



Original

## CÁNCER OROFARÍNGEO Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN CABEZA Y CUELLO: RELACIONES FISIOPATOLÓGICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS

### Oropharyngeal carcinoma and papilloma virus in head and neck: pathophysiological and epidemiological relations

Roberto Quijano Gutiérrez<sup>1</sup>

(1) Médico y Cirujano. UCR. Residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello SEP-UCR-CCSS, Hospital México. robquijano@gmail.com

Recibido: 8 enero de 2018 | Aceptado: 25 mayo de 2018

#### RESUMEN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es una enfermedad diagnóstica frecuente, transmitida por contacto entre piel y mucosas. Se han descrito múltiples relaciones etiológicas con neoplasias en órganos del sistema genital y reproductor y a nivel de cabeza y cuello. Éste se ha agrupado y caracterizado mediante análisis filogenéticos y en su secuencia de nucleótidos y aminoácidos. EL VPH progresa por las capas de epitelio de piel o mucosa induciendo malignización celular. El diagnóstico se realiza mediante diversas técnicas de PCR o de hibridación in situ. El carcinoma orofaríngeo es una patología neoplásica con una presentación clínica variada. Su asociación a VPH es inmunohistoquímicamente detectable, y se asocia a una presentación más frecuente en jóvenes, en hombres, con una localización anatómica mejor definida, y con una expresión clínica más florida y temprana. Actualmente se ha documentado un incremento en los casos de carcinoma orofaríngeo a pesar del descenso de su principal factor de riesgo; el tabaquismo. Su incidencia y mortalidad continúan siendo relativamente bajas en comparación con otros tumores en cabeza y cuello. Este incremento se ha asociado etiológicamente a la infección de VPH con subtipos de mayor riesgo de malignidad como el VPH 16 y 18. A nivel nacional existen diferencias estadísticas con respecto a los datos foráneos, sin embargo la cantidad de estudios realizados en nuestra población y los sesgos asociados al subregistro de la enfermedad son un factor importante a tomar en cuenta. Es necesario realizar una mayor cantidad de estudios en la población costarricense para determinar el comportamiento real de esta enfermedad y su relación etiológica con el carcinoma de orofaringe en nuestro país.

**Palabras clave:** Virus del Papiloma Humano (VPH), carcinoma orofaríngeo, cáncer de cabeza y cuello, Leucoplaquia oral, Carcinoma de células escamosas, Papilomatosis.

#### ABSTRACT

The Human Papilloma Virus (HPV) is a frequently diagnosed sexually transmitted disease, transmitted by contact between skin and mucous membranes. There are multiple etiological relationships between HPV infections and neoplasms in organs of the reproductive and genital system and at head and neck. Those belonging to HPV have been grouped and characterized by phylogenetic analysis and by its sequence of nucleotides and amino acids. HPV progresses through the layers of skin or mucosal epithelium inducing malignant transformation in these cells. The diagnosis of this infection is performed using various techniques of PCR and in situ hybridization. Oropharyngeal carcinoma is a neoplastic disease with a varied clinical presentation. Its association with HPV is detectable by immunohistochemic methods. It's also associated more frequent with young people, men, presentation with a better defined anatomic location and an earlier clinical expression.

Currently it has been documented an increase in cases of oropharyngeal carcinoma despite the fall of their main risk factor; smoking. Its incidence and mortality continue to be relatively low in comparison with other head and neck tumors. This increase has etiologically been associated with HPV infection; and with subtypes of increased risk of malignancy such as HPV 16 and 18; as with changes in the behavior of the disease. National statistics differ from the foreign data, however the low amount of studies in our population and the biases associated with underreporting of the disease are an important factor to take into account. It is necessary to perform a greater number of studies in the Costa Rican population to determine the actual behavior of this disease and its etiological relation to carcinoma of the oropharynx.

**Keywords:** Human papillomavirus (HPV), Oropharyngeal cancer, Head and neck cancer, Oral leucoplakia, Squamous cell carcinoma, Papillomatosis.



