

VIRUS PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO: ¿ACTOR O ESPECTADOR?

HEAD AND NECK CANCER AND HUMAN PAPILLOMA VIRUS: ACTOR OR VIEWER?

DRA. MARIELA C. TORRENTE A. (1).

1. PROFESOR ASISTENTE DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE CHILE, HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS. mctorrente@yahoo.com

RESUMEN

En el presente artículo se realiza una revisión de la relación entre virus papiloma humano (VPH) y carcinoma escamoso de cabeza y cuello, enfatizando los aspectos de la biología viral relevantes en el desarrollo de esta enfermedad.

Palabras clave: HPV, virus papilloma humano, carcinoma, cabeza y cuello.

SUMMARY

This article reviews the relation between human papilloma virus (HPV) and head and neck squamous cell carcinoma.

Key words: HPV, virus papilloma humano, carcinoma, cabeza y cuello.

INTRODUCCIÓN

La relación del Virus Papiloma Humano (VPH) y la patología de la vía aérea digestiva superior es conocida hace casi un siglo (1), sin embargo, es en los últimos diez años que se ha empezado a vincular al VPH con cáncer escamoso de cabeza y cuello.

Los VPH son virus icosaédricos de doble hebra de ADN, que contienen aproximadamente 8000 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 (2).

A la fecha 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 (3).

En carcinomas escamosos de la vía aérea digestiva superior se ha descrito la presencia de ADN viral, en cifras variables según el sitio anatómico comprometido y la técnica utilizada para su detección (4, 5). Sin embargo, la sola presencia de ADN viral en lesiones tumorales no significa necesariamente que VPH tenga un rol en el proceso carcinogénico en cabeza y cuello. El objetivo de la presente revisión es realizar un análisis crítico de la literatura disponible que permita sostener o rechazar una relación causal entre los virus papiloma humano y el cáncer escamoso de cabeza y cuello (CECC).

¿Tiene el virus papiloma humano la potencialidad de generar lesiones malignas en la vía aérea digestiva superior?

Los virus papiloma humano tienen la capacidad de infectar epitelios escamosos en distintas ubicaciones del cuerpo. La infección inicial requiere que las partículas virales penetren a la capa basal del epitelio donde podrían infectar células madre (6, 7). Existe controversia en relación a los receptores celulares que podrían explicar la adhesión de las partículas virales, aunque algunos estudios sugieren una relación con el heparan sulfato (8, 9).

Una vez en el citoplasma se inicia el proceso de replicación viral. En los casos de infección por virus de alto riesgo oncogénico, el ADN viral puede integrarse al ADN del huésped. En este proceso se pierde parte del genoma viral, en particular E2. Este hecho facilita la transcripción de las oncoproteínas virales E6 y E7.

E6 tiene la propiedad de unirse a la proteína celular p53 e inducir su degradación mediante proteólisis (10). p53 tiene la capacidad de re-

gular la transcripción de diversas proteínas, entre ellas p21, que tiene actividad inhibitoria sobre las quinasas ciclin-dependientes. Estas quinasas son esenciales para la progresión del ciclo celular a la fase S, si se pierde su inhibición la célula se replicará en forma descontrolada. Las proteínas E6 derivadas de genotipos de bajo riesgo no son capaces de formar complejos con p53. También se ha descrito la capacidad de E6 de inducir la activación de la telomerasa (10) lo que facilita la inmortalización celular.

E7 es capaz de ligar a la proteína nuclear pRb en su forma hipofosforilada, permitiendo la progresión del ciclo celular a la fase S (10). E7 codificada por los genotipos de bajo riesgo oncogénico tiene menor afinidad por pRb.

¿Es el hallazgo de DNA de VPH un hecho consistente?

La prevalencia de VPH en tumores de cabeza y cuello se aproxima a un 25% (4), pero esta cifra puede variar entre 8 y 58% (5). Esto se podría explicar por las diferentes técnicas usadas, el número de casos incluidos, y los sitios anatómicos estudiados.

Para la detección de VPH se utilizan fundamentalmente técnicas moleculares, en particular hibridación líquida, "southern blot", y PCR con partidores genéricos o específicos. La mayoría de los estudios publicados utilizan PCR con partidores genéricos, MY09/11 o GP5+/GP6+, ya que son más fáciles de realizar en un número grande de muestras. MY09/11 amplifica un fragmento de 450 pares de bases (bp) de la región L1 del genoma viral, y permite identificar la mayoría de los genotipos descritos. GP5+/GP6+ amplifica un fragmento de 150 bp de la misma región L1. Ambos sets de partidores son muy sensibles y específicos (11).

La técnica de PCR con partidores específicos podría ser más sensible que los partidores genéricos cuando se estudian muestras fijadas en formalina e incluidas en parafina, ya que este proceso de preservación del material biológico dificulta la extracción de fragmentos de más de 250 bp. Además, el fragmento del genoma viral L1 podría perderse al integrarse el ADN viral al ADN del huésped (12). Esto podría significar que al utilizar la técnica de partidores genéricos se esté subestimado la frecuencia de VPH.

