

## Carcinoma escamoso de orofaringe relacionado con el virus del papiloma humano

### *Squamous oropharyngeal carcinoma related to human papillomavirus*

EDELBERTO GÁMEZ PÉREZ, ARIEL COLUMBIÉ MEDINA, JULIO JIMÉNEZ GALAINENA.

*Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana, Cuba.*

#### Cómo citar este artículo:

Gómez Pérez E, Columbié Medina A, Jiménez Galainena J. Carcinoma escamoso de orofaringe relacionado con el virus del papiloma humano. *Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]. 2019 [citado ]; 13(3):84-90. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>*

#### RESUMEN

**Objetivo:** compilar los conocimientos más actuales relacionados con el papel del virus del papiloma humano en la génesis del carcinoma escamoso de orofaringe y de las características particulares que adquieren estos tumores.

**Desarrollo:** el trabajo recoge algunos datos estadísticos sobre la actualidad y trascendencia del problema, profundiza en el proceso de carcinogénesis, en las características que motivaron los cambios en la octava Edición del Manual de Estadiamiento del Cáncer del American Joint Committee on Cancer y la cuarta Edición del Libro Azul de la Organización Mundial de la Salud sobre Tumores de Cabeza y Cuello, así como de las perspectivas de tratamiento y prevención.

**Conclusiones:** el carcinoma escamoso de orofaringe relacionado con el virus del papiloma humano es una entidad diferente que requiere de métodos eficaces para su identificación y la adecuación de los tratamientos.

**Palabras clave:** virus del papiloma humano; carcinoma escamoso; orofaringe.

#### ABSTRACT

**Objective:** to compile the most current knowledge related to the role of human papilloma virus in the genesis of squamous cell carcinoma of oropharynx and the particular characteristics that these tumours acquire.

**Development:** the work contains some statistical data on the current and transcendence of the problem, delves into the process of carcinogenesis, in the characteristics that motivated the changes in the 7th Edition of the Manual of Cancer Staging of the American Joint Committee on Cancer and the 4th Edition of the World Health Organization's Blue Book on Head and Neck Tumours, as well as the prospects for treatment and prevention.

**Conclusions:** squamous cell carcinoma of oropharynx, related to human papilloma virus, is a different entity that requires effective methods for its identification and adequacy of treatments.

**Keywords:** human papillomavirus; squamous carcinoma; oropharynx.

#### INTRODUCCIÓN

Los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CECC), considerados la sexta causa de muerte por cáncer, tienen una incidencia aproximada de 650 555 casos anuales y alrededor de 300 000 muertes.<sup>(1)</sup> El carcinoma escamoso de orofaringe (CEO) muestra una incidencia aproximada de 50 000 casos.<sup>(1)</sup>

Según el Anuario Estadístico de Salud, en Cuba se produjeron 614 muertes de hombres y 169 de mujeres en el año 2015 por cáncer de labio, cavidad bucal y faringe.<sup>(2)</sup>

El consumo de tabaco y alcohol son los principales factores de riesgo para el CECC.<sup>(3,4)</sup> Múltiples estudios han demostrado que su incidencia se ha mantenido estable o incluso disminuido desde finales de la década de los años 80 con la reducción de los factores de riesgo.<sup>(1,5)</sup> Sin embargo, la incidencia de un carcinoma escamoso relacionado con el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPHar), de características diferentes, en base de la lengua y amígdalas palatinas, se ha incrementado<sup>(3,4,5,6,7,8,9)</sup> en un 2-3% anual entre 1973 y 2001 y desde entonces de un 5,22% hasta 2004 en los EEUU.<sup>(1,10)</sup> Similar tendencia se ha notado en otros países<sup>(1,11,12,13)</sup> aunque hay diferencias en la incidencia entre desarrollados y en vías de desarrollo.<sup>(1)</sup>

La infección como causa del CEO fue demostrada por Gillison et al, y numerosos series de casos evaluaron la prevalencia de la infección por VPHar usando técnicas

moleculares,<sup>(1,14)</sup> aunque Syrjänen et al, (1983) fueron los primeros en proponer al VPH como factor de riesgo.<sup>(15)</sup> En 1995 la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasificó a los tipos 16 y 18, como agentes carcinógenos humanos.<sup>(15)</sup> En 2010 la Asociación Dental Americana (ADA) lo reconoce como un factor de riesgo para el cáncer orofaríngeo,<sup>(15)</sup> la única subregión de cabeza y cuello con papel demostrado del virus en la carcinogénesis.<sup>(1,9)</sup>

Los CEO VPHar positivos, a diferencia de los negativos, se manifiestan a menor edad; más en los hombres, caucásicos, con alto estatus socioeconómico,<sup>(12)</sup> saludables, con poca o ninguna asociación con el alcohol o el tabaco; se relacionan con los hábitos sexuales orales; tienen predilección por las amígdalas, son poco diferenciados, más radiosensibles y con mejor sobrevida total.<sup>(4,5,6,7,9,10,14,16,17,18,19,20)</sup>

Lo antes planteado hace a los autores de la presente investigación compilar los conocimientos más actuales relacionados con el papel del virus del papiloma humano en la génesis del carcinoma escamoso de orofaringe y de las características particulares que adquieren estos tumores.

