

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología



TRABAJO DE FIN DE GRADO

**INFECCIÓN POR HPV EN LOS RESULTADOS DE
TRATAMIENTO DEL CÁNCER ORAL**

María Bermudo Fuenmayor

Sevilla, 2017



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología

C/ Avicena s/n

D^a. María Ángeles Serrera Figallo, Profesora Asociada del Departamento de Estomatología y D^a Maribel Gonzalez Martín, Profesora Asociada del Departamento de Estomatología, como directores:

HACEN CONSTAR:

Que el trabajo titulado “INFECCIÓN POR HPV EN LOS RESULTADOS DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER ORAL”, presentado por D^a. María Bermudo Fuenmayor ha sido realizado bajo nuestra dirección, siendo conforme para su presentación como Trabajo Fin de Grado y ser juzgado por el Tribunal que en su día se designe.

En Sevilla, y para que así conste y a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado a 13 de Abril de 2017.

Prof. Maria Ángeles Serrera Figallo

Prof. Maribel González Martín

“Como no sabía que era imposible, lo hizo”.

Anónimo.

AGRADECIMIENTOS

Con este Trabajo de Fin de Grado pongo fin a cinco años de estudio, esfuerzo, constancia y dedicación. Por supuesto, no termina mi formación, ya que ahora se inicia una etapa en la que debemos seguir actualizándonos, y el objetivo ya no es aprobar un examen si no mejorar y superarnos en el trabajo que realizamos cada día.

Me gustaría agradecer a mis padres, Miguel y Mari, por el apoyo que me han dado siempre y sufrir conmigo todos los momentos difíciles. A mi hermana, por sus mensajes de ánimo incondicional. A pesar de la distancia, siempre os he sentido cerca.

A mis amigos, tanto los que siempre han estado como los que conocí a lo largo de la carrera y que ahora son parte de mi día a día, con los que he compartido miles de momentos inolvidables.

Al Prof. Daniel Torres Lagares, por su dedicación y labor en la dirección de mi proyecto, así como a María Isabel González Martín y M^a Ángeles Serrera Figallo como tutora y directora del mismo.

Finalmente, me gustaría agradecer al Dr. Juan José Sauco junto a todo su equipo por todo lo que he aprendido a lo largo de este año junto a ellos, por enseñarme tanto sin pedir nada a cambio, y ayudarme a ver otra visión de la Odontología fuera de la Facultad, más exigente, realista, complicada y a la vez apasionante.

ÍNDICE

| | |
|---------------------------|----|
| 1. Resumen..... | 1 |
| 2. Introducción..... | 2 |
| 3. Justificación..... | 6 |
| 4. Objetivos..... | 7 |
| 5. Material y método..... | 7 |
| 6. Resultados..... | 9 |
| 7. Discusión..... | 16 |
| 8. Conclusiones..... | 25 |
| 9. Bibliografía..... | 26 |

1. RESUMEN/ABSTRACT

Introducción: El cáncer oral de células escamosas (COCE) se diagnostica con frecuencia de forma tardía, en estadios avanzados de la enfermedad, requiriendo tratamientos muy agresivos para controlar su avance. Se asocia a factores de riesgo como el tabaco y el alcohol, pero en los últimos 30 años se está viendo un aumento en la incidencia del HPV como factor causal. **Objetivos:** Conocer si es posible aplicar tratamientos menos agresivos en los pacientes con COCE/HPV+ teniendo en cuenta los resultados de supervivencia, estudiar la interacción del HPV en el ADN humano y la prevalencia del virus asociado a cáncer oral. **Material y método:** analizaremos 11 artículos obtenidos de las bases de datos Pubmed y Pubmed PICO. **Resultados:** la forma de actuar el HPV en el proceso de replicación del ADN hace posible que ciertas vacunas que tengan efecto directo contra el HPV e indirecto sobre el control del tumor. Los pacientes COCE/HPV+ responden mejor al tratamiento de quimio y radioterapia teniendo mejores resultados de supervivencia y calidad de vida. Existe una mayor prevalencia de HPV en personas con COCE frente a personas sanas y un aumento en la incidencia de infección por HPV en los últimos años. **Conclusión:** Son necesarios protocolos de prevención del HPV porque es un factor de riesgo que puede producir COCE en ausencia de otros factores como el tabaco o el alcohol y cuya incidencia está aumentando. Nuevos tratamientos con menor dosis de quimio y radioterapia y combinación de métodos menos invasivos y vacunas están en estudio obteniendo buenos resultados.

Introduction: Oral squamous cell carcinoma usually is belatedly diagnosed, in advanced stage of the disease, requiring a really aggressive treatment to control its progress. It is associated with risk factors such as tobacco and alcohol, but in the last 30 years it has been observed an increase in the incidence of HPV as a causal factor. **Objectives:** To learn if it is possible to apply less aggressive treatments in patients with COCE/HPV + taking into account overall survival, study the interaction of HPV in human DNA and the prevalence of the virus associate dwith oral cancer. **Material and method:** we will discuss 11 articles obtained from Pubmed and Pubmed PICO databases. **Results:** the way the HPV interact in DNA replication process makes it possible for certain vaccines that have direct effect against HPV and indirect effect on tumor control. COCE/HPV+ patient respond better to chemotherapy and radiotherapy treatment having better survival and quality of life outcomes. There is a higher prevalence of HPV in people

with COCE than in healthy people and an increase in the incidence of HPV infection in recent years. Prevention protocols of HPV are necessary because it is a risk factor that can produce COCE in the absence of other factors such as smoking or alcohol and whose incidence is on the increase. New treatments with lower doses of chemotherapy and radiotherapy and the combination of methods likely to be less invasive and vaccines are now under research with good outcomes.

2. INTRODUCCIÓN

Cáncer oral. Características

La extensión de la cavidad oral abarca desde la unión de la piel y el bermellón del labio hasta la unión del paladar duro y paladar blando por la parte superior y las papilas circunvaladas de la lengua por la parte inferior, e incluye diferentes zonas: labios, mucosa bucal, cresta alveolar superior e inferior, triángulo retromolar, suelo de boca, paladar duro y dos tercios anteriores de la lengua.(1)

El cáncer oral supone entre el 2-4% de todos los tipos de cáncer, siendo carcinoma oral de células escamosas (COCE) el tipo más frecuente de neoplasias orofaciales, si excluimos las de la piel de la cara (más del 90%)(2). La mortalidad global a los 5 años es del 50% aproximadamente en estadios iniciales de la enfermedad(2), y menor al 25% (3) cuando hay diseminación a distancia, lo cual se presenta en la mayoría de los casos debido al frecuente diagnóstico tardío.(4-6)

Tradicionalmente, la prevalencia es mayor en hombres que en mujeres, en mayores de 40 años (edad media a los 62 años)(5), siendo la zona más afectada el labio inferior, seguido por los bordes laterales y cara ventral de la lengua y suelo de boca, región retromolar y paladar blando. (4)

Histológicamente se caracteriza por una proliferación epitelial, con invasión de los tejidos subyacentes por masas, cordones o islotes de células tumorales que rompen la membrana basal. Es frecuente la diseminación por vasos linfáticos dando metástasis en los ganglios regionales, sobre todo en los submandibulares y cervicales superficiales y profundos; pero es rara la diseminación hemática. Según el grado de displasia distinguimos entre COCE bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado, siendo este último el de peor pronóstico. (4)

Clínicamente, en los estadios iniciales es asintomático y puede pasar desapercibido. Aparece una lesión pequeña <2cm, eritroplásica aunque también puede ser blanquecina, con aspecto de nódulo o fisura. En el periodo de estado pueden aparecer como formas exofíticas infiltrando los bordes y la base, ulceradas o mixtas. Aparecen alteraciones funcionales (disfagia, alteraciones nerviosas, dificultad en articulación), dolor irradiado y metástasis precoces, que evolucionan dando complicaciones en poco tiempo. (4,5)

El pronóstico dependerá del grado de diferenciación histológica del tumor, estadio clínico y de la edad del paciente. Usamos el sistema TNM para ver el estadio del tumor (Tabla 1).(1)

| | |
|--|---|
| <p>Tumor primario (T): T0: No hay evidencia de tumor primario Tis: carcinoma in situ T1: Tumor primario <2cm T2: Tumor primario 2-4cm T3: tumor primario >4cm T4: el tumor primario invade estructuras adyacentes (T4a y T4b según estructuras afectadas)</p> | <p>Metástasis a distancia (M): Mx: no se puede evaluar M0: no hay metástasis a distancia M1: hay metástasis a distancia</p> |
| <p>Estado ganglionar (N): Nx: no se puede evaluar N0: sin metástasis de ganglios linfáticos regionales N1: metástasis en un solo ganglio ipsolateral (<3cm) N2a: metástasis en un solo ganglio ipsolateral (3-6cm) N2b: metástasis en varios ganglios ipsolaterales (<6cm) N2c: metástasis bilateral o contralateral del ganglio (<6cm) N3: metástasis en cualquier ganglio linfático (>6cm)</p> | |
| <p>Estadio: 0: Tis N0 M0 I: T1 N0 M0 II: T2 N0 M0 III: T3 N0 M0, T1N1 M0, T2 N1 M0, T3 N1 M0 IVA: T4a N0 M0, T4a N1 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N2 M0, T4a N2 M0 IVB: cualquier T N3 M0, T4b cualquier N M0 IVC: cualquier T y N con M1</p> | |

Tabla 1. Estadio TNM para cáncer oral

Dependiendo del lugar donde se localice el tumor primario, la forma de diseminación ganglionar es diferente. Así, por ejemplo, el cáncer de labio tiene bajo riesgo de dar metástasis regionales y cuando aparecen suelen ser en los ganglios submental y submandibular, seguidos por los ganglios yugulares, mientras que cuando el cáncer afecta a la parte anterior de la lengua, se afectan directamente los ganglios yugulares profundos. El tratamiento con cirugía o radioterapia puede afectar al orden de diseminación ganglionar. Cuanto más cerca esté el tumor primario de la línea media, mayor probabilidad existe de que la diseminación sea bilateral, y esto junto a la afectación de ganglios linfáticos más profundos aumenta el riesgo de metástasis a distancia, que se darán con mayor frecuencia en los pulmones, empeorando el pronóstico en gran medida.(1)

