

El Virus del Papiloma Humano como causa de otros tipos de cáncer y no solo CaCu.

Hinojosa-Juárez Araceli C., Mendieta-Zerón Hugo, Vargas-Hernández Joel A.

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México.

Generalidades

Cuando nuestro sistema inmunitario no puede combatir una infección por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo, esta puede perdurar y transformar las células normales en anormales y posteriormente causar cáncer. El VPH de alto riesgo puede producir cambios celulares llamados precánceres cuando permanece e infecta las células de la vulva, el pene o el ano, cambios que podrán derivar en cáncer si no se detectan y eliminan en forma oportuna, estos últimos y otros, menos frecuentes o con menor cantidad de información de cuántas personas con VPH contraerán cáncer en estas y otras áreas.

Aproximadamente de 30 a 40 tipos de VPH infectan el tracto genital y los tipos de alto riesgo, como VPH 16, 18, 31, y 45, están asociados con cánceres anogenitales. Si bien el VPH causa prácticamente todos los cánceres de cuello uterino (aproximadamente el 90%), en promedio la mitad de los cánceres de vulva, vagina y pene, y aproximadamente el 12% de los cánceres de la orofaringe son causados por VPH.¹

Cáncer de pene

El cáncer de pene es una enfermedad considerada rara en países desarrollados, con una incidencia estandarizada ajustada por edad de alrededor de uno por cada 100,000 personas.² Más del 95% de estos tumores son derivados de carcinomas del subtipo de células escamosas. Presenta una variación geográfica a nivel mundial, donde la incidencia de este padecimiento podría estar causada por diferencias en cuanto al nivel socioeconómico, las condiciones culturales y aspectos religiosos.² Por ejemplo, el cáncer de pene es muy poco frecuente en la población que practica la circuncisión de forma habitual. Los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad incluyen la fimosis (que provoca una infección crónica), el consumo de tabaco y el virus del papiloma humano (VPH).

El cáncer de pene es una neoplasia relativamente rara pero el retraso en su identificación o un diagnóstico erróneo pueden dar lugar a una supervivencia reducida. Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de pene, que demuestran dos vías de transformación maligna, siendo la presencia o ausencia de infección por VPH una distinción central entre ellos; específicamente el VPH se detecta en un tercio o incluso la mitad de los cánceres de pene.³

La infección genitourinaria por VPH en el hombre puede causar verrugas genitales, neoplasia intraepitelial del pene (PeIN) y carcinomas de pene. La mayoría de las infecciones por VPH permanecen asintomáticas y hasta un 70% desaparecen en un año.⁴

Varios estudios han investigado las diferentes vías oncogénicas del cáncer de pene inducido por VPH y el cáncer de pene no infeccioso mediante la evaluación de las alteraciones genómicas y epigenéticas. Como se sabe, las propiedades oncogénicas de

la infección por VPH están relacionadas con las proteínas virales E6 (que actúa sobre la vía p53) y E7 (que actúa sobre el supresor tumoral del retinoblastoma (Rb)).⁵ En particular, la actividad de E7 en Rb bloquea la inhibición por retroalimentación en p16Ink4a, lo que da como resultado un aumento de la expresión de p16Ink4a.⁵ En un estudio de 53 muestras de cáncer de pene, 20 dieron positivo para ADN del VPH, siendo el VPH 16 de alto riesgo el más común en 15 casos.⁶ De estas 15 muestras, las transcripciones de HPV 16 E6 / E7 se identificaron en 13. La inmunotinción para p16Ink4a encontró que 12 de las 13 tenían una fuerte tinción nuclear y citoplasmática, lo cual confirmó la asociación de una mayor expresión de p16Ink4a con una infección por VPH de alto riesgo, de acuerdo con los hallazgos en lesiones cervicales. La fuerte relación entre la infección por VPH y el aumento de la expresión de p16Ink4a ha dado como resultado el uso de inmunotinción de p16Ink4a como medio de prueba del VPH.⁷

Otras alteraciones genéticas también pueden ser importantes, por ejemplo: en un estudio que evaluó la expresión de miARN en muestras de cáncer de pene, la expresión de miR-218 se redujo en muestras positivas para la infección por VPH de alto riesgo.⁸ De lo anterior se sugiere que junto con la regulación a la baja de p53 y Rb, la reducción de miR-218 puede ser un evento importante en la carcinogénesis inducida por HPV.