## DESARROLLO

El virus del papiloma humano pertenece a la familia Papillomaviridae<sup>(5,7,8,11,15,21)</sup> compuesta por diversos virus aislados en numerosos vertebrados superiores,<sup>(6)</sup> y que tienen un ADN circular de doble cadena.<sup>(3,21)</sup> El genoma está compuesto por alrededor de 8 000 pares de bases,<sup>(3,6,21,22)</sup> y está dividido, de manera funcional, en tres regiones: E, que codifica las proteínas necesarias para la replicación viral y la transcripción; L, que codifica las proteínas de la cápside,<sup>(3)</sup> y RLC, un segmento de no codificación<sup>(6,23)</sup> con el origen de la replicación viral y las secuencias que regulan la replicación y la transcripción viral.<sup>(24)</sup>

Se han descrito más de 100 tipos.<sup>(3,5,6,22)</sup> Se clasifican en 16 géneros según la homología del ADN, designados con las letras del alfabeto griego.<sup>(11)</sup> También se clasifican por su predilección de infectar la piel o las mucosas.<sup>(3)</sup> Por su capacidad oncogénica se dividen en: de bajo o alto riesgo.<sup>(5,7,22,25,26)</sup> con lesiones que van desde papilomas (o verrugas) hasta los carcinomas invasivos en diferentes localizaciones.<sup>(3,27)</sup>

Del género alfa, son los tipos de VPH oncogénicos más prevalentes: 16 y 18, asociados al cáncer de cérvix y orofaringe.<sup>(10,11,21)</sup> El VPH16 se encuentra en el 87-90% de los CEO relacionados con VPH.<sup>(3,13,14,17,19)</sup>

La forma más común de transmisión del VPH es el contacto sexual, incluyendo el orogenital.<sup>(7,8,21,25)</sup> El ADN del VPH fue detectado en orofaringe de mujeres en un porcentaje de manera significativa mayor, cuando presentaban al mismo tiempo lesiones genitales de igual causa.<sup>(25)</sup> Un estudio sueco de entre 1958 y 1996, demostró que tanto las mujeres con carcinomas de cérvix como sus esposos, tenían un riesgo mayor de desarrollar CEO que el resto de la población.<sup>(25)</sup> Otras vías de transmisión son la autoinoculación, el contacto piel con piel, a través de los fómites o por la transmisión vertical de madre a hijo.<sup>(7,8, 21)</sup>

La infección requiere de células epiteliales capaces de proliferar. El virus llega a la capa basal a través de las roturas en la superestructura del epitelio<sup>(5,22)</sup> y puede haber interacción con las moléculas heparín sulfato de la membrana basal.<sup>(5)</sup> La unión a la célula basal puede ser mediada por la interacción de la cápside con integrinas  $\alpha$  6.<sup>(5)</sup> Al contrario de los cánceres VPHar negativos, que se desarrollan sobre el epitelio de la superficie, los positivos se originan en el fondo de las criptas tonsilares,<sup>(24)</sup> en que el epitelio es muy especializado (reticulado), caracterizado por una población celular específica y una membrana basal discontinua que facilita la interacción entre las células inmunitarias y los antígenos del exterior.<sup>(24)</sup> Esta puede ser una de las razones que explique la localización de los cánceres inducidos por VPH en las Vías Aerodigestivas Superiores (VADS). Las criptas constituirían además un reservorio de viriones. Algunos datos sugieren que las moléculas inmunomoduladoras, de manera particular las inhibidoras de los linfocitos T (ej. eje PD1/PD-L1), también podrían estar implicadas en el tropismo. Estas se expresan de forma fisiológica en los tejidos linfoides de la orofaringe y contribuyen a controlar la amplitud y la duración de la respuesta inmune con el fin de proteger al tejido linfoide, de una respuesta excesiva por estimulaciones antigénicas recurrentes. En algunas condiciones, este déficit relativo de la inmunidad favorecería la infección, su persistencia y la carcinogénesis.<sup>(24)</sup>

El virus entra a la célula por endocitosis,<sup>(5)</sup> pierde la cápside y penetra al núcleo,<sup>(24)</sup> donde se establece como infección persistente en forma de ADN episómico.<sup>(5)</sup> Su entrada al núcleo parece depender del inicio de la mitosis.<sup>(5)</sup> La profase temprana es crítica, como queda demostrado al arrestar el ciclo celular en la fase G2/M con el purvalanol A.<sup>(3)</sup>

El éxito del ciclo replicativo viral requiere de la expresión ordenada de  $\Upsilon$  genes, unido a la diferenciación de la célula huésped.<sup>(24)</sup> El ADN viral aprovecha la capacidad de división de las células basales y se duplica junto con ellas, transmitiéndose a las células hijas, en forma episómica (10-200 copias/célula).<sup>(3,5,24)</sup> El inicio de la infección es controlado por los genes E1 y E2.<sup>(24,25)</sup> Las células suprabasales infectadas no abandonan el ciclo celular para madurar, gracias a las proteínas virales E6 y E7, producidas de manera controlada en las capas profundas e intermedias del epitelio escamoso. Estas inhiben, respectivamente, a p53 y pRb, los actores clave en la regulación del ciclo celular. Esta fase proliferativa de la infección, durante la cual el virus amplifica su genoma y aumenta el número de células infectadas, puede manifestarse de manera clínica por la aparición de las lesiones (ej. condilomas). Las proteínas L1 y L2, que forman la cápside, se producen al final del ciclo viral, en las capas más superficiales.<sup>(3,24,25)</sup> Las células cargadas de viriones son reconocibles y denominadas coilocitos.<sup>(24)</sup>