Dependiendo del estadio, el tratamiento de elección será diferente. En estadios iniciales I y II se realiza cirugía principalmente y/o radioterapia, también radiación o técnicas mínimamente invasivas como microcirugía transoral con láser o robótica. En estadios avanzados III y IV con afectación de cuello se suele realizar cirugía combinada con radioterapia, y en casos en que se afecte gravemente el habla por afectación de la laringe, se combina radioterapia con quimioterapia. (2,7,8) El vaciamiento cervical se puede realizar incluyendo o no el nervio espinal, vena yugular interna y músculo esternocleidomastoideo, y siempre la glándula submaxilar y vena yugular externa.(4)

Es muy importante por tanto el diagnóstico precoz de las lesiones para evitar tratamientos quirúrgicos muy radicales y complicaciones propias de la quimio y radioterapia. Las revisiones en la consulta dental pueden iniciar el diagnóstico de sospecha y sistemas ópticos como la fluorescencia y RNM nos permitirán ver la extensión del tumor, afectación de ganglios linfáticos e invasión de estructuras vecinas, lo cual nos permitirá establecer el tratamiento más adecuado en función del grado de afectación.(4)

Factores de riesgo

El COCE se considera una enfermedad multifactorial, de forma que los factores cancerígenos actúan sobre la mucosa provocando alteraciones en los genes que regulan el crecimiento y proliferación de las células epiteliales. Entre estos factores de riesgo encontramos(2,4):

- Tabaco: influye el tiempo de exposición y cantidad. El tabaco masticable, fumar “al revés” o fumar bidi aumenta el riesgo.
- Alcohol: facilita la penetración en los tejidos de otras sustancias cancerígenas, alteración del sistema inmune, aumento de toxicidad de otras sustancias por daño hepático, déficit nutricionales, etc.
- Irritantes locales: higiene deficiente, bordes cortantes de dientes, restauraciones o prótesis...
- Dieta: se ha relacionado con una dieta pobre en hierro, vitamina A y C, frutas y vegetales.
- Infección por hongos: sobre todo asociado a leucoplasia candidiásica.
- Infecciones víricas: HPV16, Epstein Barr, Hepatitis C
- Asociación a lesiones potencialmente malignas:
 - Eritroplasia
 - Leucoplasia: sobre todo eritroleucoplasia y leucoplasia verrucosa proliferativa
 - Queilitis actínica
 - Liquen plano: sobre todo el erosivo y atrófico
 - Disfagia sideropénica (síndrome de Plummer-Vinson)
 - Fibrosis submucosa
 - Disqueratosis congénita
 - Lupus eritematoso discoide

A pesar de que tradicionalmente se conoce el cáncer oral asociado fundamentalmente a tabaco y alcohol en hombres de edad avanzada, en los últimos 30 años se está viendo un incremento del COCE relacionado con la infección por HPV(9,10), siendo una forma diferente clínica y molecularmente. Los afectados suelen ser más jóvenes (<40años), hombres, de raza blanca y no se relaciona con un alto consumo de tabaco o alcohol(11), sino con el comportamiento sexual (alto número de parejas sexuales, edad temprana de inicio de las relaciones sexuales, práctica de sexo oral o historia de lesiones genitales verrucosas).(6,8,12)

El efecto del HPV como agente etiológico del cáncer cervicovaginal es bien conocido, y se relaciona principalmente con los serotipos 6,11, 16 y 18, existiendo una vacuna para su prevención. A pesar de que la vacuna se inició para prevenir el cáncer de cérvix en mujeres jóvenes, cuya prevalencia era bastante elevada, actualmente también

los hombres pueden vacunarse para prevenir el cáncer anal, oral, cáncer de pene y verrugas genitales.

El virus puede transmitirse por vía orogenital durante las relaciones sexuales, observándose en algunos estudios concordancia suficiente entre el virus hallado en las dos localizaciones. Además se ha visto que la infección por VIH favorece la infección por HPV oral.(13)

Podemos usar diferentes métodos para la detección del HPV:

- Histopatología: principalmente aparece coilocitosis, también disqueratosis, papilomatosis, hiperqueratosis, acantosis y paraqueratosis(6)
- PCR + primers (PF10, MY 09/11 GP5/6, GP5q/6q)(6)
- Marcadores biomoleculares: oncogenes E6/E7 ARNm; sobreexpresión de p16 (12)
- Hibridación in situ(14)
- Estudios salivares: IL-8, p16...

Deben realizarse campañas de prevención con el objetivo de disminuir la prevalencia del HPV en la población y como consecuencia controlar el aumento de la incidencia de COCE en personas jóvenes.(13)

3. JUSTIFICACIÓN

En los últimos 30 años se está observando un aumento en la prevalencia de cáncer oral en personas jóvenes asociado a la infección del HPV. La cohorte de cáncer oral bien conocida asociada a tabaco, alcohol, sexo masculino y edad elevada está siendo solapada por otra cohorte donde se ven afectados menores de 40 años, no fumadores ni bebedores, y asociado a la infección por HPV. Algunos estudios afirman que esta nueva cohorte presenta una mayor supervivencia a largo plazo tras el tratamiento y mejores resultados ante el tratamiento de quimio y radioterapia, aunque existe controversia sobre si este hecho justifica la aplicación de métodos terapéuticos menos invasivos que mejoren la calidad de vida en este grupo de enfermos.

4. OBJETIVOS

- Objetivo principal: estudiar si es posible aplicar métodos terapéuticos menos invasivos en pacientes con cáncer oral/HPV+ comparando los resultados de

tratamiento de cáncer oral/HPV+ frente a los resultados de tratamiento de cáncer oral/HPV-.

- Objetivos secundarios:
 - Conocer la prevalencia de infección por HPV en enfermos con cáncer oral.
 - Estudiar el papel del HPV en la replicación anómala del ADN en pacientes con cáncer oral.
 - Comparar la supervivencia, recurrencia de lesiones y calidad de vida tras el tratamiento en pacientes con cáncer oral infectados por HPV y en pacientes no infectados.
 - Conocer nuevos tratamientos actualmente en estudio, o modificación de tratamientos ya empleados anteriormente, que puedan conseguir buenos resultados en estos pacientes siendo menos invasivos.

5. MATERIAL Y MÉTODO

En base a los objetivos del presente trabajo, iniciamos una revisión bibliográfica fundamentada en la declaración PRISMA, donde los conceptos fundamentales serían “cáncer oral”, “tratamiento” e “infección por HPV”. Las bases de datos utilizadas han sido Pubmed y Pubmed PICO.

En primer lugar se realizó una primera búsqueda con la siguiente estrategia:

- Pubmed: ("*oral cancer*" OR "*oral squamous cell carcinoma*") AND (*HPV* OR "*human papilloma virus*") AND (*treatment* OR *therapy*)
- Pubmed PICO:
 - P (*oral squamous cell carcinoma*)
 - I(*therapy*)
 - C (*human papilloma virus*)
 - O

De esta primera búsqueda se obtiene un total de 122 artículos en Pubmed y 182 en Pubmed PICO, por lo que decidimos restringir la estrategia limitando en Pubmed a los artículos publicados en los últimos 10 años, estudios realizados en humanos y el inglés como idioma. En Pubmed PICO limitamos la selección exclusivamente a los ensayos

clínicos. Como resultado, nos quedamos con 74 artículos en Pubmed y 4 en Pubmed PICO.

A continuación, pasamos a hacer un cribado exhaustivo seleccionando los artículos de interés analizando el título y el resumen, valorando la evidencia científica y escogiendo fundamentalmente estudios de casos-control y de cohortes. Los artículos de contenido similar se analizan a texto completo, escogiendo aquellos que tengan menor riesgo de sesgo, que se valorará en cuanto a:

- Tipo de estudio: ensayos clínicos> ensayos clínicos no aleatorizados> estudios observacionales>estudios no controlados
- Inconsistencia: elegiremos los estudios con tamaño de muestra amplios y menor intervalo de confianza
- Evidencia indirecta: selección de la población adecuada (infectados y no infectados por el HPV con cáncer oral, evitando factores añadidos)
- Sesgo de publicación: Evitar estudios en los que no se incluyen todas las variables relevantes de resultados, solo las que interesan para un resultado determinado.
- Imprecisión: evitar estudios que muestran resultados con una amplia variabilidad o heterogeneidad no explicada.
- Calidad metodológica: Detectar limitaciones de diseño de estudios, abandono y pérdidas durante el estudio, poca información previa del estado de salud de los pacientes, riesgo relativo bajo y según el número de pruebas realizadas.

Como resultado final, se selecciona un total de 11 artículos para ser analizados, comparados y discutidos en el presente trabajo, 7 artículos procedentes de la base de datos Pubmed y 4 de Pubmed PICO. Todos los artículos aparecen en el Journal Citation Report, lo que indica que las revistas en las que aparecen son consideradas de alto impacto.

Dos revisiones sistemáticas procedentes de Pubmed serán discutidas en el presente trabajo a pesar de no estar incluidas en nuestra tabla de resultados por considerar que presentan una gran cantidad de información bien documentada y de calidad, cuyas referencias bibliográficas son 13 y 14.

Este proceso de selección de artículos queda ilustrado en la Fig.1.

