

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**Departamento de Estomatología**



**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**EL VPH COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL  
DESARROLLO DEL CANCER ORAL**

**Begoña Beltrán Arrizabalaga**

**Sevilla, 2020**



## FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología

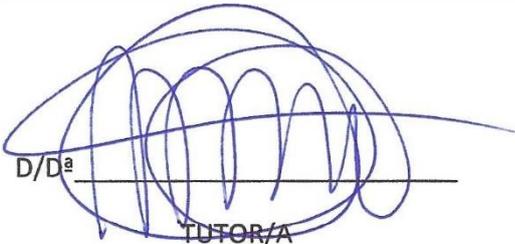
C/Avicena s/n

DR/DRA. JOSE LUIS GUTIERREZ PÉREZ, PROFESOR/A TITULAR VINCULADO  
ADSCRITO AL DEL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA, COMO DIRECTOR/A DEL  
TRABAJO FIN DE GRADO.

**CERTIFICAN:** QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO "EL VPH COMO FACTOR  
DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL CANCER ORAL"

HA SIDO REALIZADO POR BEGOÑA BELTRÁN ARRIZABALAGA BAJO NUESTRA DIRECCIÓN Y  
CUMPLE A NUESTRO JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y  
DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE GRADO.

Y PARA QUE ASI CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTU NOS, FIRMAMOS EL  
PRESENTE CERTIFICADO, EN SEVILLA A DÍA 25 DE ABRIL DE 2020.

D/D<sup>a</sup>   
TUTOR/A



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

Begoña Beltrán Arrizabalaga

con DNI 49395070V alumno/a del Grado en Odontología de la Facultad

de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado: El VPH como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer oral

**DECLARO:**

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2019/2020, es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

**APERCIBIMIENTO:**

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla...9.....de.....mayo....de 2020

(Firma del interesado)

BELTRAN  
ARRIZABALA  
GA BEGOÑA

Firmado digitalmente  
por BELTRAN  
ARRIZABALAGA  
BEGOÑA - 49395070V  
Fecha: 2020.05.09

- 49395070V 20:32:45 +02'00'

Fdo.: Begoña Beltrán Arrizabalaga

## **AGRADECIMIENTOS**

Al haber hecho este Trabajo de Fin de Grado concluyó mis primeros estudios en la Facultad de Odontología de Sevilla, que durante estos 5 años ha sido como un segundo hogar para mí. Este no es más que el principio de todo lo que me queda por aprender de lo que será mi profesión a partir de ahora.

En primer lugar, quiero agradecer y dedicar este trabajo a mis padres, Juan Francisco y Begoña, porque me han enseñado lo importante que es el esfuerzo y sacrificio. Gracias a ellos tengo todo lo que he conseguido y he llegado a donde estoy ahora. Gracias por creer en mí y apoyarme siempre. A mi hermano Carlos, por interesarse en todo momento por mis estudios y ayudarme en lo posible.

A mis amigos, que han estado en los momentos buenos, pero sobre todo en los malos para animarme a que siguiera hacia delante y darme apoyo incondicional.

Al Prof. Daniel Torres Lagares, por su ayuda y dedicación e implicación para la realización de este trabajo, así como Aída Gutiérrez Corrales, por enseñarme lo que es la pasión por la odontología y que poco a poco todo se puede lograr, al igual que mi tutor Jose Luis Gutierrez Pérez, que siempre recordaré una clase que impartió cuando yo estaba en tercero de carrera, sobre el tema que he escogido para este trabajo, y por tanto es gracias a él.

## INDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	3
3. Objetivos.....	7
4. Material y método.....	8
5. Resultados.....	10
6. Discusión.....	20
7. Conclusiones.....	26
8. Bibliografía.....	27

## 1. RESUMEN/ ABSTRACT

**Introducción:** El cáncer oral de células escamosas (COCE) es uno de los más comunes y que presenta mayor mortalidad y morbilidad. Los factores de riesgo más asociados a este siempre han sido el tabaco y el alcohol, pero se ha estado investigando que puede haber otros factores que actúen de forma directa en la carcinogénesis como es el virus del papiloma humano (VPH), y se ha podido observar que los cánceres asociados a este virus están en aumento. **Objetivos:** Evaluar mediante la revisión de la bibliografía si el virus del papiloma humano está asociado al desarrollo del cáncer oral de células escamosas, su prevalencia y los diferentes factores de riesgo que influyen para la infección y transmisión del virus, además de los mecanismos que utiliza el virus para intervenir en el desarrollo del cáncer. **Material y método:** Para la búsqueda de la bibliografía analizada se utilizaron diferentes bases de datos de alto impacto, como Pubmed y Scopus, con diferentes estrategias de búsqueda y términos de interés. Tras el cribado se seleccionaron 9 artículos en los cuales se basaron los resultados. **Resultados:** Se observó que varios estudios coincidían que el VPH realmente actúa como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer. Por el contrario, otros estudios establecieron que había otros factores como el alcohol y el tabaco que tenían una mayor influencia en la carcinogénesis que el virus. La prevalencia de los carcinomas orales asociados al VPH fue mucho mayor en países en desarrollo además de presentar más factores de riesgo y una menor educación de la salud. **Conclusión:** Se necesita un mayor estudio de la actividad e influencia del virus en el desarrollo del cáncer, pero se puede establecer que existen VPH de alto riesgo, en los cuales los genes E6 y E7 actúan en el organismo del huésped sobre proteínas supresoras de tumores produciendo así el cáncer.

**Introduction:** Oral squamous cell cancer (COCE) is one of the most common and has the highest mortality and morbidity. The risk factors most associated with this have always been tobacco and alcohol, but it has been investigating that there may be other factors that act directly on carcinogenesis such as human papillomavirus (HPV), which has been possible to notice that cancers associated with this virus are on the rise. **Objectives:** To evaluate by reviewing the literature if the human papillomavirus is associated with the development of oral squamous cell cancer, its prevalence and the different risk factors that influence the infection and transmission of the virus, in addition to the mechanisms used by the virus to take part in the development of cancer. **Material**

and method: For the search of the analyzed bibliography different high impact databases, such as Pubmed and Scopus, were used with different search strategies and terms of interest. After screening, 9 articles were selected on which the results were based. Results: It was observed that several studies agreed that HPV actually act as a risk factor for cancer development. On opposite side, others studies established that there were other factors such as alcohol and tobacco that had a greater influence on carcinogenesis than the virus. The prevalence of cancer associated to VPH was much higher in developing countries in addition to presenting more risk factors and lower health education. Conclusion: A further study of the activity and influence of the virus in the development of cancer is needed, but it can be established that there are high-risk HPVs, in which genes E6 and E7 act in the host organism on tumor suppressor proteins thus producing cancer.

## 2. INTRODUCCIÓN

El cáncer oral de células escamosas (COCE) es uno de los más comunes, sobre todo en países que están en desarrollo. Globalmente se encuentra en el octavo puesto en frecuencia en el hombre y el catorceavo en las mujeres. Supone de un 2 a un 4 % de todos los cánceres alrededor del mundo, habiendo incidencias más altas en países que veremos posteriormente, como Pakistán o India. (1, 2) El cáncer oral incluye bastantes regiones como es la orofaringe, las glándulas salivales, las amígdalas, el suelo de la boca y la lengua. Se estima que la mayoría de los carcinomas en estas regiones son de células escamosas (90%). (2)

Aun habiendo mejoras en diagnóstico y tratamiento de este tipo de cáncer, no se ha conseguido disminuir notoriamente ni la morbilidad ni mortalidad. De hecho, se percibe un aumento la prevalencia en personas más jóvenes de 18 a 44 años. (2)