El VPH no es lítico y la salida de las partículas virales se produce junto a la descomposición de las células

descamadas<sup>(24)</sup> por lo que no hay reacción inflamatoria.<sup>(5,24)</sup> Esto limita el contacto viral con las células inmunitarias.<sup>(5,24)</sup> La mucosa es infectante con un riesgo de transmisión muy elevado.<sup>(24)</sup>

Otros factores pueden limitar la respuesta inmunitaria. E6 y E7 pueden inhibir la expresión de interferón  $\gamma$  por las células Natural Killer, además de limitar el inicio de la respuesta citotóxica.<sup>(5)</sup> Tal vez la persistencia de la infección en el tiempo, desarrolle la tolerancia de las células T al virus.<sup>(5)</sup>

La duración de la infección productiva es variable y depende de la respuesta inmunitaria. El 70% de los pacientes se curan en un año y el 90% en tres. VPH, como otros virus, puede persistir en el estado latente dentro de algunas células basales y reactivarse, sobre todo en la inmunosupresión.<sup>(24)</sup> Cuando no se produce la regresión, la infección puede persistir muchos años y evolucionar, al cabo de los 10 hasta los 25 años hacia la malignización en un número muy pequeño de pacientes. Esto se designa como infección abortiva y se caracteriza por un ciclo viral inacabado, sin producción de viriones, y con expresión intensa y no regulada de las E6 y E7 en todo el grosor del epitelio por inhibición funcional de E2. Este puede inhibirse por metilación o al integrarse el genoma viral al del huésped. Así, las células infectadas quedan expuestas a una señal mitógena constante llevándolas a la inmortalización.<sup>(3)</sup>

E5 juega un importante rol en el inicio de la infección al unirse a los receptores de factores de crecimiento (ej. EGFR) para promover la proliferación celular. Sin embargo, su secuencia de codificación es borrada, de manera frecuente, durante la integración al genoma del huésped.<sup>(3)</sup>

Un papel más significativo, para el inicio y mantenimiento de la transformación, es jugado por E6 y E7.<sup>(3)</sup> E6 forma un complejo con la ligasa de ubiquitina E3, E6AP, y marca a p53, causando su rápida degradación condescontrol del ciclo celular e inestabilidad del genoma.<sup>(3,17,18)</sup> Esta inhibición de p53, es posible solo en los VPH oncógenos.<sup>(24)</sup> E7 se une a la ligasa de ubiquitinaculina 2 y marca a pRb para su degradación, lo que contribuye también al descontrol del ciclo celular, al liberar E2F con transcripción de los genes de la fase S.<sup>(3,17,18)</sup>

Estudios recientes indican que E6 y E7 se unen a los múltiples compañeros que refuerzan el efecto oncogénico más allá de la degradación de p53 y pRb.<sup>(3)</sup> Por ejemplo E7 interactúa con las proteínas de bolsillo relacionadas con pRb, p107 y p130 y los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina p21CIP1 y p27KIP1. La inhibición de estas proteínas reguladoras clave contribuye a la proliferación celular descontrolada y a la carcinogénesis.<sup>(3)</sup> E6 junto con E6AP, induce una actividad telomerasa a través de la activación de hTERT vía degradación de NFX1, contribuyendo así a la inmortalización celular. En adición a reforzar los efectos antiapoptóticos por la degradación de p53, E6 se une a la proteína proapoptótica Bak junto con E6AP inactivándola.<sup>(3)</sup> E6 previene la apoptosis inducida por E7 degradando p53

y Bak y E7 rescata a E6 de la inhibición de p16INK4A por la activación directa de las ciclinas A y E y la inactivación funcional de p16INK4A.<sup>(3)</sup>

Sin embargo, la expresión de E6 y E7 por sí solas no son suficientes para causar la progresión maligna o la transformación oncogénica. La transformación se produce después de la acumulación de las alteraciones epigenéticas y las genéticas, aun desconocidas.<sup>(3,24)</sup>

Un número considerable de CCECC son ADN/VPH negativos.<sup>(25)</sup> Si bien existe un consenso en la necesidad de determinar de forma rutinaria la infección por VPH, no existe consenso en la técnica a emplear.<sup>(25)</sup>

El ADN viral puede identificarse, de manera directa, mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) por la Hibridación In Situ (HIS).<sup>(5,24)</sup>

La RCP es en extremo sensible pudiendo detectar muy pocas copias de AND por la muestra.<sup>(22,24,25)</sup> La presencia de AND no indica implicación viral en la carcinogénesis y puede reflejar una infección pasajera.<sup>(22,24,25)</sup> La amplificación por RCP es más eficiente en los tejidos frescos congelados que en los fijados en formol y embebidos en parafina (FFEP).<sup>(5)</sup>

Varios trabajos han demostrado que entre el 14 y el 50% de los CEO con ADN viral identificado por RCP, no expresan los transcritos E6 y E7, haciéndose dudoso el origen viral en esos tumores.<sup>(5,24,25)</sup> La determinación de ARNm de E6/E7 indica integración viral y puede medirse por RCP transcriptasa inversa (TI).<sup>(5)</sup> La transcriptasa inversa sirve para crear una secuencia de ADN desde el ARNm.<sup>(5)</sup> Aunque la RCP-TI es altamente sensible y específica, consume tiempo y necesita también de tejido congelado<sup>(5,15,25)</sup> aunque Smeets et al, reportaron la identificación exitosa de ARNm de E6 en FFEP con buena sensibilidad y especificidad.<sup>(25)</sup>