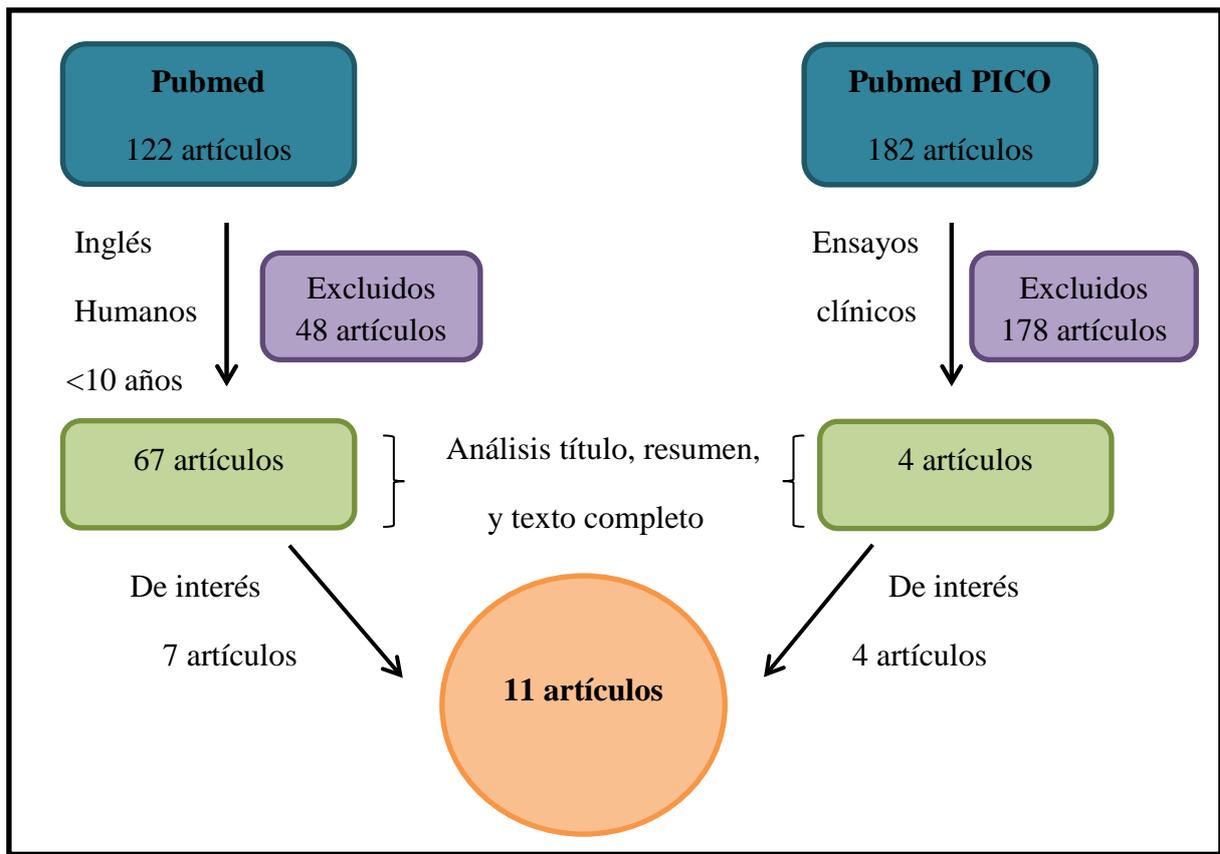


Fig. 1. Proceso de selección de artículos estudiados

6. RESULTADOS

Del análisis de estos 11 artículos hemos obtenido los siguientes resultados (Tabla 2):

| TÍTULO/ AUTORES/ REVISTA/ AÑO PUBLICACIÓN/ REF | RESUMEN | MATERIAL Y MÉTODO | RESULTADOS | CONCLUSIONES |
|---|--|---|--|---|
| <p>“National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the U.S. adult population”</p> <p>AE Sanders, et al.</p> <p>Oral diseases, 2012</p> <p>(13)</p> | <p>Estudio en U.S. que analiza la presencia del factor de riesgo HPV en la saliva de una serie de pacientes aleatorizados, teniendo en cuenta otros factores como: tabaco, educación, edad y comportamiento sexual. Objetivo conocer la prevalencia y distribución del virus en la población adulta de Estados Unidos.</p> <p>Estudio de casos-control en el que se analiza el ADN de las células en pacientes con y sin cáncer oral, determinando el estado del HPV mediante PCR.</p> <p>Descripción de la vacuna del HPV 16, 11 y 18 desde 2006 en mujeres. Controversia sobre si también debe aplicarse en hombres.</p> | <p>N: 4846 pacientes entre 18 y 69 años, divididos entre fumadores, exfumadores y no fumadores, estudiando su comportamiento sexual (nº de parejas sexuales, edad de su primera relación sexual y estado marital) nivel de educación, raza y sexo.</p> <p>Método de obtención de células epiteliales exfoliadas: enjuagues con 10ml de SCOPE, enjuagar 5s y gárgaras 5s, escupir. Repetir 3 veces y análisis mediante PCR.</p> <p>Casos: 201 pacientes con cáncer de cabeza y cuello</p> <p>Control: 333 pacientes sin cáncer</p> | <p>7.3% de los pacientes presentaban HPV, 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres, 2.7 veces más en raza negra que en blanca, más frecuente en niveles de educación bajos (P=0.001).</p> <p>Tabaco: se asocia con HPV en no fumadores en un 5.1%, en exfumadores 8%, y en fumadores 12.7%.</p> <p>Serotipo más frecuente HPV 16 (1.1%), mientras que el 18, que se ha visto asociado a cáncer, solo lo presentaba el 0.21%.</p> <p>Relación infección HPV con edad de inicio de relaciones sexuales: antes de los 16 años, un 10.6% después de los 21 un 3.9%. Nº de parejas sexuales: un 16.6% si más de 20 parejas, 2% si menos de 3 parejas (OR=9.8).</p> <p>En el estudio de casos y control se obtiene una OR de 2.6. Se asocia a un 4.7% la aparición de COCE por infección de HPV sin la presencia de otros factores de riesgo.</p> | <p>La infección por HPV es más frecuente en hombres de raza negra con niveles de educación bajo, está relacionado con un inicio temprano de las relaciones sexuales y alto número de parejas sexuales. El estado de soltero se relaciona con un mayor número de parejas sexuales y por tanto mayor relación con el virus.</p> <p>Independientemente de la presencia de otros factores, la infección del HPV es un factor de riesgo en la aparición de COCE.</p> |
| <p>“Human papillomavirus in carcinomas of the tongue: clinical and prognostic implications”</p> <p>J.-A. García-de Marcos,</p> | <p>Estudio de casos y control que busca conocer la prevalencia del HPV en el COCE en la lengua (lugar más frecuente de aparición), su influencia clínica y su relación con el pronóstico.</p> | <p>N=94pacientes</p> <p>Casos: 61 pacientes (18M Y 46H entre 16-86años) diagnosticados o tratados por COCE en la lengua entre 2002 y 2010.</p> | <p>HPV+ en 26.2% de los “casos” siendo el genotipo más frecuente el HPV 56 (42.1%), seguido por HPV 18 (26.3%), HPV16 (10.5%), HOV66 (10.5%), HPV39 (5.3%) y HPV51 (5.3%).</p> <p>En los pacientes “control” se asocia en</p> | <p>La presencia del virus se considera un factor de riesgo para la aparición de cáncer en lengua., siendo el genotipo asociado con mayor frecuencia el 56.</p> |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| <p>et al.</p> <p>International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2014</p> <p>(20)</p> | | <p>Control: 30 pacientes con lesiones benignas en la lengua entre 2002 y 2010. Diámetro medio de las lesiones 3.26cm. Se analiza la edad, sexo, consumo de tabaco y alcohol, tamaño y localización de la lesión, implicación de ganglios linfáticos, procedimiento terapéutico, recurrencia y aparición de segundo tumor primario y mortalidad.</p> <p>Método de detección del HPV: obtención de bloques de parafina de cada caso y analizar mediante PCR con cebadores de SPF1 y metodología del genotipado INNO-LiPA</p> | <p>un 16.7%</p> <p>OR que relaciona HPV+ con el COCE en lengua: 9.4 con un CI de 95%,</p> <p>La OR que relaciona la supervivencia en presencia del virus es de 3.97.</p> | <p>La presencia de virus en pacientes con cáncer de lengua implica un mayor riesgo de mortalidad.</p> |
| <p>“Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) promotes cancer invasion by modulating cathepsin D via early growth response (EGR)-1”</p> <p>Young-Jin Park, et al.</p> <p>Cancer letters, 2016</p> <p>(16)</p> | <p>Estudio de casos y control en ratones con el objetivo de conocer la acción de la telomerasa transcriptasa inversa y la modulación de la catepsina D por medio de EGR-1, en el desarrollo de cáncer. A los dos grupos se les inyecta 4 tipos de células cancerígenas: YD9, YD10B, YD32, y YD38. Se sacrifican a las 6 semanas y fija la lengua en formol al 10%, embebido en parafina, cortado y teñido con hematoxilina-eosina para diferentes estudios (PCR, TRAP assay, inmunofluorescencia, BrdU...)</p> | <p>N=30 ratones</p> <p>Casos: 15 ratones con queratinocitos humanos orales inmortalizados mediante la transferencia del plásmido que contiene las oncoproteínas E6 y E7 del HPV16. Además se transfiere la enzima hTERT</p> <p>Control: 15 ratones (mueren 3) con queratinocitos humanos orales inmortalizados de la misma forma pero sin la enzima hTERT</p> | <p>No se observan cambios en la morfología de hTERT, pero sí una mayor expresión en el ARNm y actividad de la telomerasa en los casos respecto a los controles. Se desarrolla un tumor en el 80% de los casos y en el 25% de los controles, siendo de mayor tamaño en los ratones “caso”. La migración e invasión celular es mayor en los casos que en controles, hasta 4 veces mayor cuando las células epiteliales se estimulan por fibroblastos (co-cultivos).</p> <p>El grupo casos presenta una mayor actividad de MMP2 y MMP9.</p> <p>Se criban los niveles de factores de transcripción que modulan la expresión FAP (proteína de activación de fibroblasto) dando como resultado que solo es significativo el ERG-1. Cuando usan siRNA para bloquear la expresión de hTERT y EGR-1 en los ratones casos en los que ahora se transfiere YD10B</p> | <p>hTERT y EGR-1 regulada por hTERT juegan un papel crítico en la regulación de la invasión celular del carcinoma oral de células escamosas.</p> <p>Este estudio puede dar lugar a nuevas líneas de investigación en quimioterapia actuando sobre hTERT y EGR-1.</p> |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | (célula cancerígena), la actividad invasiva disminuye drásticamente. Se demuestra que la catepsina D está regulada por ERG-1, pero no afecta la presencia de fibroblastos. | |
| <p>“High-risk human papilloma virus in oral squamous cell carcinoma of young patients”</p> <p>Estela Kaminagakura, et al.</p> <p>International Journal of Cancer, 2012</p> <p>(12)</p> | <p>Estudio de casos y control que compara la frecuencia de la relación de la infección del HPV16 en personas jóvenes con cáncer oral frente a adultos con cáncer oral. Comparación de resultados clínicos. Se excluyen del estudio pacientes con carcinoma in situ, carcinoma verrucoso, COCE de labio, orofaríngeo y a los que han recibido tto previo.</p> | <p>N=114 pacientes enfermos de COCE tratados por el Head and Neck Surgery and Otorhinolaryngology Department of the A.C. Camargo Hospital, Sao Paulo, Brazil.</p> <p>Casos: 47 <40 años</p> <p>Control: 67 >50 años</p> <p>Análisis demográfico (edad, sexo y raza), hábitos (tabaco y alcohol) y clínico (lugar del tumor y estadio clínico), tratamiento y factores patológicos (estado histológico)</p> <p>Confirmación de HPV mediante PCR (detectando primers genéricos de L1 (GP5+/gp6+) y evaluación de p16 (marcador molecular de HPV16) por inmunotinción de microarray del ADN en 99 pacientes (43 casos y 56 controles)</p> | <p>Se detecta HPV16 en 22 pacientes (19.2%) de los cuales 15 son casos (68.2%) y 7 controles (31.8%) (p=0.01). En uno de los casos del grupo joven se detecta HPV 16 y 18. La expresión de p16 se observa en 11 de los casos (22.6%) y 11 de los control (19.6%) (p=0.48).</p> <p>Supervivencia 10 años jóvenes HPV+:40%</p> <p>Supervivencia 10 años jóvenes HPV-:16.3%</p> <p>Supervivencia 10 años mayores HPV+:60.4%</p> <p>Supervivencia 10 años mayores HPV-:44.3%</p> | <p>Existe una mayor prevalencia del factor de riesgo HPV, especialmente el serotipo 16, en personas jóvenes con COCE frente a los adultos. Independientemente de si es <6> 40 años, se ve una mayor supervivencia a los 10 años en los casos con HPV+ frente a los HPV-. Sin embargo, en el grupo joven, la supervivencia a los 10 años es menor que en > 50 años cuando se enfrentan HPV+ y HPV- por separado.</p> |
| <p>“Immunotherapy in new pre-clinical models of HPV-associated oral cancers”</p> <p>Francesca Paolini, et al.</p> <p>Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2013</p> <p>(31)</p> | <p>Estudio in vivo en ratones murinos CH3 mediante el análisis de una línea celular relacionada con cáncer oral, inoculando el oncogen E7 del HPV16 para ver el crecimiento y progresión tumoral en esta línea celular, así como la respuesta al tratamiento de inmunoterapia con el objetivo de la creación de nuevas</p> | <p>Se induce el tumor en suelo de boca mediante la inyección de clones de células tumorales AT-84 E7y AT-84 E7Luc-cell en dos grupos de estudio. Se comprueba la presencia del oncogén E7 por RT-PCR.</p> <p>Se seleccionan 3 grupos de 5 ratones para cada línea celular y se vacunan:</p> <p>Casos: G1(vacuna basada en plásmido pcDNA3/E7GGG-CP), G2 (proteína LicKM-E7GGG)</p> | <p>Se produce un rápido crecimiento del tumor en 2 semanas, siendo un tumor invasivo y agresivo, dando metástasis pulmonar en el día 30 (reacción similar a la invasión en humanos por esa línea celular).</p> <p>El tamaño de tumor en el grupo 2 es mucho menor con respecto al 1, a los 30 días de la inoculación de las células cancerígenas, siendo verificado por luminiscencia.</p> | <p>La vacuna dirigida contra el oncogén E7 del HPV tiene resultados positivos en el control del crecimiento tumoral.</p> |

