

BEG

Boletín Epidemiolóxico de Galicia

SUMARIO

OS VIRUS DO PAPILOMA HUMANO DE ALTO RISCO ONCOXÉNICO E O CANCRO DE CÉRVIX 1-4

Anexo I:

PROGRAMA GALEGO DE DETECCIÓN PRECOZ DO CANCRO DE MAMA (PGDPCM).

RESULTADOS 1992-2006

OS VIRUS DO PAPILOMA HUMANO DE ALTO RISCO ONCOXÉNICO E O CANCRO DE CÉRVIX

Limiar. No vindeiro outono comezará en Galicia a vacinación sistemática fronte ao cancro de colo de útero, ou de cérvix (CCX), na que poderán participar de forma voluntaria e gratuita todas as rapazas nadas a partir do 1 de xullo de 1994 segundo vaian cumprindo 14 anos de idade. O CCX é unha consecuencia da infección persistente cos virus do papiloma humano de alto risco oncoxénico (VPH-AR), que son asintomáticas ata que aparecen os síntomas do cancro, nos raros casos nos que progresan ata el. A vacina vai evitar a infección con dous deses VPH-AR, o VPH-16 e o VPH-18, que son responsables do 70% dos CCX no mundo; é dicir, non protexe fronte a todos os VPH-AR. Por iso, cando chegue o seu momento, as rapazas vacinadas tamén terán recomendado o estudo citolóxico periódico, que era a única posibilidade de control do CCX que había ata o de agora.

Este número do BEG adícase de xeito monográfico á relación entre VPH-AR e CCX; en concreto, trataranse, dende un punto de vista epidemiolóxico, os catro eventos clave no desenvolvemento do CCX: a infección con VPH-AR, a persistencia da infección, a progresión dun clon de células persistentemente infectadas a precáncer, e a invasión¹. Non se tratarán, polo tanto, nin a relación dos VPH-AR con outros cancros², nin as patoloxías debidas a outros VPH. Neste senso, compre lembrar que unha das vacinas que está dispoñible nas farmacias vai dirixida tamén fronte a dous xenotipos, VPH-6 e VPH-11, que combinados son os responsables do 90% dos casos de condiloma acuminado que ocorren no mundo. Ora ben, estes son xenotipos de baixo risco oncoxénico (VPH-BR) e non se consideran causa de cancro.

VPH-AR. Os virus do papiloma humano (VPH) pertencen á familia *Papillomaviridae*, que infectan con carácter específico a case que todas as especies de vertebrados estudadas. Son virus DNA que contan con 10 xenes, 8 de expresión precoz ou *Early* (nomeados E1 a E8), que se expresan en proteínas implicadas na regulación e na replicación viral, e 2 de expresión tardía ou *Late* (L1 e L2) que o fan en proteínas para a ensamblaxe da cápside. O seu xenoma conta, ademais, con numerosas rexións altamente conservadas, e a que máis o está, a de L1, serve para clasificar os VPH. A súa homoloxía leva á clasificación seguinte: xénero, especie, tipo, subtipo e variante. Os xéneros noméanse con letras gregas, e as especies e os tipos con números árabes³.

Os VPH, que abranguen a máis de 100 tipos distribuídos en 5 xéneros, divídense en dous grupos polo seu trofismo dérmico ou mucoso. Os primeiros son responsables, por exemplo, das espullas comúns, e os segundos –uns 40 xenotipos– son os que se subdivíden en VPH-BR e VPH-AR, pola súa capacidade para producir cancro, establecida a partires de datos virolóxicos⁴ e epidemiolóxi-

cos⁵. Por iso, a dos VPH-AR é unha categoría aberta na que se irán incluíndo todos os tipos que cheguen a demostrar un potencial oncoxénico, que na actualidade abrangue aos 12 xenotipos considerados oncoxénicos, e 6 máis probablemente oncoxénicos. Todos eles pertencen ao xénero α , e se distribúen en 5 especies, das que as máis salientables, polo número e potencial oncoxénico dos xenotipos que a elas pertencen, son $\alpha:9$ (a do VPH-16) e $\alpha:7$ (a do VPH-18).

Ademais de empregarse na taxonomía dos VPH, a proteína L1 é o antixeno fronte ao que van dirixidas as vacinas actuais, con L1 específicas de xenotipo conformadas como partículas semellantes ao virus (*virus-like particles* ou VLP), que son só cápside. Deste xeito, a vacina vai dirixida a cadanseu xenotipo, aínda que pode haber certo grao de protección cruzada fronte aos xenotipos filoxenicamente próximos a VPH-16 e VPH-18, segundo se desprende dos resultados do ensaio clínico da única vacina que polo de agora estudou esta posibilidade⁶.