La HIS se puede realizar en especímenes archivados.<sup>(28)</sup> Usando sondas de ácidos nucleicos complementarias se puede localizar el ADN, al visualizarlo con el microscopio y cuantificarlo colorimétricamente.<sup>(5)</sup> Las sondas pueden servir para detectar secuencias comunes a muchos subtipos de VPH o a subtipos individuales.<sup>(5)</sup> El ADN episómico da señales nucleares difusas y el integrado, puntiformes.<sup>(5)</sup> Aunque la identificación del ADN viral por HIS es específica, es menos sensible, con un riesgo no despreciable de falsos negativos.<sup>(5,24,29)</sup> Su límite de sensibilidad ha sido de manera tradicional reconocido en las 10 copias virales/célula, aunque las técnicas y los reactivos mejorados pueden detectar hasta una o dos copias de ADN viral/célula.<sup>(5)</sup> La determinación del ARNm E6/E7 por HIS supera en sensibilidad a la determinación del ADN viral.<sup>(25)</sup> Muchas Instituciones consideran que la HIS consume mucho tiempo.<sup>(10)</sup>

El mecanismo carcinogénico promovido por el VPH induce a un incremento en la expresión de p16 en respuesta a la alteración de la regulación de la vía de pRb por el oncogén E7.<sup>(18,24)</sup> La elevada correlación existente entre la detección de VPH y esta expresión, ha considerado a la misma tanto como buen marcador de infección como de

factor pronóstico (mayor sobrevida libre de enfermedad con proporción de riesgo de 0.65 y sobrevida total de 0.57).<sup>(5, 9,10,13,25,28,29)</sup> La proteína p16, codificada por el gen CDKN2A, está implicada en la regulación del ciclo celular.<sup>(24)</sup> En los cánceres de VADS por alcoholismo/tabaquismo, este gen suele estar inactivado, con expresión escasa o nula de p16.<sup>(24)</sup> La determinación de p16 por Inmunohistoquímica (IHQ) es simple y barata.<sup>(24)</sup> Su principal limitación es la existencia de los mecanismos alternativos que inducen la sobreexpresión, independientes de la infección viral.<sup>(24)</sup> Entre el 10 y el 20% de los CEO con sobreexpresión de p16 no están relacionados con el VPH.<sup>(5,24,29)</sup> La utilización aislada de este marcador conlleva al riesgo de falsos positivos, aunque los criterios de positividad son muy estrictos (tinción fuerte y difusa, nuclear y citoplasmática, en más del 70% de las células tumorales).<sup>(10,24)</sup> Tener en cuenta los parámetros morfológicos puede disminuir este riesgo.<sup>(14,24)</sup>

Los tumores VPHar negativos/ p16 positivos tienen las huellas digitales de los tumores no relacionados con el virus (ej. mutaciones de TP53, altos niveles de EGFR).<sup>(29)</sup> El significado de la expresión de p16 depende del contexto: en los CEO de los EEUU, dada la alta incidencia de VPH y la probabilidad de "pretest" del 70%, p16 actúa como marcador sustituto de VPH con un valor predictivo positivo de 92,7% y un valor predictivo negativo de 92,8%. En contraste, en los tumores no orofaríngeos con una baja probabilidad de "pretest", p16 actúa pobremente, con una alta fracción de tumores p16 positivos/VPHar negativos. Por eso, su uso como marcador sustituto en áreas diferentes a la orofaringe debería ser desalentado.<sup>(29)</sup>

Para solventar las limitaciones individuales de cada una de estas pruebas, se han desarrollado estrategias diagnósticas que combinan diferentes técnicas.<sup>(24)</sup>

El Libro Azul de la OMS, en su 4ta Edición, recomienda diagnosticar como carcinoma escamoso altamente sugestivo de asociación con VPH a aquellos CEO con la morfología típica aún cuando no puedan emplearse los métodos de detección.<sup>(30)</sup> La mayoría de los CEO VPHar positivos tienen una morfología no queratinizante (de estar presente tiene que ser menor del 10%), con grandes nidos de células tumorales con bordes cohesivos que empujan, poca o ninguna reacción estromal, embebidos con tejido linfóide, alta relación núcleo/citoplasma, núcleos redondos-ovales, hiper cromáticos, sin nucléolos evidentes, aumento de mitosis, apoptosis y necrosis.<sup>(30)</sup> No se asocian a displasia queratinizante.<sup>(30)</sup> También estos carcinomas pueden ser basaloideos, papilares, adenoescamosos, linfoepiteliales y sarcomatoides.<sup>(13,30)</sup> Datos disponibles sugieren que estas variantes mantienen el buen pronóstico.<sup>(30)</sup>

Por su apariencia basaloide, inmadura y no queratinizante los CEO VPHar positivos son percibidos como pobremente diferenciados.<sup>(30)</sup> Como emergen del epitelio que recubre las criptas y retienen su apariencia basaloide y no queratinizante, pueden ser considerados como altamente diferenciados a pesar de su apariencia lo que puede ayudar

a disolver la paradoja de la poca diferenciación y el buen pronóstico.<sup>(30)</sup>