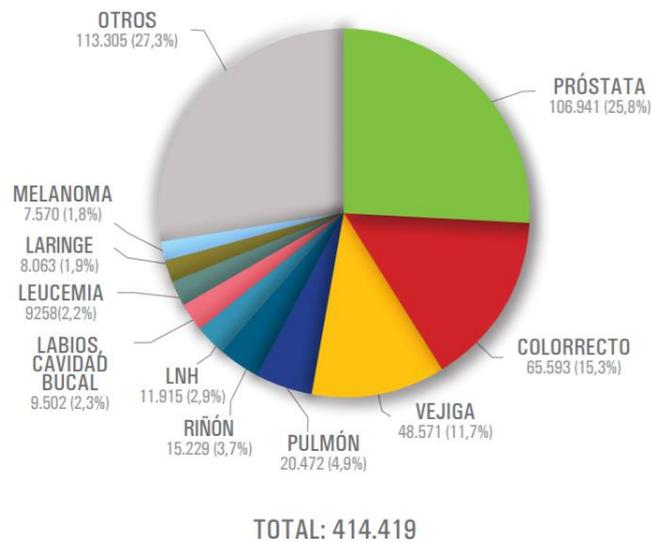
El cáncer es una de las enfermedades que causa mayor morbilidad en todo el mundo de forma indiscriminada. En España se estimó que el número de tumores diagnosticados sería de 277.234, en comparación con el año 2015, que fueron 247.771. Según las estimaciones y cálculos de REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer), los cánceres diagnosticados en España en el año 2020 aumentarán a 277.394. (3)

En Europa (3) las localizaciones más frecuentes para el carcinoma de la cavidad oral y faringe son:

1. Laringe
2. Orofaringe
3. Cavidad Oral
4. Nasofaringe

Es un tumor predominantemente masculino, y su distribución por sexos en España es mayor en el varón (Gráfico 1), aunque debido al aumento del hábito tabáquico en las mujeres, la tasa en éstas también está aumentando. Como ya se sabe, los principales factores de riesgo de los que se hablará posteriormente son

el tabaco, el alcohol, las infecciones virales, las radiaciones, una dieta deficiente, y para la cavidad oral, a su vez, una higiene también deficiente. (3)



Fuente: GLOBOCAN 2018  
Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
© International Agency for Research on Cancer 2019.

Gráfico 1. Estimación de la prevalencia de tumores en varones en España para el año 2018 (prevalencia a los 5 años) (3)

Para el COCE, la tasa de supervivencia a los cinco años es aproximadamente del 50% para Europa y se considera que es menor en países subdesarrollados, además que el pronóstico en la mayoría de los casos depende del tipo, de la localización y de cuándo se diagnostican. (4) A nivel mundial, el número de cánceres de labio, cavidad oral y faringe fue de 529.500, siendo las muertes por estos cánceres de 292.300 en 2012. Estos representan el 4% de todos los cánceres y el 3,6 % de las muertes por estos. Se prevé que el número de estos cánceres en 2035 aumente en un 62%. (5)

El COCE suele tener un diagnóstico tardío y, por tanto, cuando se empieza a tratar, lo encontramos en estadios bastante avanzados. Las causas más comunes de esto pueden ser un diagnóstico inicial erróneo, que el paciente no acuda al clínico porque ignore la situación o que el clínico también la ignore. (2) Uno de los mayores problemas que nos encontramos con el COCE es que en los primeros estadios puede pasar desapercibido y ser irreconocible, ya que normalmente no duele. Cuando va avanzando suele producir sensación de dolor o quemazón. Puede también que el cáncer este precedido de lesiones potencialmente malignas como pueden ser la leucoplasia o eritroplasia. (2,4) En el COCE, especialmente de orofaringe, es detectado el VPH, en concreto el tipo 16. Se puede asumir

que para el desarrollo del cáncer oral existen distintos factores de riesgo que interactúan en la carcinogénesis de diferentes formas. (2,4)

El tabaco y el alcohol han sido siempre considerados por excelencia los principales factores de riesgo para el desarrollo del COCE. Pueden actuar de manera individual, o combinada, en la cual se potencia el efecto en la carcinogénesis. El consumo de tabaco y alcohol combinado supone que el riesgo sea quince veces mayor que en los que no consumen ninguno de los dos. A su vez, en algunos territorios con costumbre socioculturales distintas poseen factores de riesgo propios que hacen que la incidencia del COCE aumente por tener estos factores un importante efecto en el desarrollo del cáncer, como en India, que suelen masticar la llamada nuez de areca o betel y que al masticarla libera distintos tipos de alcaloides que producen efectos nocivos en la cavidad oral y en el organismo. (2, 6, 7)

Una inmunidad deficiente también juega un papel bastante importante en el desarrollo del cáncer. Por ejemplo, las personas con VIH suelen desarrollar el Sarcoma de Kaposi, al igual que puede suceder en pacientes inmunodeprimidos a los que se les ha realizado el trasplante de algún órgano. (2, 6, 7, 8) Se debe analizar el papel de distintos virus como factores de riesgo, como puede ser el virus de Epstein-Barr o el de la Hepatitis C, de los cuales se necesita más estudios para poder determinar su papel exacto, aunque en el que más se ha profundizado es el virus del papiloma humano (VPH). (2)

Para hablar del cáncer tenemos que hablar del estadiaje. Para poder clasificar los distintos tipos de carcinoma usamos el sistema TNM. Una nueva edición fue publicada por American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma introduciendo nuevas modificaciones. Las más significativas son: (4)

- Presentación de un algoritmo de estadiaje distinto para los cánceres de orofaringe asociados a VPH de alto riesgo, para distinguirlo del de orofaringe por otras causas.
- Incorporación de la profundidad de invasión (DOI) en el estadiaje T.
- Eliminación de la categoría T0.
- Adición de una subclasificación a la categoría N3.

A partir de esta nueva clasificación el cáncer de orofaringe se organiza de acuerdo con dos sistemas distintos, dependiendo de si hay o no una sobre expresión de la proteína p16, que sólo es considerada válida cuando se tiñe de manera moderada, normalmente

dentro de las células tumorales en el núcleo y citoplasma. El cáncer de orofaringe es de todos los de la cavidad oral el que presenta una mayor mortalidad y de los que más se encuentra asociado al VPH y al tabaco. (4)

La profundidad de invasión en el diagnóstico es de clara importancia y ha llevado a la rectificación de T en esta octava edición de la AJCC. (4)

Tabla 1. Categoría T para la clasificación del cáncer de la cavidad oral. (4)

<b>Categoría T</b>	<b>Criterios T</b>
<b>TX</b>	Tumor primario no valorable
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor $\leq 2$ cm, $\leq 5$ mm de profundidad de invasión (DOI) (DOI no se refiere al grosor del tumor, sino a la profundidad de invasión)
<b>T2</b>	Tumor $\leq 2$ cm, DOI $> 5$ mm y $\leq 10$ mm o tumor $> 2$ cm pero $\leq 4$ cm, y $\leq 10$ mm DOI
<b>T3</b>	Tumor $> 4$ cm o cualquier tumor $> 10$ mm DOI
<b>T4</b>	Enfermedad local avanzada o muy avanzada
<b>T4a</b>	Enfermedad local moderadamente avanzada: (labio) tumor invade el hueso cortical o implica el nervio dentario mandibular, el suelo de boca, o la piel de la cara (ej. Barbilla o nariz); (cavidad oral) el tumor invade solo estructuras adyacentes (cortical del hueso mandibular o maxilar, o invade el seno maxilar o la piel de la cara). Se ha de tener en cuenta que la erosión superficial del hueso o bolsa alveolar en la encía no es suficiente para clasificarlo como T4.
<b>T4b</b>	Enfermedad local muy avanzada; el tumor invade el espacio masticatorio, láminas del pterigoides, o base del cráneo y/o invade la arteria carótida interna.

### 3. OBJETIVOS

- **General:**

- Estudiar la evidencia disponible que avale que el virus del papiloma humano (VPH) tenga una influencia directa en el desarrollo del cáncer oral y que se pueda incluir como uno de los factores de riesgo principales de la enfermedad.

- **Específicos:**

- Conocer cómo actúan los genes del VPH modificando al ADN del individuo infectado.

- Conocer la relación existente entre la prevalencia de la infección por VPH y cáncer oral.

- Conocer los diferentes medios de transmisión del virus y los factores de riesgo implicados.

#### 4. MATERIAL Y MÉTODO

Para poder llevar a cabo los objetivos del trabajo, comenzamos una revisión bibliográfica buscando en las diferentes bases de datos de mayor impacto, como son Pubmed, Dialnet y Scopus. Los conceptos principales a buscar serían “Virus del papiloma humano”, “Cáncer oral de células escamosas”, “Factor de riesgo”, “Subtipo 16” y “Subtipo 18”.