O ciclo vital do VPH depende do proceso normal de maduración celular do epitelio. Pénsase que os VPH-AR acceden ás células basais multipotentes por micro-abrasións no epitelio cervical, e que a elas introdúcese os virións por endocitose, e despois o DNA do virus transpórtase ao núcleo, onde se transcribe, replica e mantén en forma episomial. Nas capas exteriores do epitelio o xenoma vírico replica aínda máis, e se encapsulan os xenomas víricos para formar unha proxección de virións. Despois, os VPH-AR son eliminados coa descamación dos queratinocitos, e poden entón principiar cunha nova infección⁷. A oncoxénese está asociada á integración do xenoma do virus no do hóspede.

Cancro de cérvix. Existen dous tipos histolóxicos fundamentais de CCX, o carcinoma escamoso –que é con diferenza o máis frecuente– e o glandular, ou adenocarcinoma. Os dous pódense previr mediante o cribado citolóxico coa técnica que Papanicolau desenvolvera na década de 1940, porque teñen unha fase pre-maligna que se pode sospeitar co exame citolóxico das células cervicais exfoliadas e confirmar co exame histolóxico do material cervical. Porén, non todas as anomalías detectadas pola citoloxía (ver o cadro) indican necesariamente unha lesión preinvasora. Mentres as lesións LSIL son, en xeral, autolimitadas e só moi rara vez progresan a cancro, as HSIL poden representar verdadeiros cambios premalignos, as CIN2/3. En termos histopatolóxicos, CIN3 é precáncer, mentres CIN2 (que é o umbral estándar de tratamento), pode selo ou non –como demostra o feito de que os VPH-BR poden producila–, e CIN1 é un signo de infección VPH pouco sensible que non é precáncer⁸. Para rematar, compre salientar que para as células glandulares non hai un equivalente a LSIL.

NOVIDADES NA WEB DA DXSP (<http://dxsp.sergas.es>)

- Área de traballo: Cribado [Cancro de mama]: Supervivencia das mulleres diagnosticadas PGDPCM de 1993 a 2005.
- Área de traballo: Non transmisibles [Tabaco]: Gañadores do concurso deixao e gaña 2008.
- Área de traballo: Transmisibles [gripe-preparación fronte á pandemia]: Plan Galego de Preparación e Resposta. Edición: agosto 2008.
- Área de traballo: Aplicacións e datos [enfermidades de declaración obrigatoria]: Actualización cos datos de 2007.

En células escamosas:

- **ASC:** células escamosas atípicas, con significado indeterminado (ASC-US) ou nas que non se pode excluir unha lesión escamosa intraepitelial de alto grao (ASC-H);
- **LSIL:** lesión escamosa intraepitelial de baixo grao, que adoita corresponder coa neoplasia intraepitelial cervical de grao 1 (CIN1) na clasificación histolóxica actual e coa displasia leve na clasificación anterior;
- **HSIL:** lesión escamosa epitelial de alto grao, que adoita corresponder coa neoplasia intraepitelial cervical de graos 2 e 3 (CIN2 e CIN3) na clasificación histolóxica actual e coas displasias moderada e grave, no primeiro caso, e co carcinoma in situ no segundo, da clasificación anterior;
- **Células con características sospeitosas de invasión;** e
- **Carcinoma escamoso.**

En células glandulares:

- **AGC:** células glandulares atípicas;
- **Células glandulares atípicas:** posiblemente neoplásicas;
- **AIS:** adenocarcinoma endocervical in situ; e
- **Adenocarcinoma.**

EPIDEMIOLOXÍA DA INFECCIÓN VPH-AR

Reservatorio e fonte de infección. O reservatorio dos VPH-AR é exclusivamente humano, e como fonte de infección actúan as persoas infectadas.

Mecanismo de transmisión. Aínda que están descritos raros casos de transmisión vertical e por fomites, a do VPH-AR é unha infección de transmisión sexual, e por iso certos comportamentos sexuais relaciónanse cun maior risco de infección; entre eles: (1) o maior número de compañeiros sexuais ao longo da vida; (2) o cambio recente de compañeiro sexual; (3) non empregar preservativo (ver despois); e, (4) ter un compañeiro sexual que ten numerosas e variadas parellas sexuais.

