

Cáncer de cabeza y cuello asociado al virus papiloma humano: revisión de la literatura

Katherine Walker J.⁽¹⁾, M. Constanza Domínguez P.⁽²⁾,

⁽¹⁾Servicio de Otorrinolaringología, HCUCH.

⁽²⁾Estudiante de Medicina, Universidad de Chile.

SUMMARY

Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma is the sixth most common cancer worldwide and human papillomavirus (VPH) is proposed as an etiologic risk factor. In our country there is no prevalence studies of this virus either in oral or oropharyngeal mucosa. This data would be useful at the moment of evaluating the risk in general population of developing head and neck cancer VPH related and also the impact that it could have the proved effective vaccines against VPH.

Fecha recepción: febrero 2015 | Fecha aceptación: mayo 2015

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células escamosas de la cavidad oral y orofaríngea da cuenta del 3% de los cánceres a nivel mundial, siendo el sexto más común en el mundo⁽¹⁾. Aunque la incidencia global de este tipo de cáncer ha disminuido gradualmente en las últimas décadas, en algunos de los subsitios anatómicos (base de lengua y amígdalas) han mostrado un aumento⁽²⁾, especialmente entre las personas más jóvenes sin los factores de riesgo típicos, como el tabaco o el alcohol, y se ha propuesto al virus papiloma humano (VPH) como un factor de riesgo etiológico⁽¹⁾.

VIRUS PAPILOMA HUMANO

Los VPH son virus icosaédricos de doble hebra de ADN que contienen aproximadamente 8.000 pares de bases. Su genoma se distribuye en genes de expresión temprana (E) y tardía (L). Entre los genes de expresión temprana se reconocen los oncogenes virales E6 y E7, cuyas proteínas interfieren con el normal funcionamiento de las proteínas celulares p53 y pRb, respectivamente. De esta forma se pierde el control de la progresión del ciclo celular con la consecuente proliferación descontrolada e inmortalización celular. Esto permite además la acumulación de eventos relacionados con inestabilidad genética que contribuyen a la carcinogénesis⁽³⁾. El VPH se

caracteriza por su afinidad a los epitelios, es decir, a todas las zonas cubiertas por piel, mucosa o ambas. La transmisión de este virus ocurre cuando entra en contacto con dichas áreas, permitiéndole así su transferencia entre las células epiteliales. Algunos tipos de VPH pueden causar condilomas mientras otros producen infecciones subclínicas, resultando en lesiones precancerosas. Todos los VPH se transmiten por contacto piel/mucosas a piel/mucosas. Se trata de virus muy estables que no poseen membrana de envoltura, resisten bien las condiciones adversas del medio y son muy infectivos⁽⁴⁾. Se han descrito más de 100 tipos distintos de VPH (genotipos), los que se agrupan en genotipos de alto y bajo riesgo oncogénico según su relación epidemiológica con el cáncer cérvico-uterino. Los genotipos de alto riesgo más frecuentes son VPH 16 y 18, los que se detectan en 60% a 70% de los casos de cáncer de cérvix, encontrándose que estos también son los más frecuentes en los cánceres laríngeos en series chilenas⁽³⁾. Es comprensible que la distribución de genotipos sea semejante a la del carcinoma cérvico-uterino, si entendemos la fuente de infección de la vía aéreo-respiratoria, fundamentalmente de origen genital⁽³⁾, aunque también podría explicarse su contagio en niños a través del canal del parto durante el nacimiento⁽⁵⁾.

FACTORES DE RIESGO

El tabaco y alcohol son factores de riesgo conocidos en el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello^(3,6,7); sin embargo, en cerca de un cuarto de ellos no se encuentra asociación a estos factores, siendo explicados en su mayoría por la infección por VPH^(4,8), viéndose una clara y estrecha relación de este virus con la carcinogénesis de los tumores escamosos de la vía aéreo-digestiva superior e incluso se ha demostrado su rol como factor de buen pronóstico^(3,6,7) con mejor respuesta a radioterapia y mejores cifras de supervivencia⁽⁸⁾, con lo que se plantea que el encontrar DNA del virus en la lesión cancerosa, serviría de guía para planificar el manejo en cada paciente⁽⁹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque las cifras de cáncer de cabeza y cuello asociado a tabaco y alcohol han disminuido en países desarrollados, el que potencialmente se relaciona al VPH ha aumentado, existiendo una diferencia epidemiológica entre los cánceres VPH positivo y negativo. Cánceres de cabeza y cuello VPH positivo se encuentran mayormente relacionados a personas jóvenes con múltiples parejas sexuales, siendo también más frecuente en hombres; sin embargo, se desconoce si esto último es debido a que los hombres tienen más parejas sexuales o debido a factores biológicos^(6,10). Este hecho influye en que los carcinomas escamosos sean más frecuentes en pacientes más jóvenes que en los pacientes más ancianos, en los cuales se observa una exposición por largo tiempo a factores de riesgo como tabaco y alcohol, lo que determina que una vacuna aplicada en el momento indicado pueda significar una menor tasa de aparición de la enfermedad, o bien, de formas menos graves⁽¹¹⁾.

