

La infección por virus del papiloma humano afecta el pronóstico del cáncer orofaríngeo escamocelular. Revisión de la literatura

Human Papillomavirus Infection Affects Squamous Oropharyngeal Cancer Prognosis. Literature Review

Melissa González Díaz

Estudiante de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Leidy Angélica Motta Vargas

Licenciada en Ciencias Naturales con énfasis en Educación Ambiental, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia. Estudiante de la Maestría en Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Docente de Biología y Química, Colegio Rosario Santo Domingo, Bogotá, Colombia.

Andrey Moreno Torres

Médico cirujano, Universidad Nacional de Colombia. Posgrado en Cirugía General, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Médico cirujano de cabeza y cuello, subespecialización en Cirugía de Cabeza y Cuello, jefe del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia. Profesor, Departamento de Cirugía, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Andrés Ignacio Chala Galindo

Médico cirujano, profesor de cirugía, coordinador grupo de Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Herlinto Alveiro Tupaz Erira

Odontólogo, magíster en Bioquímica, Universidad Nacional de Colombia. Docente de posgrado, Universidad Cooperativa de Colombia, Bogotá, Colombia.

Dabeiba Adriana García Robayo

Bacterióloga, magistra en Ciencias Biológicas, doctora en Ciencias Biológicas, docente, investigadora, Centro de Investigaciones Odontológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Artículo original Semillero de Investigación, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: el cáncer escamocelular de cabeza y cuello puede ser causado principalmente por un alto consumo de cigarrillo y alcohol. Sin embargo, cerca de un 30 % de los tumores puede ser ocasionado por una infección por virus del papiloma humano (VPH), principalmente en la orofaringe. En la última década, la frecuencia de este tipo de tumor se ha incrementado mundialmente. **Propósito:** analizar las características y diferencias que presentan los tumores de orofaringe asociados o no a la infección por VPH. **Métodos:** se revisó la literatura sobre la asociación entre el VPH, el cáncer de orofaringe escamocelular y su pronóstico. **Hallazgos:** el VPH es un virus oncogénico y se calcula que cerca de 40 tipos virales pueden infectar al ser humano, de los cuales 14 están relacionados directamente con procesos carcinogénicos. Varios estudios muestran que el genotipo VPH 16 se presenta con mayor frecuencia y agresividad que los otros genotipos de VPH asociados con este tipo de tumor. El cáncer de orofaringe presenta un mayor predominio en el género masculino, posiblemente relacionado con prácticas como el sexo oral. Recientemente, se ha establecido un mejor pronóstico para tumores VPH positivos en comparación con los negativos. Esto se debe a que los primeros presentan una mejor respuesta a la quimioterapia y a la radioterapia, lo que da como resultado una tasa de supervivencia global favorable ($p = 0,046$, *log-rank*), según estimaciones por curvas de Kaplan-Meier.

PALABRAS CLAVE

Carcinogénesis; carcinoma orofaríngeo; cavidad oral; pronóstico; sobrevida; virus del papiloma humano

ÁREAS TEMÁTICAS

Infectología; oncología

ABSTRACT

Background: Squamous cell cancer of the head and neck can be caused mainly by high cigarette and alcohol consumption. However, about 30% of tumors can be caused by infection with human papillomavirus (HPV) mainly in the oropharynx. In the last decade, the frequency of this tumor has increased worldwide. **Purpose:** To analyze the characteristics and differences of oropharyngeal tumors associated or not with HPV infection. **Methods:** A review of the literature on the association between HPV, oropharyngeal squamous cell cancer, and its prognosis was performed. **Findings:** HPV is an oncogenic virus. It is estimated that about 40 HPV types can infect humans, of which 14 are directly related to carcinogenic processes. Several studies show that the HPV 16 genotype occurs more frequently and aggressively than other HPV genotypes associated with this type of tumor. Oropharynx cancer has a higher prevalence in males, possibly related to practices such as oral sex. Recently, a better prognosis for HPV-positive tumors has been observed when compared to negative tumors. This is because the former have a better response to chemotherapy and radiation, which results in a favorable overall survival rate ($p=0.046$, *log-rank*), as estimated through Kaplan-Meier curves.

KEYWORDS

Carcinogenesis; human papilloma virus; oropharyngeal carcinoma; oral cavity; prognosis; survival