Observeuse tamén unha asociación entre o debut precoz das relacións sexuais e o risco de infección, mais a día de hoxe o resultado dos diferentes estudos suxiren que a asociación que se observou é máis froito da confusión, debida a que o debut precoz está asociado a un maior número de parellas sexuais, que un risco certo. Algo semellante ocorre co consumo de tabaco e co uso prolongado de anticonceptivos orais; algúns estudos, outros non, suxiren unha asociación entre eles e un maior risco de infección, mais os riscos observados son moi febles e, sen dúbida, estes factores están asociados na poboación con condutas que de seu aumentan o risco de infección facendo moi difícil o control da confusión, polo que non é doado pronunciarse sobre eles.

Pola súa banda, atopouse un risco de infección diminuído nas parellas de varóns que están circuncidados⁹, e hai indicios que suxiren certa efectividade dos preservativos para evitar a adquisición de VPH¹⁰, aínda que son numerosos os estudos que non detectan a dita efectividade, que tampouco é nada doada de medir porque depende da calidade do recordo das persoas e do axeitado do seu uso, que é algo incontrolable.

Para rematar, compre indicar que o VPH se pode transmitir entre mulleres que só teñen relacións sexuais con mulleres¹¹; e que a probabilidade de transmisión heterosexual por coito, aínda que non se coñece con precisión, sábese elevada.

Susceptibilidade e resistencia. A susceptibilidade é universal, para homes e mulleres, e as persoas inmunodeprimidas teñen aumentado o risco de infección. Na infección VPH non hai citolise como consecuencia da replicación do virus, e isto impide que se desenvolva unha inflamación e polo tanto que se emita un sinal de alerta para o sistema inmune; de feito, o 20-50 % das mulleres con DNA do VPH non teñen anticorpos detectables¹², e cando se detectan o seu nivel é moi baixo, mesmo no seu cumio¹³. A produción de anticorpos vai a modo (a seroconversión adoita ocorrer entre 6 e 18 meses despois da detección do ADN) e non contribúen a eliminar as infeccións xa establecidas, que son eliminadas pola intervención da inmunidade celular¹⁴.

Os anticorpos, que na súa meirande parte son tipo-específicos, persisten durante moitos anos e a pesares do seu baixo nivel protexen de infeccións futuras co mesmo xenotipo, polo menos en animais¹³. En humanos, observacións como a rareza de reinfeccións cun mesmo xenotipo mesmo en quen traballa na prostitución, e a distribución etárea da prevalencia de infección (ver despois), suxiren que despois de eliminar a infección queda unha importante inmunidade específica de tipo.

Período de incubación. Non hai datos de calidade sobre o tempo que transcorre entre a infección e a aparición dos primeiros síntomas da enfermidade, neste caso o CCX.

Período de transmisibilidade. Non é doado de establecer, mais, probablemente, vai dende 3 semanas despois da infección (tempo preciso para que a célula madure e se podan eliminar os VPH coa descamación celular¹³) ata que a infección se elimina, ou mentres persista. Equivale, pois, á duración da infección, mais non é sinxelo resumila axeitadamente porque é moi variable. En efecto, unha revisión que se limitou a estudos que a avaliaron con métodos actuais, atopou que a duración media da infección variaba entre 4 e 20 meses¹⁵. Porén, semella que a media non é, de seu, un bo descritor único da duración da infección, porque nos diferentes estudos, e de xeito característico, obsérvase que os valores medianos de duración adoitan ser menores que os medios, suxerindo unha distribución cun moi importante nesgo á esquerda.

Por isto, non é raro que a duración da infección veña descrita como a porcentaxe de mulleres que xa a eliminaron ao ter pasado un período de tempo dado, que case sempre está limitado pola periodicidade coa que se toman as mostras para detectar o virus, en xeral períodos de 6 ou 12 meses. Por exemplo, é común asumir que entre o 50 e o 70% das novas infeccións xa desapareceron ao cabo dun ano, e máis do 90% fixérono en dous. Deste xeito, unha muller ten máis probabilidade de eliminar unha infección se vén de adquirila.

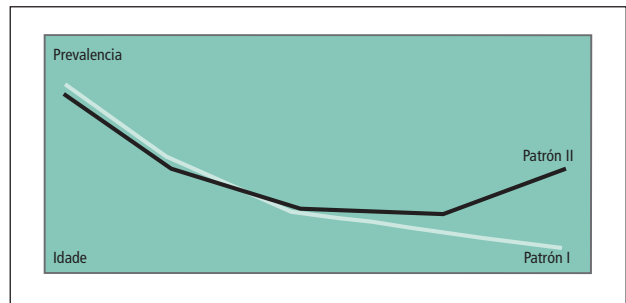
En consonancia con isto, canto máis persista a infección, máis difícil será que a elimine, un feito que queda ben ilustrado cos achados de Plummer et al¹⁶ que se mostran na táboa 1: a medida que se acumulan os resultados positivos nas sucesivas visitas semestrais, maior é a probabilidade de que o resultado siga sendo positivo. E son estas mulleres, que teñen unha infección persistente, as que teñen risco de desenvolver lesións precancerosas e CCX de non se realizar o cribado citolóxico.