Los CEO VPHar pueden sufrir transformación a carcinoma de las células pequeñas<sup>(30)</sup> que como los pulmonares, se asocian al tabaco, expresan marcadores neuroendocrinos y muestran una conducta agresiva.<sup>(30)</sup>

Los CEO VPHar positivos presentan una categoría N más avanzada que la categoría T.<sup>(31)</sup> El origen en las criptas, dificulta la visualización del tumor primario.<sup>(12)</sup> A menudo se presentan con metástasis quísticas (nivel IB-IIA)<sup>(13)</sup> Las metástasis cervicales p16 positivas sugieren fuertemente un primario en orofaringe.<sup>(13)</sup>

Los CEOVPHar positivos tienen un mejor pronóstico, aparte del tratamiento que reciban, con sobrevida a los 5 años de un 75 a un 80% a diferencia de un 45 a un 50% en los CEO VPHar negativos.<sup>(17)</sup> Muestran una mayor sensibilidad a la quimio-radioterapia, probablemente multifactorial.<sup>(12)</sup> Los CEO VPHar positivos difieren genéticamente de los negativos con respecto a la pérdida de la heterocigocidad, las anomalías cromosómicas y los perfiles de expresión genética y se correlacionan inversamente con los biomarcadores de peor pronóstico para los CCECC (ej. mutaciones de p53 o expresión del EGFR).<sup>(17)</sup>

La concomitancia de hábito de fumar en los pacientes portadores de CEO VPHar positivo y su relación con el pronóstico difiere de un estudio a otro.<sup>(17)</sup>

A pesar del mejor control regional y sobrevida de los pacientes con CEO VPHar positivos, las tasas de metástasis a distancia son iguales a las de los negativos y pueden ocurrir en lugares no esperados y después de intervalos largos, siendo con frecuencia la causa de muerte.<sup>(32)</sup> Debido al mejor pronóstico, relativa juventud, y estado más saludable, los pacientes con CEOVPHar tienen una probabilidad mayor de morbilidad por efectos tardíos de la quimiorradiación agresiva.<sup>(12)</sup> La deintensificación de la quimioterapia debe ser restringida al subgrupo con menos riesgo de metástasis a distancia.<sup>(32)</sup>

Estudios que comparan resultados de tratamiento con radioquimioterapia con los del tratamiento con biorradioterapia muestran resultados diferentes en cuanto a la mejoría de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida total (ST).<sup>(33)</sup>

BaumestierPh et al,<sup>(20)</sup> parecen mostrar que los pacientes con p16 positiva tienen condiciones generales de salud mejor y estilos de vida más saludables traducido en menoshábitos tóxicos y tendencia a mostrar un índice de masa corporal más moderado. La presencia de comorbilidad y anemia, pero no la relación con p16, influenciaron de manera significativa en la SLE así como en la ST.<sup>(20)</sup>

Tradicionalmente las metástasis en ganglios linfáticos son el más importante indicador pronóstico para los CCECC<sup>(34)</sup> con reducción del 50% en la sobrevida a los cinco años.<sup>(35)</sup> El hecho de presentarse de forma frecuente con metástasis cervicales llevó, a los CEO VPHar positivos, a ser considerados en las etapas avanzadas a pesar de su buen

pronóstico, cuando se estadiaron por la clasificación TNM anterior por lo que se hizo urgente un cambio.<sup>(10,35)</sup>

Groome et al, identificaron cuatro características de utilidad para diferenciar los grupos de los pacientes clasificados con el sistema TNM.<sup>(35)</sup> Los cambios realizados en la 8va Edición del Manual de Estadiamiento del Cáncer de la AJCC permiten la diferenciación entre CEO VPHar positivo de otras causas de CEO.<sup>(10)</sup> La categoría T para los p16 positivos excluye ahora el carcinoma in situ (debido al patrón no invasivo de estos carcinomas y la imposibilidad de distinguir la membrana basal en el epitelio reticular) y elimina la categoría T<sub>b</sub>. Los p16 negativos, como los de cualquier otra región de cabeza y cuello, no incluirán la categoría T<sub>0</sub>.<sup>(10)</sup> Clínicamente los ganglios linfáticos involucrados sean uno o múltiples, ipsilaterales, de menos de 6cm tienen similar impacto en la sobrevida y por eso son incluidos en la misma categoría N1. Los ganglios, clínicamente detectados o por imagen, bilaterales o contralaterales tienen peor pronóstico que N1 y se consideran N2. Los mayores de 6cm tienen peor pronóstico y son categoría N3.<sup>(10)</sup> La clasificación TNM patológica se aplica solo a los pacientes manejados por cirugía.<sup>(10)</sup> Tuvo implicaciones en el pronóstico el número de ganglios positivos encontrados y no su tamaño ni si eran contralaterales, así de 1 a 4 presentes se consideran N1 y más de 5 N2.<sup>(10)</sup>

Algunos estudios muestran que hay profesionales de la salud que reconocen proveer deficiente educación en salud a los pacientes con respecto a la cesación de los factores de riesgo, como el consumo de tabaco, alcohol y las relaciones sexuales orales,<sup>(6)</sup> volviéndose necesario prepararlos en las actividades de prevención y promoción para que impacten en las tasas de incidencia del cáncer oral y de orofaringe.<sup>(6)</sup>