Con respecto al sitio anatómico estudiado, la relación con carcinomas de orofaringe, en particular con los carcinomas de amígdala, es consistente en la literatura fluctuando entre 18 y 57% (13, 14). En relación a hipofaringe y laringe, la evidencia es menos significativa. Sólo tres series reportadas incluyen más de 50 pacientes con carcinomas primarios de laringe (14, 15, 16). En la primera de ellas, se incluyeron 86 casos con una prevalencia de 19% para VPH (14). En un segundo estudio con 103 pacientes la prevalencia de VPH fue de 6.8% (15), pero los autores emplearon PCR selectivo para genotipos VPH 16, 18, 31, 33 y 45; excluyendo de esta forma otros genotipos, por lo cual la prevalencia real de VPH estaría subestimada. Finalmente un tercer estudio incluyó 91 casos con una prevalencia de 13% (16). De un total de 5046 casos agrupados en un meta-análisis (5), la prevalencia de VPH fue de 24% (95% IC 21.8-26.3).

Con respecto a la distribución de genotipos de VPH los estudios muestran que lo más frecuente sería VPH16. Sin embargo, los pocos estudios que existen agrupan todos los sitios anatómicos de la vía aérea digestiva superior y buscan genotipos específicos (los más prevalentes en los países anglosajones), lo que podría hacer variar los resultados. En Chile la distribución de genotipos de VPH en 90 muestras de carcinomas de laringe fue: VPH18 (7 casos), VPH16 (5 casos) y VPH54 (2 casos) (17). Esta información resulta relevante por la presencia en el comercio de dos vacunas profilácticas para VPH, una incluye los genotipos 16 y 18 (Cervarix™) y la otra 6, 11, 16 y 18 (Gardasil™).

¿La presencia de ADN de VPH se asocia con mayor riesgo de enfermedad?

La relación entre VPH y aumento del riesgo de enfermedad se ha podido establecer sólo en los carcinomas de orofaringe. Smith y colaboradores estudiaron 204 pacientes portadores de carcinoma de cavidad oral y orofaringe, en un diseño caso control. Los pacientes con anticuerpos anti E6 tenían más riesgo de enfermedad que los controles (OR: 32.8, 95% IC 9.7-110.8), al igual que los pacientes con anticuerpos anti E7 (OR: 37.5, 95% IC 8.7-161.2) (18). Resultados similares obtuvieron D'Souza y colaboradores quienes estudiaron 100 pacientes y demostraron un mayor riesgo de carcinoma de orofaringe en pacientes portadores de VPH16 (OR 14.6; 95% IC 6.3-36.6), o de un panel de 37 genotipos de alto riesgo (OR12.3; 95% IC 5.4-26.4) (19).

¿Los pacientes con CECC que se relacionan con VPH son distintos de los casos VPH (-)?

La participación del virus papiloma en el proceso carcinogénico en cabeza y cuello podría traducirse en diferencias en el tipo de paciente y/o en la evolución de la enfermedad. En relación al carcinoma de orofaringe se ha podido demostrar una clara diferencia en el pronóstico. Fakhry y colaboradores estudiaron un grupo de 96 pacientes con diagnóstico de carcinoma de orofaringe (62 pacientes) y laringe (34 pacientes) (20). De ellos un 40% tenía evidencia de infección por VPH (38 casos), todos con tumores primarios de la orofaringe. El genotipo más frecuente fue VPH16 (95%). Al comparar la respuesta al tratamiento (quimioterapia de inducción más radioquimioterapia), los pacientes VPH+ tuvieron mejores resultados (82% vs 55%, p: 0.01). La sobrevida global también fue significativamente mejor en los carcinomas de orofaringe VPH+. En este estudio llama la atención la ausencia de casos VPH+ en los carcinomas laríngeos, lo que se puede explicar por el bajo número de pacientes o por la técnica utilizada (partidores genéricos en muestras fijadas en formalina e incluidas en parafina). Ragin también comenta de la falta de asociación entre VPH y el pronóstico en carcinomas laríngeos (21). En este metanálisis se analiza la sobrevida según sitio del tumor primario. Para un total de 224 pacientes con tumores de orofaringe, los casos VPH+ tuvieron una reducción de un 28% en el riesgo de morir. Esta diferencia no fue significativa en los 201 pacientes con tumores de otras localizaciones.

La mejoría en la sobrevida de los pacientes con carcinomas de orofaringe VPH+ se ha tratado de explicar por la presencia funcional de p53. Diver-

Los trabajos han demostrado la asociación de VPH y p53 nativa (21, 22), lo que facilitaría la apoptosis inducida por la radioterapia (23).