Táboa 1: Probabilidade [%] de positividade (IC95%) na seguinte visita.

Na 2ª visita, coa 1ª visita positiva (6 meses)	37 (35-39)
Na 3ª visita, coa 1ª e 2ª visitas positivas (12 meses)	52 (49-55)
Na 4ª visita, coa 1ª, 2ª e 3ª visitas positivas (18 meses)	59 (55-63)
Na 5ª visita, coas catro anteriores positivas (24 meses)	65 (61-70)

Prevalencia e incidencia. As súas características epidemiolóxicas básicas (transmisión sexual, ausencia de síntomas, período de transmisibilidade prolongado, probabilidade de transmisión por contacto elevada, susceptibilidade universal) fan que a infección VPH-AR se presente como unha endemia dun nivel que varía entre poboacións –e mesmo nunha poboación co paso do tempo– debido aos diferentes costumes sexuais; mais, en xeral, case que todas as culturas comparten patróns de mestura sexual que priman as relacións entre persoas de idade semellante, cunha prevalencia maior de condutas que favorecen a infección nas idades máis próximas ao inicio da vida sexual. Deste xeito, en case que todos os estudos atópase unha distribución etárea na que a prevalencia maior está concentrada na xente nova, recién iniciada na vida sexual, co cumio no contorno dos 20 anos, para logo diminuír a modo e rematar ou nunha meseta nas idades media e ulterior da vida (patrón I na figura 1), ou facelo cun lixeiro aumento da prevalencia nesta última para darlle á distribución unha forma algo semellante ao “U” e mantendo sempre unha prevalencia superior (patrón II).

Figura 1. Esquema dos dous principais patróns da distribución por idade (anos) da prevalencia de VPH no mundo¹⁶.



O primeiro patrón observouse inicialmente nos países do norte de Europa e de América, mais hoxe parece característico dos países desenvolvidos. Neste patrón, a diminución da taxa de infección VPH coa idade probablemente sexa o resultado dalgunha combinación de exposición diminuída ao VPH, da natureza autolimitada da meirande parte das infeccións, e da inmunidade fronte á reinfección³, aínda que algúns autores sosteñen que nela xoga o seu papel o cribado, que co tratamento precoz diminuíría a cantidade de mulleres VPH-AR positivas.

O segundo patrón observouse especialmente en Latinoamérica, en países que teñen das maiores incidencias de CCX no mundo.

Para explicar o aumento de prevalencia observado nas mulleres maiores, manéxanse as hipóteses seguintes, malia que por agora os estudos realizados non permitan inclinarse por ningunha: débese a un efecto cohorte (ie, a cambios xeracionais no comportamento sexual), débese a cambios do comportamento sexual nas idades medias da vida, ou débese á reactivación de infeccións latentes adquiridas nas idades máis novas³.

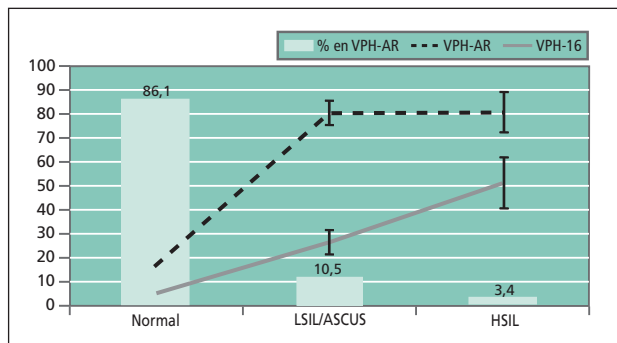
Non entanto, como xa se adiantou, aínda que nos diferentes lugares as distribucións etáreas da prevalencia adoitan aproximarse a un dos patróns descritos con anterioridade, os seus valores concretos son distintos debido ás diferenzas que hai na conduta sexual. E, para rematar, só unha breve mención á incidencia da infección, que non deixa de ser función da súa prevalencia e duración, para indicar que estudos de seguimento con mulleres novas nos EEUU atopan taxas de adquisición de VPH de preto do 40% aos 2-3 anos do inicio da vida sexual, co VPH-16 dando conta de 25% das infeccións; e que alí o risco de infección cun VPH ao longo da vida é do 85%¹⁷. Schiffman amplía este dato e afirma que a meirande parte das mulleres do mundo probablemente se infectasen con 1 ou máis VPH, a meirande parte VPH-AR, ao longo da súa vida¹⁸.