Cáncer orofaríngeo

Aproximadamente cada año son diagnosticadas más de 300,000 personas con cáncer de cabeza y cuello; siendo este padecimiento una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, ya sea en países desarrollados, como en países en vías de desarrollo. El tipo de cáncer de cabeza y cuello más común es el conocido como carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. Las y los pacientes a los que se le ha diagnosticado este tipo de cáncer están principalmente entre los 50 y los 69 años, con una mediana de edad de 64 años; siendo el género masculino el 60% de los pacientes.^{9,10}

La oncogénesis, para este tipo de cáncer, ha encontrado que existen algunos factores de riesgo implicado donde los más significativos son el consumo de alcohol y de tabaco. Sin embargo, recientemente se ha observado un mayor número de carcinoma de la cavidad oral en poblaciones jóvenes que no han tenido una exposición significativa al consumo de tabaco. Una de las explicaciones propuestas como agente causal es el virus del papiloma humano (VPH).¹¹ Se ha reportado que el VPH está asociado a un 35% de los casos de cáncer oral, siendo que el 70% de ellos está considerado como de alto riesgo. Se ha establecido que algunas de las infecciones orales por VPH pueden haber sido originadas a partir del acto sexual.¹²

En un estudio australiano acerca del carcinoma de células escamosas de orofaringe (CCE) relacionado con el VPH durante las últimas 2 décadas, registraron 515 pacientes diagnosticados





entre 1987 y 2010, confirmando la presencia de VPH E6 mediante qPCR e inmunohistoquímica para p16. La tasa de positividad del VPH aumentó del 20.2% (1987-1995) al 63.5% (2006-2010). Entre los CCE orofaríngeos VPH positivos durante el período de estudio, la edad media aumentó de 55.4 años a 59.8 años ($p = 0.004$) y hubo una tendencia a una proporción creciente de nunca haber fumado (19.2% a 34.0%). También encontraron que el CCE orofaríngeo positivo para VPH se presenta ahora a una edad más avanzada.¹³

Cáncer de esófago

El cáncer de esófago es uno de los cánceres más graves del tracto digestivo, siendo el octavo cáncer más común en el mundo y la sexta causa principal de muerte por cáncer; junto con el cáncer de hígado, páncreas y pulmón, es uno de los cánceres con peores pronósticos. La incidencia de cáncer de esófago es del 1% de todos cánceres y el 6% de los cánceres del tracto digestivo.^{14,15}

La infección por VPH está fuertemente asociada con el desarrollo de múltiples cánceres, el carcinoma de células escamosas de esófago es un ejemplo. El gen del VPH E6 es esencial para el potencial oncogénico del VPH. La regulación de la apoptosis por oncogén se ha relacionado estrechamente con la carcinogénesis, por lo tanto, la modulación de E6 en la apoptosis celular se ha convertido recientemente en un tema importante de investigación. La inactivación del supresor de tumores proapoptótico p53 por E6 es un mecanismo importante por el cual E6 promueve el crecimiento celular, por lo tanto es esperable que la inactivación de p53 por E6 conduzca a una reducción de la apoptosis celular, y de hecho numerosos estudios han demostrado que E6 podría, sensibilizar a las células a la apoptosis. La base molecular de la modulación de la apoptosis por E6 es poco conocida.¹⁶

