

VPH y los Carcinomas de Cavidad Bucal y Bucofaringe

Claudia M. García-Cuellar¹, Imelda del Carmen González Ramírez² y Martín Granados García³

¹Subdirección de Investigación Básica. Instituto Nacional de Cancerología

²Doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana

³Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello. Instituto Nacional de Cancerología

Resumen

EL CÁNCER DE LA VÍAS AERODIGESTIVAS superiores (CVADS) representa la sexta malignidad más común, con una incidencia anual aproximada de 400.000 personas en el mundo. Aunque los principales factores de riesgo para el CVADS siguen siendo la exposición al tabaco y alcohol, el virus del papiloma humano (VPH) recientemente se ha encontrado asociado en la etiología del 20 al 25 % de los CVADS, principalmente los ubicados en la bucofaringe. En humanos el VPH es causa de cáncer por expresar dos oncoproteínas virales: E6 y E7. Los estudios han demostrado que E6 y E7 se unen directamente a varias proteínas del hospedero, como p53 y pRb, para contribuir a la inestabilidad genética. El tipo de VPH de alto riesgo más asociado con cáncer de las vías aerodigestivas superiores es VPH-16. La positividad a VPH de alto riesgo se asocia a una expresión disminuida de los genes p53 y pRb, la sobreexpresión de p16 y la disminución de la expresión de EGFR, y un patrón de expresión genética diferente respecto a los pacientes con CVADS negativo a VPH de alto riesgo, esto conduce a la conclusión de que se trata de una entidad clínica distinta. Además de las diferencias etiológicas, los cánceres VPH-positivos son clínicamente diferentes en comparación con los cánceres de VPH negativos en relación con la respuesta al tratamiento y la supervivencia, siendo la positividad a VPH un biomarcador pronóstico favorable.

Abstract

Upper aero-digestive tract cancer (UADTC) is the sixth most common cancer with an annual incidence of approximately 400,000 worldwide. Although the principal risk factors for UADTC remain tobacco and alcohol use, human papillomavirus (HPV) has recently been found to be etiologically associated with 20 to 25% of UADTC, mostly in the oropharynx. HPV causes human cancers by expressing two viral oncoproteins, E6 and E7. Studies have shown that E6 and E7 can directly bind to multiple host proteins as p53 and pRb, further contributing to genetic instability. The most common high risk-HPV associated with upper aero-digestive tract cancer is HPV-16. High risk-HPV positivity is associated with decreased expression of the p53 and Rb genes, overexpression of p16, decreased expression of EGFR, and a different genetic expression pattern compared with patients with high risk-HPV-negative UADTC, leading to the conclusion that this is a distinct clinical entity. In addition to the etiological differences, HPV-positive cancers are clinically distinct when compared with HPV-negative cancers with regard to treatment response and survival outcome, with tumor HPV-positivity being a favorable prognostic biomarker.

Key words: Upper aero-digestive tract cancer, human papillomavirus, treatment, prognosis, etiology.

Palabras Clave: cáncer de vías aerodigestivas superiores, Virus del papiloma humano, tratamiento, pronóstico, etiología.

Correspondencia:

Dra. Claudia M. García-Cuellar

Subdirección de Investigación Básica, Instituto Nacional de Cancerología, San Fernando No. 22, Tlalpan, 14080 México DF, México. Tel. (+52-55) 5628-0462; Fax: (+52-55) 5628-0432 e-Mail: claudia.garciac@salud.gob.mx

Introducción

El cáncer escamoso de las vías aerodigestivas superiores (CE-VADS) (con frecuencia denominado en forma imprecisa, cáncer de cabeza y cuello), representa 2 a 3% de las malignidades diagnosticadas en nuestro país (1). Aunque es relativamente raro, se trata de una entidad importante, ya que su pronóstico es malo y las secuelas del tratamiento suelen ser devastadoras. Hasta 60% de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas (ECIII y IV) y el pronóstico de supervivencia oscila entre 10 y 40% a 5 años, dependiendo el sitio específico y su resecabilidad (2). En tanto que el tratamiento en etapas avanzadas esta compuesto de combinaciones de cirugía, radioterapia y quimioterapia, esta combinación de tratamientos con frecuencia produce pérdidas funcionales severas y significativo deterioro estético.

Dentro del CE-VADS, el cáncer bucal y bucofaringeo (CByBF) representan un grupo importante, ya que dan cuenta del 50% de las malignidades de esta región (que también incluye a la laringe, hipofaringe, fosas nasales, senos paranasales y el esófago cervical). Con frecuencia, estas neoplasias son estudiadas en conjunto, ya que existe la noción de que comparten aspectos etiológicos, fisiopatológicos, abordajes diagnósticos y principios de tratamiento, aunque evidencia reciente sugiere que esto podría no ser del todo cierto.

Específicamente, la mayoría de los cánceres bucales se desarrollan en la lengua móvil (dos tercios anteriores de la lengua) y el piso de la boca, mientras que en la bucofaringe son más comunes en la base de lengua (el tercio posterior de la lengua) y la fosa amigdalina. Aunque en la fosa amigdalina aumenta la proporción de linfomas, en conjunto, un 90% de los tumores son carcinomas de células escamosas.

Como ya mencionamos, los cánceres de la cavidad bucal y la bucofaringe han sido asociados a los mismos factores de riesgo y etiológicos, principalmente los derivados de la exposición al tabaco y el alcohol, sin embargo, existe evidencia que sugiere que el virus

del papiloma humano (VPH) juega un importante papel en la patogénesis del carcinoma escamoso de la cavidad bucal, y en especial de la bucofaringe, con independencia de la participación del tabaco, el alcohol o ambos (3, 4). Aún más, podrían existir dos perfiles de pacientes con sus respectivas enfermedades, aquellos asociados a la infección del VPH y los relacionados a la exposición al tabaco y alcohol. Los primeros tendrían una mejor respuesta al tratamiento y mejor pronóstico. Si esto se corrobora, tendría profundas implicaciones en la forma que se evalúa a los pacientes, se analizan los riesgos y beneficios para tomar decisiones terapéuticas, y en la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos.