EPIDEMIOLOXÍA DAS LESIÓNS

Como quedou dito, a inmensa maioría das infeccións son eliminadas despois dun período de tempo moi variable, e, como se dirá, tamén a inmensa maioría das lesións benignas regresan espontaneamente despois dun período de tempo igualmente variable.

Prevalencia e incidencia. A prevalencia de lesións nunha poboación depende da prevalencia de infección e, como esta, varía entre poboacións e momentos do tempo segundo varíen e evolucionen os seus costumes sexuais. Aquí preténdense mostrar comportamentos que sexan o máis xeralizables posibles, polo que se mostran datos condicionados á presenza de infección. Por exemplo, os da figura 2¹⁹, que proceden dunha mostra aleatoria de mulleres da poboación xeral de Copenhague: o 97% das de 20 a 29 anos tiñan a citoloxía normal, e delas o 84% eran VPH-AR negativas. Na figura pódese observar como medra a importancia de VPH-16 no conxunto dos VPH-AR a medida que o fai a gravidade do resultado citolóxico. Nas mulleres adultas, de 40 a 50 anos, obtivéronse achados semellantes agás na prevalencia de infección VPH-AR, que era moito menor: 4'4% (IC_{95%}: 3'3-5'4%).

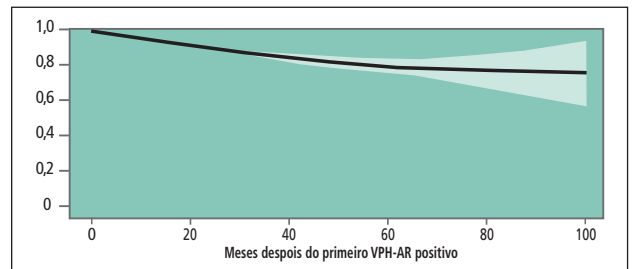
Figura 2. Prevalencia (%) de lesións en mulleres VPH-AR positivas (barras), e prevalencia cos seus IC95%, de VPH-AR e VPH-16 por resultado da citoloxía (líñas)¹⁹.



No que atinxe á incidencia, os resultados dos estudos pódense xeralizar mellor, porque estudan mulleres con status de infección coñecido e citoloxías normais ao inicio do seguimento; porén, non son moitos os estudos que o fixeron e moi poucos os que empregaron unha frecuencia elevada de revisións. Por exemplo, o de Moscicki et al²⁰, con mozas de 13 a 20 anos de idade que tiñan citoloxía normal ao inicio do estudo e na primeira citoloxía de seguimento. Acharon que o 91% dos VPH eran VPH-AR, e unha incidencia de LSIL do 15% (IC_{95%}: 13-17%) aos 30 meses da infección e outra do 21% (IC_{95%}: 17-25%) aos 60 meses (ver a figura 3, que mostra a probabilidade de LSIL en termos da súa complementaria; é dicir, permanecer sen LSIL). Os achados lles suxiren aos autores que o risco de desenvolver LSIL en mulleres novas mantense só nos 3 primeiros anos despois de detectar o VPH. De todos os xeitos, e aínda que non hai evidencia de que o risco continúe despois de 3 anos, esta observación queda limitada polo pequeno tamaño mostral.

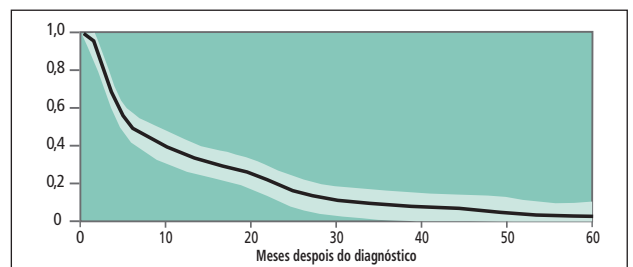
Outros estudos con seguimentos máis longos rematan por obter incidencias acumuladas de LSIL superiores, mais neles non hai control ningún do impacto que na incidencia final podan ter as infeccións adquiridas durante o seguimento.

Figura 3. Probabilidade de non desenvolver LSIL despois do primeiro resultado VPH-AR positivo²⁰.



Regresión, persistencia e progresión. Segundo Plummer et al¹⁶, pode que non sexa axeitada a concepción tradicional da historia natural das lesións de baixo grao asociadas a VPH, a saber: 1/3 regresan, 1/3 persisten e 1/3 progresan, e non sería deste xeito porque semella que son moitas menos as lesións que persisten e menos tamén, aínda que non tanto, as que progresan, de xeito que son moitas máis as que regresan. Noutro estudo de Moscicki et al²¹, aos 12 meses tiñan regresado o 61% (CI_{95%}: 53-70%) das LSIL, e aos 36 meses o fixera o 91% (CI_{95%}: 84-99%). Na figura 4 móstranse as probabilidades de regresión máis polo miúdo.