# CÁNCER OROFARÍNGEO Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN CABEZA Y CUELLO: RELACIONES FISIOPATOLÓGICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS

## INTRODUCCIÓN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual de diagnóstico más frecuente en Norte América. Consiste en un grupo de más de 150 tipos diferentes de virus, nombrados de forma numérica. Su nombre es dado en alusión a los papilomas o lesiones verrucosas que algunos de sus serotipos pueden manifestar clínicamente en humanos contagiados. Este conjunto de virus se ha ligado a etiologías de tipo maligno y benigno como condiloma acuminado, lesiones escamosas intraepiteliales, malformaciones congénitas, y carcinomas en cabeza y cuello [1].

Este virus se transmite por contacto entre piel y mucosas, común y predominantemente durante relaciones sexuales. La Centro de Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) de Estados Unidos de América (E.E.U.U.) estimó en el 2009 que para la edad de 50 años más del 80% de la población ha estado expuesta en algún momento al virus. En una gran parte de la población su curso es asintomático por lo cual no muestra signos o síntomas al momento de su transmisión. (19) Puede ser



identificado en mucosas de los siguientes lugares (Figura 1):

**Figura 1.** Tejidos infectados por VPH Asociado a estas infecciones se ha documentado un aumento de la incidencia de cáncer de cérvix, vulva, vagina, pene y ano; además de esto un aumento de casos de cáncer en cavidad oral y orofaringe y con menor frecuencia en laringe, y amígdalas; esto a pesar de la disminución concomitante de muchos otros factores de riesgo en la población. El cáncer es una patología que consiste en un pobre control o restricción natural en el crecimiento, reproducción y cambios de diferenciación celulares. Se nombra a partir del sitio en donde se origina de forma primaria. El aumento en la incidencia del mismo en estos sitios primarios se ha asociado con el desarrollo del VPH en dichos sitios [2 y 3].

El virus de papiloma humano se clasifica en diferentes tipos, de los cuales ya se han descrito más de 40 serotipos que producen cuadros clínicos infecciosos para el hombre. De estos algunos conllevan alto riesgo de generar cáncer en el sitio de la infección. Otros tipos de virus se consideran de bajo riesgo y usualmente se manifiestan con lesiones benignas. Existen 9 serotipos asociados con una mayor frecuencia de cáncer y otros 6 serotipos con alta sospecha de presentar una correlación etiológica. Dado el comportamiento y características demográficas presentadas en el cáncer de cavidad oral y orofaringe; y su asociación con las infecciones por VPH; es importante la descripción de esta patología y el conocimiento por parte de los

profesionales, de la salud de sus implicaciones en la atención de la población. El propósito de esta revisión es describir la correlación fisiopatológica entre el VPH en mucosa faríngea y el Carcinoma orofaríngeo; y su comportamiento como enfermedad emergente [3,4].

### **CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

Taxonómicamente este virus pertenece al Grupo I (virus ácido desoxirribonucleico ADN de doble cadena), es un virus eicosaédrico, sin cápside, con ADN en arreglo circular, que se transmite con alta fidelidad entre una copia y otra; por ende presenta cambios evolutivos relativamente lentos con respecto a otros virus de su familia [2 y 5].

Dentro de este grupo pertenece a la familia Papillomaviridae; al género Alphapapilloma virus. Dentro de este hay más de 100 tipos identificados. Estos se encuentran en los humanos y primates y presentan un fuerte tropismo por mucosas y tejido epitelial, entrando a la célula por endocitosis [4 y 6].

El virus del papiloma humano consiste en partículas de 8000 pares de bases de ADN, envuelta en dos proteínas circulares L1 y L2 (llamadas proteínas tardías o "late"). Su genoma puede codificar para otras proteínas como E1, E2, E4, E5, E6, E7 (llamadas proteínas tempranas o "early") [4,5].

La principal forma de distinguir tipos dentro de los Alphapapillomaviridae es por su secuencia genética o la heterogeneidad de la misma. Cambios en más de 10% de la

secuencia completa de un nucleótido de L1 diferencia a un tipo de otro. De los 100 tipos identificados más de 60 son infecciosos en mucosas del tracto genital y de cabeza y cuello. [4,5].