El objetivo de esta revisión es presentar la información disponible en relación a la participación del VPH en la génesis del CByBF y presentar un panorama de las líneas de investigación relacionadas a las implicaciones terapéuticas.

Biología de Virus del Papiloma Humano (VPH)

El virus del papiloma humano (VPH) forma parte de la familia de los Papillomaviridae. Es un virus epiteliotrópico que puede inducir lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrucosas en el epitelio escamoso estratificado de la piel y las mucosas (5, 6).

Los VPH poseen una sola molécula de DNA de doble cadena, formada por 8,000 pares de bases aproximadamente (7), que mide unos 50 nm de diámetro. Se ha reportado la existencia de más de 120 tipos diferentes de VPH, sin embargo, solo se ha secuenciado el genoma completo de unos 100 tipos (8, 9).

La organización genética de todos los VPH es similar, formada por tres grandes regiones, una región temprana en la que se encuentran los genes responsables de la transcripción, replicación y transformación, conocidos como genes E (E1, E2, E4, E5, E6, E7 y E8), una región tardía, que codifica dos proteínas de la cápside, L1 mayor y L2 menor, y finalmente

una región larga de control, que contiene elementos de regulación para la transcripción y replicación viral (8). Es importante señalar que la información genética se encuentra codificada en una sola de las cadenas de DNA, debido a que los genes tienen una sola orientación transcripcional (7) (*Figura 1*).

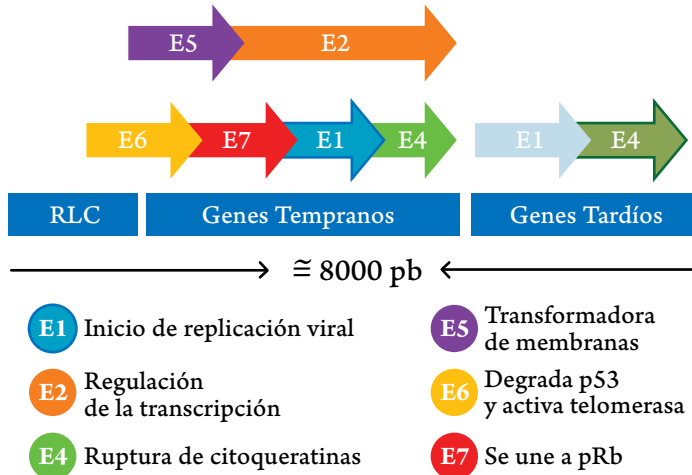


Figura 1 ■
Genoma del VPH.

Infección del VPH y Transformación Maligna

La transmisión de los VPH es diversa: puede ocurrir en el periodo perinatal (10), y más adelante en la vida, por contacto sexual (11) y auto inoculación, (12) aunque algunos autores sugieren además, una posible transmisión por saliva (13). La infección puede adquirirse en diferentes etapas tempranas de la vida, ya que se ha demostrado la presencia de este virus en 6% de la población infantil, 13% de los adolescentes y en el 23% de la población adulta (12).

Cada tipo de VPH se encuentra asociado con el desarrollo de lesiones específicas que se localizan en sitios anatómicos definidos del epitelio escamoso cutáneo y mucoso (14). Los VPH se han clasificado en dos grandes grupos, basados en el tipo y pronóstico de la lesión que son capaces de inducir después de la infección, en virus de alto y bajo riesgo (15).

El cáncer de cérvix se ha utilizado como modelo en la patogénesis de las neoplasias malignas mediadas por la infección del VPH. En el cáncer cervical el ge-

noma del VPH con frecuencia se encuentra, aunque no exclusivamente, integrado en el genoma de la célula huésped (16). La integración del genoma viral al DNA celular, provoca el rompimiento del gen E2, dando como resultado la pérdida de control transcripcional mediado por E2, llevando a una desregulación de la expresión de las oncoproteínas E6 y E7. Es decir, la transcripción de los oncogenes E6 y E7 inicialmente es reprimida por la proteína E2 (17, 18).

Las infecciones por VPH con alta carga viral son capaces de producir grandes cantidades de unidades de proteína E6 y E7, cuya acumulación en pacientes con sistemas inmunológicos incompetentes al bloquear la acción de p53 y RB incrementa el riesgo de transformación maligna (19).

La forma de replicación del VPH es diferente dependiendo del tipo de lesiones; en las lesiones benignas el genoma del VPH se integra de forma episomal extracromosómico (plásmido) mientras que en las lesiones malignas, como las del cérvix, el DNA viral se integra en el cromosoma del hospedero (7). Como en el cáncer cervical, en el CByBF el genoma del VPH puede encontrarse de forma episomal, integrado o de ambas formas (17, 18). Si bien, en algunos carcinomas de las VADS, principalmente los de amígdala, no se aprecia integración del DNA-VPH, pero puede detectarse la expresión de los oncogenes virales, lo cual indica que la integración del DNA-VPH no es un evento necesario para la carcinogénesis (17).

Con base en evidencia molecular y epidemiológica, en 1995 la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) reportó el efecto carcinogénico de los VPH tipo 16 y 18 en humanos (20). Por otro lado, desde 1983, Syrjanen y cols (21), observaron algunas características morfológicas e inmuno histoquímicas indicativas de infección por VPH en los carcinomas bucales de células escamosas. Con el primer reporte de detección de VPH de alto riesgo, en especial los tipos 16,31 y 33 en los CE-VADS (22), se inicio la búsqueda de la asociación de este biomarcador con la presencia de CE-VADS.