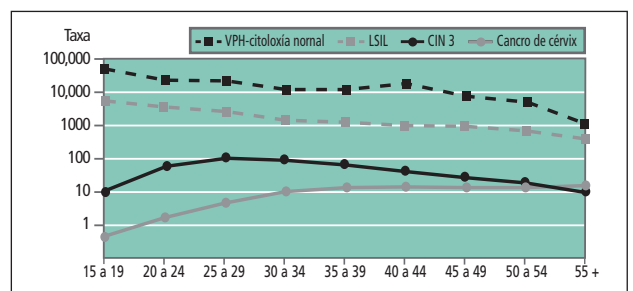
Figura 4. Probabilidade de regresión de LSIL despois do primeiro resultado positivo²¹.



Acharon, ademais, que as mulleres con infección prevalente tiñan unha probabilidade de regresión significativamente menor que os casos incidentes (RR=0'22; CI_{95%}: 0'13-0'38), diferenza que suxire que as mulleres diagnosticadas á entrada do estudo inclúen tanto as que teñen LSIL de desenvolvemento recente como as que adquiriran a infección tempo antes e teñen LSIL persistente. Son datos consistentes cos achados do estudo: ata un 10% das mulleres seguen con LSIL tres anos despois do diagnóstico.

Ora ben, neste estudo atoparon unha taxa moi baixa de progresión a HSIL, o 3% (IC_{95%}: 0'7-6'0%) en 36 meses de seguimento, e na meirande parte dos estudos esta taxa é maior, e varía no contorno do 20%. Polo demais, aínda hoxe non hai certeza sobre a proporción de CIN3 que progresan a CCX e das que só son alteracións transitorias²². De todos os xeitos, como indica Schiffman, hai moitos máis precánceres que cánceres (ver a figura 5), feito que suxire que só unha minoría invade¹⁸. Os resultados de estudos antigos, que hoxe xa non se poden realizar pola cuestión ética que implica dispor de tratamento, indican un risco de invasión entre o 20 e o 30% despois de 5-10 anos de seguimento²³. Polo demais, as lesións CIN3 que regresan tenden a facelo axiña, en pouco tempo, e canto máis persisten, máis medra o risco de invasión²³.

Figura 5. Esquema da relación entre as taxas de incidencia (casos por cen mil) de infeccións VPH con citoloxía normal, de lesións de baixo grao, de CIN3 e de CCX, por grupo de idade².



Distribución por idade. Na figura 15 vese ben como a distribución etárea da incidencia de lesións de baixo grao é semellante á da infección, agás no que atinxe á magnitude, que é moi inferior (repárese en que o eixo da incidencia está en escala logarítmica), mentres a de CIN3 é lixeiramente diferente e se atopa nuns niveis aínda máis baixos. En xeral, a idade media das mulleres con diagnóstico de precáncer atópase entre os 25 e os 35 anos, dependendo dos costumes sexuais

na poboación –que determinan a idade media de infección– e da intensidade do cribado.

Para ilustrar doutro xeito a relación entre infeccións, lesións e CCX, valgan os datos dos EEUU³; cada ano hai 10 millóns de casos de infección, 2 millóns de LSIL, 300 mil de HSIL e 11 mil de cancro. Pola súa banda, Raffle et al²⁴ proporcionan os resultados do cribado citolóxico en mulleres de 20 a 64 anos de idade na área de Bristol de 1976 a 1996, expresados en eventos por dez mil mulleres participantes: 554 tiveron HSIL e 1.010 LSIL, das que 158 eran CIN1, 361 CIN2/3, 22 carcinoma escamoso, e 2 adenocarcinoma. Estiman que a progresión de HSIL a CCX non debe superar o 15%.

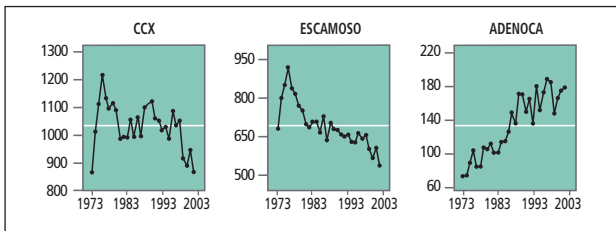
EPIDEMIOLOXÍA DO CANCRO DE CÉRVIX

A persistencia da infección VPH-AR, que é necesaria, o xenotipo do VPH-AR e non realizar o cribado citolóxico periódico son os principais factores de risco do CCX.