Análisis filogenéticos de la secuencia de L1 han permitido organizar este género en 15 grupos diferentes que comparten características oncogénicas y de tropismo tisular. Además, un árbol filogenético realizado a partir de los nucleótidos y secuencias de aminoácidos de E1, E2, E6, E7, L1 y L2 ha permitido distribuir a los distintos de este virus en 3 grupos; dos de bajo riesgo oncogénico y uno de alto riesgo [4,5, 6].

Estas proteínas E se encargan ya sea de replicación y transcripción del genoma o de transformación tumoral en el caso de encontrarse en células huésped. Este virus explota la maquinaria celular del epitelio de piel o de la mucosa para llevar a cabo su propia replicación. Posteriormente el virus va progresando a través de las capas de células basales a un compartimento suprabasal. La interacción de estas proteínas puede a su vez estimular proliferación y malignización en estas células epiteliales. En la mayoría de casos se han encontrado mutaciones en la proteína supresora de tumores (p53) y la proteína de retinoblastoma (pRB), las cuales son reguladoras del ciclo celular y de la diferenciación de dichas células epiteliales; proteínas codificadas por los oncogenes de E6 y E7 que están asociadas a la mayoría de neoplasias malignas genitales y de cabeza y cuello mencionadas anteriormente [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].



### DIAGNÓSTICO DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La prueba de referencia para determinar o diagnosticar una infección por VPH es hibridación in situ o reacción en cadena de polimerasa (PCR) para detectar su ADN en muestras biológicas. Otras pruebas de utilidad son PCR en tiempo real para medir carga viral de VPH-16 o inmunohistoquímica para detectar el marcador de la proteína supresora de tumores p16 (la cual está sobreexpresada en infecciones por VPH) [10, 11].

### CARCINOMA OROFARÍNGEO

El carcinoma orofaríngeo es un tipo de tumor de cabeza y cuello relativamente infrecuente, cuyo principal factor de riesgo es el tabaquismo. Este difiere clínica y fisiopatológicamente en sus características de aquel que no se encuentra asociado a VPH. En muy raros casos el paciente puede cursar del todo asintomático, sin embargo la mayoría de tumores pueden manifestarse como [12, 11] (Cuadro 2):

Odinofagia Persistente
Otalgia
Disfonía
Pérdida de Peso
Úlceras en cavidad oral de más de 2 semanas
Descoloración rojiza u oscura en la mucosa oral
Disfagia
Hipertrofia asimétrica de amígdalas sin datos de sepsis
Dolor a la masticación
Hipestesia
Masas en cavidad oral
Masas cervicales, axilares, o supraclaviculares

**Figura 2.** Manifestaciones de Carcinoma de Cavidad Oral y Orofaringe asociado a VPH

La mayoría de casos de carcinoma orofaríngeo asociado a VPH tienen inmunohistoquímicamente alta sensibilidad a las pruebas de p16. Su diagnóstico ocurre en personas considerablemente jóvenes en comparación a los pacientes sin infección detectable por VPH, siguiendo una distribución demográfica bifásica con picos a los 30 y 55 años; mientras que la media en carcinomas orofaríngeos y de cavidad oral sin asociación demostrable a VPH es mayor a los 60 años, ocurriendo con mayor frecuencia en individuos con comportamientos sexuales de riesgosos. Otro aspecto importante a resaltar es la razón de sexo de los casos detectados. En los tumores orofaríngeos hay un predominio del género masculino, sin embargo en los asociados a VPH esta razón de sexo tiende a disminuir. La localización anatómica en estos tumores corresponde en orden decreciente a:

1. mucosa orofaríngea
2. amígdalas palatinas
3. base de lengua

La presentación de tumores asociados a VPH en estadios más tempranos es clínicamente detectable, pero con un mayor compromiso nodal, histología pobremente diferenciada, menor incidencia de metástasis primarias y una mayor respuesta a la radioterapia y quimioterapia [1, 11].