Cáncer Bucal y Bucofaringeo

En México, la información epidemiológica con relación al CByBF es escasa. Según el Registro Histopatológico de Neoplasias de México en el año 2002 se reportaron 820 casos de CB y 147 de la BF de un total de 108,064 malignidades, lo que significó casi 1% de éstas, mientras que el 75% de los casos ocurrió en la cavidad bucal y 25% en la orofaringe. La relación hombre y mujer fue de 1.4:1, en la cavidad bucal y 3.4:1, en la bucofaringe.

Estos indicadores se han mantenido constantes en los años recientes pero sin duda subestiman la verdadera incidencia debido a que no proceden de un registro con base poblacional. Aunque la tasa de mortalidad es pequeña, la letalidad es alta, ya que se estima que uno de cada dos afectados muere por la enfermedad (1).

A pesar de su relativa rareza, el CByBF en conjunto, es el cáncer más frecuente del tracto aerodigestivo superior y representan un problema clínico importante debido a que comúnmente se diagnostica en etapas avanzadas, asociándose a un pronóstico grave e importantes secuelas estéticas y funcionales. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de México, se reportó que la máxima frecuencia de CB ocurre entre los 50 y 70 años y la edad, en promedio a los 60 años, y en forma muy interesante, sin diferencias significativas entre géneros en cuanto a su frecuencia (23).

La acumulación de diversos cambios genéticos y epigenéticos asociados con el desarrollo del cáncer de VADS sugieren dos diferentes vías moleculares asociadas con la carcinogénesis, una asociada a la exposición de algunos agentes carcinogénicos presentes en el tabaco y alcohol, sin la participación de la infección por VPH, y la otra exclusivamente con la participación del VPH (24) (Figura 2).

Prevalencia del VPH en Cáncer Bucal y Bucofaringeo

Evidencia epidemiológica sugiere un papel causal del VPH en la génesis del cáncer de VADS (4, 25, 26). La detección de VPH ha sido reportada en aproxi-

madamente 25% de los tumores de VADS (27). En cáncer bucal y bucofaringeo, se han reportado frecuencias de infección por VPH que varían del 0 al 100% (19); esta diversidad probablemente se debe a diferencias en los métodos seguidos por los diferentes estudios, entre las que destacan el número de casos incorporados, el tipo de población sujeta a estudio, el método y sitio de recolección de la muestra, la técnica de extracción de DNA, y el método molecular utilizado para la detección del DNA viral.

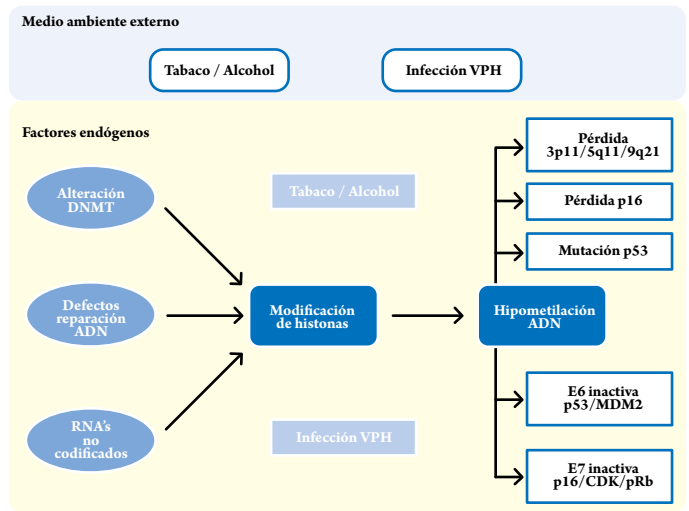


Figura 2. Mecanismos de alteraciones genéticas y epigenéticas del cáncer bucal y bucofaringeo.

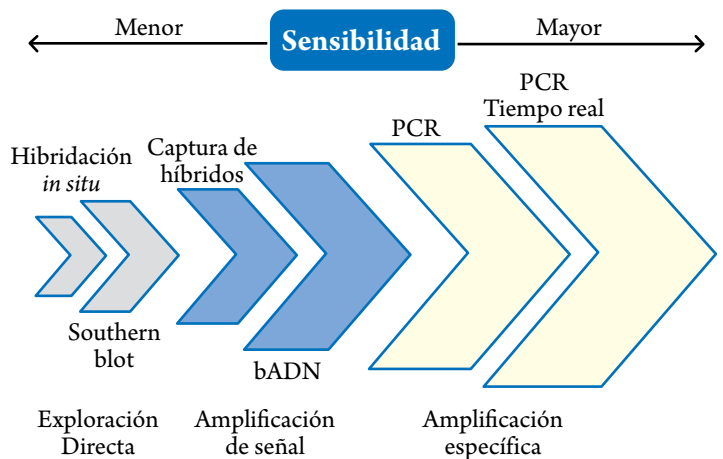


Figura 3. Métodos de detección del VPH en cáncer bucal y bucofaringe.

Los métodos usados para el diagnóstico de la infección por VPH están basados principalmente en la detección del DNA viral y han sido agrupados en ensayos de alta sensibilidad (PCR, 37.1%), ensayos de moderada sensibilidad (Southern blot, 25.2%) y de baja sensibilidad (hibridación *in situ* o inmuno histoquímica, 16.9%) (28). Actualmente la técnica más utilizada para la detección de DNA-VPH es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), debido a su alta sensibilidad, accesibilidad y bajo costo (29) (Figura 3).