Las vacunas profilácticas contra el VPH han sido incluidas en los programas de inmunización de la mayoría de los países desarrollados con el objetivo de la prevención del cáncer de cérvix.<sup>(4)</sup> El alto costo de las vacunas constituye una barrera para su uso en los países en vías de desarrollo.<sup>(22)</sup>

Dos vacunas profilácticas aprobadas por la FDA están hoy en día disponibles. La tetravalente [Gardasil (Merck & Co., Inc. Estados Unidos)],<sup>(15)</sup> fue aprobada en los EEUU en el año 2006 y está compuesta por partículas parecidas a las proteínas L1 de los tipos 6, 11, 16 y 18, combinadas con fosfato de aluminio.<sup>(1,6,15,36)</sup> L1, es la proteína estructural mayor del virus y contiene los epítopes inmunodominantes de neutralización. Cuando se expresan en las células, tiene la habilidad intrínseca de autoensamblarse, induciendo altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes.<sup>(6)</sup> Esta vacuna se produce a partir de hongos.<sup>(6)</sup> Su eficacia fue de 100% en la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) II y III y de la vulvar y vaginal II y III y en un 98,9% en la prevención de las verrugas genitales relacionadas con los serotipos 6, 11, 16 y 18.<sup>(1,15)</sup>

La bivalente [Cervarix (GlaxoSmithKline, Reino Unido)]<sup>(15)</sup> fue aprobada en 2009,<sup>(1,15,36)</sup> y se produce de células de insectos, vía un baculovirus recombinante.<sup>(6)</sup> Su eficacia es

de un 98,1% en la prevención de las NIC II y III relacionadas con los serotipos 16 y 18.<sup>(1,15)</sup>

Los estudios longitudinales futuros que comparan la incidencia del CEO VPHar positivo, antes y después de la introducción de estas vacunas pueden aclarar su valor con respecto a estos.<sup>(1,5)</sup>

La entrada de hombres en los programas de vacunación se debe principalmente a la estimación de 7 500 casos de cánceres anuales relacionados con VPH (cabeza, cuello y ano) solo en hombres de EEUU.<sup>(1)</sup>

Aunque las vacunas preventivas son seguras y efectivas en la prevención de la infección es importante el desarrollo de las vacunas terapéuticas para facilitar el control de las malignidades asociadas a VPHar.<sup>(1,5,36)</sup> Las células basales infectadas por el VPH no expresan niveles detectables de los antígenos virales (L1 y L2) por lo que las vacunas preventivas son incapaces de eliminar la infección preexistente y el cáncer relacionado con el VPHAR.<sup>(36)</sup>

Las proteínas E6 y E7 del VPHAR son potenciales dianas para el desarrollo de las vacunas terapéuticas.<sup>(36)</sup> Los experimentos más promisorios mencionan a las vacunas elaboradas a partir de la sustitución de los aminoácidos en posiciones clave en el ADN del antígeno E7. Una vez realizada esta operación, se conjuga el antígeno E7 con el estimulante del sistema inmune, calreticulina (CRT). Dicha secuencia es insertada en un plásmido para que exprese la proteína-antígeno, provocando una respuesta inmunitaria. Esta vacuna debe ser administrada por electroporación y acompañada de inmunosupresores como la ciclofosfamida.<sup>(1,5,15)</sup>

La principal desventaja de las vacunas peptídicas radica en la pobre respuesta inmunitaria que provocan, haciendo necesaria la utilización de los auxiliares que potencien la respuesta de las células presentadoras, por ejemplo, el Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos y Granulocitos (GM-CSF) y Montanide ISA-51.<sup>(15)</sup>

Otra vacuna terapéutica está basada en un vector lentivirus con defecto en una integrasa para entregar una forma no oncogénica de la proteína E7 del VPH16 unida con CRT, proteína capaz de activar las células Natural Killer. Una simple inyección intramuscular previene el crecimiento tumoral en un 90% en las etapas tempranas en los ratones con tumores, sin adyuvantes o drogas terapéuticas.<sup>(1)</sup>

