



Cáncer de lengua y virus del papiloma humano (VPH)

José Francisco Gallegos Hernández,* Gabriel Minauro Muñoz,* Teresa Apresa,**
Héctor Arias Ceballos,* Martín Hernández Sanjuán,* Rutilio Flores Díaz,*
Jaime Reséndiz Colosía,* Dulce María Hernández Hernández**

Resumen

Introducción: La frecuencia del cáncer de la cavidad oral se ha incrementado mundialmente, principalmente el originado en la lengua y en pacientes no fumadores ni consumidores de alcohol, los dos factores de riesgo más importantes para desarrollar esta neoplasia; algunos otros cofactores se han relacionado con esta neoplasia como el consumo de la nuez de Betel, Areka y el colocar tabaco en la boca; sin embargo en México estos hábitos prácticamente no existen. A pesar de ello, se ha notado en la última década el aumento de dicha neoplasia como se ha reportado mundialmente. El VPH ha sido asociado a pacientes con cáncer de cabeza y cuello, principalmente no fumadores. **Objetivo:** Conocer, en una serie de pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello, la frecuencia de VPH de alto riesgo y su asociación con tumor originado en la lengua oral y saber si esta presencia se asocia a otros factores de riesgo. **Material y métodos:** Determinación de VPH con PCR. Se analizaron etapa, hábitos sexuales, alcoholismo y tabaquismo. **Resultados:** Se analizaron 118 pacientes consecutivos con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, en 68 (57%) el tumor se localizaba en la cavidad oral, en 24 pacientes (35%) se identificó ADN del VPH, en 19 (79%) de alto riesgo (VPH-16). El VPH fue encontrado más frecuentemente en pacientes fumadores y bebedores. **Conclusión:** El VPH se asocia a 35% de pacientes con cáncer de cavidad oral, 70% de alto riesgo y podría ser un cofactor al igual que el alcohol y el tabaco en la oncogénesis de esta neoplasia.

Palabras clave: Cáncer de lengua, virus del papiloma humano.

Summary

Introduction: Head & Neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the world's 6th most common cancer. 400,000 HNSCC were diagnosed in 2005 throughout the world, the most frequently affected site is oral cavity. Alcohol-tobacco consumption is the most important risk factor of this neoplasia; nevertheless, since 1983 it was suggested that HPV have a role in HNSCC mainly in oropharynx (level 1 evidence). **Objective:** To assess HPV prevalence and types in patients with HNSCC. **Material and methods:** Presence of HPV was determined by polymerase chain reaction and staged by hybridization in situ. We analyzed stage, tumor site of origin, sex habits, alcohol-tobacco consumption. We performed T test and Fisher's exact test. We performed a multiple regression analysis for variables' adjustment. **Results:** 118 patients; 77 men, 41 women, the most frequent site was oral cavity. Fifty patients (42.3%) were HPV-positive, oropharyngeal and laryngeal cancer patients were the most frequently affected (55% and 50%). HPV-16 was the most frequently isolated (70%). Laryngeal cancer patients suffered the highest ratio of HPV-16 infection (68.7%). Factors associated to HPV (univariate analysis) were: age > 50 years, tobacco-alcohol consumption and male sex, in multivariate analysis none of the variables showed importance ($p > 0.5$); HPV infection was more frequent in patients with background of alcohol-tobacco ($p = 0.6$).

Key words: Tongue cancer, human papilloma virus.

* Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello.

** Departamento de Investigación en Enfermedades Oncológicas.
Hospital de Oncología, CMN SXXI. IMSS

Correspondencia:

Dr. José Francisco Gallegos Hernández

Hospital Ángeles Lomas, Consultorio 725. Vialidad de la Barranca S/N. Col. Valle de las Palmas, Huixquilucan, Edo. Méx.

Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx gal@govame.com

Aceptado: 01-06-2007.

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas epidermoides originados en las mucosas de cabeza y cuello (CECC) ocupan el sexto lugar mundial entre las neoplasias de todas las localizaciones y se originan con más frecuencia en la cavidad oral, principalmente la lengua, seguida de encía y piso de boca.^{1,2}

En México, el CECC ocupa el 5% de todas las neoplasias,³ y generalmente se identifica en etapas localmente avanzadas, principalmente en la lengua.