Papilomatosis respiratoria

Para la Papilomatosis respiratoria se identifican dos tipos: la juvenil y de la edad adulta. Las tasas de incidencia generales para la Papilomatosis respiratoria juvenil y adulta son, respectivamente, entre 0.17 y 0.54 por cada 100,000.¹⁷ La Papilomatosis respiratoria juvenil es la neoplasia de laringe benigna más común en niños y niñas, y la segunda causa más común de ronquera infantil.¹⁸ Por otro lado, ambas presentan una distribución de género neutral.¹⁹ Para el caso adulto, la incidencia máxima está alrededor de los 30 años, con predominio del género masculino cuya causalidad no se ha podido identificar;²⁰ sin embargo, la incidencia parece estar relacionada con el VPH,²¹ lo que sugiere la evidencia es una creciente transmisión viral durante el sexo oral y los besos.^{22,23}

En un estudio de Ogura y cols., la prevalencia del ADN del VPH en papilomas nasales se examinó mediante las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y Southern Blot, detectándose ADN del VPH 6, 57, 16 en 12 casos, tres de los cuales presentaban papilomas exofíticos fungiformes y nueve casos de papilomas invertidos. Cinco casos (dos exofíticos y tres papilomas invertidos) fueron recurrentes y cuatro de estos fueron positivos al ADN del VPH. Los siete casos restantes no fueron recurrentes y solo uno fue positivo para el ADN del VPH. Esta diferencia en las tasas de detección de ADN del VPH entre papilomas nasales recurrentes y no recurrentes fue estadísticamente significativa.²⁴

En otro estudio, Cook y cols., describen a una paciente con papilomatosis respiratoria recurrente que se extendió hacia el parénquima pulmonar, con inusual transformación maligna. La paciente se sometió a 30 ciclos de cirugía durante 21 años y presentó papiloma pulmonar diseminado después del parto. El intervalo entre la diseminación al pulmón y la transformación maligna fue de 2.5 años. El papiloma traqueal fue positivo para el tipo 6 de VPH. La paciente murió porque se negó a seguir recibiendo tratamiento. No se puede dejar de mencionar que las opciones de tratamiento tienen un éxito limitado cuando la papilomatosis pulmonar se vuelve maligna.²⁵

La papilomatosis laríngea juvenil, enfermedad que en ausencia de un adecuado seguimiento puede tener un carácter invalidante, representó durante mucho tiempo un problema tanto en su tratamiento como en su posible etiología. El uso de anticuerpos monoclonales, así como de técnicas de biología molecular, permitió dilucidar algunos aspectos, como el origen viral de la infección. Se investigaron inmunohistoquímicamente veinticinco pacientes con papilomas laríngeos juveniles, extirpados intraoperatoriamente, encontrándose un aumento significativo del receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF). Se analizaron diez muestras con la técnica de PCR, con el fin de detectar la presencia de las correspondientes secuencias de ADN de los VPH: todas resultaron positivas. El genotipado del VPH mostró la presencia de solo los genotipos VPH 6 y 11.²⁶

Cáncer pulmonar

El cáncer pulmonar constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. El carcinoma escamoso de pulmón representa entre el 35% a 50% de los casos de cáncer pulmonar. Existe fuerte evidencia, aunque aún controversial, respecto de la asociación entre esta forma histológica y la infección por VPH, siendo los genotipos VPH 16 y 18 los que se han asociado a lesiones malignas y premalignas de diversos tejidos epiteliales. La incidencia media de VPH en cáncer de pulmón es del 24.5%. La incidencia es heterogénea y la diversidad relacionada con el origen es aproximadamente del 17% en Europa y el 15% en los Estados Unidos, mientras que en Asia el VPH estaba presente en el 35.7% de las muestras de cáncer de pulmón.²⁷ Aguayo y cols., analizaron casos de carcinoma escamoso de pulmón del tipo queratinizante para evaluar la presencia de genotipos de VPH 16 y 18. Quince casos fueron estudiados con diagnóstico histológico de carcinoma escamoso moderado y altamente diferenciados, en la extracción de ADN, amplificado mediante PCR usando enzimas de restricción específicos para VPH genérico, VPH 16, VPH 18 y betaglobina humana como control positivo interno. Los amplificadores fueron revelados en geles de poliacrilamida y tinción con nitrato de plata. Identificando la presencia de VPH genérico en 6 de 13 casos amplificables. De estos casos todos correspondieron al genotipo VPH 16 y ninguno correspondió al genotipo VPH 18. La presencia de VPH 16 en la serie analizada indicaría que VPH puede tener algún rol en cáncer pulmonar del tipo escamoso - queratinizante. Es interesante la ausencia de VPH 18 en la serie analizada lo cual podría indicar características epidemiológicas propias. En estos casos analizados, una muestra mostró no corresponder a los genotipos estudiados; concluyendo que es necesario realizar un estudio más amplio con otros genotipos de VPH y un universo mayor de casos para confirmar estos resultados. En definitiva, la presencia de VPH 16 en la serie analizada indicaría que VPH podría estar asociado con la patología de carcinoma escamoso de pulmón.²⁸