| | | | | |
|--|---|---|--|---|
| | vacunas. | Control: G3 con suero salino A los 7 días de la administración de la segunda vacuna se inoculan 6×10^5 células AT-84 E7 en cada grupo y por otro lado AT-84 Luc-cell en cada grupo, y se monitoriza. | El grupo G3 es el que más rápido desarrolla el tumor a los 12 días de inoculación de células cancerígenas. | |
| “Wee-1 kinase inhibition sensitizes high risk HPV+ HNSCC to apoptosis accompanied by down regulation of Mcl-1 and XIAP antiapoptotic proteins” Noriaki Tanaka, et al. Clinical Cancer Research, 2015 (28) | Estudio pre-clínico en ratones (in vivo e in vitro) donde se inocula un inhibidor de la quinasa wee-1, el AZD-1775. La quinasa wee-1 bloquea la comprobación en G2M de que el ADN esté replicándose correctamente, produciéndose aberraciones de ADN y mitosis de forma incontrolada. | N= Ratones varones a los que se induce cáncer oral en lengua HPV+. No indica número de ratones usado en el estudio. Se hacen análisis de anticuerpos, western blot, análisis del ciclo celular y detección de la apoptosis, ensayo TUNEL para apoptosis in vivo, inmunohistoquímica, análisis estadísticos por ANOVA. Comparación con anterior estudio en ratones con cáncer oral HPV-. | En la línea celular HPV+ comparada con la HPV- se observa: Mayor sensibilidad al cisplatino y AZD-1775 por separado. La inhibición de Wee 1 por AZD-1775 sensibiliza mediante la inhibición de Rad51 mediado por HR a la acción del cisplatino. Cuando se combinan cisplatino y AZD-1775 actúan sinérgicamente aumentando de la toxicidad del cisplatino inhibiendo el crecimiento tumoral in vitro, aumento de marcadores de daño de ADN como γ H2AX, aumentando la detección de ADN anómalo en G2 e induciendo la apoptosis y disminuyendo la expresión de inhibidores de la apoptosis Mcl1 y XIAP. | La vacuna con AZD-1775 combinada con el tratamiento con cisplatino es más eficaz en pacientes con COCE y HPV+ frente a los que presentan HPV-. |
| “Inhibitory Effect of the HPV-16mE6Delta/mE7/TBsp70Delta Vaccine on Oral Squamous Cell Carcinoma” Dongxia Ye, et al. American Journal of the Medical Sciences, 2013 (30) | Estudio de casos-control en ratones no obesos diabéticos con inmunodeficiencia combinada severa para ver el efecto de una vacuna contra el HPV. | N=14 ratones con cáncer oral (se inyecta la línea celular HB-2), con diabetes tipo 1 e inmunodeficiencia. Casos: 7 ratones vacunados con HPV-16mE6Delta/mE7/TBsp70Delta. Control: 7 ratones a los que se inyecta solución salina El día 45 de seguimiento, se extrae sangre, los sacrifican, pesan el tumor y el bazo y se fijan en formol para estudio. | Mueren 3 ratones por caquexia (2 de son casos y 1 de control). El tamaño y peso del tumor es mucho mayor en el grupo control a los 27 días. No hay diferencias significativas en cuanto al tamaño del bazo a los 45 días, pero en todos los casos se encuentran niveles altos de CD3+ y CD3+CD8+ humanos en sangre periférica y en bazo. Se encuentra mayor necrosis e infiltrado de linfocitos en el grupo vacunado. | La vacuna HPV-16mE6Delta/mE7/TBsp70Delta actúa sobre la inmunidad del ratón, activa la respuesta del linfocito T citotóxico y NK, teniendo un efecto antitumoral. |

| | | | | |
|--|---|---|--|--|
| <p>“Mature results from a Swedish comparison study of conventional versus accelerated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma – The ARTSCAN trial”</p> <p>BjörnZackrisson, et al.</p> <p>Radiotherapy and Oncology, 2015</p> <p>(27)</p> | <p>Estudio comparativo en 5 años en los resultados de tratamiento de radioterapia acelerada fraccionada (AF) frente a la radioterapia convencional (CF) (supervivencia, recurrencias y morbilidad). Análisis del impacto del HPV en relación con los resultados (Suecia).</p> | <p>N: 750 pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral, orofaringe, laringe (excepto T1-2, N0 cáncer de glostis) e hipofaringe, sin tratamiento previo de cirugía o quimioterapia ni metástasis a distancia.</p> <p>Evaluación final: 733 pacientes</p> <p>Análisis del estado de p16 en 206 pacientes de los 357 con cáncer orofaríngeo</p> | <p>Supervivientes: 300 pacientes (150 de cada grupo)</p> <p>Muertos: 270 pacientes (134 habían recibido AF y 136 CF.</p> <p>4 muertos por toxicidad (2 de cada grupo)</p> <p>Muertes por cáncer secundario: 67 (36 AF y 31CF)</p> <p>Muertes por otras causas:87 (41AF,46CF)</p> <p>Causas desconocidas:5 (3AF,2CF)</p> | <p>La radioterapia AF no tiene mejores efectos frente a la convencional y tiene peor morbilidad.</p> <p>Pacientes con sobreexpresión de p16 tienen una mayor supervivencia, pero no explican la falta de efecto de la RT fraccionada, aunque quizás con un estudio más amplio que incluya un porcentaje mayor de HPV- pueda mostrar resultados diferentes.</p> |
| <p>“Randomized Trial Comparing Surgery and Adjuvant Radiotherapy Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Advanced, Non metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: 10-Year Update and Subset Analysis”</p> <p>N. GopalakrishnaIyer, et al.</p> <p>Cancer, 2015</p> <p>(32)</p> | <p>Estudio de cohortes con el objetivo de ver el método con el que se consigue una mayor supervivencia: el tratamiento único con cirugía y RT vsRT + QT en estadios III y IV del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.</p> | <p>N=119</p> <p>Cohorte 1: 60 pacientes tratados con cirugía y RT</p> <p>Cohorte 2: 59 pacientes se aplica RT + QT (cisplatino+5-fluorouracil)</p> <p>Se estudia el estado de HPV en 75 pacientes.</p> <p>Los pacientes presentan estadio III/IV, sin metástasis.</p> <p>Seguimiento: cada mes el primer año, cada 2 meses el 2º año, cada 3 meses el 3º año, cada 6 meses hasta el 5º año. Media de seguimiento de 13 años.</p> <p>*Se pierden en el estudio por muerte o rechazo a alguno de los tratamientos 10 pacientes de la cohorte 1 y 18 de la cohorte 2</p> | <p>Para COCE:</p> <p>Supervivencia promedio a los 5 años: 68% cohorte 1- 12% cohorte 2</p> <p>Metástasis a distancia a los 5 años: 50% en la cohorte 1, 90% en la cohorte 2.</p> <p>En las demás regiones estudiadas, excepto en el seno maxilar, no se ven diferencias tan significativas.</p> <p>Solo se detecta HPV + en 3 casos.</p> | <p>El tratamiento que obtiene mayor supervivencia en 5 años en estadios avanzados de la enfermedad es la cirugía + radioterapia como coadyuvante frente a Rx+Qtx en cavidad oral.</p> <p>No se pueden sacar conclusiones con respecto a la asociación al HPV debido al escaso porcentaje de HPV+.</p> |
| <p>“A phase II trial of</p> | <p>Estudio comparativo de</p> | <p>N=120 pacientes</p> | <p>El 94% de los casos se localizaban en</p> | <p>La RT es más efectiva en</p> |