## CONCLUSIONES

El CEO VPHar es una entidad diferente que requiere de métodos eficaces para su identificación y la adecuación de los tratamientos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elrefaey S, Massaro MA, Chiocca S, Chiesa F, Ansarin M. HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. *ACTA otorhinolaryngologica [serie en Internet]*. 2014 [citado 12 oct 2017];34:[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4299160>
2. Bess S, Directora General, Comité Editorial. Anuario Estadístico de Salud. República de Cuba [monografía en internet]. Ministerio Salud Pública; 2016 [citado 27 oct 2017]. Disponible en: [www.sld.cu/sitios/dne/](http://www.sld.cu/sitios/dne/)
3. Chung ChH, Gillison ML. Human Papillomavirus in Head and Neck Cancer: Its Role in Pathogenesis and Clinical Implications. *Clin Cancer Res [serie en Internet]*. 2009 Nov [citado 12 oct 2017];15(22):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861444>
4. Soria-Céspedes D, Canchola G, Lara-Torres CO, Sánchez-Marle JF, Roberto Enrique Hernández-Peña RE, Ortiz-Hidalgo C. Carcinoma epidermoide orofaríngeo metastásico en ganglios linfáticos cervicales asociado a los subtipos 16 y 45 del virus del papiloma humano (VPH). Estudio clínico, morfológico y molecular de dos casos. *Gaceta Médica de México [serie en Internet]*. 2013 [citado 14 oct 2017];149:[aprox. 7 p.]. Disponible en: [https://www.annm.org.mx/GMM\\_149\\_2013\\_6\\_693-704.pdf](https://www.annm.org.mx/GMM_149_2013_6_693-704.pdf)
5. Allen CT, Lewis JS, El-Mofty SK, Haughey BH, Brian Nussenbaum B. Human Papillomavirus and Oropharynx Cancer: Biology, Detection and Clinical Implications. *Laryngoscope [serie en Internet]*. 2010 [citado 12 oct 2017];120:[aprox. 17 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669304>
6. González M, Motta LA, Moreno A, Chala AI, Tupaz HA, García DA. La infección por virus del papiloma humano afecta el pronóstico del cáncer orofaríngeoescomocelular. Revisión de la literatura. *Univ Odontol [serie en Internet]*. 2014 Jul-Dic [citado 10 oct 2017];33(71):[aprox. 9 p.]. Disponible en: [www.redalyc.org/pdf/2312/231242326008.pdf](http://www.redalyc.org/pdf/2312/231242326008.pdf) ISSN 0120-4319.
7. García-Cuellar CM, González IC, Granados M. VPH y los Carcinomas de Cavidad Bucal y Bucofaringe. *Cancerología [serie en internet]*. 2009 [citado 9 oct 2017]; 4:[aprox 11p.]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/267990734\\_VPH\\_y\\_los\\_Carcinomas\\_de\\_Cavidad\\_Bucal\\_y\\_Bucofaringe\\_Correspondencia](https://www.researchgate.net/267990734_VPH_y_los_Carcinomas_de_Cavidad_Bucal_y_Bucofaringe_Correspondencia)
- 8.- Villarroel-Dorrego M. Impacto de la infección por virus papiloma humano en el cáncer bucal. Editorial. *Act Bioclinica [serie en internet]*. 2014 [citado 8 oct 2017];4(7):[aprox. 3 p.]. Disponible en: [erevistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/4494](http://revistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/4494)
9. Vermorken JB, Psyrri A, Mesía R, Peyrade F, Beier F, Blas B et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Annals of Oncology [serie en internet]*. 2014 [citado 4 Oct 2017];25: [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24577117>
10. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC et al. Head and Neck Cancers-Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *Ca cancer j clin [serie en internet]*. 2017 [citado 16 oct 2017];67:[aprox. 16 p.].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28128848>
11. Motta LA. Genotipificación, niveles de expresión y estado de integración del virus de papiloma humano en el carcinoma orofaríngeo de células escamosas [monografía en internet]. Pontificia Universidad Javeriana; 2014 [citado 3 nov 2017]. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/17010>
12. Massarelli E, Ferrarotto R, Glisson BS. New Strategies in Human Papillomavirus-Related Oropharynx Cancer: Effecting Advances in Treatment for a Growing Epidemic. *ClinCancerRes [serie en internet]*. 2015 [citado 4 oct 2017];21(17):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26330505>
13. Stelow EB. Human Papillomavirus-Related Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Cytopathology [serie en internet]*. 2013 [citado 3 nov 2017];121(11):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24115573>
14. Kanyilmaz G, Ekinci O, Muge A, Celik S, Ozturk F. HPV-Associated p16 INK4A Expression and Response to Therapy and Survival in Selected Head and Neck Cancers. *Asian Pac J Cancer Prev [serie en internet]*. 2015 [citado 20 oct 2017];16(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25640361>
15. Contreras W, Venegas B. Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaríngeo. Revisión de la Literatura. *Int J Odontostomat [serie en internet]*. 2015 [citado 4 oct 2017];9(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: [www.scielo.cl/pdf/ijodontos/v9n3/art12.pdf](http://www.scielo.cl/pdf/ijodontos/v9n3/art12.pdf)
16. Lowy DR, Munger K. Prognostic Implications of HPV in Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med [serie en internet]*. 2010 [citado 13 nov 2017];363(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1003607](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1003607)
17. Kian K, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl j Med [serie en internet]*. 2010 [citado 3 nov 2017];363(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530316>
18. Pogorzelski M, Ting S, Gauler TC, Breitenbuecher F, Vossebein I, Hoffarth S et al. Impact of human papilloma virus infection on the response of head and neck cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy. *Cell Death and Disease [serie en internet]*. 2014 [citado 4 oct 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC39442735>
19. Machado N, da Silva H, Aparecida V. O papel de p16 e Ki 67 em carcinomas de células escamosas de cavidade oral e orofaringe. *Rev. Bras Cir Cabeça Pescoço [serie en internet]*. 2014 [citado 3 nov 2017];43(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [www.sbccc.org.br/wp-content/.../RevistaSBCCP43-4-artigo10.pdf](http://www.sbccc.org.br/wp-content/.../RevistaSBCCP43-4-artigo10.pdf)
20. BaumeisterPh, Rauch J, Jacobi Ch, Kisser U, Betz Ch, Becker S et al. Impact of comorbidity and anemia in patients with oropharyngeal cancer primarily treated with surgery in the human papillomavirus era. *Head Neck [serie en internet]*. 2017 [citado 24 oct 2017];39(1):[aprox. 10 p.].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27385398>