El ADN del VPH se detecta en aproximadamente el 20% de los tejidos de cáncer de pulmón y la tasa de detección es mayor en los tejidos de cáncer de pulmón de las y los asiáticos. Se ha informado que la tasa de detección del subtipo 33 del VPH es del 31.3% entre las y los coreanos con cáncer de pulmón. Una revisión sistemática que investigó la relación entre la infección por VPH y el cáncer de pulmón en mujeres y en nunca fumadores.^{29,30,31,32}

Conclusiones

Podemos resumir que los VPH son virus de ADN epiteliotrópico y bicatenario, que producen lesiones verrugosas en las mucosas y la piel. Existen más de 100 tipos y algunos de ellos tienen un potencial oncogénico que depende de su capacidad de transformación e integración en la célula huésped. El VPH está fuertemente asociado con el cáncer de cuello uterino y otros tipos de cáncer. Si bien los métodos tradicionales de diagnóstico como la citología de Papanicolaou siguen siendo una valiosa herramienta para el tamizaje de las lesiones producidas por el VPH, en las últimas décadas se han utilizado técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa, la hibridación in situ., captura de híbridos entre otros; que son más efectivas en la detección de la infección han ayudado en el cribado del VPH.³³

Referencias bibliográficas

1. StatBite: Proportion of specific cancers caused by HPV. [No authors listed] J Natl Cancer Inst. 2010;102(12):839.
2. Hernández BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, et al. Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998-2003. Cancer 2008;113:2883-2891.
3. Stratton KL, Culkin DJ. A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. Oncology (Williston Park). 2016;30(3):245-249.
4. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. J Infect Dis. 2006;194:1044-1057.
5. Heidegger I, Borena W, Pichler R. The role of human papilloma virus in urological malignancies. Anticancer Res. 2015;35:2513-2519
6. Ferreux E, Lont AP, Horenblas S, et al. Evidence for at least three alternative mechanisms targeting the p16INK4A/cyclin D/Rb pathway in penile carcinoma, one of which is mediated by high-risk human papillomavirus. J Pathol. 2003;201:109-118.
7. Cubilla AL, Lloveras B, Alejo M, et al. Value of p16(INK4a) in the pathology of invasive penile squamous cell carcinomas: a report of 202 cases. Am J Surg Pathol. 2011;35:253-261.
8. Barzon L, Cappellesso R, Peta E, et al. Profiling of expression of human papillomavirus-related cancer miRNAs in penile squamous cell carcinomas. Am J Pathol. 2014;184:3376-3383.
9. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffman HT. Presentation, Treatment, and Outcome of Oral Cavity Cancer: A National Cancer Data Base Report. Head Neck. 2002;24:165-180.
10. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. Oral Oncol. 2004;40:304-313
11. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359:1143-1154.
12. Cháirez AP, Vega MME, Zambrano GG, García CAG, Maya GIA, Cuevas GJC. Presencia del virus papiloma humano en la cavidad oral: Revisión y actualización de la literatura. Int. J. Odontostomat. 2015;9(2):233-238.
13. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman MT, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch CF, Wentzensen N, Jordan RC, Altekruze S, Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol. 2011;29(32):4294-301.
14. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
15. Global Burden of Disease Cancer C. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, Allen C, Hansen G, Woodbrook R, Wolfe C, Hamadeh RR, Moore A, et al. The Global Burden of Cancer 2013. JAMA Oncol. 2015;1:505-527.
16. Astori G, Merluzzi S, Arzese A, Brosolo P, de Pretis G, Maieron R et al. Detection

