0.001

<sup>a</sup>As defined in Materials and Methods. HPV persistence and clearance groups were each compared against the HPV-negative control group.

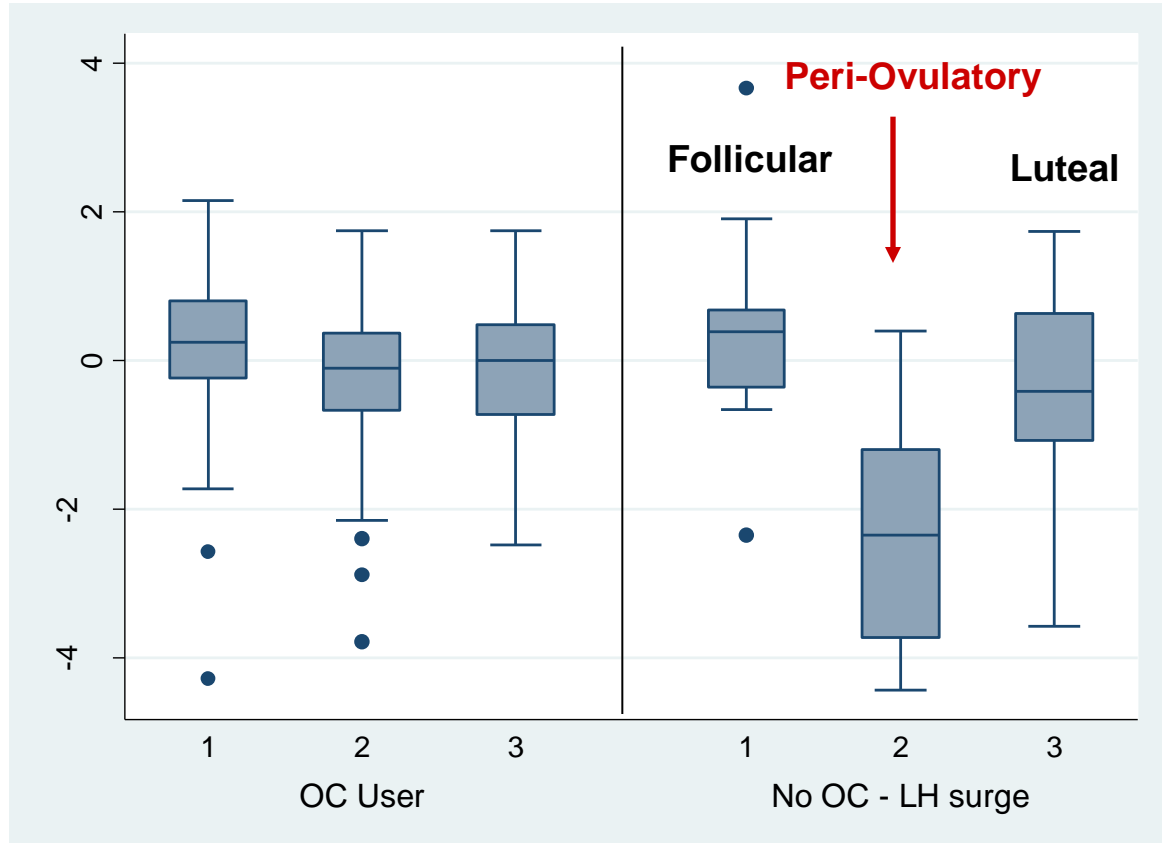
# Disminución en respuesta proliferativa se asocia con riesgo de persistencia viral



# Fluctuación de inmunoglobulinas cervicales durante el ciclo menstrual en mujeres de <35 años

- 154 mujeres participantes en la cohorte de Guanacaste
  - <35 años
  - No embarazo ni lactancia
  - Ciclos menstruales regulares (28-35 días)
  - 55% ciclos naturales; 45% usando anticonceptivos
- Invitadas a 3 visitas de estudio
  - Folicular (días 5-7)
  - Peri-ovulatorio (días 14-16)
  - Lutea (días 19-22)
- Muestras
  - Secreciones cervicales para determinación de IgG & IgA

# Nadir en los niveles de IgG en período peri-ovulatorio en mujeres con ciclos normales



# Resumen

- La infección por VPH es muy frecuente alrededor del inicio de relaciones sexuales
- La mayoría de infecciones son controladas por el sistema inmune con disminución de la prevalencia a cerca del 10% a los 30 años
- Se desconoce la importancia clínica de segundo pico de prevalencia



# Resumen

- Las mujeres con infección persistente y/o cofactores pueden progresar a lesiones precursoras o cáncer
- El conocimiento de la historia natural permite el diseño de tamizaje basado en la prueba de VPH
  - Todas las lesiones tienen VPH
  - La ausencia de VPH indica bajo riesgo
  - Solamente la infección persistente progresa

# Colaboradores

Ana C Rodriguez  
Concepcion Bratti  
Enrique Freer  
Mark Schiffman,  
Allan Hildesheim,  
Robert Burk  
Raphael Viscidi  
Douglas Lowy  
John Schiller  
Diego Guillen  
Mark Sherman  
Diane Solomon  
Tom Wright  
Sholom Wacholder  
Tammy Shields  
Tom Cox  
Ligia Pinto  
Paula González  
Manuel Barrantes  
Elmer Pérez

Philip Castle  
Sophia Wang  
Jose Jeronimo  
Catterina Ferreccio  
Montserrat Garcia-Closas  
Diana Schneider  
Michele Khan  
Mario Alfaro  
Jorge Morales  
Patti Gravitt  
Fernando Cardenas  
John Schussler  
Attila Lorincz  
Martha Hutchinson  
Alfonso García-Piñeres  
Carolina Porras  
Silvia Jiménez