La proporción de los cánceres de cabeza y cuello relacionados al VPH varía en diferentes estudios, siendo recientemente encontrado 35,6% en cáncer orofaríngeo y 23,5% en cáncer de la cavidad oral; sin embargo, este estudio clasifica los cánceres de lengua en cavidad oral, no haciendo diferencia de la base de la lengua como parte de la cavidad orofaríngea⁽⁶⁾. La mayor parte de los cánceres de cabeza y cuello asociados a VPH se encuentran en amígdalas, seguidos de la base de la lengua^(10,12). Estudios demuestran que la presencia de VPH en el cáncer escamoso de amígdalas es mayor que la prevalencia de VPH en pacientes con solo hiperplasia amigdalina, encontrándose además que en su mayoría son por VPH, los que están presentes en el 46% de los cánceres de células escamosas de amígdalas y en un 6% de los controles⁽¹³⁾.

En cuanto a la portación del virus, existe un estudio de prevalencia de infección por VPH oral en

EEUU, el cual aporta cifras estimadas de 7.3% en la población general. Además agrega que un 3.1% de estos están colonizados por cepas de VPH oncogénicos, en especial VPH 16. Se cree que existe un 4.7% de la población de los EEUU expuesta a sufrir una neoplasia de cabeza y cuello derivada del VPH oncogénico, por lo que la prevención mediante vacuna estaría reduciendo drásticamente la incidencia de esta enfermedad en aquellas personas que han podido acceder a ella⁽¹⁴⁾.

DETECCIÓN

El buscar un método de detección en orofaringe similar al utilizado en cuello uterino (citológico), también ha sido motivo de estudio. Se buscó la posibilidad de un equivalente al PAP en la cavidad oral, el cual tiene la ventaja de ser el más costo-efectivo; sin embargo, las limitaciones de este método eran muchas debido a su baja sensibilidad en la toma de muestra en cavidad oral (imposibilidad de acceder a criptas amigdalinas y a base de lengua) y los resultados no se correspondían con otros métodos de detección más avanzados que buscan el DNA del virus⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ que en la actualidad se instauran como los métodos de elección⁽¹⁸⁾. Cabe mencionar que en estudios previos, se ha demostrado la factibilidad de realizar estudios de identificación de VPH en muestras fijadas en formalina e incluidas en parafina en nuestro medio⁽³⁾. Por otra parte, la sensibilidad y especificidad de lavados o toma de muestras de saliva para detección de ADN en precáncer o cáncer es desconocida⁽¹⁰⁾.

VACUNACIÓN

Las vacunas disponibles contra el virus son Cervarix®, bivalente, efectiva contra los subtipos 16 y 18, y Gardasil®, tetravalente, efectiva contra los subtipo 6, 11, 16 y 18, esta última incluida en el Programa Nacional de Inmunizaciones chileno. Dado que ambas vacunas han sido eficaces en la prevención del virus en el cáncer cérvico-uterino y

su uso podría ser eficaz en la prevención de otros cánceres inducidos por el VPH, como el cáncer escamoso de cabeza y cuello⁽⁷⁾.

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, de su sigla en inglés) es el órgano asesor que desarrolla recomendaciones de vacunación para la población de Estados Unidos. La ACIP recomienda que todas las mujeres de 11-12 años reciban tres dosis de la vacuna tetravalente como parte de la atención de rutina, pudiendo comenzar a los 9 años. Mujeres entre 13 a 26 años que no han sido vacunadas previamente o que no completaron el esquema de vacunación deben “ponerse al día”⁽¹⁹⁾. En cuanto a la vacunación en varones, la ACIP publicó una permisiva en lugar de ser universal. Esta postura fue tomada principalmente debido a que la vacunación contra el VPH en el sexo masculino, no sería tan rentable, sobre todo si se compara con el impacto financiero que ocurre en la población femenina. Sin embargo, la mayoría de los estudios que evaluaron el costo-efectividad de la vacunación contra el VPH masculino en ese momento no tuvo en cuenta en su análisis los beneficios potenciales de la prevención de la papilomatosis respiratoria recurrente y cánceres masculinos, incluyendo cánceres de la orofaringe⁽¹⁰⁾.