- Se realizó en Pubmed la siguiente búsqueda: “hpv-16 squamous cell cancer oral AND risk factor”.

Se obtuvieron 185 resultados de distintos artículos relacionados con la búsqueda, por lo que optamos por restringir la búsqueda a artículos que hubieran sido publicados en los últimos 5 años y que los estudios fueran realizados en humanos. Como resultado se encontraron 48 artículos acordes a las preferencias establecidas.

- Se realizó una segunda búsqueda en Pubmed con los siguientes términos: “hpv-18 squamous cell cancer oral AND risk factor”. Se obtuvieron 50 artículos, a los cuales aplicamos los filtros mencionados anteriormente (publicados en los últimos 5 años y en humanos) y los resultados se redujeron a 9.

Posteriormente, se descartaron los artículos en los cuales no hubiera estudios clínicos en pacientes y en que la población de estudio no fuera la adecuada (VPH positivos). Se han estudiado distintos tipos de artículos, como metaanálisis, estudios observacionales retrospectivos y distintas revisiones.

Después del cribado se consiguieron 13 artículos de los cuales 9 de ellos se analizaron (Gráfico 2) en mayor profundidad y han sido el tema de discusión de este trabajo.

Para la obtención de éstos se utilizó el catálogo Fama+ en el cual se accede a través del portal de la Biblioteca de Salud de la Universidad de Sevilla.

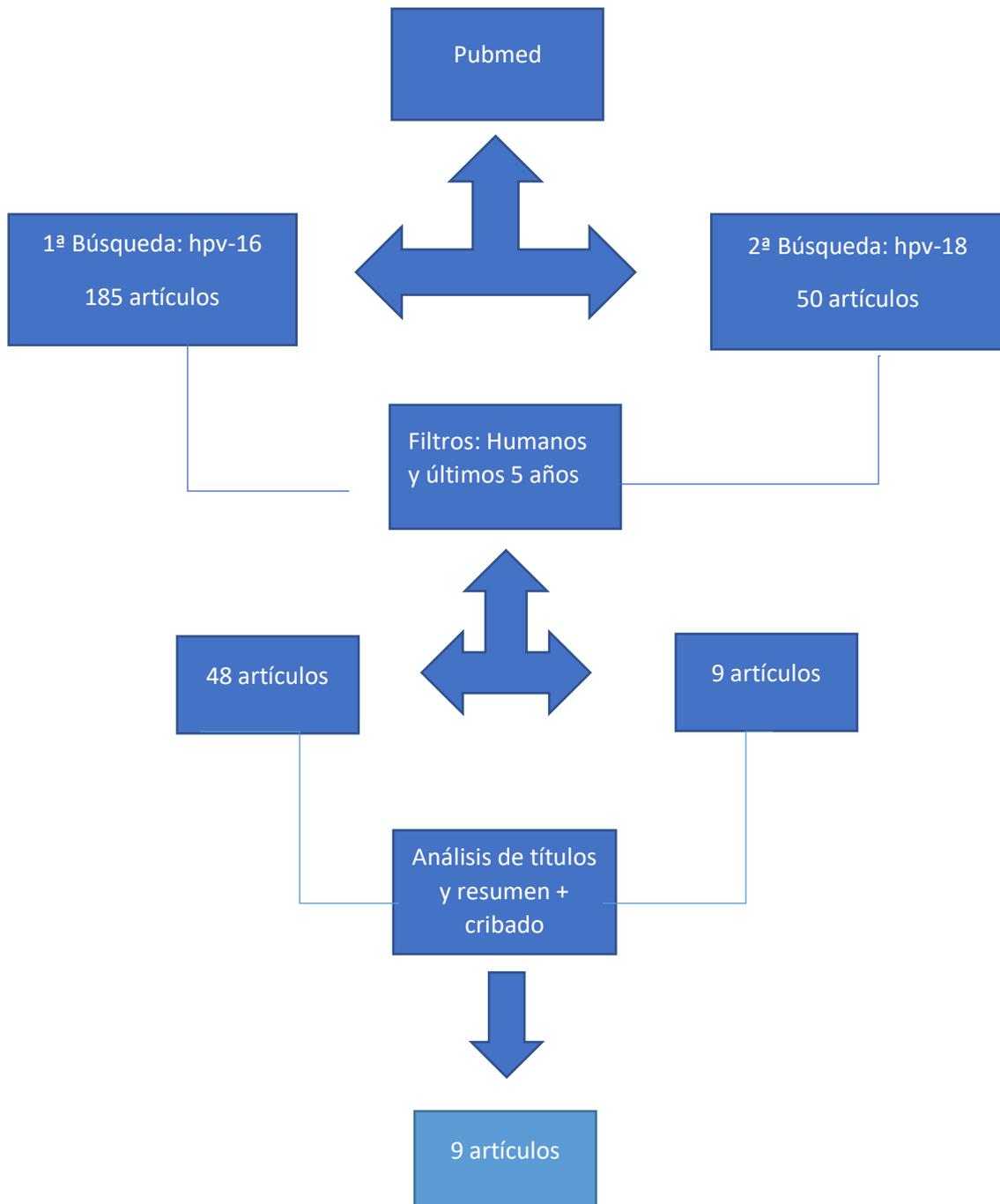


Gráfico 2. Esquema de selección de los artículos estudiados.

## 5. RESULTADOS

Para clarificar los resultados de los 9 artículos analizados, se han realizado las siguientes tablas comparativas: (Tabla 2)

Tabla 2. Resumen de la información de los artículos analizados.

AUTOR/AÑO/TÍTULO	PLANTEAMIENTO	BIOLOGIA	PREVALENCIA	MATERIAL	CONCLUSION
<b>Funa Yang, Xiaojun Zhang</b> “Prevalence of human papillomavirus type-18 in head and neck cancer among Chinese population” Febrero 2019	Relación del VPH en China con distintos tipos de cáncer oral.	El 70% del COCE de cabeza y cuello puede estar causado por el VPH y la incidencia sube cada año. La frecuencia VPH y COCE varía en diferentes estudios de 3 al 84 %. Basándonos en la secuencia de nucleótidos podemos dividir el VPH en más 200 genotipos por secuenciación de ADN en las cuales el 16 y 18 poseen más relación con los tumores malignos, que por tanto son los considerados de alto riesgo.	Se observó que la prevalencia en china era del 6% aunque había un rango de 0,0 a 48,78%. En el análisis por subgrupos china central poseía la que más prevalencia 16,8 % seguido de china occidental con un 15,3 % y luego este de china con un 3,3 %. El cáncer de laringe tiene el mayor riesgo asociado al VPH con un 31,2 % seguido de cáncer oral con un 7,2%.	Quieren determinar la prevalencia de VPH 18 detectado en COCE y la influencia por región, la localización del cáncer, los tipos de especímenes y los métodos de detección en china.	En conclusión, que china es uno de los países con más alto riesgo de asociación entre VPH y cáncer oral con un 6% de prevalencia y específicamente del cáncer de laringe (31,2%). Se observó que para la detección del VPH 18 en ADN era mejor el FF (fresh frozen) que FFPE (PARAFINA) ya que había degradación de ADN. Al estratificar el gen L1 y E6/E7 (29,5 %) estos últimos tienen un rango mucho mayor detección que el L1 (0,5%) porque resulta que la región L1 se suele perder cuando el VPH se integra en el genoma del hospedador.
<b>S M Adnan Ali, M S Awan, S Atif, N Ali and Y Mirza.</b>	Este estudio asocia el HPV y otros parámetro	Existen básicamente 2 tipos de cáncer según el estado (status) del VPH: negativo (que se desarrollará por alcohol tabaco a largo plazo) y el positivo, que ya supone un alto riesgo (el 16 en concreto)	Aunque es relativamente poco común en países desarrollados el cáncer oral es globalmente el 8vo más frecuente en hombre y el 14 en mujeres. El COCE cuenta del 2 al 4 por ciento de	Se estudiaron 140 pacientes con COCE y 95 de ellos eran VPH positivos y 45 negativos, se excluyeron el cáncer	No había un aumento en la supervivencia en pacientes con VPH positivo en comparación con los VPH negativos en 5 años. Se piensa que la positividad del VPH no puede considerarse como un