El consumo de alcohol, principalmente cerveza y destilados claros asociado al tabaquismo, son los dos factores más importantes en la génesis del cáncer de la cavidad.^{4,5}

Ha sido demostrado que el VPH tiene un rol importante como causa de estas neoplasias y ha sido asociado como factor pronóstico.^{6,7}

La frecuencia de cáncer de la cavidad oral en pacientes jóvenes (menores de 45 años) se ha incrementado principalmente en mujeres y en no fumadores ni bebedores; este hallazgo ha sido asociado a la presencia de VPH, sobre todo de alto riesgo (VPH-16), así mismo, lesiones precursoras de cáncer como leucoplasia se han relacionado con la infección por VPH-18, la cual también ha sido diagnosticada con mayor frecuencia.⁵⁻⁸

Al VPH se le ha asociado principalmente con cáncer epidermoide de la orofaringe, sobre todo con el originado en la amígdala, población en la que el DNA viral ha sido identificado hasta en 80% de los casos.⁹

También se ha informado que la población con seropositividad al VPH incrementa el riesgo relativo de CECC en 2.2.⁸⁻¹⁰

El VPH es un grupo heterogéneo de virus DNA que incluye más de 80 tipos, que son tipificados molecularmente de acuerdo a la secuencia de los ácidos nucleicos que componen su genoma y que se definen por tener marcos de lectura abiertos en L1, E6 y E7 que difieran en más del 10%. Los VPH han sido tradicionalmente clasificados como «alto riesgo», «riesgo intermedio» y «bajo riesgo» dependiendo de su asociación a neoplasias malignas, principalmente del área genital, en donde se ha realizado el mayor número de estudios.⁹⁻¹⁵

Son considerados de «bajo riesgo» los tipos 1, 6, 11, 42, 43 y 44; de riesgo intermedio los tipos VPH 31, 33, 35, 51, 52 y 58, y de alto riesgo, con alto potencial carcinogénico, al VPH-16 y VPH-18, este último fuertemente asociado a lesiones precursoras de cáncer en la mucosa de VADS como leucoplasia y liquen plano.¹⁴⁻¹⁸

El mecanismo por el cual el virus induce CECC no ha sido del todo aclarado y es controvertido, la transmisión por vía sexual ha sido informada y el comportamiento sexual (número de parejas y sexo orogenital) se relaciona en forma directamente proporcional con la determi-

nación del ADN viral;¹⁸ algunos estudios epidemiológicos han encontrado que la presencia del virus es más frecuente en pacientes jóvenes que no consumen alcohol ni tabaco.^{10,18}

Paradójicamente, a pesar de que el VPH parece ser un factor de riesgo para cáncer de cavidad oral, su presencia ha sido identificada como un factor de buen pronóstico, es decir, los pacientes en los que el DNA viral es detectado tienen mejor control y supervivencia que los que no lo tienen; sin embargo, esta observación podría relacionarse con la menor frecuencia de tabaquismo-alcoholismo en este grupo de pacientes.^{18,19}

El objetivo del presente artículo es conocer la prevalencia de infección de HPV DNA en pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral.

MATERIAL Y MÉTODOS

De una serie de pacientes con carcinoma epidermoide invasor del área de cabeza y cuello, todas las localizaciones se identificaron en aquéllos cuyo tumor se originó en la cavidad oral.

Ningún paciente había recibido tratamiento previo.

Se determinó la presencia de VPH en tejido tumoral en fresco por prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y se etapificó por hibridización *in situ*.

Las variables analizadas fueron: etapa clínica, sitio de origen del tumor, hábitos sexuales, alcoholismo y tabaquismo. Se compararon las medias con la prueba de T para variables independientes y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas, calculando los respectivos intervalos de confianza al 95%.

Se realizó análisis de regresión múltiple para ajuste de las variables.

Cuadro I. Distribución de pacientes por sitio de origen del tumor (n = 118).

Sitio de origen	N (%)
Lengua	28 (23.7)
Laringe	32 (27.1)
Labio	11 (9.3)
Orofaringe	15 (12.7)
Amígdala	3 (2.5)
Piso de la boca	5 (4.2)
Encía	17 (14.7)
Mucosa de cavidad oral	4 (3.4)
Paladar duro	3 (2.5)
Total	118 (100)

RESULTADOS

Se identificaron 118 pacientes consecutivos con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, de ellos 55 (46.6%) tuvieron tumor originado en la cavidad oral, la mayoría (28) en la lengua móvil, comprendida entre la «V» lingual y la punta lingual.

La media de edad de estos pacientes fue de 48 años con rangos de 24 a 65.