21. Cercenado E, Cantón R, editores. *Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano. Procedimientos en Microbiología Clínica* [monografía en internet]. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2016 [citado 10 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.seimc.org/.../procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientosmicrobiologia57.pdf>
22. Howard M. El cáncer bucal y su asociación con el virus del papiloma humano. *Rev. Cient Odontol* [serie en Internet]. 2010 [citado 25 oct 2017];6(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: [www.redalyc.org/html/32427912005/](http://www.redalyc.org/html/32427912005/)
23. León E. *Estudio del Virus del Papiloma Humano como Factor Etiológico y de la Expresión de P16 en el Carcinoma de Células Escamosas de la Cavidad Oral* [monografía en internet]. Universidad de Sevilla; 2014 [citado 9 oct 2017]. Disponible en: [https://idus.us.es/.../TFM\\_10\\_Estudio%20del%20Virus%20del%20Papiloma%20Humano%20co](https://idus.us.es/.../TFM_10_Estudio%20del%20Virus%20del%20Papiloma%20Humano%20co)
24. Mirghani H, Lacau J. Virus del papiloma humano y cáncer de orofaringe. *Otorrinolaringología* [serie en internet]. 2016 [citado 2 nov 2017];45(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: [www.em-consulte.com/en/article/1033258](http://www.em-consulte.com/en/article/1033258)
25. Martel M. Prevalencia del Virus del Papiloma Humano asociado a carcinoma de orofaringe en una cohorte de pacientes. *Estudio de las características epidemiológicas y repercusión pronóstica* [monografía en internet]. Universitat Autònoma de Barcelona; 2015 [citado 5 nov 2017]. Disponible en: [www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/298319/mmm1de1.pdf?sequence=1](http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/298319/mmm1de1.pdf?sequence=1)
26. Moniz AT. HPV como indutor na gênese de lesões na cavidade oral e na orofaringe [monografía en internet]. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas M; 2015 [citado 2 nov 2017]. Disponible en: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/11782>
27. Villagómez-Ortiz VJ, Paz-Delgado DE, Marino-Martínez I, Ceseñas-Falcón LA, Sandoval-de la Fuente A, Reyes-Escobedo A. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. *Cirugía y Cirujanos* [serie en internet]. 2016 [citado 10 oct 2017];84(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: [www.redalyc.org/pdf/662/66247013003.pdf](http://www.redalyc.org/pdf/662/66247013003.pdf)
28. Argiris A, Li S, Ghebremichael M, Egloff AM, Wang L, Forastiere AA et al. Prognostic significance of human papillomavirus in recurrent or metastatic head and neck cancer: an analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *Annals of Oncology* [serie en internet]. 2014 [citado 6 Oct 2017];25: [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799460>
29. Seiwert TY. Ties That Bind: p16 As a Prognostic Biomarker and the Need for High-Accuracy Human Papillomavirus Testing. *Journal of Clinical Oncology* [serie en internet]. 2014 [citado 3 nov 2017];3:[aprox. 3 p.]. Disponible en: [ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2014.57.9268](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2014.57.9268).
30. Westra WH, Lewis JS jr. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Oropharynx. *Head and Neck Pathol* [serie en internet]. 2017 [citado 12 nov 2017];11:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28247229>
31. Rischin D, Young RJ, Fisher R, Fox SB, Le Q, Peters LJ et al. Prognostic Significance of p16INK4A and Human Papillomavirus in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated on TROG 02.02 Phase III Trial. *J Clin Oncol* [serie en internet]. 2010 [citado 28 oct 2017];28:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697079>
32. O'Sullivan B, Hui Sh, Siu LL, Waldron J, Zhao H, Perez-Ordoñez B et al. Deintensification candidate subgroups in Human Papilloma Virus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol* [serie en internet]. 2013 [citado 27 oct 2017];31(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295795>
33. Ou D, Levy A, Blanchard P, Nguyen F, Garberis I, Casiraghi O et al. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin or cetuximab for locally advanced head and neck squamous cell carcinomas: Does human papilloma virus play a role?. *Oral Oncology* [serie en internet]. 2016 [citado 13 oct 2017];59:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/27424182>
34. Jiménez Y, Coca RM. Factores pronósticos en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. *Acta Médica del Centro* [serie en internet]. 2013 [citado 2 nov 2017];7(4):[aprox. 15 p.]. Disponible en: [new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO](http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO)
35. Dahlstrom KR, Garden AS, William WN Jr, Yann M, Sturgis EM. Proposed Staging System for Patients With HPV-Related Oropharyngeal Cancer Based on Nasopharyngeal Cancer N Categories. *J Clin Oncol* [serie en internet]. 2016 [citado 8 oct 2017];34(16):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884553>
36. Monie A, Tsen ShD, Hung Ch. Therapeutic HPV DNA vaccines. *Expert Rev. Vaccines* [serie en internet]. 2009 [citado 15 nov 2017];8(9):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752853>

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Contribución a la teoría:** Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

**Dirección para la correspondencia:** MSc. Edelberto Gámez Pérez, Especialista de primer grado en Anatomía Patológica, Profesor Asistente, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana, Cuba.

**Correo electrónico:** [adacristinavm@elacm.sld.cu](mailto:adacristinavm@elacm.sld.cu)

Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0