<p><b>“Correlation of human papillomavirus infection and clinical parameters with five-years survival in oral squamous cell carcinoma”</b> 16 noviembre 2017</p>	<p>s clínicos en 5 años de supervivencia con cáncer oral de células escamosas</p>	<p>independientemente del tabaco y el alcohol. Los tumores con VPH positivo presentan una biología diferente a los negativos porque se encuentran los oncogenes E7 Y E6 que son los responsables de la degradación de proteínas p53 y Rb respectivamente que permite así que las células tumorales se repliquen indefinidamente. Normalmente la p53 se daña en el proceso de replicación de ADN y una vez dañado se ve que las células se quedan en fase G1. En este periodo las células o siguen el proceso o realizan la apoptosis. Por tanto, VPH positivo tiene una p53 salvaje y una mala regulación de la Rb y el negativo una mutación del p53 que hace que el p16 disminuya y una sobreexpresión de la Rb.</p>	<p>canceres alrededor del mundo. South Karachi Pakistán tiene una de las incidencias en cáncer más altas seguidas de india. Lo más común en todo el mundo es la lengua y en sur Asia la mucosa bucal.</p>	<p>de oro faringe. Se estudió las características de los tumores, el sexo, género y hábitos perjudiciales (que no fueron significativos)</p>	<p>buen factor pronóstico para estos canceres y la supervivencia. En estudios previos si se observó que la supervivencia era mayor en los VPH positivos. Se piensa que los tumores asociados al VPH ocurren mayormente en pacientes más jóvenes, mejor sistema inmunitario, menor comorbilidad y mejores expectativas de vida, por eso se cree que estos factores también influyen ese mejor pronóstico. El mayor tipo de VPH fue el 16. Se estableció en variables como la edad y metástasis que la supervivencia en 5 años es mayor en VPH positivo, pero en este estudio por ejemplo los hombres estaban altamente asociados al VPH, pero no concluye que tengan mayor o menor supervivencia que mujeres.</p>
<p><b>Satheesh K Bandhary, Veena Shetty, Marina Saldanha, Priya Gatti, Devananda Devegowda, Pushkal S R,</b></p>	<p>Este estudio prospectivo quiere ver la tasa y factores de riesgo de VPH y cáncer en Sur de</p>	<p>Se ha estudiado que en la infección por VPH tiene mayor afinidad por oro faringe y subtipos orales. Se ha observado que los sujetos con VPH son jóvenes con varias parejas sexuales y no fumadores.</p>	<p>El cáncer de cabeza y cuello de células escamosas el 6 más común globalmente. Se descubren 550000 casos nuevos cada año. En india el 25-30 % de todos los casos de cáncer son de cabeza y cuello y se ha previsto que las muertes han subido un 75% en 2020 comparándolo con el 2000. Los</p>	<p>Se observaron 88 casos nuevamente diagnosticados no tratados y visto que fueran CCE. 57 con cáncer de orofaringe, 11 con cáncer de laringe y 20 con hipofaringe. Usan la PCR para la</p>	<p>Vemos que los factores de riesgo que más influyen son el masticar la nuez de areca, alcohol y cigarros. El tema sexo no mostro mucha diferencia. En el cáncer de cavidad oral lo de masticar la nuez fue un factor de riesgo bastante importante; en el de oro faringe el tema tabaco y en hipo faringe es más el alcohol en el 55 % de los</p>

<p><b>Avinash K Shetty.</b>  <b>“Detection of Human Papillomavirus and Risk Factors among Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Attending a Tertiary Referral Centre in South India”</b>  <b>Aceptado 18 de abril del 2018</b></p>	<p>India. Detección del virus del papiloma humano y otros factores de riesgo como afectan al desarrollo del cáncer de cabeza y cuello de células escamosas en Sur India.</p>		<p>factores de riesgo más implicados incluyen tabaco y alcohol, masticación de la nuez de areca. También se está estudiando el VPH cuyo papel carcinogénico es bien conocido en el cáncer de útero y se está demostrando en el de cabeza y cuello.</p>	<p>detección del VPH. De esos 88 más de la mitad eran hombres. De 30 a 77 años con una media de edad de 55. 81 pacientes venían de un ambiente rural. El sitio más en común fue la mucosa bucal (61%) seguido del borde lateral de la lengua que presentaban estadios menos avanzados (II) mientras que los de otras localizaciones presentaban estadios tipo (II/ IV).</p>	<p>pacientes. En el de laringe el 100% tuvieron exposición a alcohol. Llegan a la conclusión que el VPH no juega un papel grande como factor de riesgo en sur india. El tabaco, masticar nuez de areca y el alcohol tienen un papel más importante en la carcinogénesis del CCE.</p>
<p><b>Ajit Singh Rathore, Nikita Gulati, Devi Charan Shetty and Anshi Jain.</b>  <b>“To analyze the concomitant expression of human</b></p>	<p>Estudia la p53 salvaje o mutada su expresión mediante inmunohistoquímica y la detección del VPH</p>	<p>El oncogén E6 se une a la p53 haciéndola no-funcional. La p53 es la conocida como guardián del genoma que está en el brazo corto del cromosoma 17. Lidia con el estrés celular, como daño de ADN, acortamiento del telómero e hipoxias. La p53 la podemos encontrar tanto salvaje como mutada. Los genes que actúan en la inactivación de supresor de tumores</p>	<p>Se ha relacionado la aparición de COCE con alcohol y tabaco. Pero está creciendo la incidencia relacionado al VPH ya que actúa en la carcinogénesis. No solo en el cáncer cervical sino también en el de ano y boca. Hay más de 150 tipos y los más importantes son los genotipos 6, 11, 16 y 18. Los estudios están</p>	<p>Para material se ha usado tinción inmunohistoquímica de la p53 presentes en 24 casos de COCE; 20 de ellos positivos para expresión de la p53 y 4 no. En los cuatro 1 de ellos dio positivo para VPH.</p>	<p>En este estudio de los 24 casos estudiados solo uno de los que dio negativo para la expresión de la p53 dio positivo para VPH. Esto quiere decir que la p53 fue degradada por el oncogén E6 por la vía mediada por ubiquitina. Aunque el COCE de la mucosa oral sea multifactorial el tema virus es bastante importante ya que VPH positivo en oral y orofaringe cáncer da lugar a una</p>

<p><b>papillomavirus-16 in the pathogenic modelo f p53-dependant pathway in oral squamous cell carcinoma”</b> Aceptado 29 julio 2016</p>	<p>16 mediante PCR, en el COCE y su correlación</p>	<p>son Rb, p53, p16, e-catherine, doc-1. Se reporto que un 15% de la malignidad en todo el mundo estaba conectada a infecciones virales y se están aceptando como factores CAUSANTES. Hay diferentes tipos de VPH como hemos dicho anteriormente, el tipo 1 por ejemplo infecta a células epiteliales, mientras que el 6, 11 16 y 18 células de la mucosa de la cavidad oral, orofaringe, anogenital y cérvix. El ADN genómico del VPH tiene nueve secuencias de marco de lectura abierto presente en una sola cadena de ADN. Hay 7 genes E1 a e7 y luego dos fases L1 y L2. La expresión de las oncoproteínas virales E7 y E6 interfieren en mecanismos celulares como la regulación del ciclo y la apoptosis</p>	<p>mostrando que la infección del VPH eleva hasta 3 veces el riesgo de cáncer oral independiente a la exposición al tabaco y alcohol, demostrando que el riesgo es igual o mayor que cuando se asocia a estos.</p>		<p>patología clínica diferente. Se cree que es necesario la estandarización de los diferentes métodos para la recolección de muestras y poder obtener datos fiables y poder así compararlos con diferentes estudios y en variables proporciones. Algunos tumores están asociados con el VPH y otros con los del herpes, aun así, debemos evaluar y estudiar cual es el papel exacto del virus</p>
<p><b>Angela M. Honga, Peter Ferguson, Tristan Doddsa, Deanna Jonesa, Mengbo Lid, Jean Yangd, Richard A Scolyer.</b> “Significant</p>	<p>Quiere relacionar la expresión de la PD-L1 en personas con VPH y cómo influye en el pronóstico</p>	<p>Los COFCE tanto VPH como no, escapan de esa vigilancia inmunitaria por diferentes mecanismos durante su desarrollo. El ligando de muerte programada (PD-L1) es una proteína de superficie que se expresa en múltiples células incluyendo las cancerosas, macrófagos, linfocitos T y otros tejidos. Se ha propuesto que la vía de muerte programada juega un papel importante a la hora</p>	<p>El cáncer de orofaringe de células escamosas es clínica y biológicamente distinto del relacionado con el tabaco (VPH negativo). Los cánceres VPH positivo normalmente son no queratinizantes, indiferenciados. Los pacientes con COFCE VPH positivo tienden a ser jóvenes, con estadios avanzados de</p>	<p>En el estudio se diagnosticaron 214 pacientes y se detectaron 21 tipos distintos de VPH. El estudio confirmó una fuerte relación entre VPH positivo y la expresión de pd-11. 85,2 % VPH positivos COFCE expresaron pd11 en</p>	<p>El mejor pronóstico eran los de VPH positivos y los que expresaban pd11. Pacientes tratados con cirugía y quimio radio coadyuvante pd11 se expresó mucho más en los VPH positivos y que la progresión, metástasis a distancia y supervivencia era mejor en estos pacientes. Expresión de pd11 en VPH negativos era un factor pronóstico bastante importante. Se ha observado en un metaanálisis de</p>