#### **RELACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ENTRE EL VPH Y EL CARCINOMA OROFARÍNCEO:**

El principal factor de riesgo etiológico para la gran mayoría de tumores de cabeza y cuello es el tabaquismo. Dado su extenso estudio y correlación con patologías neoplásicas, su descenso hizo que la incidencia de tumores de cabeza y cuello; principalmente laríngeo, hipofaríngeo, orofaríngeo y de cavidad oral; disminuyeran considerablemente a partir de la década de 1980. Sin embargo se ha observado un aumento progresivo de la incidencia de tumores de cavidad oral y orofaringe, en población más joven que la estudiada previamente por exposición a tabaco [10, 12, 13, 14].

Como se mencionó anteriormente existen distintos serotipos de VPH, de bajo y de alto riesgo de producir una neoplasia. Aproximadamente un 10% de las personas infectadas con serotipos de alto riesgo de cáncer desarrollan infecciones crónicas, las cuales conllevan a un mucho mayor riesgo de cáncer. El cáncer en orofaringe, en especial en pacientes jóvenes y asociado a VPH es probablemente una de las

expresiones más infrecuentes de este virus en comparación a los tipos de tumores a los que se ha asociado con mayor incidencia, tales como los de sistema reproductor y genital. El aumento de casos de VPH ha presentado una asociación positiva como factor causal del incremento de carcinoma epidermoide en orofaringe y cavidad oral, principalmente en hombres jóvenes [2, 12, 14].

Los mismos tipos de VPH de alto riesgo para cáncer genital son de alto riesgo para cáncer en cabeza y cuello (incluyendo orofaringe). La presencia concomitante de tabaquismo y etilismo aumenta aún más la probabilidad de malignidad en cabeza y cuello. Se estima que aproximadamente un 70% de los tumores orofaríngeos se pueden asociar con la presencia de VPH, de los cuales 60% son causados por el serotipo 16, seguidos por el serotipo 18. Sin embargo la prevalencia general de este virus en cavidad oral y orofaringe es relativamente baja (7%) en comparación con sus formas en aparato genital. Según la serie de estudios de salud nacional y evaluación nutricional de Estados Unidos (NHANES por sus siglas en inglés) existen aproximadamente 26 millones de infectados con VPH en Norteamérica. Por los últimos 15 años se ha registrado un incremento en la prevalencia de carcinomas de cabeza y cuello asociados a VPH, incluyendo dentro de estos el cáncer orofaríngeo, cuya presentación se ha dado cada vez más en población joven, principalmente en hombres y en países desarrollados [9, 10, 14, 15,16].



## CÁNCER OROFARÍNGEO Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN CABEZA Y CUELLO: RELACIONES FISIOPATOLÓGICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS

Los serotipos de VPH oncogénico son detectables en la gran mayoría de pacientes con cáncer orofaríngeo asociado a esta infección. Se ha determinado que la prevalencia poblacional de VPH en células exfoliadas de cavidad oral y orofaringe es de 6,9%, del cual un 1% corresponde al serotipo 16. Este es 3 veces más prevalente en hombres que en mujeres (lo cual presenta una asociación directamente proporcional con la incidencia de cáncer) [12, 14, 15, 17].

El único estudio encontrado en esta revisión acerca de la epidemiología del Virus del Papiloma Humano en Costa Rica (CR) es el de Schiffman, et al. en el 2007, que documentó una prevalencia de VPH de hasta 85,4%, en un grupo de más de 10 000 mujeres con un rango de edades entre 18-96 años, siendo de estos predominantemente el VPH tipo 16, con una prevalencia de más del 40% de los casos [11, 18].

A nivel de carcinoma orofaríngeo en CR presenta un comportamiento distinto a lo reportado en literatura extranjera. De acuerdo a lo reportado por el Ministerio de Salud, la incidencia de esta patología en hombres es de 0,04/100 000 hombres y en mujeres 0,08/100 000 mujeres durante el 2014 en Costa Rica. La mortalidad también es considerablemente baja, la masculina es de 0,37/100 000 habitantes, en el caso de mujeres es 0 para esta misma fecha y región. Con una única excepción, todos los casos detectados han sido en personas mayores de 55 años. Esto difiere de lo reportado a nivel mundial tanto numéricamente como en la razón de

sexo, lo cual podría deberse a un subregistro de la enfermedad y de su seguimiento o a una carencia de suficientes estudios en nuestra población con respecto a esta entidad [16, 19].

