



PUESTA
AL DÍA



Cecilia Murga, Roberto
Licenciado en Odontología. Universidad Rey Juan Carlos. Especialista universitario en Medicina Oral. Universidad Complutense de Madrid.

Paredes Rodríguez, Víctor Manuel
Máster en Cirugía Bucal e Implantología. Profesor Colaborador Honorífico. Departamento de Estomatología III. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid.

González Serrano, José
Licenciado en Odontología. Universidad Rey Juan Carlos. Especialista universitario en Medicina Oral. Universidad Complutense de Madrid.

Torrijos Gómez, Gema
Licenciada en Odontología. Universidad Rey Juan Carlos. Máster en Ciencias Odontológicas. Universidad Complutense de Madrid.

López-Quiles Martínez, Juan
Profesor Contratado Doctor. Departamento de Estomatología III. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid.

De Arriba de la Fuente, Lorenzo
Profesor Asociado. Departamento de Estomatología III. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid.

Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

correspondencia:

Víctor Manuel Paredes Rodríguez
Dpto. de Estomatología III.
Facultad de Odontología. UCM.
Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid.
doctorvictorparedes@hotmail.com
Tel.: 691 520 646

Fecha de recepción: 26 de marzo de 2015.
Fecha de aceptación para su publicación:
5 de mayo de 2015.

RELACIÓN ENTRE EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON EL CÁNCER ORAL

Cecilia Murga R, Paredes Rodríguez VM, González Serrano J, Torrijos Gómez G, López-Quiles J, de Arriba de la Fuente L.
Relación entre el virus del papiloma humano con el cáncer oral. *Cient. Dent.* 2015; 12; 2: 135-139.

RESUMEN

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus epidermotropo transmitido principalmente por vía sexual y cuyas infecciones están relacionadas con la aparición de lesiones benignas cutáneas y mucosas.

En las últimas décadas ha adquirido mayor relevancia por ser el principal causante de carcinomas de cérvix. Más recientemente se ha relacionado con el desarrollo de neoplasias de cabeza y cuello.

Los principales factores de riesgo del cáncer oral son el tabaco y el alcohol. Sin embargo, hay un subgrupo de pacientes no fumadores y no bebedores que desarrollan también esta enfermedad. Se revisa el papel del VPH en este subconjunto de pacientes, su influencia en el pronóstico y en la respuesta al tratamiento.

La promoción de prácticas sexuales seguras y la vacunación de adolescentes y adultos previa a la iniciación sexual son los métodos de prevención de infección por VPH más eficaces y se espera que contribuyan a la disminución de la prevalencia de carcinomas orales y de orofaringe.

PALABRAS CLAVE

Virus del papiloma humano; Cáncer oral; Cáncer orofaríngeo; Displasia epitelial.

oral surgery in mastocytosis patients: a case report

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is an epidermotropic virus mainly transmitted by sexual contact. HPV infections are related with cutaneous and mucosal benign lesions.

Over the last decades, it has achieved major relevance for its involvement in the aetiology of cervix carcinoma. Recently, it has been associated with the development of head and neck neoplasm.

Tobacco and alcohol consumption are the principal risk factors related with oral carcinomas. However, there is a subgroup of non smokers nor drinkers patients who also develops this disease. The role of HPV in this subgroup has been studied, as well as its influence on prognosis and treatment response.

Promoting safe sex and vaccination in teenagers and adults previous to sex initiation are the most effective methods against HPV infection and it is expected that these prevention methods will decrease the prevalence of oral and oropharyngeal carcinomas.

KEY WORDS

Human papillomavirus; Oral cancer; Oropharyngeal cancer; Epithelial dysplasia.

INTRODUCCIÓN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es ampliamente conocido por ser el agente patógeno causante de lesiones cutáneas y mucosas de carácter benigno como la verruga vulgar, el papiloma o el condiloma. En los últimos treinta años ha adquirido mayor importancia por su implicación en el desarrollo de neoplasias ginecológicas y más recientemente por su relación con los cánceres de cabeza y cuello¹.