Cincuenta pacientes tuvieron determinación positiva de algún tipo de VPH, lo cual representa el 42.37% de la presente serie; 35/50 (70%) mostraron presencia de VPH de alto riesgo (tipo 16).

En 10/18 (55%) pacientes con carcinoma de orofaringe, hubo positividad al VPH. Fue el grupo con mayor frecuencia de infección viral de toda la serie; en 6 de estos 10 pacientes el virus encontrado fue de alto riesgo.

En pacientes con cáncer de laringe, 50% tuvieron determinación positiva de VPH; fue el segundo grupo más frecuentemente afectado; 68% de ellos tuvieron virus de alto riesgo y 32% de riesgo intermedio o bajo.

En 35% de los pacientes con cáncer de cavidad oral se identificó VPH, en 27% con tipo 16.

En el *cuadro II* se puede identificar la relación entre positividad del virus y el sitio de origen del tumor.

No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre fumadores y no fumadores ni entre bebedores y no bebedores de alcohol en relación con la identificación del VPH ($p = 0.6$) (*Cuadro III*).

DISCUSIÓN

El carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello ha mostrado en la última década un incremento en su frecuencia en forma logarítmica. Actualmente el cáncer originado en cavidad oral, principalmente en la lengua, ocupa el sexto lugar mundial de todas las neoplasias.²

El comportamiento epidemiológico de esta neoplasia tiende a cambiar desde los últimos 10 años; actualmente la frecuencia de esta neoplasia en jóvenes (menores de 45 años), sobre todo mujeres y no consumidores de alcohol ni tabaco ha aumentado en forma importante.^{5,6} Es en este grupo de pacientes en los que el ADN del VPH se ha detectado más frecuentemente, sin que se haya podido establecer causa-efecto entre la presencia viral y la aparición del carcinoma.

Diversos autores⁹⁻¹¹ han reportado que dependiendo de la población estudiada, el ADN del VPH se identifica en pacientes con CECC con rango de 11 a 83% y

Cuadro II. Relación entre sitio del tumor y detección del ADN-VPH en 118 pacientes con carcinoma epidermoide del área de cabeza y cuello.

Sitio	VPH-16	(NEG)	Otros VPH	Total
Lengua	5 17.8%	21 75%	2 7.4%	28 23.7%
Laringe	11 34.3%	16 50%	5 15%	32 27.1%
Labio	4 36.3%	7 21.8%	0 0%	11 9.3%
Orofaringe	3 20%	7 46%	5 33.3%	15 12.7%
Amígdala	2 66%	1 33.3%	0 0%	3 2.5%
Piso de boca	1 20%	4 80%	0 0%	5 4.2%
Encía	6 35.2%	9 52.9%	2 11.7%	17 14.4%
Mucosa cav. oral	1 25%	3 75%	0 0%	4 3.3%
Paladar duro	2 66%	0 0%	1 33%	3 2.5%
Total	35 29.6%	68 57%	15 12.7%	118 100%

Cuadro III. No existe diferencia por hábitos de tabaquismo e ingesta de alcohol con relación a la presencia de VPH ($p = 0.6$)

Hábito	HPV (+)	HPV (-)
Consumo de alcohol	76%	77%
No bebedores	24%	22.1%
Fumadores	68%	72%
No fumadores	32%	28%

que probablemente la población menos afectada sea la que tiene cáncer de laringe, y el sitio más afectado la orofaringe seguido de la cavidad oral; en la presente serie los resultados son similares con una mayor frecuencia a lo reportado para pacientes con cáncer de laringe.

El virus del papiloma humano (VPH) se asocia, cada vez con mayor frecuencia, a la etiología del carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello, aunque el mecanismo de transmisión y la relación causa-efecto son aún controvertidas.¹⁰

El VPH tipo 16, considerado de alto riesgo, es el más frecuentemente asociado a CECC, aunque sorpresivamente se le ha asociado a mejor pronóstico comparado con pacientes sin la infección viral. Al tipo 18 se le ha asociado con el desarrollo de leucoplasia y liquen plano como lesión preneoplásica.^{16,17}

La presente serie de 118 pacientes con cáncer de mucosas de cabeza y cuello muestra que en 42% se identificó algún tipo de VPH; el más frecuente fue el tipo 16 en 70% de los infectados; el sitio más frecuentemente afectado fue orofaringe, seguido de laringe y cavidad oral.

No se encontró asociación entre la presencia de VPH y los hábitos sexuales, tabaquismo y alcoholismo.