Existe una asociación más vigorosa con cáncer de la bucofaringe, ya que la posibilidad de detección de VPH alcanza 50% o más (30-33). La mayor frecuencia se ha atribuido a la facilidad del acceso viral a las células basales de las criptas amigdalinas y una aparente predilección por este sitio anatómico, que sería análogo a la zona de transformación del cérvix. Un metanálisis reportó una fuerte asociación entre VPH-16 y cáncer de amígdala (RR 15.1 IC95% 6.8-33.7) (34). En contraste, los resultados de los estudios en relación a la infección por VPH en el CB muestran diferentes frecuencias pero estas parecen

ser menores (32, 35). En estudios recientes utilizando PCR varían del 4 al 71%, (25, 36). El tipo 16 es el más frecuente, encontrándose en 16.5 al 90% de las muestras positivas a VPH (37, 38).

Además de lo ya mencionado, la variabilidad en las prevalencias reportadas pudiera ser el resultado de diferencias geográficas, por ejemplo, en una población africana (39), se detectó DNA-VPH en el 1% de 146 casos de CB, en Finlandia en el 30% (40), en la India en el 73% (33), y en el 76% de las encontradas en Taiwán (41). Otro factor a considerar en la variabilidad de las frecuencias es el tamaño de la muestra; el estudio que presenta el índice más alto de detección tiene un número muy reducido de pacientes (36), en el que se analizaron solo 14 muestras positivas a VPH, de las cuales 10 (71%) resultaron positivas a VPH de alto riesgo, en contraste, el reporte del 4% proviene de un estudio multicéntrico realizado en nueve países y que incluye 1,670 pacientes (25) (Cuadro 1).

En un estudio reciente, realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan), se ob-

Cuadro 1 ■
Prevalencias de tumores de cavidad bucal y bucofaringe positivos a VPH.

Estudio	País	Método de Detección	Frecuencia	Tipo de VPH
Zeuss et al 1991 ⁷⁶	Valencia	IHQ	0%	
Lawton et al 1002 ⁷⁷	Australia	PCR	12%	16,18,31,33
Matzow et al 1998 ⁷⁸	Noruega	PCR	0%	
Miguel et al 1998 ⁷⁹	Brasil	PCR	11%	16
Schwartz et al 1998 ³⁸	USA	PCR	67%	16,18,31,33,35
Smith et al 1998 ³⁶	USA	PCR	71%	16,18,33,58
Gillison et al 2000 ²⁶	USA	PCR	25%	16,18
Shima et al 2000 ⁸⁰	Japón	PCR	73%	16,18
Mork et al 2001 ³⁵	Suecia	PCR	31%	16,18,33,73
Schuartz et al 2001 ⁸¹	USA	PCR	15%	16
Ibieta et al 2003 ⁴⁵	México	PCR	42%	16
Ritchie et al 2003 ⁸²	USA	PCR	21%	16,18,33
Dahlgren et al 2004 ⁸³	Suecia	PCR	11%	16,33,35
Kreimer et al 2005 ²⁷	Mundial*	PCR	26%	16,18,31,33,35,45,51,52,56,58
Göran et al 2005 ⁸⁴	Suecia	PCR	36%	16,33,67,68,76
Koppikar et al 2005 ⁸⁴	India	PCR	31%	16,18,38
Hammarstedt et al 2006 ³⁰	Suecia	PCR	49%	16,33,35,45
Lou et al 2007 ⁸⁶	Taiwán	PCR	21%	16,18,33,39,52,58,66,72
Pintos et al 2007 ⁸⁷	Canadá	PCR	19%	16,31,51,53,55,58
Anaya et al 2008 ⁴²	México	PCR	43%	16,18,33

servó que en el 16% de los pacientes con cáncer bucal no existía el antecedente de consumo de tabaco, alcohol, o infección por VPH, por otro lado el 53% de los casos de cáncer bucal con infección por VPH, no tenían historia de consumo de tabaco y alcohol. La prevalencia de VPH para los casos de cáncer bucal fue de 43%, siendo los tipos VPH-16 y 18 los más frecuentes (55% y 18% respectivamente) (42). Estos resultados coinciden con lo reportado por un estudio previo realizado en el INCan, donde la frecuencia de VPH asociada a CB fue del 42% (43).

El VPH como Factor de Riesgo Asociado a CByBF

Datos epidemiológicos han mostrado una diferencia entre los casos de CByBF VPH positivos y negativos. Estos estudios han demostrado que los carcinomas con VPH negativos se encuentran asociados con el consumo de tabaco y alcohol, sin embargo, un estudio reciente de casos y controles reportó la fuerte asociación de VPH con CByBF en pacientes con y sin exposición a tabaco y alcohol (4). Por otro lado, la conducta sexual también se ha reportado como un factor de riesgo importante asociado con la presencia de VPH en CByBF, siendo el comportamiento sexual y el número de parejas sexuales uno de los principales factores de riesgo (RR 3.1; IC 95% 1.5-6.5), otro aspecto de tipo sexual que representa otra probable vía importante de infección por VPH es la práctica de relaciones oro-genitales (RR 3.4 IC 95% 1.3-8.8). Estudios anteriores han demostrado una asociación entre tabaco, alcohol y conducta sexual con la presencia de CByBF (38, 44). Otro estudio reciente demostró que la conducta sexual y el uso de marihuana están asociados con la presencia CB y VPH-16 positivo, mientras que tabaco, alcohol y una deficiente higiene oral se asoció con VPH negativo (45). En un estudio de casos y controles con hombres en edad escolar, se ha descrito que el sexo oral y besar con la boca abierta, están asociados con el desarrollo de infecciones con VPH (46).

Características clínico-patológicas

Diversos estudios han reportado la presencia de tumores de cavidad oral y bucofaringe asociados a

VPH en pacientes jóvenes (40 a 60 años), en comparación con los pacientes con VPH negativo, que en promedio son 5 años mayores (>60 años) (4, 47-49). En referencia a la relación hombre: mujer, algunos estudios reportan que en tumores de VADS existe un ligero predominio en hombres (3:1) comparado con las mujeres (2, 45, 47). Un estudio reciente reportó que los pacientes con tumores de VADS positivos a VPH eran predominantemente de raza blanca y con un alto nivel educativo y económico, en comparación con los negativos a VPH (45).