El cáncer de cabeza y cuello es el sexto tipo más común de cáncer en el mundo, dentro de este grupo, el carcinoma de células escamosas de la mucosa oral (COCE) y orofaríngea constituye más del 90%².

El consumo de tabaco, alcohol y nuez de Betel son los mayores factores de riesgo de desarrollo de COCE y se asocian a la mayor parte de los casos diagnosticados. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan este tipo de cáncer sin haber estado expuestos a los clásicos factores de riesgo^{3,4}.

En las últimas décadas se está observando un aumento de la incidencia de COCE en pacientes más jóvenes (menores de 40 años) no fumadores y no bebedores que constituyen un 5% de todos los casos diagnosticados. Se especula que la predisposición genética o la infección por virus oncogénicos podrían explicar este subconjunto de neoplasias^{5,6}. Es por ello que el objetivo de este trabajo es hacer una revisión de la literatura sobre la relación del VPH con el desarrollo de COCE, así como su posible influencia en el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma pertenece a la familia Papillomaviridae. Es un grupo de virus de pequeño tamaño, de un diámetro aproximado de 52-55 nm, no encapsulado, con una cápside icosaédrica formada por 72 capsómeros^{2,7,8}.

El genoma viral está formado por 7.900 pares de bases aproximadamente, organizadas en forma de ADN circular. Se distinguen tres regiones funcionales: región temprana (E), región tardía (L) y región larga de control (LCR) necesaria para la replicación viral. La región temprana está formada por siete genes: E1, E2, E3, E4, E5, E6 y E7. Los genes E6 y E7 son considerados como oncogenes. La proteína E7 interacciona con la proteína supresora de tumores pRb que controla la entrada de la célula en la fase S del ciclo celular, al inhibir esta proteína, aumenta el ritmo del ciclo celular. La proteína E6 inhibe la proteína supresora de tumores p53, encargada de parar el ciclo celular hasta la reparación del ADN dañado o inducir la apoptosis si el daño no es reparable. La disminución de p53 hace que las células hijas vayan acumulando mutaciones y se produzca inestabilidad genética, distintivo de la carcinogénesis^{2,8}. Los genes tardíos son dos L1 y L2, codifican las proteínas que forman la cápside. La proteína L1 interactúa con los receptores de la célula hospedadora y por ello se utiliza para la

fabricación de vacunas profilácticas. También es la región más estable del genoma viral y se utiliza para clasificar los virus⁹.

Se han descrito más de 120 tipos de VPH, clasificándose en VPH de alto riesgo 16, 18, 31, 33 y de bajo riesgo 1, 2, 4, 6, 11 según el comportamiento clínico de las lesiones en las que estén involucrados¹⁰.

El VPH solo infecta el tejido epitelial cutáneo o mucoso y su ciclo viral va unido a la diferenciación de los queratinocitos del huésped (Figura 1). La entrada del virus requiere un daño epitelial para acceder a los queratinocitos basales (lugar de la infección), promueve la proliferación celular lo que incrementa la replicación del genoma vírico, esta proliferación se traduce en un engrosamiento epitelial (verruca, papiloma...). En las capas altas del epitelio se expresan los genes tardíos, los nuevos viriones se ensamblan y se desprenden con las células muertas del estrato córneo¹¹.

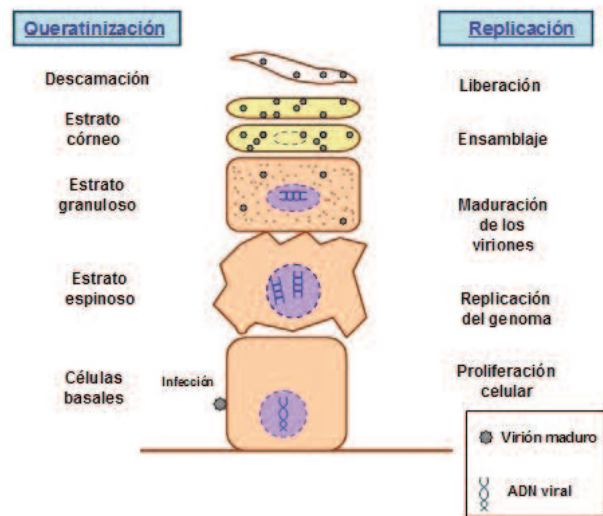


Figura 1. Ciclo del VPH en relación con el proceso de queratinización del epitelio.