| | | | | |
|---|---|--|---|--|
| <p>induction chemotherapy and chemo-IMRT for head and neck squamous cell cancers at risk of bilateral nodal spread: the application of a bilateral superficial lobe parotid-sparing IMRT technique and treatment outcomes”</p> <p>A B Miah, et al.</p> <p>British Journal of Cancer, 2015</p> <p>(26)</p> | <p>tratamiento de quimioterapia frente a quimioterapia más radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Objetivo: medir la incidencia de xerostomía al año, supervivencia, progresión y recurrencia locoregional en relación con el HPV, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (orofaringe o hipofaringe con alto riesgo de diseminación ganglionar).</p> | <p>86 pacientes reciben quimioterapia de inducción (73%) 91 pacientes reciben quimioterapia concomitante (85%)</p> <p>13 pacientes reciben cirugía 119 pacientes reciben radioterapia</p> <p>Aplicación de IMRT con mayor dosis en patótidaisolateral, reducción de dosis en contralateral y baja en lóbulo superficial para comprobar si disminuye el riesgo de xerostomía.</p> <p>Media de seguimiento 49.9 meses Pacientes a los que se analiza estado HPV mediante detección de p16:99 HPV+: 73 pacientes HPV-: 26pacientes, el 73%fumadores</p> | <p>orofaringe. No hay diferencias a corto plazo entre HPV- y HPV+ en cuanto a disfagia y xerostomía, pero a los 12meses los infectados por el virus padecen xerostomía en menor porcentaje. Menor riesgo de recurrencia a los 2 años en HPV+ frente a HPV- y mayor porcentaje de supervivencia. Mejores resultados cuando se aplica QT de inducción y quimioradioterapia.</p> | <p>HPV+ pero no justifica que se puede dar menos dosis para conseguir los mismos resultados. La QT concomitante con IMRT sobre el lóbulo superficial de la parótida demuestra una disminución del riesgo de xerostomía de alto grado.</p> |
| <p>“Quality of Life of Oropharyngeal Cancer Patients With Respect to Treatment Strategy and p16-Positivity”</p> <p>Martina A. Broglie, et al.</p> <p>Laryngoscope, 2013</p> <p>(7)</p> | <p>Estudio de la calidad de vida a largo plazo en pacientes con cáncer oral por medio de una serie de encuestas, donde se definen las características del paciente, tipo de tratamiento recibido y análisis de la sobreexpresión de p16.</p> | <p>Entre 2002 y 2007 se tratan 227 pacientes. En 2010 se hace la encuesta a los 120 supervivientes y la contestan 98 (n=98)</p> <p>G1: 55 tratados con IMRT y QT concomitante en 37 G2: 30 con cirugía+RT adyuvante y QT concomitante en 22 G3: 13 con cirugía sin RT adyuvante</p> <p>P16+: 87 pacientes</p> <p>Encuestas: EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-H&N35 Media de seguimiento: 72 meses</p> | <p>El grupo tratado por cirugía es el que tiene menos problemas, mientras que los que han recibido RT presentan más complicaciones (xerostomía, dificultad de deglución). La técnica con IMRT tiene bajas complicaciones funcionales (dificultad de tragar, abrir laboca o tragar saliva) comparado con la técnica quirúrgica. Los pacientes con p16+ tenían estados más avanzados del tumor (96% frente a 77%), son menos fumadores (36% frente a 68%) y tienen mejores resultados en cuanto a calidad de vida tras el tratamiento (normalmente cirugía + RT).</p> | <p>En función del estadio del cáncer se elegirá el tratamiento que permita una mejor calidad de vida del paciente a largo plazo, siendo preferible usar la IMRT frente a la RT convencional. Los pacientes con COCE/HPV+ tienen mejor evolución tras el tratamiento frente a los no infectados</p> |

Tabla 2. Resultados.

7. DISCUSIÓN

Infección por HPV. Papel en la replicación anómala del ADN

El HPV proviene de la familia Papillomaviridae, y es un virus pequeño, no envuelto, con doble cadena de ADN circular, con unos 8000 pares de bases en su genoma. Se conocen 150 tipos diferentes de HPV, que se clasifican en grupos de alto y bajo riesgo, o en tipos mucosos y de piel. El HPV mucoso o de alto riesgo (25%) es el que se suele encontrar en lesiones cancerosas o precancerosas y son los serotipos 16, 18, 31 y 33, mientras que los cutáneos (75%) son causantes de verrugas de la piel.(6,14,15)

Cuando se produce una herida o erosión de la mucosa, el virus puede integrarse en las células basales indiferenciadas del epitelio del huésped uniéndose a los receptores integrina $\alpha\beta_4$, o al sindecano-1 en las células superficiales (proteoglicanos heparina sulfato). El gen E2 del virus inicia la replicación del ADN y el E1 participa en la sincronización de la replicación del virus con la replicación de la célula huésped, produciendo hasta 1000 copias del genoma del virus. (8,15)

La codificación de genes da lugar a proteínas de expresión tardías L1 (mayor) y L2 (menor), que se sintetizan cuando las células infectadas llegan al estrato queratinizado del epitelio, formando la cápside mayor y menor; y proteínas tempranas E1, E2, E4, E5, E6 y E7 (Fig.2.), que se codifican ya en las células basales, siendo las tres últimas las que se relacionan con malignidad.(8,15)

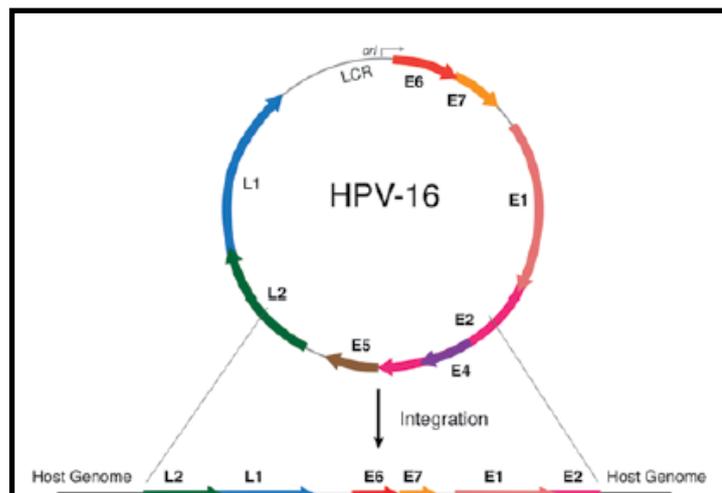


Fig. 2. Orden de codificación de proteínas del HPV16(8)

La proteína E6 se une a una proteína ligasa, formando el complejo E6-AP, que se une al factor supresor tumoral p53, produciendo su degradación, con lo cual no puede hacer su función de inducir la apoptosis en células dañadas por mutación del ADN, reparar daños en el ADN y se disminuye la transcripción de p21 (Fig.3.). Esto solo ocurre en los tipos de HPV de alto riesgo, pues en los de bajo riesgo, aunque se produce esta unión E6-AP-p53, no degrada a p53. Además E6 induce la activación de la enzima telomerasa transcriptasa inversa humana (htERT) que conlleva a un aumento de la inmortalización celular y escape de la apoptosis.(6,8,14–16)

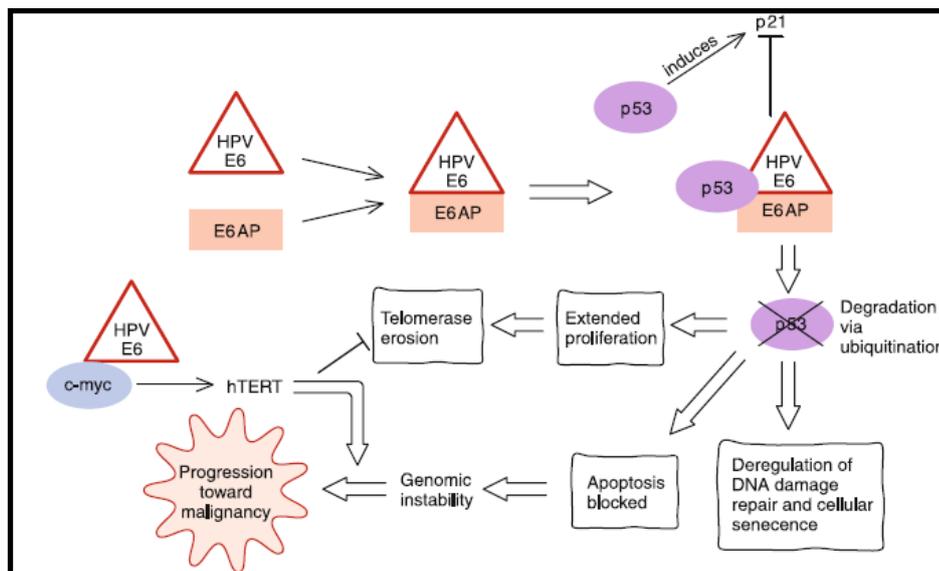


Fig. 3. Acción de E6 sobre p53(15)