Non todos os xenotipos teñen a mesma capacidade oncoxénica. Os das especies $\alpha:9$ e $\alpha:7$ distínguense polo seu grande risco de progresión a CIN3 dada a persistencia: o 32% para VPH-16; o 18% para o resto de $\alpha:9$ e 14% para $\alpha:7$, despois de 5-7 anos de seguimento, no traballo de Schiffman et al⁴; e o 15% para VPH-16 e VPH-18, o 3% para o resto de VPH-AR e o 1% para VPH de oncoxenicidade imprecisa, no traballo de Kahn et al²⁵, no que seguiron 20.500 mulleres VPH positivas durante 10 anos.

Despois da infección persistente cun VPH-AR, o factor de risco máis importante do CCX é non realizar o cribado citolóxico periódico. Unha avaliación feita pola IARC en 2005, concluíu que había probas dabondo para afirmar que o cribado en programas de alta calidade reduce a incidencia de CCX en, polo menos, un 80% no conxunto de mulleres cribadas²⁶. Ora ben, sexa porque xurden nas menos accesibles células glandulares do interior do canal endocervical, ou porque nelas as alteracións precancerosas son máis difíciles de recoñecer¹⁸, o certo é que a eficacia do cribado é moito menor no adenocarcinoma que no carcinoma escamoso. Isto queda ben reflectido en datos como os da figura 6, que mostra a evolución do número total de casos de CCX, de carcinoma escamoso e de adenocarcinoma rexistrados na poboación dos EEUU cuberta pola SEER dende 1973 a 2003²⁷. Durante o período, a incidencia de carcinoma escamoso diminuíu nun 56% (de 1976 a 2003), namentres a de adenocarcinoma medraba nun 25%, probablemente debido a un aumento de exposición a VPH-AR, que tamén debería ter afectado á incidencia do carcinoma escamoso, de tal xeito que a efectividade do cribado fronte a el que se pode deducir dos datos da figura é unha infraestimación da efectividade real. A importancia relativa do carcinoma escamoso tradúcese nunha redución global de preto do 40%.

Figura 6. Casos de CCX, carcinoma escamoso e adenocarcinoma nos rexistros de cancro da SEER, EEUU, de 1973 a 2003²⁷.



Ademais do tipo de VPH-AR, búscanse outros cofactores que nas infeccións persistentes estean asociados a un maior risco de progresión a cancro. Certos estudos mostran que pode haber algunha contribución da herencia no risco de cancro²⁸, pero son o consumo de tabaco, o uso de anticonceptivos orais e a paridade os factores máis estudados, e sobre todos eles veñen de publicarse unhas reanálises cos datos individuais de numerosos estudos epidemiolóxicos. Unha delas²⁹, atopou diferenzas no risco de CCX asociado ao consumo de tabaco en función da histoloxía. Non atoparon asociación entre fumar e o risco de adenocarcinoma, mais si a atoparon para o carcinoma escamoso nos fumadores, cun risco relativo (RR) de 1'60 (IC_{95%}:

1'48-1'73) e nos exfumadores, cun risco algo menor, xunto a unha relación dose resposta positiva.

Noutra reanálise³⁰, achouse que empregar anticonceptivos orais durante 5 ou máis anos estaba asociado ao CCX cun RR=1'90 (IC_{95%}: 1'69-2'13), que mingua despois de deixalos e desaparece pasados 10 anos. Ora ben, Sasieni³¹, ao comentar este último traballo, considera que os resultados aínda poden ser froito da confusión debida a que as mulleres que os empregan teñen máis posibilidades de se expor aos VPH-AR da que teñen as mulleres que empregan métodos de barreira. Para rematar, no que atinxe á paridade, outra reanálise³² achou unha asociación positiva entre o número de partos e o risco de CCX, mais semella que no noso medio non ten moita relevancia porque o grupo de referencia principal o establecen en 1-2 embarazos.

Certos autores citan a idade entre os factores de risco do CCX, mais aquí asúmese que a distribución etárea da incidencia de CCX ven determinada pola historia natural de enfermidade. HSIL e CIN3 rara vez son diagnosticadas en mulleres nos primeiros anos da súa vida sexual, e os datos suxiren un lapso de 10 ou máis anos entre os picos de prevalencia de VPH e de CIN3 (ver a figura 5).