TRANSMISIÓN Y PREVALENCIA

La infección por VPH tiene una alta prevalencia mundial. El modo más común de contagio se debe al contacto sexual. La mayoría de las infecciones son transitorias y auto-limitadas (1-2 años), los tipos de alto riesgo persisten durante mayor tiempo que los de bajo riesgo^{2,12}.

Más del 80% de los adultos sexualmente activos han sido infectados en alguna ocasión por el VPH, considerándose la infección de transmisión sexual más frecuente. La edad temprana de inicio en las actividades sexuales y un alto número de parejas se asocia con un riesgo hasta diez veces mayor de adquisición del VPH. La infección en la cavidad oral es menos común que la genital, varios estudios han relacionado el alto número de parejas sexuales (sexo oral) con una mayor prevalencia del VPH, aunque también se ha observado, más raramente, presencia de VPH en personas que nunca han tenido sexo oral, con lo cual, hay

otras rutas menos frecuentes de contagio como la autoinoculación piel-mucosa o el contacto boca-boca. La transmisión vertical madre-hijo a través del canal del parto también es posible^{2,6,8,10,13,14}.

En EEUU la prevalencia de VPH oral es aproximadamente del 7% y la prevalencia del VPH-16 oral es del 1% en un estudio realizado por Gillison y cols., con 5.579 participantes. La prevalencia es tres veces mayor en hombres que en mujeres^{14,15}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las lesiones causadas por VPH se realiza mediante historia clínica, exploración física y estudio histológico de las lesiones. La infección por VPH produce cambios importantes en la morfología celular y tisular: proliferaciones epiteliales papilares, formación de una amplia vacuola perinuclear, presencia de núcleos agrandados, irregulares e hipercrómicos. Las células que han sufrido estos cambios se conocen como coilocitos y es específico de infección por VPH. La identificación del tipo de VPH es importante para establecer un pronóstico y controles clínicos adecuados.

Se utilizan otros métodos más avanzados como la Inmunoquímica (IHQ) para la detección del biomarcador p16INK4a. Cuando se encuentra aumentado, indica una expresión del oncogén E7, con una sensibilidad del 94,2% y una especificidad del 85,5%. La hibridación in situ (HIS) para la detección directa de ADN del virus en células tiene una limitada sensibilidad (82,9%) y no permite averiguar el genotipo exacto. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tiene ventajas frente a los anteriores ya que puede detectar una sola copia de ADN viral en la célula y permite establecer el genotipo del virus, aunque no puede detectar varios genotipos, constituye hoy en día el método de elección. Recientemente Yang y cols., han desarrollado el método PCR- MassArray que permite la detección de múltiples genotipos de VPH en la misma muestra, con una sensibilidad del 99,5% y una especificidad del 100%^{12,17}.

LESIONES BENIGNAS ASOCIADAS A VPH

Papiloma plano

Es la lesión oral más frecuente causada por VPH, apareciendo a cualquier edad y localización. Suelen ser lesiones solitarias exofíticas, planas, de color rosado o blanco dependiendo de la queratinización. La prevalencia es de 1 por cada 250 adultos. Se asocia a VPH-6 y 11, aunque en el 50% no se pueden detectar^{2,8} (Figura 2).

Verruga vulgar

Lesiones cutáneas comúnmente observadas en niños en manos y que raramente se encuentran en la boca. Está causada por el VPH-2 y el 4. Aparece como un crecimiento localizado, altamente queratinizado, aspecto papilar y

de color blanco. Generalmente son el resultado de autoinoculación^{2,8,18}.