La proteína supresora tumoral del retinoblastoma (pRb), en condiciones normales se encuentra unida al factor de transcripción EF2 y requiere de la fosforilación por parte de CDK4 para que libere a EF2 y el ciclo celular pase de la fase G1 a la S si todo está correcto. La proteína E7 desestabiliza al pRb, por lo que el factor EF2 queda libre sin control por parte del pRb, provocando que las células escapen del control en esta fase independientemente que haya habido fallos en el proceso de replicación. Esto a su vez produce una sobreexpresión de la proteína supresora tumoral p16, que se une a CDK4 con la intención de impedir la fosforilación de pRb, lo cual en condiciones normales impediría la liberación de EF2, pero en este caso pRb está bloqueado por E7. Además, la proteína E7 aumenta la proliferación celular alterando la actividad de las quinasas CDKs y degradando las proteínas p21 y p27 (Fig.4).(6,8,14,15)

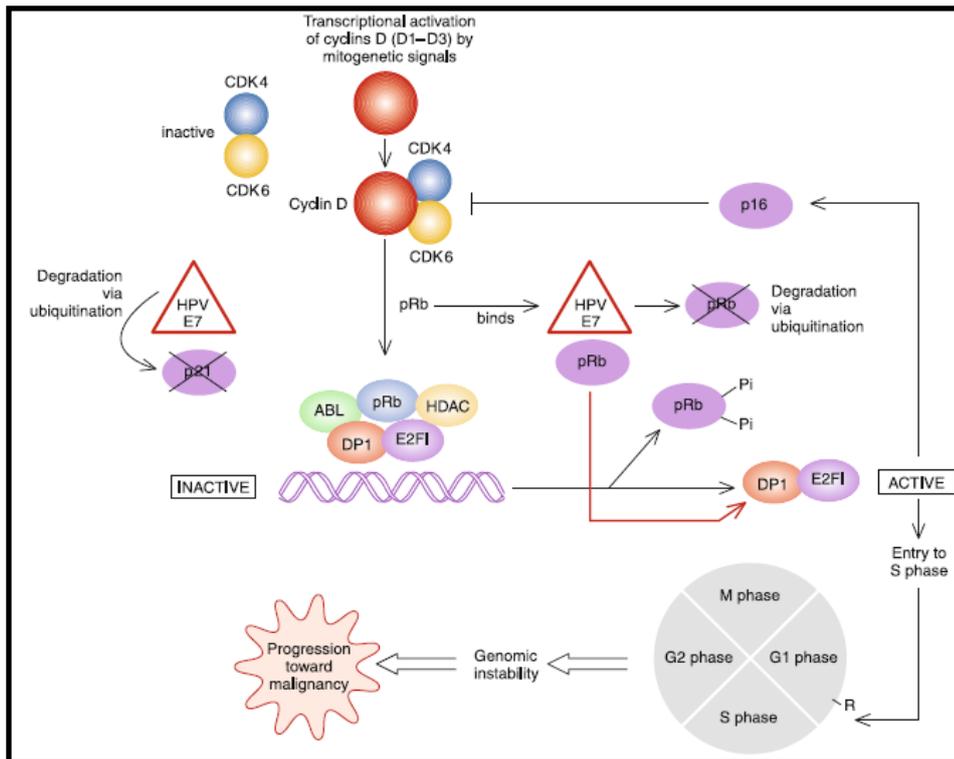


Fig. 4. Acción de E7 sobre pRb(15)

Por último, la proteína E5, mediante fosforilación y activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), bloqueo de la ATPasa que acidifica el entorno endosomal y alteración de p27 y p21, también contribuye a la proliferación celular descontrolada.(8,15)

Otro mecanismo por el cual el HPV produce malignidad es su capacidad de escapar al sistema inmune. Se ha visto que cuando se asocia a tumores, se detecta un bajo número de MHC clase I debido a que E6, E5 y E7 presentan una serie de características que les permite escapar al proceso de presentación de antígenos ante células T citotóxicas(17). También es capaz de pasar desapercibido ante el IFN, la primera línea de defensa del huésped.(6,8,15,18)

En la mayoría de los estudios el tipo más frecuentemente asociado a COCE es el HPV 16(12,19,13) aunque también se ha visto asociado al HPV 56 y 18 en algunos casos (12,13,20).

Un estudio de casos y control de la asociación de Cirugía Oral y Maxilofacial del hospital de Albacete, detecta la presencia del virus HPV de alto riesgo en cáncer de lengua en un 26.2% de los casos, siendo el HPV 56 el más frecuente, seguido por el 18

y el 16, detectándose la presencia del virus en un 16.7% de los pacientes “control” que presentaban lesiones benignas de lengua. La OR que asocia el cáncer de lengua con HPV de alto riesgo es de 9.45, y el índice de mortalidad también es mayor en los infectados por el virus, con una OR de 3.97. Este estudio está en discordancia con otros analizados que asocian una mayor supervivencia en los pacientes HPV+, pero relaciona positivamente el HPV como factor de riesgo en el cáncer oral. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes eran grandes fumadores y bebedores, en estadios avanzados de la enfermedad, localizados en bordes laterales de la lengua (lugar de mal pronóstico y alta incidencia de diseminación metastásica), y el tamaño de la muestra no era excesivamente amplio, lo cual puede influir dando resultados pronósticos alterados que se relacionan más con las características tradicionales de los pacientes muy fumadores. (20)

Aumento de la prevalencia

En los últimos 30 años se ha producido un aumento de la incidencia de cáncer oral relacionado con la infección por HPV y al mismo tiempo una reducción de la incidencia en HPV-. (13,21) Según la WHO, el cáncer oral y de faringe es el octavo en frecuencia del mundo, con una prevalencia del 3.1% (en fecha 2006). En 2006 la padecían 71.000 personas en el mundo, 55000 hombres y 16000 mujeres, de los cuales murieron el 2.2%. (22)

Sin embargo, el aumento de la prevalencia en mujeres sigue más asociado al tabaco que a otros factores, dándose más en edades avanzadas. Estadísticas en Estados Unidos muestran que el COCE es uno de los 5 tipos de cáncer que han aumentado su prevalencia entre 1975 y 2009, existiendo una prevalencia de infección de HPV hasta de 4 veces más en hombres que en mujeres, y un mayor número de parejas sexuales en hombres que en mujeres(23). En contraste a la disminución en el consumo de tabaco en el norte de América y norte de Europa, hay un aumento de la incidencia de COCE en estas zonas. Otro estudio en Inglaterra muestra un aumento de la incidencia de COCE entre 1995-2001 de un 58%, frente a la incidencia del cáncer de pulmón que se mantiene estable(24), lo cual indica que el aumento de la incidencia del COCE puede ser atribuida en mayor medida a la infección por HPV que al tabaco.

La Agencia Internacional para la investigación de un estudio multicéntrico de cáncer estimó en 2003 que el 18% del cáncer oral y cáncer orofaríngeo del mundo

estaba asociado al HPV(25). Estudios recientes (entre 2012 y 2015) obtienen una prevalencia del HPV asociado a cáncer oral entre el 26.2–74%(12,20,26,27) de los casos estudiados. Además, uno de estos estudios demuestra que la prevalencia del COCE asociado al HPV16 es mayor en individuos jóvenes (68.2%) frente a adultos mayores (31.8%) probablemente debido al comportamiento sexual.(12)

Un estudio en Estados Unidos mediante una serie de encuestas, análisis de sangre y toma de muestras de células por enjuague bucal, demuestra una prevalencia del virus en un 7.3% de la población, siendo 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres, más en raza negra no hispánicos, con niveles bajos de educación y aumentando el riesgo en pacientes fumadores. Se relaciona fuertemente con el comportamiento sexual, teniendo mayor prevalencia en personas que han tenido muchas parejas sexuales (>20) y que han iniciado muy pronto la actividad sexual, así como en personas divorciadas o separadas frente a los casados, aunque esto también es debido a que este estado se asocia a un mayor número de parejas sexuales.

Por otro lado, un estudio de casos-control en pacientes con y sin cáncer de cabeza y cuello, atribuye un 4.7% al HPV como agente causal después de eliminar otros factores como la edad, consumo de alcohol y tabaco, siendo la OR de 2.6. (13) Esto quiere decir que el HPV por sí solo es capaz de producir cáncer en ausencia de otros factores de riesgo y puede ser transmitido por vía sexual-oral.

Sin embargo, existe controversia en cuanto a la transmisión sexual del virus, pues hay autores que afirman que las características del virus son diferentes en el cáncer de cérvix y en el cáncer oral (20) mientras que otros lo relacionan principalmente con el HPV 16, que sí tiene las mismas características y comportamiento. (6,12,13,21).

Existe por tanto una necesidad de dar información sobre todo a la población joven con múltiples parejas sexuales, que cada vez inician las relaciones más temprano, para el uso de métodos de barrera en las relaciones sexuales-orales como prevención de contagio del virus.