<p><b>association of PD-L1 expression with human papillomavirus positivity and its prognostic impact in oropharyngeal cancer”</b> 13 marzo 2019</p>	<p>o del cáncer de orofaringe de células escamosas (COFCE). Examinan la importancia pronostica de la expresión pd11 en COFCE según el estatus del VPH y si este estado del VPH modifica el pronóstico del COFCE.</p>	<p>de la persistencia de la infección por VPH y resistencia a la eliminación de este por el sistema inmune mientras maligniza. El mejor pronostico en los VPH se debe a una inmunidad más favorable</p>	<p>afectación ganglionar, pero con mejor pronostico debido a una mejor respuesta al tratamiento. La inmunidad en el desarrollo de lesiones potencialmente malignas juega un papel muy importante ya que las metástasis básicamente se producen debido a que escapan al sistema inmune. Los COFCE tanto VPH como no, escapan de esa vigilancia inmunitaria por diferentes mecanismos durante su desarrollo</p>	<p>comparación con 57,1 % VPH COFCE. Y los que expresaban el pd11 era más probables que presentarán TILS (linfocitos infiltrantes de tumores) porque realmente los linfocitos T reconocen al PD11 en la CPA y se crean los TILS.</p>	<p>12263 pacientes con cáncer cab y cuello de células escamosas que hay una gran variación en la tasa y pronostico del VPH por la cantidad de diferentes localizaciones dentro de esta región. Hay varios mecanismos para un mejor pronóstico de los canceres con VPH como la sobreexpresión/ activación de la p53, la apoptosis alterada y reparación impar del ADN dañado en respuesta a la quimio y radio terapia. También la mayor inmunogenicidad observada en los tumores VPH positivos podría llevar a una mayor supervivencia. Los niveles altos de TIL se asociaron con una menor recurrencia y una mayor supervivencia. Se ha visto que el efecto del VPH en los resultados se modifica por la expresión de PD11 y la expresión de este y los TIL se asocian con un mejor pronóstico en pacientes tratados con terapias convencionales.</p>
<p><b>Belobrov S, Cornall AM, Young RJ, et al. The role of human</b></p>	<p>La primera meta del estudio fue ver si</p>	<p>La tinción inmunohistoquímica (IHQ) de la p16 se está usando como un marcador sustituto para el VPH en cáncer de orofaringe con tumores VPH positivos que sobre</p>	<p>El cáncer de cabeza y cuello de células escamosas es uno de los 6tos más comunes en todo el mundo. Los principales factores de riesgo son el tabaco y el</p>	<p>Se estudiaron 23 pacientes con cáncer oral de células escamosas con p16 inmunohistoquímica</p>	<p>En 5 años 28% de los pacientes se han muerto. P16 expresión no se asoció con 5 años de supervivencia, pero los de p16 positiva tienen menor riesgo de muerte. HPV L1 se</p>

<p><b>papillomavirus in p16-positive oral cancers. J Oral Pathol Med. 2018; 47:18–24.</b></p>	<p>la p16 que fuera inmunohistoquímicamente positiva en cáncer oral de células escamosas incluía al VPH. Y quieren identificar también si E7 y E6 ADN mensajero como marcador para ver que son transcripcionalmente activos en estos tumores y por tanto responsables de la carcinogénesis.</p>	<p>expresan la p16. Se necesitan los oncogenes E6 y E7 para la iniciación del proceso tumoral y la inmortalización ya que están asociados con una actividad carcinogénica y son responsables de la inhibición de la p53 y la pRb. De hecho, que La E7 conduce a la inactivación de la pRb en los VPH de alto riesgo hace que lleve a una sobreexpresión de la p16. Esto interfiere en el control del ciclo celular y favorece la inestabilidad genética y por tanto la progresión del cáncer.</p>	<p>alcohol, pero de todas formas 25/30% de estos se ha visto que están asociados con el VPH y que básicamente incluyen los de amígdala y base de la lengua. Los pacientes con VPH positivo y tumores orofaríngeos tienen características clínicas distintas y tienen un pronóstico por lo general más favorable en comparación con los VPH negativos. La cavidad oral es la más implicada en los cánceres de cabeza y cuello quitando la orofaringe, aunque el papel del VPH es algo controvertido porque muchos estudios mezclan la cavidad oral y los tumores de base de la lengua dando lugar a que se eleve la prevalencia del VPH en los cánceres de la cavidad oral.</p>	<p>positiva y 23 con p16 negativa. De los 46 pacientes 33 tenían menos de 70 años, de esos 32 fumadores y 29 bebían alcohol. Los tumores estaban esparcidos por toda la cavidad oral y la mayoría (43%) en la lengua en los dos tercios anteriores. El 30% de los cánceres eran estadio I.</p>	<p>encontró en 3 hombres fumadores y bebedores que eran p16 positivos. Se identificaron 2 casos de VPH 16 y el otro era VPH 33. Hemos demostrado que la sobreexpresión de p16 rara vez se relaciona con el VPH y que la expresión de p16 IHQ no puede usarse como un marcador sustituto de la presencia de VPH en los carcinomas de cavidad oral.</p>
---	---	---	--	--	---

<p><b>Bijina BR, Ahmed J, Shenoy N, Ongole R, Shenoy S, Baliga S. "Detection of human papiloma virus in potentially malignant and malignant lesions of the oral cavity and a study of associated risk factors". 2016</b></p>	<p>Este estudio busca la presencia de este virus en lesiones potencialmente malignas y malignas de la cavidad oral y relacionar también la presencia de este con hábitos adictivos y el grado de displasia de estas lesiones.</p>	<p>El VPH es un virus pequeño, no envuelto, icosaedro, con tropismo epitelial. En el COCE establecemos dos status, el que está asociado a la presencia del HPV y el que no. El último se asocia normalmente a tabaco y alcohol. Pero resulta que también el consumo de tabaco y alcohol está haciendo más probable que la gente desarrolle COCE asociado a VPH. El tratamiento de estos cánceres cambia dependiendo si está asociado al VPH o no pudiendo quitarse con cirugía o quimioterapia o radio quimio concurrente.</p>	<p>EL carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello es el 6to más común y cada año encontramos más casos en todo el mundo. Se reconoce que es algo multifactorial ya que se ve que su desarrollo puede estar influenciado por factores de riesgo como son el tabaco, el alcohol, la radiación, los virus, irritantes crónicos. Aunque los más reconocidos son la exposición prolongada a tabaco y alcohol. Se está estudiando la implicación de distintos virus y el del papiloma humano se cree que es uno de los que más puede estar implicado en la carcinogénesis.</p>	<p>Se han usado biopsias de carcinomas orales de células escamosas y lesiones potencialmente malignas. Se cogieron para el estudio 90 muestras, 67 clínica e histológicamente eran COCE y lesiones potencialmente malignas y 23 muestras de individuos sanos. De esos 67 hemos hecho 3 grupos; el 1ro 47 con COCE; 2do 10 con potencialmente malignos con displasia severa; 3ro 10 potencialmente con displasia moderada y el grupo 4 que era el control con 23 muestras de pacientes sanos. De los 47 con COCE, 19 fueron positivos</p>	<p>Todas las lesiones potencialmente malignas analizadas dieron negativo para VPH. Se estudio la prevalencia del en VPH diferentes sitios de la cavidad oral para ver cuáles podrían actuar de reservorio y donde más se encontró fue en el alveolo, seguido del suelo de la boca y de la lengua. Así pensaron que la bolsa puede actuar como reservorio del virus. El alveolo es el único sitio de la mucosa oral donde las células basales (que son diana para el virus) están expuestas al entorno, pueden actuar como entrada para el virus y a la vez de reservorio. VPH fue más predominante en lesiones histopatológicamente bien diferenciadas o moderadamente diferenciadas. Esta puede ser la razón por la cual haya una mejor respuesta a distintos tratamientos para estos canceres asociados al VPH. El estudio apoya que el virus actúa como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer oral y lesiones potencialmente malignas.</p>
--	---	--	--	--	--