Condiloma acuminado

Son más frecuentes en el área anogenital y está estrechamente relacionado con el contacto sexual (verruga venérea). En la cavidad oral se presenta como lesiones exofíticas sésiles o pediculadas con proyecciones papilares de color rosado y se presenta predominantemente en mucosa no queratinizada: lengua, labios, suelo de boca y paladar blando. Si se encuentra en niños, debe sospecharse de posibles abusos sexuales. Está causado por el VPH-6 y 11^{2,8,18} (Figura 3).

Hiperplasia Epitelial Focal (Enfermedad de Heck)

Se presenta en niños como múltiples pápulas pequeñas, sésiles, poco queratinizadas y localizadas principalmente en mucosa labial, yugal y lengua. Afecta a la población de Sudamérica e indios nativos de Norteamérica, aunque recientemente se ha descrito en otras partes del mundo y en pacientes adultos inmunodeprimidos. Se asocia con el VPH-13 y 3^{12,18}.



Figura 2. Papiloma plano en borde lateral de la lengua.



Figura 3. Papiloma en pilar anterior de la faringe.

VPH Y LESIONES POTENCIALMENTE MALIGNAS

La displasia epitelial en condilomas anogenitales se asocia con desarrollo de carcinoma en lesiones infectadas o coinfectadas por VPH de alto riesgo. En la cavidad oral las lesiones papilomatosas con displasia son infrecuentes (<1%) y suelen ocurrir en pacientes inmunodeprimidos⁸.

McCord y cols., en un estudio de 77 pacientes con displasia epitelial encontraron 7 VPH+ mediante técnicas de HIS e IHQ. La mayor parte de las muestras positivas procedían del suelo de la boca¹⁹.

DISCUSIÓN

VPH Y CÁNCER ORAL

El carcinoma oral de células escamosas es el sexto tumor maligno más frecuente en el mundo. El 80-85% de los COCE son atribuibles al consumo de tabaco/alcohol, sin embargo, el 15-20% se producen en pacientes no expuestos a estos factores de riesgo². Aunque la incidencia global de COCE está disminuyendo en los últimos años, un subgrupo de ellos está aumentando, concretamente, la incidencia en pacientes jóvenes menores de 40 años no fumadores y no bebedores^{20,21}.

Syrjänen y cols., presentan en su artículo de 2011 la hipótesis de la relación del VPH en este subconjunto de pacientes, teoría ya insinuada por dichos autores en 1983. Desde entonces se han realizado numerosos estudios sobre este tema que continua siendo objeto de controversia. Syrjänen nombra en dicho artículo a Miller y Johnstone como los primeros en presentar un meta-análisis basado en estudios no controlados entre 1982 y 1997. Encontraron una frecuencia de aparición de VPH en mucosa oral del 6,1-14,6%, significativamente menor que la leucoplasia oral cuya frecuencia fue del 15,7-29,9%, la neoplasia intraepitelial 19,6-33,6%, el carcinoma verrucoso 23-36,8% y el COCE 37,6-55,5%. También destaca a Kreimer y cols., en cuya revisión sobre la prevalencia de VPH en COCE obtuvieron un resultado del 23,5%, siendo el VPH-16 el más frecuente, encontrándose en un 70% de los casos⁹.

Syrjänen en una revisión sistemática, muestra un incremento cuatro veces mayor de riesgo de padecer lesiones potencialmente malignas y COCE en pacientes con infección por el VPH. Sin embargo, la inclusión de pacientes fumadores en el estudio puede sesgar los resultados⁹.

El mero hecho de la presencia del virus del VPH en una lesión neoplásica, no explica su implicación en la carcinogénesis. La integración viral y la consecuente expresión aberrante de ciertas proteínas representan mayor evidencia. Elango y cols., utilizaron diversas técnicas (PCR y HIS) en carcinomas de lengua y demostraron la presencia de VPH-16 en el 48% y en ninguno de los controles. La infección por VPH se asoció a mayor diferenciación del COCE²¹.