CONCLUSIÓN

Se ha estudiado que la asociación del carcinoma escamoso con el VPH le confiere un pronóstico favorable en su evolución y sobrevida, determinando una respuesta mejor al tratamiento, con lo que se plantea que el encontrar DNA del virus en la lesión cancerosa serviría de guía para planificar el manejo en cada paciente. El impacto de la vacuna contra el VPH en las cifras de cáncer de cabeza y cuello y de portación del virus debería ser monitorizada. Chile se encuentra entre los países con más alto índice de consumo de tabaco y alcohol por lo que sumar a este hecho la aparición de un nuevo factor de

riesgo individual, que en teoría es prevenible, plantearía nuevas estrategias para disminuir la incidencia de este cáncer. Así la integración de una vacuna VPH de las actualmente disponibles (Gardasil y Cervarix) en adolescentes de ambos sexos se convierte en una posibilidad para realizar esta meta, aunque aún se encuentra en plena etapa de estudios sobre su eficacia. En Chile no existen estudios sobre la infección por VPH orofaríngea. El comenzar obteniendo una mues-

tra de la prevalencia del virus en cavidad oral en sujetos adultos, nos permitiría adentrarnos en el estudio de este tipo de patología e incluso llegar en algún momento a crear políticas de salud pública preocupadas de la prevención en cuanto a contagio (prácticas sexuales orales sin protección en población de riesgo) y en cuanto a vacunación (incluir vacuna en el programa ampliado de inmunizaciones también para el sexo masculino).

REFERENCIAS

1. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, Merzianu M, Rigual N, Marshall J *et al.* Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985-2010. *Oral Oncol* 2011;47:1048-54.
2. Ryerson AB, Peters ES, Coughlin SS, Chen VW, Gillison ML, Reichman ME *et al.* Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998–2003. *Cancer* 2008;113:2901-9.
3. Torrente A, Mariela; Yeomans A, Loreto; ABUD P, Maritza *et al.* Distribución relativa de genotipos de virus papiloma humano en muestras de carcinoma escamoso de laringe. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* [online] 2009;69,87-92
4. Serena-Gomez, Eduardo; Bologna-Molina, Ronell Eduardo; Nevarez-Rascon, Alfredo y Rocha Buelvas, Anderson. Prevalencia del VPH en el proceso de malignización de lesiones de vías aérodigestivas superiores. *Int J Odontostoma* [online] 2011;5:5-12.
5. Sisk J, Schweinfurth JM, Wang XT, Chong K. La presencia de ADN del virus del papiloma humano en muestras de amigdalectomía. *Laringoscopia* 2006;116:1372-4.
6. J S Hocking, A Stein, E L Conway, D Regan, A Grulich, M Law *et al.* Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. *Br J Cancer* 2011;104:886–91.
7. Ribeiro KM, Alvez JM, Pignatari SS, Weckx LL. Detection of human papilloma virus in the tonsils of children undergoing tonsillectomy. *Braz J Infect Dis* 2006;10:165-8.
8. Chocolatewala NM, Chaturvedi P. Role of human papilloma virus in the oral carcinogenesis: an Indian perspective. *J Cancer Res Ther* 2009;5:71-7.
9. O’Rourke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2012;48:1191-201.
10. D’Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med* 2011;53 Suppl 1:S5-S11.
11. Dietz A, Wichmann G. Head and neck cancer: effective prevention in youth and predictive diagnostics for personalised treatment strategies according to biological differences. *EPMA J* 2011;2:241-9.
12. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, Merzianu M, Rigual N, Marshall J *et al.* Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985-2010. *Oral Oncol* 2011;47:1048-54.
13. Strome SE, Savva A, Brissett AE, Gostout BS, Lewis J, Clayton AC *et al.* Squamous cell carcinoma of the tonsils: a molecular analysis of HPV associations. *Clin Cancer Res* 2002;8:1093-100.
14. Sanders A, Slade G, Patton L. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the U.S. adult population. *Oral Diseases* 2012;18:430–41.
15. Fakhry C, Rosenthal BT, Clark DP, Gillison ML Associations between oral HPV16 infection and cytopathology: evaluation of an oropharyngeal “pap-test equivalent” in high-risk populations. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1378-84.

16. Fakhry C, Rosenthal BT, Clark DP, Gillison ML. Associations between oral HPV16 infection and cytopathology: evaluation of an oropharyngeal "pap-test equivalent" in high-risk populations. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1378-84.
17. Krane JF. Role of cytology in the diagnosis and management of HPV-associated head and neck carcinoma. *Acta Cytol* 2013;7:117-26.
18. Roger A. Hubbard. Human papillomavirus testing methods. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2003;127:940-5.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011;60:1705.

CORRESPONDENCIA



Dra. Katherine Walker Jara
Departamento de Otorrinolaringología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia
Fono: 2978 8153
E-mail: kwalkerj007@gmail.com