				para VPH y 28 negativos.	
<p><b>Iqbal A. Muhammad Khyani, Masood A. Qureshi, Talat Mirza, M. Umar Farooq.</b>  <b>“Salivary detection of human Papilloma virus in pre-malignant and malignant lesions of oral cavity: Is it feasible in Pakistani context Socio-Cultural Taboos?”</b>  <b>9 julio 2015.</b></p>	<p>Establecer la detección por medio de la saliva del VPH 16 y 18 como un biomarcador informativo para lesiones potencialmente malignas y cáncer oral.</p>	<p>La asociación entre COCE y VPH se ha dicho durante ya un tiempo y ahora se está asociando sobre todo a los tipos 16 y 18 ya que son los que más se detectan en muestras de saliva, suero y en biopsias de pacientes con lesiones potencialmente malignas y COCE.</p>	<p>El cáncer oral es el 6to más frecuente en todo el mundo. Es uno de los cánceres más comunes en países en desarrollo y representa un 40% de todos los cánceres del subcontinente indio. Es una de las principales preocupaciones con respecto a la salud, ya que encima su prevalencia crece y sobre todo en personas jóvenes. Cáncer de la cavidad oral supone el 2do más frecuente en Pakistán. Es un 20-30% de todos los cánceres vistos en varios hospitales públicos en Karachi y otras regiones de Pakistán. Se piensa que puede haber efectos acumulativos como son un déficit nutricional, hábitos dietéticos, mala higiene oral, infección por VPH, entre otros, que estén implicados en la carcinogénesis.</p>	<p>Estudio de caso control en el cual había 105 casos los cuales se dividieron en 3 grupos; en el A 35 sujetos que tenían evidencias clínicas de lesiones premalignas; en el B cáncer oral de células escamosas (COCE) y en el C 35 sujetos sin enfermedad. En el grupo A 3 pacientes VPH 16 y ninguno con 18. En el B 7 con 16 y 6 con 18, y 2 con mezcla de 16 y 18. En el grupo C VPH se detectó en 3 el 16 y ninguno el 18. Los de A con lesiones potencialmente malignas tenían 27 fibrosis submucosa, 10 con leucoplasia y en 6 eritroplasia, y dos casos con liquen plano. Los del grupo</p>	<p>La transmisión del HPV no está totalmente resuelta ya que se piensa que está asociada a personas con múltiples parejas sexuales. En la transmisión hay varias formas, por contacto genital, sexo oral y se está viendo si por contacto de la saliva en besos. La felación y el cunnilingus es la principal forma de transmisión que se relaciona en la cavidad oral. La respuesta del huésped a la infección por VPH y desarrollo del cáncer no está bien definida. No han podido establecer con este estudio la relación directa del virus del papiloma humano como factor de riesgo en la carcinogénesis.</p>

				B que era cáncer se clasificaron según TNM, estadio I había 2, estadio II había 12, del 3 había 18 y 3 de estadio IV. 20 no tuvieron ganglios afectados palpables, 9 fueron N1, 5 N2 y 1 N3. Ninguno de los sujetos tuvo metástasis a distancia.	
<b>Nada J Farsi, Marie-Claude Rousseau, Nicolas Schlecht, Geneviève Castonguay, Paul Allison, Phuc Félix Nguyen-Tan, Denis Soulières, Francois Coutlée, Michael Hier, Sreenath Madathil,</b>	Establece el papel tanto del VPH, como del tabaco y alcohol en el desarrollo del cáncer y si existe una sinergia entre estos factores.	Se ha establecido que el cáncer células escamosas de cabeza y cuello asociado al VPH es biológica, histológica y clínicamente diferente al no asociado a este. También se establece que se da en personas más jóvenes y generalmente hombres. Se presentan con estados más avanzados, pero tienen un mejor pronóstico. De hecho, estas personas tienen normalmente un menor consumo de tabaco y alcohol que los no asociados y menor probabilidad de la p53 mutada debido al tabaco.	El tabaco y el alcohol eran unos de los principales responsables del cáncer de cabeza y cuello, aunque también el VPH jugaba un papel importante sobre todo en el cáncer de orofaringe.	Para ello en este estudio que fue de caso control se incluyeron solo cáncer de orofaringe (188) y como controles (427) teniendo en cuenta el VPH, el tabaco y el alcohol. En una parte se clasificó los casos de COF (cáncer de orofaringe) en HPV positivo o negativo. En el negativo se observó los efectos de excesivo uso del tabaco y el beber	En el estudio no se puede establecer realmente que exista a ciencia cierta una sinergia entre estos factores de riesgos sobre todo entre el tabaco y el VPH para el cáncer de orofaringe. Los resultados del estudio sugieren que el VPH, el alcohol y el tabaco tienen efectos independientes como factores de riesgo en el desarrollo del cáncer de orofaringe, pero que de alguna manera pueden estar interactuando, la cual no conocemos todavía y necesita una mayor investigación.

<p><b>Eduardo L Franco and Belinda Nicola.</b>  <b>“Aetiological heretogeneity of head and neck squamous cell carcinomas: the role of human papillomaviruses infections, smoking and alcohol”</b>  <b>Aceptado 26 septiembre 2017</b></p>				<p>alcohol en el riesgo de tener COF y fueron estadísticamente evidentes, pero esta asociación en el VPH positivo disminuyó. En el análisis que se hizo separando por el estado de uso de alcohol y tabaco se observó que HPV 16 tenía un mayor riesgo y efecto a la hora de desarrollar COF asociado a los que consumen alcohol y tabaco moderadamente que a los que lo consumían de manera excesiva.</p>	
---	--	--	--	--	--

## 6. DISCUSIÓN

### El VPH y su influencia en la carcinogénesis

El virus del papiloma humano es un virus de pequeño tamaño con unos 8000 pares de bases, mide de 45 a 55 nm, perteneciendo a la familia Papillomaviridae. Es epiteliotropico, teniendo así apetencia por el tejido epitelial e infectando a la capa basal del epitelio, aunque la infección se puede producir dependiendo del subtipo implicado tanto en la piel como en mucosas. Se trata de un virus de ADN bicatenario no envuelto del cual se ha descrito que existen más de 100 tipos. Dentro de éstos se encuentran los llamados de “alto riesgo”, debido a su predisposición a desarrollar lesiones con alto potencial de malignidad. Entre ellos se encuentran el VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33 y VPH-35. También encontramos otros tipos que suelen producir lesiones en el epitelio como son las verrugas o papilomas, pero son las llamadas lesiones de bajo grado, las cuales suelen estar producidas por VPH tipo 2, 4 y 7. A su vez, los que mayormente producen afectación en la mucosa son los tipos 6, 11, 16 y 18. También podemos encontrar condilomas acuminados en la cavidad oral que frecuentemente son producidos por los tipos 2, 6 y 11. (1, 9-12) (Tabla 3)

Tabla 3. Tipos de VPH y las enfermedades asociadas (11)

Tipo de lesión y localización	Tipo de VPH
<b>1. Lesiones orales benignas</b>	
a. Papiloma oral de células escamosas	VPH tipos 6 y 11
b. Verruca vulgaris	VPH tipos 1, 2, 4, 7 y 55
c. Condiloma acuminado	VPH tipos 2, 6, 11
d. Hiperplasia epitelial focal	VPH tipos 13 y 32
<b>2. Lesiones potencialmente malignas</b>	
a. Leucoplasia	VPH tipos 6, 16 y 18
b. Eritroplasia	VPH tipos 6, 11, 18, 31 y 33
<b>3. Cáncer oral y orofaríngeo de células escamosas</b>	VPH tipos 16 y 18
<b>4. Papilomatosis respiratoria oral</b>	VPH tipos 6 y 11

