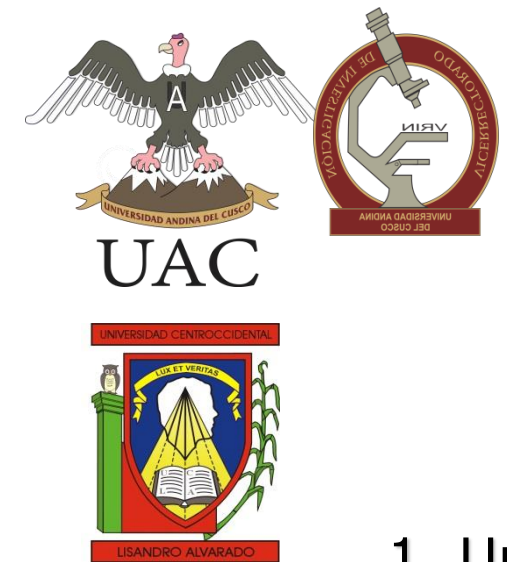




SUBLINAJES DE VPH16 RELACIONADOS CON LESIONES PREINVASORAS E INVASORAS DE CANCER CERVICAL EN MUJERES VENEZOLANAS

Enrique Alvirez Freitas^{1,2,3}, Edmundo Torres-Gonzalez⁴, Hong Lou⁵, Lisa Garland⁵, Indira Romero², Michael Dean⁴

1. Universidad Andina del Cusco, Perú. 2. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA), Venezuela. 2. Hospital Central Universitario Dr. Antonio María Pineda, Lara, Venezuela. 3. Universidad Andina del Cusco, Perú. 4. Division of Cancer Epidemiology and Genetics, NCI, Gaithersburg, MD USA; 5. Leidos Biomedical Research, Inc., National Laboratory for Cancer Research, Frederick, MD USA USA.



ABSTRACT

BACKGROUND: Cancer of the uterine cervix still remains the most common cancer affecting incidence and mortality rates in Venezuelan women. Specific human papillomavirus (HPV) types have been associated with premalignant lesions and invasive carcinoma. There have been many efforts to study the risk factors associated with this disease, but no studies have addressed the HPV16 viral lineages related to preinvasive and invasive lesions within the country. To determine the HPV16 lineages and sublineages in benign and malignant cervical lesions, we initiated a prospective collection of tissue. **METHODS:** DNA was used for overlapping amplicon sequencing of the full HPV16 genome, with phylogenetic analysis to determine viral sublineage. **RESULTS:** There is an average of 3 children born per woman and 69,2% of the cases used oral contraception. The A1, D2 and D3 sublineages of HPV16 were found. The average age of the patients is 44, with 39.6 the average age for A1, 40.3 for D2 and 53 for D3. **CONCLUSIONS:** This is the first attempt to study the HPV16 lineages and sublineages related with cervical cancer in Venezuela. A1, D2 and D3 were the most commonly found. Like in other Latin American countries D3 tend to be present in older and post-menopausal patients. Further studies will be required to evaluate risk factors, relationships between sublineages of HPV16 and the cervical cancer histology and diverse clinical manifestation of the disease.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino sigue siendo en la actualidad un problema de salud pública, pues es la entidad más común que eleva las tasas de incidencia y mortalidad en mujeres venezolanas con cáncer. Ciertos tipos específicos del Virus de Papiloma Humano (VPH) han sido asociados con la aparición de lesiones premalignas y cáncer invasor de cérvix. Muchos han sido los esfuerzos para estudiar los factores de riesgo asociados con esta enfermedad., sin embargo, en Venezuela hasta nuestro conocimiento, no existen estudios que hayan dirigido su atención a estudiar los linajes virales de VPH16 los cuales están relacionados a la aparición de lesiones previnvasoras e invasoras de cuello uterino en el país. El VPH16 puede ser clasificado desde el punto de vista evolucionario en cuatro linajes (A,B,C,D), los cuales se sugieren que están asociados a diversos riesgos de enfermedades.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los linajes y sublinajes del VPH16 en lesiones benignas y malignas de cuello uterino en la Consulta de Ginecología del HCUAMP de la ciudad de Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