Cleveland y cols., en una revisión sistemática notaron un menor porcentaje de presencia de VPH-16 en COCE (0-2%) y mayor en carcinomas orofaríngeos (50-87%). Lo que sugiere una mayor predilección del VPH por el tejido linfopitelial de la base de la lengua y amígdala palatina¹³.

El Instituto Nacional Contra el Cáncer de EEUU ha recomendado el análisis sistemático del VPH en carcinomas orofaríngeos debido a la mejor respuesta a quimioterapia/radioterapia y al mejor pronóstico de los carcinomas VPH+. Sin embargo, un meta-análisis de COCE no muestra diferencias en la supervivencia de pacientes VPH+ y VPH-^{22,23}.

Zhu y cols., en un meta-análisis de estudios con población china entre 1994-2011 basados mayormente en técnicas de PCR, encontraron una alta incidencia de infección por VPH en COCE (58%). Esto puede sugerir diferencias geográficas que expliquen la disparidad de resultados²⁴.

Al contrario de lo que ocurre en los carcinomas orofaríngeos, un estudio reciente ha mostrado peor pronóstico, mayor riesgo de metástasis y menor supervivencia en pacientes con COCE positivo para VPH-16²⁵.

Recientemente se ha establecido que el patrón oro para la clasificación de un COCE causado por infección del VPH es la demostración de la expresión de los oncogenes E6 y E7. Algunos casos como el de Lingen y cols., demostraron una expresión de oncogenes E6 y E7 de VPH de alto riesgo mediante PCR en el 5,9% de los 409 casos de COCE analizados. Sin embargo, todavía no se dispone de estudios a largo plazo²⁶.

PREVENCIÓN

Debido a que la infección por el VPH está estrechamente relacionada con la transmisión sexual, la utilización de preservativos reduce el riesgo de contagio. En los últimos años se han introducido vacunas frente al VPH. Gardasil® (Merck & Co. Haarlem, Holanda) es una vacuna frente a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH y Cervarix® (GlaxoSmithKline, Rixensart, Bélgica) frente a los tipos 16 y 18. Ambas están compuestas por proteínas L1 de cápside de cada tipo. Las vacunas se administran en tres dosis a los 0, 2 y 6 meses. En primer lugar se recomendó para mujeres entre 13 y 26 años para la prevención de cáncer de cérvix, posteriormente se incluyó a hombres de rangos de edad similares para la prevención de infecciones anogenitales. Es probable que estas vacunas puedan ayudar en la prevención del carcinoma oral y orofaríngeo de células escamosas^{2,8,10,13}.

CONCLUSIÓN

La relación entre el VPH y el cáncer oral continúa siendo objeto de controversia. En el caso del carcinoma de orofaringe, esta relación parece más clara. Debe investigarse la implicación del VPH en el caso de estos tipos de cáncer, ya que varía la evolución y el pronóstico de la enfermedad.

Aunque se ha demostrado que un pequeño porcentaje de los COCE está asociado al VPH, se necesitan más estudios a largo plazo que indiquen su implicación en la carcinogénesis.

Se espera un efecto beneficioso de la utilización de vacunas profilácticas frente al VPH en la reducción no solo del carcinoma de cérvix, sino también en el subconjunto de carcinomas de cabeza y cuello asociados a este virus.