Características Moleculares de la Infección por VPH

La inactivación del p53 y pRb son eventos comunes en la mayoría de los tumores en cavidad oral y la bucofaringe, sin embargo estas alteraciones ocurren por diferentes mecanismos en los tumores VPH positivos y negativos. Las alteraciones genéticas en los tumores positivos a VPH se ven reguladas por las oncoproteínas E6 y E7, que inactivan la función de p53 (50). Un estudio reciente reportó que el 57% de tumores de amígdala VPH positivos presentaban mutación en p53, en contraste con los tumores VPH negativos (57% vs 0% p= 0.008) (51). La proteína E7 tiene la capacidad de disminuir la expresión de la ciclina D y de pRb, favoreciendo la expresión de p16 en los tumores VPH positivos de CE-VADS (50, 53).

Recientemente se ha reportado que un polimorfismo en el codón 72 de p53, modifica el riesgo de desarrollar cáncer de células escamosas en bucofaringe; y se sugiere que este polimorfismo podría ser utilizado como marcador de susceptibilidad a este tipo de cáncer, asociado a VPH 16, especialmente en pacientes no fumadores (53). Por otro lado, la expresión de p16 se ve disminuida en tumores de cabeza y cuello asociados a tabaco y alcohol, por una probable mutación, delección o metilación de este gen (54).

Con estos hallazgos se fortalece la teoría de la existencia de las dos posibles mecanismos de carcinogénesis en tumores de cabeza y cuello, por un lado los tumores de VADS VPH positivos están asociados

con un tipo silvestre de p53, una baja regulación de ciclina D y pRb y una sobreexpresión de p16, mientras que los tumores VPH negativos se caracterizan por presentar, mutaciones de p53, un incremento en la ciclina D, un normal o incrementado nivel de pRb y un decremento en la expresión de p16.

En el contexto de los eventos epigenéticos, un estudio reciente determinó el estatus de la metilación global del DNA en tumores de cavidad bucal, como evento temprano de los procesos carcinogénicos de la cavidad bucal, donde el índice de metilación del DNA fue de 4.28 (IC 95% 4.1-4.4), sin embargo, al buscar asociación de la metilación global con otras variables como tabaco, alcohol e infección por VPH los resultados no mostraron diferencia de significancia estadística (55). La regulación epigenética en la infección por VPH participa de forma trascendente en el proceso de la carcinogénesis de CB. En un estudio realizado en el INCan, se analizó el patrón de metilación del VPH-16 en cáncer de cavidad bucal, demostrando que la metilación de DNA juega un papel importante en el ciclo de vida del VPH-16, participando en el silenciamiento transcripcional de células indiferenciadas lo cual favorece su estado de latencia (56).

El VPH y Coinfección con otros Virus

Las infecciones virales han sido relacionadas con el desarrollo y propagación de diversos tipos de cáncer. Reportes epidemiológicos han demostrado que la infección por el VPH puede coexistir con otros virus, entre los cuales se encuentran el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y algunos de la familia de los herpes virus, como el VHH8 y el virus de Epstein Barr (VEB) (57, 58).

Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Recientemente se ha reportado que la infección por el VIH está fuertemente asociada con una alta prevalencia, incidencia y persistencia de la infección por VPH, así como con la persistencia y progresión de lesiones escamosas intraepiteliales (59). Estudios previos han reportado un incremento en el desarrollo de cáncer de ano, cervix, orofaringe, pene, vagina

y vulva asociados con la infección de VPH entre pacientes con VIH/SIDA, donde el papel de la inmunosupresión aún no está bien definido (60, 61).

Un estudio reciente evaluó la asociación de diversos tipos de cáncer in situ e invasivos asociados a VPH en pacientes con infección por VIH, observándose un incremento en el riesgo de presentar lesiones malignas por la coinfección VPH/VIH. En lesiones in situ el riesgo se incrementa para cáncer de cervix (RR= 4.6 IC 95% 4.3-5.0) y en hombres para cáncer anal (RR=60.1 IC 95% 49.2-72.2).

Por otro lado en lesiones invasivas el patrón es muy similar, afectando principalmente cervix, pene y ano, además de afectar otros sitios, como amígdala (RR= 2.6 IC 95% 1.8-3.8), estos resultados pueden ser atribuidos a la gradual pérdida de control de los queratinocitos que se encuentran infectados por el VPH debida a una avanzada inmunosupresión por la infección del VIH (62). Si bien se han reportado controversias entre la presencia de cáncer de VADS y la infección por VPH en pacientes VIH+ (63), un estudio reciente describió la asociación de cáncer de la bucofaringe con la presencia de infección por VPH en pacientes con VIH/SIDA; el riesgo de presentar este tipo de neoplasia se vio incrementado por la coexistencia de algunos factores de riesgo, como el consumo de tabaco y la inmunosupresión atribuida a los pacientes VIH+ (64).

Virus Epstein Barr (VEB).

La infección del virus de VEB ha sido reportada en coexistencia con el VPH en algunos tipos de cáncer, como el adenocarcinoma de pulmón (65) y cáncer de cervix, aunque se ha documentado que el VEB no es un agente comensal que frecuentemente se encuentre en las lesiones malignas de cervix (66). Un estudio reciente reportó la coinfección de VPH y VEB en 17% de lesiones intraepiteliales de alto grado (67).

Algunos estudios han examinado la asociación entre los VPH de alto riesgo y el VEB con la progresión de tumores de VADS, particularmente con los carcinomas de nasofaringe (68). Un estudio reportó la presencia de

VPH tipo 6, 11,16 en papilomas sinonasales donde el VEB juega un papel importante en su patogénesis (69).