Para poder tratar el tema que nos incumbe debemos de hablar de la genética de este virus. Este virus circular, que está formado por ácido desoxirribonucleico, codifica a distintas proteínas. Posee de 8 a 10 regiones codificantes, las cuales se encargan de regular la actividad del virus en la célula del hospedador (Tabla 4). Son las llamadas regiones de expresión temprana (“early reagions”) y se nombran con la letra “E” delante debido a su nombre en inglés y van desde E1 a E7. Las llamadas “zonas de lectura abierta” ORF por sus siglas en inglés (Open Reading Frames) codifican a ciertas proteínas no estructurales responsables de la regulación de las diferentes actividades que el virus lleva a cabo. Por otro lado, encontramos regiones de expresión tardía (“Late regions”) que hay solo dos, L1 y L2, que producen las diferentes partes del virus como, por ejemplo, la cápside. Tanto las regiones de expresión tempranas como las tardías forman parte de las zonas de lectura abierta. La diferencia principal entre los genes E y L es cuando estos genes producen su expresión (antes o después de la síntesis del ADN para el ensamblaje). Por último, hay una región larga de control que regula todos los genes mencionados anteriormente. (9-12)

Tabla 4. Zonas abiertas de lectura del VPH. (12)

<b>Funciones principales de cada uno de los genes</b>	
<b>E1</b>	Modulador de la replicación de ADN
<b>E2</b>	Regulador de la transcripción viral
<b>E3</b>	Desconocida
<b>E4</b>	Disrupción de la citoqueratina en células escamosas
<b>E5</b>	Ligada a transformación celular y receptores de factores de crecimiento
<b>E6</b>	Proliferación y transformación celular, ligada a p53
<b>E7</b>	Proliferación y transformación celular, activación de la transcripción, ligada a gen Rb
<b>L1</b>	Mantenimiento de la proteína mayor de la cápside
<b>L2</b>	Mantenimiento de la proteína menor de la cápside

Con respecto a estos genes se ha observado que este virus puede presentarse en el organismo de dos formas distintas, las cuales influirán posteriormente en el desarrollo de lesiones de tipo benigno o maligno.

La primera es llamada la forma productiva, en la cual el virus se replica de manera activa en la superficie y capas intermedias, en células escamosas que ya están diferenciadas, produciendo cambios en esas células como pueden ser la atipia nuclear, la binucleación y la acantosis, entre otros. (12)

La segunda es conocida como la infección o forma latente, en la cual el virus principalmente ataca a células inmaduras (basales y metaplásicas del epitelio escamoso) donde el ADN viral se mantiene de forma circular libre dentro del citoplasma de esas células, de forma episomal, es decir, sin replicarse, por lo que no produce cambios en éstas. (12)

Los genes sobre los que mayor estudio se han realizado han sido sobre E6/E7, los cuales tienen papeles complementarios porque si se expresa sólo uno, su papel en la transformación celular es muy débil. Son responsables de la proliferación celular incontrolada. Se ha visto que estos genes actúan sobre proteínas supresoras de tumores, como son la p53, la proteína del retinoblastoma (pRb) o la p16. Se cree que la p53 se daña en el proceso de replicación del ADN y permite el paso de fase G1 en células alteradas. (1, 13, 14)

La proteína del retinoblastoma (pRb) normalmente está unida al factor de transcripción EF2 el cual se libera permitiendo que la célula pase a fase S. E7, al unirse a pRb, hace que EF2 quede libre sin ningún tipo de control y la célula pueda descontrolarse y proliferar indefinidamente, esto a su vez produce una sobreexpresión de la p16 (11, 15). Debido a esto, se ha estado planteando la posibilidad de usar la tinción inmunohistoquímica de p16 positiva en los carcinomas orales asociados a VPH para poder identificarlo como un nuevo marcador, pero realmente los resultados no fueron concluyentes. (14)

Además, se ha estudiado el papel de p53 y cómo influye en ella los diferentes genes del VPH. El oncogén E6 se une a la p53 inhibiéndola. Esta proteína es conocida como guardián del genoma y se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17. Una de sus funciones principales es controlar el estrés celular y el daño en el ADN. (13, 16)

El artículo de Ajit Singh Rathore y cols. (13) presenta un estudio usando la tinción inmunohistoquímica de p53 en 24 casos con carcinoma oral de células escamosas (COCE), 20 dieron positivo para la expresión de dicha proteína y 4 negativos. Entre esos 4 se encontró uno que estaba asociado al VPH, que al no dar positivo en la expresión de la p53 se averiguó que ésta fue degradada por el oncogén E6 del virus. (13)

Aun así, se necesitan estandarizar los métodos para la recolección de muestras y obtener resultados que poder comparar con otros estudios.

Por otro lado, se debe prestar especial atención a cómo diferentes tipos de cáncer tienen mecanismos para escapar del sistema inmune. El ligando de muerte programada (PD-L1) es una proteína de superficie codificada por el gen CD274 que se encarga de la supresión del sistema inmune, por ejemplo, en el embarazo. Es una proteína co-estimuladora perteneciente a la familia de B7 que se encuentra en las células presentadoras de antígenos, las cuales se unen con CD28 que está en el complejo mayor de histocompatibilidad de los linfocitos T. Así, cuando se produce esta señal y se une la célula presentadora de antígeno y el linfocito T, se genera una señal para que no se segregue interleuquina 2 (IL-2) y se proteja a la célula ante estímulos de apoptosis. Se piensa que esta proteína a su vez puede estar jugando un papel muy importante a la hora de que el virus del papiloma humano persista en el organismo y resista al sistema inmune mientras se producen lesiones potencialmente malignas. (8, 10)

### **Carcinoma oral asociado a VPH**

Podemos clasificar los tipos de cáncer oral de células escamosas según un patrón. Se han establecido dos situaciones: los que poseen la infección por el VPH, los cuales serían VPH positivo, y los que no la presentan que serían los VPH negativos. Se han observado múltiples diferencias biológicas, clínicas e histológicas entre estos tipos. Se establece que el cáncer VPH positivo suele producirse en personas jóvenes, no fumadoras y no con un gran consumo de alcohol. Los VPH negativos se encuentran mayormente asociados al tabaco y alcohol y por lo que se está observando responden peor al tratamiento y por tanto poseen un peor pronóstico en comparación a los VPH positivos. (1, 7). Los VPH positivos además suelen ser de tipo no queratinizante, y tienden a ser pacientes jóvenes, tienen una menor comorbilidad y mejores expectativas de vida, aunque normalmente presentan una afectación ganglionar más avanzada, pero aun así tienen una mejor respuesta al tratamiento debido a una inmunidad más activa y por tanto un mejor pronóstico. (1, 8)

En un artículo de Bijina BR y cols (17) se usaron 90 muestras de biopsias con COCE, y se detectó que el VPH fue más predominante en lesiones histopatológicamente bien diferenciadas o moderadamente diferenciadas, lo cual

también puede suponer un factor para que estos tipos de carcinomas VPH positivos respondan mejor al tratamiento. (17)

### **Prevalencia**

El cáncer de cabeza y cuello es el sexto más común de todos los tipos de cáncer en todo el mundo (1, 6, 14, 18). Según los estudios analizados, en concreto el metaanálisis realizado por Yan F y cols (19), se observó que la prevalencia del VPH, en concreto el 18, en el cáncer oral era del 6%, con un rango de 0,0% a 48,78%, siendo China central la que poseía mayor incidencia con un 16,8%.

Se piensa que el VPH y su influencia en el desarrollo del cáncer está en auge sobre todo en países en desarrollo (6, 15, 18).

Esto se observa en diferentes artículos que estudian la prevalencia en distintos lugares del mundo, el sur de Karachi en Pakistán (1, 18) y el sur de India (6), se encuentran con una incidencia superior a otros países y además está en aumento.