### CONCLUSIONES

El virus del papiloma humano es una enfermedad de transmisión sexual, asociada a lesiones como condiloma acuminado, lesiones escamosas intraepiteliales, y neoplasias genitales y de cabeza y cuello. Los principales genes expresados por el VPH asociados a neoplasias malignas son E6 y E7.

La principal neoplasia de cabeza y cuello asociada a VPH es el carcinoma orofaríngeo, predominantemente en regiones amigdalinas y en base de lengua.

La presencia de carcinoma orofaríngeo ocurre cada vez con mayor frecuencia en pacientes jóvenes y sin relación con factores predisponentes conocidos como etilismo o tabaquismo.

Es necesario realizar una mayor cantidad de estudios en la población costarricense para determinar el comportamiento real de esta enfermedad y sus factores de riesgo y a su relación etiológica con el carcinoma de orofaringe y otras neoplasias.

### Referencias

1. Martín-Hernán F, Sánchez-Hernández JG, Cano J, Campo J, del Romero J. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 May 1;18(3):e439-44. Review.
2. Auluck A, Hislop G, Bajdik C,

- Poh C, Zhang L, Rosin M. Trends in oropharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus (HPV)-related and HPV-unrelated sites in a multicultural population: the British Columbia experience. *Cancer*. 2010 Jun 1;116(11):2635-44.
3. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24
  4. Burk RD, Chen Z, Van Doorslaer K. Human papillomaviruses: genetic basis of carcinogenicity. *Public Health Genomics*. 2009;12(5-6):281-90.
  5. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004 Jun 20;324(1):17-27
  6. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Morales J, Guillen D, Alfaro M, Hutchinson M, Wright TC, Solomon D, Chen Z, Schussler J, Castle PE, Burk RD. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology*. 2005 Jun 20;337(1):76-84.
  7. Bernard HU, Calleja-Macias IE, Dunn ST. Genome variation of human papillomavirus types: phylogenetic and medical implications. *Int J Cancer*. 2006 Mar 1;118(5):1071-6. Review.
  8. Harari A, Chen Z, Burk RD. Human papillomavirus genomics: past, present and future. *Curr Probl Dermatol*. 2014;45:1-18.
  9. Shah A, Malik A, Garg A, Mair M, Nair S, Chaturvedi P. Oral sex and human papilloma virus-related head and neck squamous cell cancer: a review of the literature. *Postgrad Med J*. 2017 Aug 4.
  10. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):781-9.
  11. Westra WH. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. *Head Neck Pathol*. 2009 Mar;3(1):78-81
  12. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2014 May;50(5):380-6.
  13. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. *CA Cancer J Clin*. 2015 Sep-Oct;65(5):401-21.
  14. Kocjan BJ, Bzhalava D, Forslund O, Dillner J, Poljak M. Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Sep;21(9):808-16.
  15. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, Steinau M, Watson M, Wilkinson EJ, Hopenhayn C, Copeland G, Cozen W, Peters ES, Huang Y, Saber MS, Altekruse S, Goodman MT; HPV Typing of Cancers Workgroup. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *Journal of the National Cancer Institute* 2015;107.
  16. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 90: Human papillomaviruses. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2007.



## CÁNCER OROFARÍNGEO Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN CABEZA Y CUELLO: RELACIONES FISIOPATOLÓGICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS

17. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Morales J, Guillen D, Alfaro M, Hutchinson M, Wright TC, Solomon D, Chen Z, Schussler J, Castle PE, Burk RD. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology*. 2005 Jun 20;337(1):76-84.
18. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, Markowitz LE, Thomas CC, Thompson TD, Razzaghi H, Saraiya M, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus associated cancers—United States, 2008–2012. *MMWR* 2016;65(26):661–666.
19. Majchrzak E, Szybiak B, Wegner A, Pienkowski P, Pazdrowski J, Luczewski L, Sowka M, Gokusinski P, Malicki J, Gokusinski W. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. *Radiol Oncol*. 2014 Jan 22;48(1):1-10.