Pronóstico y tratamiento

Un metanálisis reciente reportó el impacto en la supervivencia de los tumores de vías aerodigestivas superiores con infección por VPH, demostrando que los pacientes positivos para VPH tenían un bajo riesgo de muerte (meta RR 0.85 IC 95% 0.7-1.0), así como un bajo riesgo de recurrencia (Meta RR 0.62 IC95% 0.5-0.8) en comparación con pacientes con CByBF negativos a VPH (70).

Datos sobre un estudio prospectivo en fase 2, confirman que la infección por VPH predice una mejor respuesta a tratamiento con quimioterapia y radioterapia. El estatus de VPH en tumores de orofaringe fue estadísticamente significativo en relación con la respuesta a la terapia de inducción (82% contra 55%), por otro lado, la supervivencia mejoró cuando fue evaluada a los 2 años (95% contra 62%) y el riesgo de progresión de la enfermedad fue 72% mas bajo de lo observado en los pacientes con VPH negativo (47).

La evaluación de la respuesta a la terapia, en otro estudio en pacientes con cáncer de bucofaringe, se encontró que la presencia de VPH-16 se asoció a una mejor respuesta a la quimioterapia ($p=0.001$) y a la terapia combinada de quimioterapia con radioterapia ($p=0.0005$), así como una mejor supervivencia ($p=0.007$) (71). En un estudio de 100 pacientes con cáncer de bucofaringe y co-expresión de VPH/p16, se demostró que presentaban una mejor supervivencia en comparación con aquellos pacientes con tumores VPH negativos, o positivos pero que no expresaban p16 (72), lo cual revalida la correlación existente entre la expresión de VPH y p16 (73). Estos resultados confirman que el estatus de VPH es un buen biomarcador pronóstico en tumores de cabeza y cuello. Si esto se corrobora, tendría profundas implicaciones en la forma que se evalúa a los pacientes, se analizan los riesgos y beneficios para tomar decisiones terapéuticas, y se interpretan los resultados de los ensayos clínicos.

Con el desarrollo de las vacunas contra el VPH se espera cambiar el panorama epidemiológico de estas infecciones, si bien estas vacunas no son terapéuticas si tienen un enfoque preventivo. Una de ellas es tetravalente, específica para los VPH tipo 6, 11,16 y 18, que previene principalmente las lesiones asociadas al contacto sexual, especialmente los papilomas y las neoplasias malignas.

Aún no se ha demostrado un efecto positivo en la aplicación de estas vacunas en las neoplasias de las VADS, sin embargo, considerando que las vacunas son capaces de neutralizar los viriones del VPH en los tejidos del huésped, se postula que podría existir cierta protección para el desarrollo de aquellas lesiones de cavidad bucal asociadas a los tipos 16 y 18, no obstante estos resultados solo se apreciarían en estudios a largo plazo (74, 75).

Referencia

1. DGE-RHNM. Compendio del Registro Histopatológico de las neoplasias en México. Mortalidad y Morbilidad. 2002.
2. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007, 357:1695-1704.
3. Andrews E, Seaman WT, Webster-Cyriaque J. Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non-drinkers: a role for HPV. *Oral Oncol.* 2009, 45: 486-491.
4. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007, 356: 1944-1956.
5. Hafkamp HC, Manni JJ, Speel EJ. Role of human papillomavirus in the development of head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Otolaryngol.* 2004, 124: 520-526.
6. Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN): 1. Carcinogen metabolism, DNA repair and cell cycle control. *Oral Oncol.* 2000, 36: 256-263.
7. Garcia-Carranca A, Gariglio PV. [Molecular aspects of human papillomaviruses and their relation to uterine cervix cancer]. *Rev Invest Clin.* 1993, 45: 85-92.
8. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol.* 2005, 32 Suppl 1: S1-6.
9. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU,

Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004, 324: 17-27 ▪

10. Tanti P, Zapparore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol*. 1999, 93: 475-479 ▪

11. Scully C. Oral squamous cell carcinoma; from a hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission. *Oral Oncology*. 2002, 38: 227-234 ▪

12. Summersgill KF, Smith ME, Levy BT, Allen JM, Haugen TH, Turek LP. Human papillomavirus in the oral cavities of children and adolescents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 62-69 ▪

13. Gutman LT, Herman ME, Phelps WC. Transmission of human genital papillomavirus disease: comparison of data from adults and children. *Pediatrics* 199, 91:31-38 ▪

14. Hazard K, Andersson K, Dillner J, Forslund O. Human papillomavirus subtypes are not uncommon. *Virology*. 2007, 362: 6-9 ▪

15. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003, 348: 518-527 ▪

16. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res*. 2004, 64: 3878-3884 ▪

17. Mellin H, Dahlgren L, Munck-Wikland E, Lindholm J, Rabbani H, Kalantari M, Dalianis T. Human papillomavirus type 16 is episomal and a high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer. *Int J Cancer*. 2002, 102: 152-158 ▪

18. Jeon S, Allen-Hoffmann BL, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 into the human genome correlates with a selective growth advantage of cells. *J Virol*. 1995, 69: 2989-2997 ▪

19. Ha PK, Califano JA. The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004, 15: 188-196 ▪

20. IARC. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1995, 64: 1-378 ▪

21. Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg M, Pyrhonen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg*. 1983, 12: 418-424 ▪

22. de Villiers EM, Weidauer H, Otto H, Zur Hausen H. Papillomavirus DNA in human tongue carcinomas. *Int J Cancer*. 1985, 36: 575-578 ▪

23. Frías M, Zeichner G, Suchil L. Epidemiología descriptiva del cáncer de cavidad bucal en el Instituto Nacional de Cancerología (1985-1992). *Cancerología*. 1997, 43: 80-85 ▪