Características COCE/HPV+ frente a COCE/HPV-

El COCE asociado al HPV suele ser pobremente diferenciado, con nódulos linfáticos afectados y estadio tumoral avanzado de la enfermedad T3 y T4(7,12). Sin embargo, presentan mejor pronóstico tras el tratamiento de quimioterapia(28)y

radioterapia(29), obteniendo una mejor calidad de vida a largo plazo(7) que se puede reflejar en resultados como una mayor puntuación en la escala de Karnofsky, la cual indica que estos pacientes consiguen tener una mayor capacidad de realizar sus actividades cotidianas(27). Varios estudios demuestran un mayor índice de supervivencia total, supervivencia específica de la enfermedad y mayor control locorregional del tumor post-tratamiento en estos pacientes (26,27). El hecho de que ciertas vacunas en estudio dirigidas contra los oncogenes E6 y E7 del HPV16 en ratones consigan un mayor control del crecimiento del tumor local primario refuerza esta afirmación (30,31).La causa no está clara, pero algunos autores dicen que puede ser por la inestabilidad del genoma de las células infectadas por el virus (por ejemplo el p53 es desestabilizado por E6 pero no sufre mutación como en la cohorte HPV-) (15) ; porque las células sufren hipoxia y es más fácil inducir la apoptosis o porque en estos casos el tratamiento mejora el estado inmune y es más fácil acabar con el virus y por consiguiente acabar con el tumor.(6)

Hay estudios que observan un predominio en personas jóvenes(12), no asociado a un alto consumo de tabaco (7,27) y asociado al comportamiento sexual, a diferencia de los casos HPV- que se asocian con más frecuencia a varones de edad avanzada con alto consumo de tabaco y alcohol. Además, la mayor supervivencia libre de enfermedad asociada al virus es independiente de la edad cuando se enfrenta al grupo HPV-.(12) El lugar de aparición más frecuente es en ambos grupos la lengua, seguido por el suelo de boca (12,20).

Opciones de tratamiento

Debido a las características del cáncer oral y a la baja supervivencia a la que se asocia, el tratamiento suele ser muy agresivo, la cirugía es poco conservadora y el tratamiento con quimio y radioterapia se realiza bajo altas dosis, ocasionando complicaciones frecuentes como toxicidad, xerostomía, mucositis, disfagia, dolor, pérdida de peso, ototoxicidad, etc. que afectan indudablemente a la calidad de vida de estos pacientes(26). A pesar de tener mejor pronóstico, actualmente no se utilizan tratamientos diferentes a los conocidos porque no se ha demostrado en los resultados un beneficio estadísticamente suficiente que lo justifique.(8)

Actualmente se trata de buscar una alternativa al tratamiento quirúrgico agresivo, por ejemplo con el tratamiento combinado con quimio y radioterapia. Sin embargo, un

ensayo clínico aleatorizado en pacientes con carcinoma oral de células escamosas en estadio 3 y 4 obtiene mejores resultados de supervivencia y menor riesgo de metástasis a los 5 años cuando se tratan con cirugía y RT adyuvante frente al tratamiento combinado de QT con RT. Cuando se comparan los resultados de los dos tipos de tratamiento en otras zonas de cabeza y cuello, se observa que la discrepancia es mucho mayor en la cavidad oral. De cualquier forma, en el caso de que el tratamiento quirúrgico comprometa la supervivencia, se tratará de preservar dichos órganos mediante el tratamiento con radioquimioterapia (por ejemplo casos de gran afectación de laringe, hipofaringe y orofaringe). En este estudio se trató de evaluar la influencia de la infección del HPV en los resultados de tratamiento, pero debido a que solo 3 pacientes dieron positivo, no pudo ser analizado.(32).

Como hemos comentado anteriormente, muchos autores hablan de una mayor supervivencia y mejor calidad de vida post-tratamiento en pacientes con cáncer oral infectados por el HPV, independientemente del tratamiento que reciban, frente a aquellos no infectados por el virus, probablemente por una mayor sensibilidad al tratamiento por quimio y radioterapia(7,26,28,33). Por ello, es importante lanzar nuevas líneas de investigación para conseguir tratamientos menos invasivos en esta cohorte y como consecuencia mejorar su calidad de vida a largo plazo, como es el caso del IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) o el TORS (Transoral Robotic Surgery), que parecen presentar menos complicaciones funcionales frente a las técnicas convencionales de cirugía o radioterapia cuando están bien indicadas. (7,34) Por ejemplo, el tratamiento con IMRT aplicando una dosis baja sobre la glándula superficial de la parótida, combinada con quimioterapia de inducción, parece reducir el riesgo de producir xerostomía a largo plazo, especialmente en pacientes HPV+ frente a los HPV-con carcinoma orofaríngeo, probablemente debido a esta mayor radiosensibilidad, pero de momento no está justificada la disminución de la radiación total aplicada en estos casos. Algunos defectos que presenta este estudio son la escasa población estudiada (99 pacientes) y el hecho de que la xerostomía es un problema multifactorial, no debido exclusivamente a la afectación del lóbulo superficial de la glándula parótida, por lo que pueden influir otros factores en los resultados. (26).

Existe una vacuna contra el HPV 16, 18, 6 y 11 (Gardasil), que en principio se aprobó en 2006 para mujeres de 9-26 años y en 2009 se aprueba en Estados Unidos en hombres para prevenir las verrugas anogenitales(13). Sin embargo, está demostrada su

eficacia para prevenir el cáncer cervical, vaginal y vulvar, pero no hay evidencias suficientes que demuestren la prevención del cáncer oral.(6,8,14,31). Actualmente, se trabaja en la búsqueda de nuevas vacunas que actúen sobre el HPV 16 para prevenir el cáncer oral. Un ensayo clínico en Italia obtuvo resultados favorables en ratones, inoculando vacunas con proteínas obtenidas de plantas a las que se inoculaba el oncogen E7 del HPV 16. A los 7 días de la segunda vacunación se inocula una línea celular de cáncer oral en suelo de boca en 3 grupos de ratones, observándose un menor tamaño del tumor y aparición más tardía del tumor en aquellos ratones vacunados con la proteína LickM-E7GGG (31). Otro caso con resultados favorables es el de la vacuna HPV-16mE6Delta/mE7/TBhsp70Delta, que usa como antígenos los oncogenes E6 y E7 del HPV 16, observándose un menor desarrollo del tumor en los ratones vacunados y un mayor efecto inmune con activación de los linfocitos T citotóxicos y Natural Killer, que contribuyen a la inhibición del crecimiento tumoral(30). Se necesitarían nuevos modelos, con un mayor tamaño de muestra para sacar resultados concluyentes que demuestren cómo afecta exactamente la infección por el virus HPV16 en la respuesta inmune.

Existen numerosos tratamientos en experimentación, como la administración de anticuerpos monoclonales anti EGF-R IgG1 combinado con radioterapia, combinar cetuximab con cisplatino en tratamiento de quimioterapia o combinado con radioterapia.(8) La aplicación de cisplatino en altas dosis presenta alto riesgo de toxicidad, con efectos adversos como náuseas y vómitos, citopenias, citotoxicidad, nefrotoxicidad y neuropatías, pero tiene mejores resultados en cuanto a supervivencia y riesgo de recurrencia frente a otras opciones como la administración del cisplatino semanalmente. Al presentar los pacientes HPV+ con cáncer orofaríngeo un mejor pronóstico, es posible administrar cisplatino semanalmente en aquellos que no son grandes fumadores, obteniendo buenos resultados y disminuyendo el riesgo de efectos adversos por quimioterapia. (35)

La enzima hTERT se ha visto implicada en numerosos tipos de cáncer. La proteína E6 del HPV 16 produce un aumento de su activación de manera que potencia la immortalización celular. Un estudio en ratones demuestra un aumento de la progresión tumoral en ratones con células cancerígenas orales con el contienen el vector E6/E7 del virus, frente a otro grupo de ratones que no presentan la enzima, así como un aumento de las enzimas MMP2 y MMP9 relacionadas con las metástasis. También se observa

que la hTERT regula al factor FAP (proteína de activación del fibroblasto) por medio del EGR-1, y a su vez EGR-1 regula la expresión de la catepsina D, induciendo la actividad invasiva. Una posible vía de tratamiento con quimioterapia sería el bloqueo de esta enzima que reduciría la sobreexpresión de hTERT y como consecuencia produciría una reducción de la invasión tumoral. El estudio tiene factores positivos como la realización de múltiples pruebas complementarias que confirman los resultados (inmunofluorescencia, PCR ELISA, cultivos, RT-PCR, Western Blot, análisis estadísticos...), y como negativo que solo usan 15 ratones en cada grupo y que usan la línea celular cancerígena que presenta los niveles de hTERT más altos, con lo cual podría ser que el efecto no fuera tan evidente en otras líneas celulares cancerígenas. (16)

Existen diferentes formas de aplicar la radioterapia, buscando siempre disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida del paciente. Los pacientes que reciben radioterapia suelen tener mayores complicaciones como xerostomía o dificultad en la deglución(7,26). Sin embargo, existe controversia respecto a si la radioterapia acelerada fraccionada (AF) tiene mejores resultados frente a la convencional (CF). Un estudio en Suecia con seguimiento de 5 años en pacientes con cáncer de cabeza y cuello no observa grandes diferencias en cuanto a supervivencia total, supervivencia relacionada con la enfermedad y control locorregional, incluso produciendo peor morbilidad en los que reciben RT fraccionada. Cuando se analiza la presencia de p16 (marcador de HPV) en pacientes con cáncer orofaríngeo se aprecia mejor pronóstico en los pacientes con sobreexpresión de p16 en los dos tipos de tratamiento comparados con los pacientes p16-, sin embargo, el porcentaje de p16- era muy pequeño comparado con el de p16+ por lo que no es posible sacar conclusiones respecto a si hay beneficios en cuando a aplicar AF frente a CF comparando ambos grupos. El grupo p16+ se caracterizaba por menor edad, poco fumadores y estadios bajos del tumor. (27)

Según un estudio retrospectivo de M. Vatca et al., los pacientes con cáncer orofaríngeo asociados a HPV+ (asociado a no fumadores) tienen más riesgo de presentar mucositis de grado 3-4 frente a los no infectados por el virus (más fumadores) tras el tratamiento combinado de quimio y radioterapia. Esto puede ser debido a que en estos pacientes, la respuesta inflamatoria ante el tratamiento es mayor en el tumor y en la mucosa, dando como consecuencia mucositis. A pesar de que esto contribuye a mejorar la supervivencia y mayor control de la enfermedad, también conlleva a una mayor pérdida de peso post-tratamiento en los afectados por el virus debido a un peor

estado nutricional. La toxicidad va en función del volumen irradiado y la dosis, por lo que es necesario realizar más estudios en busca de resultados favorables al disminuir la dosis para conseguir mejorar la calidad de vida de estos pacientes(33)

La Wee-1 es una quinasa que mediante la fosforilación de CDK1 impide el control de la mitosis en la fase G2-M, dando como resultado la continuación del proceso de forma incontrolada cuando hay daño en el ADN. Un estudio preclínico en ratones utiliza un inhibidor de la Wee-1, el AZD-1775, demostrándose mejores resultados en ratones con cáncer oral en lengua cuando presentan HPV+ frente a los HPV-. En presencia del virus, las células tumorales presentan una mayor sensibilidad al cisplatino y al AZD-1775, de manera que actúan sinérgicamente aumentando la toxicidad del cisplatino, inhibiendo el crecimiento tumoral mediante la detección de daño en el ADN en G2 e induciendo la apoptosis, así como disminuyendo la expresión de inhibidores de la apoptosis como Mcl1 y XIAP (estudios in vitro e in vivo)(28).