En India el cáncer oral ataca a la población de forma frecuente ya que representa de un 25% a un 40% de todos los carcinomas y es la principal preocupación con respecto a la salud en Asia del Sur. Se piensa que no únicamente la actuación del VPH lleva a esas cifras tan altas de incidencia, ya que en la mayoría de las ocasiones se considera que ese desarrollo del cáncer oral esta provocado por factores acumulativos, como la deficiente higiene oral, al igual que la nutrición, además de una posible infección por VPH. (6, 18)

### **Factores de riesgo**

Ya se ha comentado la influencia que posee este virus en el genoma del huésped y la prevalencia que presenta, y por tanto que es un factor de riesgo de clara importancia. El tabaco, el alcohol y la mala higiene son tres factores indiscutibles implicados en la carcinogénesis, pero hoy en día no podemos asegurar que exista una sinergia entre todos los factores expuestos anteriormente. Algunos autores sugieren, analizando varios resultados, que el VPH, el tabaco y el alcohol poseen efectos independientes como factores de riesgo en el desarrollo

del cáncer, aunque de alguna manera podrían interactuar entre sí, lo cual es un tema que necesita mayor dedicación y profundización. (7)

En el artículo de Bandhary SK y cols (6) que estudia la tasa y factores de riesgo del cáncer oral y el VPH en el Sur de India, introduce, además de los factores mencionados anteriormente, la nuez de areca, la cual ejerce un mayor efecto nocivo en la cavidad oral, mientras que el tabaco tendría como zona de mayor afección la faringe y para el alcohol la hipofaringe, dándole así al VPH un papel mucho menos importante como factor de riesgo en este país.

La infección por este virus se ha establecido que está altamente asociada al comienzo temprano de la vida sexual y a tener múltiples parejas sexuales.

Para su transmisión debe de haber contacto genital, sexo oral y se está estudiando la posibilidad de que pueda ser transmitido a través de la saliva en los besos. Por ello, la felación y el cunnilingus es una de las principales formas de transmisión del virus. (18)

Asociado a lo dicho anteriormente podemos relacionarlo con otro artículo que, según sus autores, Bijina BR y cols (17), estudia cuales son los sitios de la cavidad oral que podrían actuar de reservorio para el virus, y el que mayor tasa tuvo fue el alveolo, pensando de esta manera que las bolsas periodontales son una gran fuente de infección donde se encontraría alojado el virus. Además, el alveolo es donde se encuentran las células basales, las cuales son dianas para el virus, y al estar expuestas al entorno, actúan como puerta de entrada para éste y a su vez como reservorio. La cavidad oral, por lo que se ha expuesto, puede producir la diseminación y propagación del VPH.

## 7. CONCLUSIONES

Después del análisis de los distintos artículos, podemos concluir en:

1. El cáncer de cabeza y cuello y en concreto el de la cavidad oral, es una enfermedad que afecta globalmente y es un problema mundial, aunque observamos una mayor prevalencia de éste en países en vías de desarrollo, lo cual lo podemos asociar a un peor nivel socioeconómico.
2. Se necesita un mayor estudio y conocimiento sobre cómo realmente afecta el virus del papiloma humano en el desarrollo del cáncer, pero por lo que se ha analizado, se puede concluir que existen cepas del virus que se consideran de alto riesgo, como es la 16 y la 18, las cuales debido a dos regiones que poseen en su ADN (E6 y E7) pueden llegar a interferir en la actividad normal reguladora de proteínas supresoras de tumores que poseen los seres humanos, como son p16, p53 y la pRb, alterando su funcionamiento, y por tanto favoreciendo el desarrollo de carcinomas.
3. El cáncer de orofaringe es uno de los que se ha encontrado más relacionado con el virus del papiloma humano.
4. Se puede establecer que los factores de riesgo para contraer el VPH serían comenzar la vida sexual a una edad temprana y tener múltiples parejas sexuales. Aun así se debe prestar atención a que la transmisión del virus se produce tanto por contacto genital como por sexo oral, y que cómo mencionan varios estudios se está estudiando la posibilidad de su transmisión a través de la saliva.
5. Se pueden distinguir los tipos de cáncer de la cavidad oral, según se encuentren asociados al VPH o no. Se ha podido ver que los asociados al virus presentan un mejor pronóstico y mejor respuesta a los tratamientos, además de presentarse en personas más jóvenes.
6. Es necesario que se homogenicen los distintos métodos de estudio y obtención de muestras de carcinomas y lesiones potencialmente malignas para poder realizar estudios de mayor impacto y comparar su asociación con el VPH o con otros factores de riesgo.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Adnan Ali SM, Awan MS, Atif S, Ali N, Mirza Y. Correlation of human papillomavirus infection and clinical parameters with five-years survival in oral squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol.* 2018; 132:628-635.
2. Markopoulos AK. Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma. *Open Dent J.* 2012; 6:126-130.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>.
4. Lydiatt MT, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge GA, Mifliacci JC, Loomis AM, Shah JP. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(2):122-137.
5. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, Soerjomataram I. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1):51-64.
6. Bandhary SK, Shetty V, Saldanha M, Gatti P, Devegowda D, Pushkal SR, Shetty AK. Detection of Human Papilloma Virus and Risk Factors among Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Attending a Tertiary Referral Centre in South India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(5):1325-1330.
7. Farsi NJ, Rousseau MC, Schlecht N, Castonguay G, Allison P, Nguyen-Tan PF, Soulières D, Coutléés F, Hier M, Madathil S, Franco EL, Nicolau B. Aetiological heterogeneity of head and neck squamous cell carcinoma: the role of human papillomavirus infections, smoking and alcohol. *Carcinogenesis.* 2017; 38(12):1188-1195.
8. Hong AM, Ferguson P, Dodds T, Jones D, Li M, Yang J, Scolyer RA. Significant association of PD-L1 expression with human papillomavirus positivity and its prognosis impact in oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2019; 92:33-39.
9. Rautava J, Syrjänen. Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. *Head Neck Pathol.* 2012; 6(Suppl 1):3-15.
10. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomavirus to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets.* 2007; 7(1):79-89.

11. Khot KP, Deshmane S, Choudhari S. Human Papilloma Virus in Oral Squamous Cell Carcinoma – The Enigma Unravelled. *Chin J Dents Res.*;19(1):17-23.
12. De la Fuente-Villarreal D, Guzmán-López S, Barboza-Quintana O, González-Ramirez RA. *Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. Medicina Universitaria.* 2010; 12(49):231-238.
13. Rathore AS, Gulati N, Shetty DV, Jain A. To analyze the concomitant expresión of human papillomavirus-16 in the pathogenic model of p53-dependant pathway in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2016;20(3):342-347.
14. Belobrov S, Cornall AM, Youn RJ, Koo K, Angel C, Wiesenfeld D, Rischin D, Garland SM, McCullough M. The role of human papilomavirus in p16-positive oral cancers. *J Oral Pathol Med.* 2018; 47(1):18-24.
15. Gutiérrez Corrales A, Torres Lagares D, Gutiérrez Pérez JL. Cáncer oral: Nuevo reto para el odontólogo. *El dentista moderno.* 2017; 27:20-30.
16. Cutilli T, Leocata P, Dolo V, Altobelli E. Association between p53 status, human papilomavirus infection, and overall survival in advanced oral cancer after resection and combination systemic treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 54(2):198-202.
17. Bijina BR, Ahmed J, Shenoy N, Ongole R, Shenoy S, Baliga S. Detection of human papilloma virus in potentially malignant and malignant lesions of the oral cavity and a study of associated risk factors. *South Asian J Cancer.* 2016;5(4):179-181.
18. Khyani Muhammad IA, Qureshi MA, Mirza T, Farooq Umar M. Salivary detection of human Papilloma virus 16 & 18 in pre-malignant and malignant lesions of the oral cavity: Is it feasible in Pakistani context of Socio-Cultural Taboos? *Pak J Med Sci.* 2015;31(5):1104-1109.
19. Yang F, Yin Y, Li P, Zhang X, Chen D, Liu Y, Wang J, Guo L. Prevalence of human papilomavirus type-18 in head and neck cancer among Chinese population: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine.* 2019; 98(8): e14551.
20. Sathish N, Wang X, Yuan Y. Human Papillomavirus (HPV)-associated Oral Cancers and Treatment Strategies. *J Dent Res.* 2014; 93(7 Suppl):29S-36S.