24. Smeets SJ, Braakhuis BJ, Abbas S, Snijders PJ, Ylstra B, van de Wiel MA, Meijer GA, Leemans CR, Brakenhoff RH. Genome-wide DNA copy number alterations in head and neck squamous cell carcinomas with or without oncogene-expressing human papillomavirus. *Oncogene*. 2006, 25: 2558-2564 ▪

25. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balam P, Rajkumar T, Sridhar H, Rose B, Pintos J, Fernandez L, Idris A, Sanchez MJ, Nieto A, Talamini R, Tavani A, Bosch FX, Reidel U, Snijders PJ, Meijer CJ, Viscidi R, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*. 2003, 95: 1772-1783 ▪

26. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000, 92: 709-720 ▪

27. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005, 14: 467-475 ▪

28. Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma: a retrospective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996, 82: 57-68 ▪

29. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn YL. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol*. 2005, 32 Suppl 1: S43-S51 ▪

30. Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, Romanitan M, Dahlgren LO, Joneberg J, Creson N, Lindholm J, Ye W, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer*. 2006, 119: 2620-2623 ▪

31. Venuti A, Badaracco G, Rizzo C, Mafera B, Rahimi S, Vigili M. Presence of HPV in head and neck tumours: high prevalence in tonsillar localization. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004, 23: 561-566 ▪

32. Klusmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Kolligs J, Jungehuelsing M, Eckel HE, Dienes HP, Pfister HJ, Fuchs PG. Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. *Cancer*. 2001, 92: 2875-2884 ▪

33. Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, Xie Y, Wilczynski SP. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. An association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of

- Waldeyer's tonsillar ring. *Cancer*. 1997, 79: 595-604 ▪
- 34.** Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2006, 31: 259-266 ▪
- 35.** Mork J, Lie AK, Glatte E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, Moller B, Pukkala E, Schiller JT, Youngman L, Lehtinen M, Dillner J. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2001, 344: 1125-1131 ▪
- 36.** Smith EM, Hoffman HT, Summersgill KS, Kirchner HL, Turek LP, Haugen TH. Human papillomavirus and risk of oral cancer. *Laryngoscope*. 1998, 108: 1098-1103 ▪
- 37.** Gillison ML, Koch WM, Shah KV. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: are some head and neck cancers a sexually transmitted disease? *Curr Opin Oncol*. 1999, 11: 191-199 ▪
- 38.** Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, Mao EJ, Fitzgibbons ED, Huang S, Beckmann AM, McDougall JK, Galloway DA. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst*. 1998, 90: 1626-1636 ▪
- 39.** Van Rensburg EJ, Engelbrecht S, Van Heerden WF, Raubennheimer EJ, Schoub BD. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas from an African population sample. *Anticancer Res*. 1996, 16: 969-973 ▪
- 40.** Chang F, Syrjanen S, Nuutinen J, Karja J, Syrjanen K. Detection of human papillomavirus (HPV) DNA in oral squamous cell carcinomas by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Arch Dermatol Res*. 1990, 282: 493-497 ▪
- 41.** Chang KW, Chang CS, Lai KS, Chou MJ, Choo KB. High prevalence of human papillomavirus infection and possible association with betel quid chewing and smoking in oral epidermoid carcinomas in Taiwan. *J Med Virol*. 1989, 28: 57-61 ▪
- 42.** Anaya-Saavedra G, Ramirez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, Garcia-Cuellar CM, Guido-Jimenez M, Mendez-Martinez R, Garcia-Carranca A. High association of human papillomavirus infection with oral cancer: a case-control study. *Arch Med Res*. 2008, 39: 189-197 ▪
- 43.** Ibieta BR, Lizano M, Fras-Mendivil M, Barrera JL, Carrillo A, Ma Ruiz-Godoy L, Mohar A. Human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma in a Mexican population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005, 99: 311-315 ▪
- 44.** Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klussmann JP, Lee JH, Wang D, Haugen TH, Turek LP. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer*. 2004, 108: 766-772 ▪
- 45.** Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008, 100: 407-420 ▪
- 46.** D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis*. 2009, 199: 1263-1269 ▪
- 47.** Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison ML. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008, 100: 261-269 ▪
- 48.** Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang DH, Haugen TH, Turek LP. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004, 96: 449-455 ▪
- 49.** Strome SE, Savva A, Brissett AE, Gostout BS, Lewis J, Clayton AC, McGovern R, Weaver AL, Persing D, Kasperbauer JL. Squamous cell carcinoma of the tonsils: a molecular analysis of HPV associations. *Clin Cancer Res*. 2002, 8: 1093-1100 ▪
- 50.** Wiest T, Schwarz E, Enders C, Flechtenmacher C, Bosch FX. Involvement of intact HPV16 E6/E7 gene expression in head and neck cancers with unaltered p53 status and perturbed pRb cell cycle control. *Oncogene*. 2002, 21: 1510-1517 ▪
- 51.** Westra WH, Taube JM, Poeta ML, Begum S, Sidransky D, Koch WM. Inverse relationship between human papillomavirus-16 infection and disruptive p53 gene mutations in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*. 2008, 14: 366-369 ▪
- 52.** Hafkamp HC, Speel EJ, Haesevoets A, Bot FJ, Dinjens WN, Ramaekers FC, Hopman AH, Manni JJ. A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV 16/18 DNA and over expression of p16INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8. *Int J Cancer*. 2003, 107: 394-400 ▪
- 53.** Ji X, Neumann AS, Sturgis EM, Adler-Storthz K, Dahlstrom KR, Schiller JT, Wei Q, Li G. p53 codon 72 polymorphism associated with risk of human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the oropharynx in never-smokers. *Carcinogenesis*. 2008, 29: 875-879 ▪
- 54.** Olshan AF, Weissler MC, Pei H, Conway K, Anderson S, Fried DB, Yarbrough WG. Alterations of the p16 gene in head and neck cancer: frequency and association with p53, PRAD-1 and HPV. *Oncogene*. 1997, 14: 811-818 ▪
- 55.** Guerrero-Preston R, Baez A, Blanco A, Berdasco M, Fraga M, Esteller M. Global DNA methylation: a common early event in oral cancer cases with exposure to environmental carcinogens or viral agents. *P R Health Sci J*. 2009, 28: 24-29 ▪
- 56.** Balderas-Loeza A, Anaya-Saavedra G, Ramirez-Amador VA, Guido-Jimenez MC, Kalantari M, Calleja-Macias IE, Bernard HU, Garcia-Carranca A. Human