- of Human Papillomavirus DNA and p53 Gene Mutations in Esophageal Cancer Samples and Adjacent Normal Mucosa. Digestion 2001;64:9-14.
17. Omland T, Lie KA, Akre H, Sandlie LE, Jebsen P, Sandvik L, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: HPV genotypes and risk of high-grade laryngeal neoplasia. PloS one. 2014;9(6):e99114.
18. Morgan AH, Zitsch RP. Recurrent respiratory papillomatosis in children: a retrospective study of management and complications. Ear Nose Throat J. 1986;65(9):19-28.
19. Campisi P, Hawkes M, Simpson K. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. Laryngoscope. 2010;120(6):1233-1245.
20. Blumin JH, Handler EB, Simpson CB, Osipov V, Merati AL. Dysplasia in adults with recurrent respiratory papillomatosis: incidence and risk factors. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2009;118(7):481-485.
21. 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):407-420
22. Kashima HK, Shah F, Lyles A, Glackin R, Muhammad N, Turner L, et al. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. Laryngoscope. 1992;102(1):9-13.
23. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2007;356(19):1944-1956.
24. Ogura H, Fukushima K, Watanabe S. A high prevalence of human papillomavirus DNA in recurrent nasal papillomas. J Med Microbiol 1996;45:162-166.
25. Cook J R, Hill D A, Humphrey P A, Pfeifer J D, El-Mofty S K. Squamous cell carcinoma arising in recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement: emerging common pattern of clinical features and human papillomavirus serotype association. Mod Pathol 2000;13:914-918.
26. Gheorghe D C, Ardelean C, Anton G. Virological and immunological aspects in the juvenile laryngeal papillomatosis. Rom J Virol 1999;50:85-89.
27. Klein F, Amin Kotb WF, Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. Lung Cancer. 2009;65(1):13-8.
28. Aguayo GF, Meneses MM, Corvalán RA, Muñoz SM, Koriyama Ch, Yoshito Eizuru Y, Suminori Akiba S. Identificación de Virus Papiloma Humano 16 (vph-16) en carcinoma queratinizante de pulmón Rev. Chil. Enferm. Respir. 2002;18(2)
29. Giuliani L, Favalli C, Syrjanen K, Ciotti M. Infecciones por virus del papiloma humano en el cáncer de pulmón. Detección de transcripciones E6 y E7 y revisión de la literatura. Anticancer Res. 2007;27:2697-2704.
30. Srinivasan M, Taioli E, Ragin CC. Virus del papiloma humano tipo 16 y 18 en cánceres primarios de pulmón: un metaanálisis. Carcinogénesis. 2009;30:1722-1728.
31. Park MS, Chang YS, Shin JH, Kim DJ, Chung KY, Shin DH, et al. La prevalencia de la infección por virus del papiloma humano en pacientes coreanos con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Yonsei Med J. 2007;48:69-77.
32. Zhai K, Ding J, Shi HZ. VPH y riesgo de cáncer de pulmón: un metaanálisis. J Clin Virol. 2015;63:84-90.
33. Miyagi J, Tshako K, Kinjo T, Iwamasa T, Hirayasu T. Recent striking changes in histological differentiation and rate of human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the lung in Okinawa, a subtropical island in southern Japan. Clin Pathol 2000;53:676-684.