8. CONCLUSIONES

Del análisis de los artículos en estudio obtenemos las siguientes conclusiones:

1. Los resultados pronósticos post-tratamiento en pacientes con COCE/HPV+ son mejores cuando se enfrentan a los del COCE/HPV- por lo que se están realizando estudios que permiten aplicar métodos menos invasivos en este colectivo,obteniendo buenos resultados en quimio, radio e inmunoterapia. Actualmente se acepta el tratamiento con dosis semanales de cisplatino frente a altas dosis, pero no está justificada la disminución de la dosis y volumen irradiado de radioterapia.
2. La prevalencia del virus HPV16 asociado a COCE ha aumentado en los últimos 30 años a nivel mundial siendo detectada entre un 26-74% por estudios recientes, frente a un 16% en 2006. Es hasta 4 veces más frecuente en hombres que en mujeres, no se asocia a grandes fumadores y sí al comportamiento sexual: inicio temprano de las relaciones sexuales, múltiples parejas y estado marital divorciado o separado. También es más frecuente en jóvenes (prevalencia 68.2%) frente a adultos mayores (prevalencia 32.8%).
3. El tipo de HPV que con mayor frecuencia se asocia a COCE es el 16. Los principales mecanismos por los cuales el HPV16 produce malignidad son la unión del gen E6 al factor supresor tumoral p53 y el gen E7 al pRb, de manera

que se interrumpe el control del ciclo celular en diferentes fases, dando lugar a aberraciones en el ADN que no se detectan de forma adecuada y evoluciona hacia el crecimiento tumoral. A esto además se le suma su facilidad para escapar de la respuesta inmune.

4. Los enfermos con COCE/HPV+ presentan mejor pronóstico tras el tratamiento con quimio y radioterapia, mayor supervivencia total y asociada a la enfermedad, mayor control locorregional y mejor calidad de vida post-tratamiento frente a los enfermos COCE/HPV- a pesar de ser detectados con frecuencia en estadios avanzados de la enfermedad.
5. Existen muchos tratamientos en fase preclínica como las vacunas HPV-16mE6Delta/mE7/TBhsp70Delta y LickM-E7GGG dirigidas contra el HPV16, estudios contra el hTERT implicada en la inmortalización celular o estudios de tratamiento combinando el cisplatino con inhibidor de la Wee-1 kinasa, que obtienen mejores resultados en los ratones infectados por el virus. Otros tratamientos ya usados en personas son el IMRT con baja dosis en la glándula parótida que obtiene menos complicaciones de xerostomía en los infectados por el virus.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer AJC on. AJCC Cancer Staging Atlas. 6th ed. Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah JP, Winchester DP, editors. New York: Springer-Verlag; 2006. 19-26 p.
2. K. Markopoulos A. Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma. Open Dent J. 2012;10;6(1):126–30.
3. Ramqvist T, Dalianis T. Oropharyngeal cancer epidemic and human papillomavirus. Emerg Infect Dis. 2010;16(11):1671–7.
4. Bagán Sebastián JV. Medicina bucal. In: Medicina Oral S, editor. Medicina Bucal. 4th ed. Valencia : Medicina Oral; 2011. p. 153–62.
5. Sink J, Kademani D. Maxillofacial oncology at the University of Minnesota: treating the epidemic of oral cancer. Northwest Dent. 2011;90(3):13–16,38.
6. Khot KP, Deshmane S, Choudhari S. Human Papilloma Virus in Oral Squamous

- Cell Carcinoma - The Enigma Unravelled. *Chin J Dent Res.* 2016;19(1):17–23.
7. Broglie MA, Soltermann A, Haile SR, Rösli C, Huber GF, Schmid S, et al. Quality of life of oropharyngeal cancer patients with respect to treatment strategy and p16-positivity. *Laryngoscope.* 2013;123(1):164–70.
 8. Sathish N, Wang X, Yuan Y. Human Papillomavirus (HPV)-associated Oral Cancers and Treatment Strategies. *J Den.* 2014;93(7):29–36.
 9. Pitman KT, Johnson JT, Wagner RL, Myers EN. Cancer of the tongue in patients less than forty. *Head Neck.* 2000;22(3):297–302.
 10. Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(1):44–51.
 11. Marur S, D’Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):781–9.
 12. Kaminagakura E, Villa LL, Andreoli MA, Sobrinho JS, Vartanian JG, Soares FA, et al. High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. *Int J Cancer.* 2012;130(8):1726–32.
 13. Sanders A, Slade G, Patton L. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the U.S. adult population. *Oral Dis.* 2012;18(5 OP-Oral Diseases (ORAL DIS), 2012; 18(5): 430-441. (12p)):430.
 14. Sritippho T, Chotjumlom P, Iamaroon A. Roles of human papillomaviruses and p16 in oral cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;16(15):6193–200.
 15. Rautava J, Syrja S. Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. *Head Neck Pathol.* 2012;6(1):3–13.
 16. Park YJ, Kim EK, Bae JY, Moon S, Kim J. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) promotes cancer invasion by modulating cathepsin D via early growth response (EGR)-1. *Cancer Lett.* 2016;370(2):222–31.
 17. Venuti A, Paolini F, Nasir L, Corteggio A, Roperto S, Campo MS, et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. *Mol Cancer.*

- 2011;11;10(1):140.
18. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets*. 2007;7(1):79–89.
 19. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467–75.
 20. Garcia-de Marcos JA, Perez-Zafrilla B, Arriaga A, Arroyo-Rodriguez S, Poblet E. Human papillomavirus in carcinomas of the tongue: clinical and prognostic implications. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(3):274–80.
 21. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3235–42.
 22. Slovenia I of PH of the R of. Responding to the challenge of cancer in Europe. WHO. 2008;14.
 23. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone A-M, Markowitz LE, Kohler B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, Featuring the Burden and Trends in Human Papillomavirus (HPV)-Associated Cancers and HPV Vaccination Coverage Levels. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2013;105(3):175–201.
 24. Louie KS, Mehanna H, Sasieni P. Trends in head and neck cancers in England from 1995 to 2011 and projections up to 2025. *Oral Oncol*. 2015;51(4):341–8.
 25. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;;95(23):1772–83.
 26. Miah AB, Schick U, Bhide SA, Guerrero-Urbano M-T, Clark CH, Bidmead AM, et al. A phase II trial of induction chemotherapy and chemo-IMRT for head and neck squamous cell cancers at risk of bilateral nodal spread: the application of a bilateral superficial lobe parotid-sparing IMRT technique and treatment

- outcomes. *Br J Cancer*. 2015;112(1):32–8.
27. Zackrisson B, Kjellén E, Söderström K, Brun E, Nyman J, Friesland S, et al. Mature results from a Swedish comparison study of conventional versus accelerated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma - The ARTSCAN trial. *Radiother Oncol*. 2015;117(1):99–105.
 28. Tanaka N, Patel AA, Wang J, Frederick MJ, Kalu NN, Zhao M, et al. Wee-1 kinase inhibition sensitizes high-risk HPV+ HNSCC to apoptosis accompanied by downregulation of MCL-1 and XIAP antiapoptotic proteins. *Clin Cancer Res*. 2015;21(21):4831–44.
 29. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(6):407–20.
 30. Ye D, Wei K, Zhang L, Jiang Q, Zhou X, Zhao Q, et al. Inhibitory effect of the HPV-16mE6 δ /mE7/TBhsp70 δ vaccine on oral squamous cell carcinoma. *Am J Med Sci*. 2013;345(5):380–4.
 31. Paolini F, Massa S, Manni I, Franconi R, Venuti A. Immunotherapy in new pre-clinical models of HPV-associated oral cancers. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9(3):534–43.
 32. Iyer NG, Tan DSW, Tan VKM, Wang W, Hwang J, Tan NC, et al. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*. 2015;121(10):1599–607.
 33. Vatca M, Lucas JT, Laudadio J, D'Agostino RB, Waltonen JD, Sullivan CA, et al. Retrospective analysis of the impact of HPV status and smoking on mucositis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Oral Oncol*. 2014;50(9):869–76.
 34. Owadally W, Hurt C, Timmins H, Parsons E, Townsend S, Patterson J, et al. PATHOS: a phase II/III trial of risk-stratified, reduced intensity adjuvant

treatment in patients undergoing transoral surgery for Human papillomavirus (HPV) positive oropharyngeal cancer. *BMC Cancer*. 2015;15(1):602.

35. Geiger JL, Lazim AF, Walsh FJ, Foote RL, Moore EJ, Okuno SH, et al. Adjuvant chemoradiation therapy with high-dose versus weekly cisplatin for resected, locally-advanced HPV/p16-positive and negative head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2014;50(4):311–8.