La presencia de VPH en particular el VPH-16 se asocia hasta en 42% de la presente serie a carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello, localizado principalmente en orofaringe, laringe y cavidad oral. La presencia del virus no se asoció al hábito de fumar y/o consumir alcohol.

El VPH-16 probablemente juegue un rol como cofactor en la carcinogénesis del cáncer de la cavidad oral.

Los factores de riesgo más estudiados (consumo de alcohol-tabaco, mal aseo bucal, infecciones intercurrentes de la cavidad oral) asociados a la presencia del DNA viral de alto riesgo podrían actuar como factores sinérgicos en la aparición inicialmente de lesiones precursoras (leucoplasia y liquen plano) y finalmente en carcinoma epidermoide invasor.

En un futuro, el desarrollo de pruebas de pesquisa podría identificar a pacientes con alto riesgo de desarrollar neoplasias del tracto aerodigestivo superior, candidatos a observación estrecha,²⁰ así mismo, el desarrollo de vacunas podría tener un papel en la prevención de carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello, en pacientes identificados como de «alto riesgo».¹⁴

CONCLUSIÓN

La infección por VPH se asocia al 42% de los pacientes con cáncer epidermoide del área de cabeza y cuello; la cavidad oral en general y la lengua en particular son el tercer sitio más frecuentemente afectados por esta infección.

El VPH es un cofactor en la carcinogénesis de la cavidad oral, asociada a otros factores como mal aseo bucal, tabaquismo, alcoholismo, asociación de ambos, mala higiene e infecciones intercurrentes.

Su identificación temprana o en lesiones precursoras como leucoplasia y/o eritroplasia obligan al seguimiento estrecho del paciente.

REFERENCIAS

1. Parkin DM, Bray FI, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-156.
2. Warnakulasuriya S. Global trends in the epidemiology of oral cancer; the current position. *Oral Oncol* 2005; 1: 27. Abstract K-1.
3. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Cáncer. México 2002.
4. Schantz SP, Harrison LB, Hong WK. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. In: Devita VT Jr, Helman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 574-630.
5. Gallegos HJF. Head and neck cancer. Prognostic factors and prevention. *Cir Ciruj* 2006; 74: 287-293.
6. Jarret WFH. Environmental carcinogens and papillomaviruses in the pathogenesis of cancer. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1987; 231: 1-11.
7. Rosenquist K, Wennerberg J, Annertz K et al. *Human papillomavirus contributes to oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and to recurrence after treatment. Abst S101*. 2006 Annual meeting & research workshop of the biology, prevention & treatment of head & neck cancer. American Head and Neck Society. Chicago.
8. Tomik J, Skladzien M, Konior M et al. Analysis of patients under 45 years of age with cancer of the larynx. *Otolaryngol Pol* 2005; 59: 665-669.
9. Kreimer AR, Alberg AJ, Viscidi R et al. Gender differences in sexual biomarkers and behaviors associated with human papillomavirus-16, -18, and -33 seroprevalence. *Sex Transm Dis* 2004; 31(4): 247-256.
10. do Sacramento PR, Babeto E, Colombo J et al. The prevalence of human papillomavirus in the oropharynx in healthy individuals in a Brazilian population. *J Med Virol* 2006; 78: 614-618.

11. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M et al. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *JNCI* 2003; 95: 1772-1183.
12. Mineta H, Ogino T, Amano HM et al. Human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 detected in head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 1998; 18: 4765-4768.
13. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clinical Virology* 2000; 19: 1-5.
14. zur Hausen H. Viruses in human cancers. *European J Cancer* 1999; 35: 1174-1181.
15. Sanclemente G. What clinicians should know about human papilloma virus vaccines. *Cac Med Mex* 2003; 139: 173-183.
16. Sanclemente G. Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma humano. *Rev Col Dermatol* 2000; 8: 255-265.
17. Campisi G, Giovannelli L, Arico P. HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 705-11.
18. Smith EM, Ritchie EM, Summersgill KF et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004; 108: 766-772.
19. Gilison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004; 31: 744-754.
20. Hoffman M, Gorogh T, Gottschlich S et al. Human papillomaviruses in head and neck cancer: 8 year-survival-analysis of 73 patients. *Cancer Lett* 2005; 218: 199-206.
21. Rose BR, Li W, O'Brien C. Human papillomavirus: a cause of some head and neck cancers? *Med J Aus (MJA)* 2004; 181: 415-416.