Según los datos de la literatura no hay evidencia que la infección por VPH tenga impacto en la evolución clínica de los carcinomas de laringe. Es necesario estudios prospectivos que incorporen mayor número de pacientes para resolver esta interrogante.

Con respecto a características de los pacientes que se relacionen con la presencia de VPH no hay un patrón específico. No hay diferencia en cuanto a sexo (20), hay una tendencia a que los pacientes VPH+ sean de menor edad, pero sin significancia estadística (20), y tampoco hay relación con hábitos sexuales (18, 19).

CONCLUSIÓN

Existe evidencia suficiente en la literatura para afirmar que el virus papiloma humano se relaciona etiológicamente con un grupo de carcinomas de la orofaringe, y el pronóstico de estos pacientes VPH+ es mejor versus aquellos VPH-. No es posible afirmar que sea un agente único, o que se relacione con tumores de otros sitios anatómicos. La incorporación de la vacuna profiláctica para VPH debiese tener un impacto en la epidemiología de estos tumores al modificar la portación genital, la fuente más probable de contagio.

BIBLIOGRAFÍA

- Ullman, E. V. On the aetiology of the laryngeal papilloma. *Acta Otolaryngol.* 1923, 5:317-334.
- Snijders PJF; Steerbergen DM; Heideman DAM; Meijer CLJM. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol* 2006, 208:152-164.
- Muñoz N.; Bosch X.; de Sanjose S.; Herrero R.; Castellsague X.; Shah K.; et als. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-527.
- 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; 14:467-75.
- Torrente M; Ojeda JM. Exploring the relation of human papilloma virus and larynx cancer. *Acta Oto-Laryngologica*, 2007, <http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713690940~db=all~tab=issuelist~branches=127-v127> 127(9):900 – 906.
- Egawa K. Do human papillomaviruses target epidermal stem cells? *Dermatology*. 2003; 207(3):251-4.
- Schmitt A, Rochat A, Zeltner R, Borenstein L, Barrandon Y, Wettstein FO, Iftner T. The primary target cells of the high-risk cottontail rabbit papillomavirus colocalize with hair follicle stem cells. *J Virol.* 1996 Mar; 70(3):1912-22.
- Giroglou T, Florin L, Schafer F, Streeck RE, Sapp M. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J Virol.* 2001 Feb;75(3):1565-70.
- Joyce JG, Tung JS, Przysiecki CT, Cook JC, Lehman ED, Sands JA, Jansen KU, Keller PM. The L1 major capsid protein of human papillomavirus type 11 recombinant virus-like particles interacts with heparin and cell-surface glycosaminoglycans on human keratinocytes. *J Biol Chem.* 1999 Feb 26; 274(9):5810-22.
- Munger K, Howley P. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Research* 2002, 89:213-228.
- Qu W, Jiang G, Cruz Y, Cahng CJ, Ho G, Klein R, Burk R. PCR detection of human papillomavirus: Comparison between MY09/11 and GP5+&GP6+ primer systems. *J Clin Microbiol* 1997, 35:1304-1310.
- Depuydt CE, Boulet GAV, Horvath CAJ, Benoy IH, Vereecken AJ, Bogers JJ. Comparison of MY09/11 consensus PCR and type-specific PCRs in the detection of oncogenic HPV types. *J Cell Mol Med* 2007, 4:881-891.
- Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, et als. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95:1772-1783.
- Gillison ML; Koch WM; Capone RB; Spafford M; Westra WH; Wu L; et als. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:709-20.
- Fouret P; Monceaux G; Temam S; Lacourreye L; Lacau St Guily J. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinomas in nonsmokers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 513-516.
- Gorgoulis VG, Zacharatos P, Kotsinas A.; Kyroudi A; Rassidakis A; Ikonomopoulos J; et als. Human Papilloma Virus (HPV) is possibly involved in laryngeal but not in lung carcinogenesis. *Hum Pathol* 1999; 30:274-283.
- Torrente M, Yeomans L, Ojeda JM. Distribución relativa de genotipos de virus papiloma humano en muestras de carcinoma escamoso de laringe. *Rev otorrinolaringol cir cabez cuello*, 2009 (en prensa).
- Smith EM, Ritchie JM, Pawlita M, Rubenstein LM, Haugen TH, Turek LP, et als. Human papillomavirus seropositivity and risks of head and neck cancer. *Int J Cancer* 2007, 120:825-832.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM,

et als. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007, 356: 1944-1956.

20. Fakhry C, Westra W, Li S, Cmelak A, Ridge J, Pinto H, et als. 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.

21. Ragin C, 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.

22. Dai M, Clifford GM, le Calvez F, et als. Human papillomavirus type 16 and TP53 mutation in oral cancer: Matched analysis of the IARC multicenter study. *Cancer Res* 2004, 64: 468-471.

23. Peltenburg LT. Radiosensitivity of tumor cells. Oncogenes and apoptosis. *Q J Nucl Med* 2000, 44:355-364.

El autor declara no tener conflictos de interés con los laboratorios.