A supervivencia do CCX varía segundo o estadio do cancro no momento do diagnóstico e coa idade, debido, nambos os dous casos, ao uso do cribado: ás mulleres que non o seguen se lles diagnostica o cancro en estadios máis avanzados, e as mulleres maiores participaron e participan menos no cribado. Polo demais, os datos da SEER indican que a supervivencia relativa foi, nas mulleres diagnosticadas no período 1975/79 nos EEUU, do 69, 62 e 62% aos 5, 10 e 20 anos, respectivamente. Nos anos seguintes a supervivencia medrou pouco, ao 73% aos 5 anos nas mulleres diagnosticadas en 1998, e ao 69% aos 10 anos nas diagnosticadas en 1993.

AS INFECCIÓNS CON MÚLTIPLES TIPOS

Aínda que ata o de agora non se mentou explicitamente, ao longo da súa vida moitas mulleres teñen infeccións con diferentes tipos simultánea e secuencialmente, e mentres as coinfeccións están asociadas a un maior risco de desenvolver SIL³³, as infeccións sucesivas con diferentes tipos o están a ter múltiples episodios de SIL. As coinfeccións tamén están asociadas a un maior risco de persistencia da infección³⁴, quizais porque ambas estean asociadas a unha deficiente resposta inmune fronte ao VPH. De feito, as mulleres inmunodeprimidas e con VIH teñen aumentado o risco de infección con múltiples tipos. Tamén algúns estudos, non todos, suxiren que a infección simultánea con múltiples tipos está asociada a un maior risco de CCX³³.

1. Wright TC, Schiffman M. *N Engl J Med* 2003; 348: 489-90.
2. Parkin DM, Bray F. *Vaccine* 2006; 24: 53/11-25.
3. Hoory T et al. *J Formos Med Assoc* 2008;107: 198-217.
4. Schiffman M et al. *Virology* 2005; 337: 76-84.
5. Muñoz N et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
6. Paavonen J et al. *Lancet* 2007; 369: 2161-70.
7. Woodman CBJ et al. *Nature Rev Cancer* 2007; 7: 11-22.
8. Kjaer S et al. *Cancer Res* 2006; 66: 10630-6.
9. Castellsague X et al. *N Engl J Med* 2002; 346: 1105-12.
10. Winer RL et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 2645-54.
11. Marrazzo JM et al. *J Infect Dis* 1998; 178: 1604-09.
12. Touze A et al. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4344-8.
13. Stanley M et al. *Vaccine* 2006; 24: S1/16-22.
14. Dillner J et al. *Clin Exp Immunol* 2007; 148: 199-207.
15. Trottier H, Franco EL. *Vaccine* 2006; 24: 51/4-15.
16. Plummer M et al. *J Infect Dis* 2005; 195: 1582-9.
17. Thomison J et al. *Human Pathology* 2008; 39: 154-66.
18. Schiffman M et al. *Lancet* 2007; 370: 890-907.
19. Nielsen A. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 276-82.
20. Moscicki AB et al. *JAMA* 2001; 285: 2995-3002.
21. Moscicki AB et al. *Lancet* 2004; 364: 1678-83.
22. Bosch FX, de Sanjosé S. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 3-13.
23. Schiffman M, Castle PE. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:930-34.
24. Raffle AE et al. *BMJ* 2003; 326: 901.
25. Khan MJ et al. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1072-9.
26. Bray F et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 677-86.
27. Vinh-Hung V et al. *BMC Cancer* 2007; 7: 164.
28. Magnusson PK et al. *Int J Cancer* 2000; 88: 698-701.
29. ICESCC. *Int J Cancer* 2006; 118: 1481-95.
30. ICESCC. *Lancet* 2007; 370: 1609-21.
31. Sasieni P. *Lancet* 2007; 370: 1591-2.
32. ICESCC. *Int J Cancer* 2006; 119: 1108-24.
33. Trottier H et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1274-80.
34. Ho GYF et al. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8.

SISTEMA DE ALERTA EPIDEMIOLÓXICA DE GALICIA
 TELÉFONOS DIRECTOS EPIDEMIOLÓXICA
 Horario de oficina (8 a 15 h.)

A CORUÑA	981 155 888
LUGO	982 292 114
OURENSE	988 066 339
PONTEVEDRA	986 885 872

SAEG

EPIDEMIÓLOGO DE GARDA
 Fóra do horario de oficina
 649 82 90 90

A través do 061 tamén é posible contactar co SAEG

BOLETÍN EPIDEMIOLÓXICO DE GALICIA

DIRECCIÓN XERAL DE SAÚDE PÚBLICA
 Servizo de Epidemioloxía

Tel.: 881 542 929 / Fax: 881 542 970
 E-mail: dxsp.vixepi@sergas.es

XUNTA DE GALICIA
 CONSELLERÍA DE SANIDADE
 Dirección Xeral de Saúde Pública