BIBLIOGRAFÍA

1. Hans-Ulrich B. The clinical important of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005;32:S1-6.
2. Prabhu SR, Wilson DF. Human papillomavirus and oral disease - emerging evidence: a review. *Aust Dent J* 2013;58:2-10.
3. Cheng SF, Yu FS, Chang YC, Fu E, Nieh S, Lin YS. Role of human papillomavirus infection in carcinogenesis of oral squamous cell carcinoma with evidences of prognostic association. *J Oral Pathol Med* 2012;41:9-15.
4. Nelke KH, Lysenko L, Leszczyszyn J, Gerber H. Human papillomavirus and its influence on head and neck cancer predisposition. *Postepy Hig Med Dosw* 2013;67:610-616.
5. Van Mosjou HS, Wreesmann VB, van den Brekel MWM, Blam AJM. Head and neck squamous cell carcinoma in young patients. *Oral Oncol* 2013;49:1097-1102.
6. Fakhry C, D'Souza G. Discussing the diagnosis of HPV-OSCC: common questions and answers. *Oral Oncol* 2013;49:863-871.
7. Kaur A, Chawla P, Dev C, Kaur G, Singh B. Role of human papillomavirus in oral carcinoma and potentially malignant disorders of the oral cavity. *Ind J Comprehensive Dent Care* 2015;5:583-586.
8. Pringle GA. Ther role of human papillomavirus in oral disease. *Dent Clin N Am* 2014;58:385-399.
9. Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, Aliko A, Arduino P, Campisi G, Challacombe S, Ficarra G, Flaitz C, Zhou HM, Maeda H, Miller C, Jontell M. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis* 2011;17:58-72.
10. Rautava J, Syrjänen S. Human papillomavirus infections in the oral mucosa. *J Am Dent Assoc* 2011;142:905-914.
11. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiología médica* 5ª Ed. Maryland: Elsevier Mosby, 2007:523-528.
12. Feller L, Wood NH, Khammissa RAG, Lemmer J. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 2: Head Face Med 2010;6:15.
13. Cleveland JL, Junger ML, Saraiya M, Markowitz LE, Dunne EF, Epstein JB. The connection between human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinomas in the United States. *J Am Dent Assoc* 2011;142:915-924.
14. Sanders AE, Slade GD, Patton LL. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the US adult population. *Oral Dis* 2012;18:430-441.
15. Gillison ML, Boutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahnk L, Graubard BI, Chatuverdi AK. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*. 2012;307:693-703.
16. Chang F, Syrjänen S, Kellokoski J, Syrjänen K. Human papillomavirus infections and their associations with oral disease. *J Oral Pathol Med* 1991;20:305-317.
17. Walline HM, Komarck C, McHugh JB et al. High-risk human papillomavirus detection in oropharyngeal, nasopharyngeal and oral cavity cancers. Comparison of multiple methods. *JAMA Otolaryngol Head & Neck Surg* 2013;139:1320-1327.
18. Sapp J, Eversole L, Wysocki G. *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea*. 2da Ed. Elsevier 2005:208-213.
19. McCord C, Xu J, Xu W, Qiu X, McComb RJ, Perez-Ordóñez B, Bradley G. Association of high-risk human papillomavirus infection with oral epithelial dysplasia. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013;115:541-549.
20. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: A meta-analysis, 1985-2010. *Oral Oncol* 2011;47:1048-1054.
21. Elango KJ, Suresh A, Erode EM, Subhadra Devi L, Ravindran HK. Role of human papillomavirus in oral tongue squamous cell carcinoma. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2011;12:889-896.
22. Lopes V, Murray P, Williams H, Woodman C, Watkinson J, Robinson M. Squamous cell carcinoma of the oral cavity rarely harbours oncogenic human papillomavirus. *Oral Oncol* 2011;47:698-701.
23. Huang SF, Li HF, Liao CT, Wang HM, Chen IH, Chang JTC, Chen YJ, Cheng AJ. Association of HPV infections with second primary tumors in early-staged oral cavity cancer. *Oral Dis* 2012;18:809-815.
24. Zhu C, Ling Y, Dong C, Zhou X, Wang F. The relationship between oral squamous cell carcinoma and human papillomavirus: A meta-analysis of a chinese population (1994-2011). *PLoS One* 2012;7:e36294.
25. Lee LA, Huang CG, Liao CT, Lee LY, Hsueh C, et al. Human papillomavirus-16 infection in advanced oral cavity cancer patients is related to an increased risk of distant metastases and poor survival. *PLoS One* 2012;7:e40767.
26. Lingen MW, Xiao W, Schmitt A, Jiang B, Pickard R, Kreinbrink P, Perez Ordóñez B, Jordan RC, Gillison ML. Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2013;49:1-8.