papillomavirus-16 DNA methylation patterns support a causal association of the virus with oral squamous cell carcinomas. *Int J Cancer*. 2007, 120: 2165-2169 ▪

57. Lawson JS. Do viruses cause breast cancer? *Methods Mol Biol*. 2009, 471: 421-438 ▪

58. Ragin C, Edwards R, Heron DE, Kuo J, Wentzel E, Gollin SM, Taioli E. Prevalence of cancer-associated viral infections in healthy afro-Caribbean populations: a review of the literature. *Cancer Invest*. 2008, 26: 936-947 ▪

59. De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer Prev*. 2008, 17: 545-554 ▪

60. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst*. 2009, 101: 1120-1130 ▪

61. Palefsky JM. Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol*. 2003, 15: 382-388 ▪

62. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2000, 92: 1500-1510 ▪

63. Moyano S, Ordi J, Caballero M, Garcia F, Diaz A, de Sanjose S, Cardesa A, Alos L. Laryngeal squamous cell carcinoma in HIV-positive patients: lack of association with human papillomavirus infection. *HIV Med*. 2009, 10: 634-639 ▪

64. Gillison ML. Oropharyngeal cancer: a potential consequence of concomitant HPV and HIV infection. *Curr Opin Oncol*. 2009, 21: 439-444 ▪

65. Lim WT, Chuah KL, Leong SS, Tan EH, Toh CK. Assessment of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in lung adenocarcinoma. *Oncol Rep*. 2009, 21: 971-975 ▪

66. Santos NB, Villanova FE, Andrade PM, Ribalta J, Focchi J, Otsuka AY, Dale Silva I. Epstein-Barr virus detection in invasive and pre-invasive lesions of the uterine cervix. *Oncol Rep*. 2009, 21: 403-405 ▪

67. Lattario F, Furtado YL, Fonseca R, Silveira FA, do Val IC, Almeida G, Carvalho MG. Analysis of human papillomavirus and Epstein-Barr virus infection and aberrant death-associated protein kinase methylation in high-grade squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2008, 18: 785-789 ▪

68. Al Moustafa AE, Chen D, Ghabreau L, Akil N. Association between human papillomavirus and Epstein-Barr virus infections in human oral carcinogenesis. *Med Hypotheses*. 2009, 73: 184-186 ▪

69. Gaffey MJ, Frierson HF, Weiss LM, Barber CM, Barber GB, Stoler MH. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in sinonasal Schneiderian papillomas. An in

situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Clin Pathol*. 1996, 106: 475-482 ▪

70. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007, 121: 1813-1820 ▪

71. Worden FP, Kumar B, Lee JS, Wolf GT, Cordell KG, Taylor JM, Urba SG, Eisbruch A, Teknos TN, Chepeha DB, Prince ME, Tsien CI, D'Silva NJ, Yang K, Kurmit DM, Mason HL, Miller TH, Wallace NE, Bradford CR, Carey TE. Chemo selection as a strategy for organ preservation in advanced oropharynx cancer: response and survival positively associated with HPV16 copy number. *J Clin Oncol*. 2008, 26: 3138-3146 ▪

72. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Brandsma J, Sasaki C, Joe J, Camp RL, Rimm DL, Psyrri A. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol*. 2006, 24: 736-747 ▪

73. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, Wolf GT, Urba SG, Chepeha DB, Teknos TN, Eisbruch A, Tsien CI, Taylor JM, D'Silva NJ, Yang K, Kurmit DM, Bauer JA, Bradford CR, Carey TE. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2008, 26: 3128-3137 ▪

74. Harper DM. Prevention of human papillomavirus infections and associated diseases by vaccination: a new hope for global public health. *Public Health Genomics*. 2009, 12: 319-330 ▪

75. Koutsky L. The epidemiology behind the HPV vaccine discovery. *Ann Epidemiol*. 2009, 19: 239-244 ▪

76. Zeuss MS, Miller CS, White DK. In situ hybridization analysis of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991, 71: 714-720 ▪

77. Lawton G, Thomas S, Schonrock J, Monsour F, Frazer I. Human papillomaviruses in normal oral mucosa: a comparison of methods for sample collection. *J Oral Pathol Med*. 1992, 21: 265-269 ▪

78. Matzow T, Boysen M, Kalantari M, Johansson B, Hagmar B. Low detection rate of HPV in oral and laryngeal carcinomas. *Acta Oncol*. 1998, 37: 73-76 ▪

79. Miguel RE, Villa LL, Cordeiro AC, Prado JC, Sobrinho JS, Kowalski LP. Low prevalence of human papillomavirus in a geographic region with a high incidence of head and neck cancer. *Am J Surg*. 1998, 176: 428-429 ▪

80. Shima K, Kobayashi I, Saito I, Kiyoshima T, Matsuo K, Ozeki S, et al. Incidence of human papillomavirus 16 and 18 infection and p53 mutation in patients with oral squamous cell carcinoma in Japan. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000, 38: 445-450 ▪