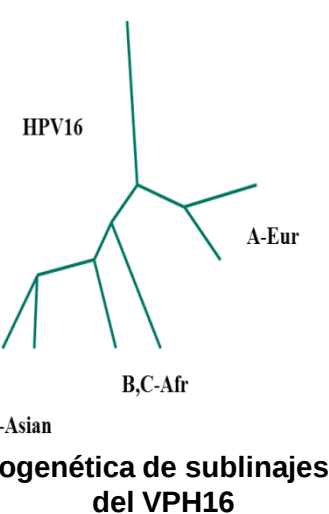
Entrevista personal, llenado del Consentimiento Informado. Toma prospectiva de muestras de tejido en pacientes con sospecha de lesiones premalignas o cáncer de cuello uterino. El tejido se conservó en RNA-later para posteriormente ser utilizado para la extracción de ADN (Qiagen). Se utilizó el ADN viral para la secuenciación de amplicones superpuestos y la secuenciación del Torrente Lónico (Cullen al.) del genoma completo del VPH16, con el posterior análisis filogenético para determinar el linaje y el sublinaje viral. Análisis descriptivo basado en porcentajes, frecuencias y promedios. En el análisis inferencial al 95% de confiabilidad se usó el Chi-cuadrado de homogeneidad, la Prueba t de Student y la Prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

	All	NIC	CA	
Ave Age	41.01	38.55	46.98	
Young age	16	16	25	
Oldest	70	66	70	
Menarche	12.87	12.82	13.00	
Births	3.40	3.01	4.33	
Stillbirth	0.10	0.13	0.05	
Miscarriage	0.21	0.20	0.23	
Abortion	0.21	0.19	0.28	
Age first birth	18.68	18.56	18.98	
Time breastfed	4.21	3.45	6.02	
Income	2104	2150	1995	
	\$ 334	\$ 341	\$ 317	
Siblings	6.71	6.71	6.07	
Children	3.3	2.9	4.3	
Age first Pap	21.38	20.43	23.67	
Age oral cont	21.39	22.96	22.28	
Time on oral	5.71	5.37	5.85	
%Pre-menopausal	69%	78%	49%	
Had Pap Smear	99%	100%	95%	
Oral contr	73%	80%	58%	
Tobacco use	40%	42%	35%	
Cooking with wood	14%	10%	24%	
Family history	25%	28%	19%	
%Married	19%	20%	15%	
%Primary only	42%	36%	57%	
Fam history Uterine cancer		11%	14%	

	Edad	N	Media	Desv. Estandar	Prueba	p
HPV 16	A1	20	39.600	9.225	F = 1.844	0.184
	D2	4	40.250	9.776		
	D3	2	53.000	12.727		
Diagnositico	CA	22	42.55	9.48	T = 2.425	0.023*
	NIC	4	30.75	3.40		

Tabla1. Sublinajes de HPV16 en pacientes con lesiones premalignas y malignas de cuello uterino en pacientes venezolanas.



Filogenética de sublinajes del VPH16

Diagnostic	Oral Contraception		Prueba	p
	No = 8 (30.8%)	Yes = 18 (69.2%)		
CA	7 (31.8%)	15 (68.2%)	X ² = 0.074	0.786
NIC	1 (25.0%)	3 (75.0%)		
Age Oral Co	N = 18	x ± s	Prueba	p
CA	15	22.40 ± 7.08	T = 1.046	0.311
NIC	3	18.00 ± 1.732		
Years Co	N = 17	x ± s	Prueba	p
CA	14	7.71 ± 7.13	t = -0.567	0.576
NIC	3	10.33 ± 8.08		

Tabla 2. Diagnóstico y ACO, Edad ACO y años de Contracepción.

✓ A1, D2 y D3 fueron los sublinajes del VPH16 encontrados

✓ El promedio de edad de las pacientes fue de 44 años.

✓ El promedio de edad para A1 fue de 39,6 años.

✓ El promedio de edad para D2 fue de 40,3 años.

✓ El promedio de edad para D3 fue de 53 años.

✓ Hubo un promedio de 3 niños por mujer.

✓ El 69,2% de las pacientes estudiadas usó anticoncepción oral.

CONCLUSIONES

Este es el primer intento de estudiar los linajes y sublinajes de VPH16 relacionados con cáncer de cuello uterino en Venezuela. A1, D2 y D3 fueron los más comúnmente encontrados. Tal y como ocurre en otros países Latinoamericanos, D3 tiende a estar presente en mujeres de mayor edad y especialmente en las pacientes cercanas a los periodos de transición a la menopausia y en el postmenopáusico. Se requieren más estudios con mayor número de pacientes para evaluar los factores de riesgo, la relación entre los sublinajes de VPH16 con el tipo histológico del cáncer cervical y las diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mirabello, L., Yeager, M., Cullen, M., et al. HPV16 sublineage associations with histology-specific cancer risk using HPV whole-genome sequences in 3200 women. JNCI J Natl Cancer Inst. 2016;108(9):djw100.
2. Clifford, G., Tenet, V., Georges, D., et al. Human papillomavirus 16 sub-lineage dispersal and cervical cancer risk worldwide: Whole viral genome sequences from 7116 HPV16-positive women. Papillomavirus Res. 2019. Jun; 7:67-74.