THEMATIC FIELDS

Infectology; oncology

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

González M, Motta LA, Moreno A, Chala AI, Tupaz HA, García DA. La infección por virus del papiloma humano afecta el pronóstico del cáncer orofaríngeo escamocelular: revisión de la literatura. *Univ Odontol*. 2014 Jul-Dic; 33(71): 55-63. <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.uo33-71.ivph>

doi:10.11144/Javeriana.uo33-71.ivph

Recibido para publicación: 29/01/2014
Aceptado para publicación: 22/09/2014

Disponible en: <http://www.javeriana.edu.co/universitasodontologica>

INTRODUCCIÓN

La incidencia del carcinoma escamocelular de orofaringe (CECO) ha aumentado notablemente en algunos países durante las tres últimas décadas (1-3). Este alarmante aumento se ha asociado con la infección del virus del papiloma humano (VPH), donde las amígdalas son los órganos más frecuentemente infectados (1,4,5). Este virus se ha encontrado como causa necesaria, pero no suficiente, de cáncer de cuello uterino y se han descrito aproximadamente 14 tipos virales relacionados con el desarrollo del cáncer. Los pacientes con CECO positivos para VPH son en su mayoría hombres de mediana edad, no fumadores y no bebedores. En particular, el VPH 16 representa aproximadamente el 50 % de los carcinomas cervicales y más de 90 % de los carcinomas VPH positivos de orofaringe (6-8).

El VPH es un virus ADN que expresa dos oncoproteínas denominadas E6 y E7, las cuales incrementan la proliferación celular debido a que alteran principalmente dos genes tumores supresores, p53 y pRb. Adicionalmente, algunos tipos virales, principalmente los asociados al desarrollo del tumor, que son conocidos como de alto riesgo, pueden integrarse al genoma del huésped por ruptura de los genes virales E1 y E2. Dichos genes se encargan de controlar negativamente la expresión de E6 y E7, con lo cual el virus puede persistir e incrementar el riesgo de desarrollar cáncer. Sin embargo, el papel de la integración viral en este tipo de tumor aún se está estudiando (5,7).

Con respecto al CECO, se han observado diferencias en la sobrevida de los pacientes. Los tumores asociados al consumo excesivo de tabaco y alcohol presentan mayor resistencia a la quimioterapia y la radioterapia, así como una esperanza de vida menor, al ser comparados con los tumores positivos para la infección por VPH (6).

Teniendo en cuenta lo expuesto, el propósito de este artículo es analizar las características y las diferencias que presentan los tumores de orofaringe asociados o no a la infección con el VPH.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión en diferentes bases de datos de literatura publicada en inglés y español sobre la asociación entre el VPH, el CECO y su pronóstico. Los hallazgos se presentan de forma narrativa, comenzando con una descripción del VPH, para seguir

con el cáncer de orofaringe y su asociación con alcohol, tabaquismo y VPH. A continuación se analiza lo relacionado con el diagnóstico del CECO y la importancia de la detección temprana para el pronóstico y la prevención.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La familia *Papillomaviridae* es un grupo diverso de pequeños virus sin envoltura que infectan la mucosa y el epitelio cutáneo de una amplia variedad de vertebrados superiores. El virión del VPH es de aproximadamente 55 nm de diámetro y posee una molécula de ADN de doble cadena circular de aproximadamente 8000 pares de bases. El genoma viral está dividido funcionalmente en tres partes: la región temprana (E), que codifica las proteínas necesarias para la replicación viral y la transcripción E1 a E7; la región tardía (L), que codifica las proteínas estructurales de la cápside (L1 y L2), y un segmento de no codificación, designada como región larga de control larga (LCR), que contiene los elementos cis necesarios para la replicación del ADN viral y la regulación de la transcripción (8-12). En la actualidad se han descrito alrededor de 100 tipos de papilomavirus, de los cuales aproximadamente 14 tipos están involucrados en la formación de neoplasias epiteliales en la cavidad bucal. Se pueden mencionar como ejemplos los tipos 13 y 32, que son casi exclusivos de la boca (13).

El VPH tiene especial tropismo por los epitelios de células escamosas, y su ciclo productivo es mantenido solo por las células epiteliales, las cuales se encuentran en la superficie de la piel o en superficies húmedas y mucosas como la vagina, el ano, el cuello uterino, la cabeza del pene, la mucosa de la boca, la garganta, la tráquea, los bronquios, los pulmones, entre otros. En el epitelio infectan las células basales, donde inician su replicación y expresión de genes tempranos como E6 y E7. Posteriormente, cuando las células infectadas se van diferenciando en el epitelio hacia la zona apical, el VPH induce la expresión de genes tardíos como L1 y L2 para sintetizar la cápside viral (14).

Los tipos de VPH mucosos asociados con lesiones benignas (tipos 6 y 11, principalmente) se conocen como de *bajo riesgo* (15). Los VPH genitales pueden causar verrugas en forma de coliflor en los genitales o alrededor de estos y en el ano tanto en hombres como en mujeres. En las mujeres, las verrugas también pueden aparecer en el cuello uterino y la vagina, y se

denominan *condiloma acuminado*, aunque muy pocas veces son cancerosas (16).

Los tipos virales asociados con procesos de carcinogénesis son conocidos como de *alto riesgo*. Los más comunes relacionados con las afectaciones en mucosa de las vías aéreas incluyen VPH 16, VPH 18, VPH 31 (17-19). El VPH 16 es el tipo viral más común detectado en el cáncer orofaríngeo en un 90-95 % de los tumores positivos para VPH (20-22).

La mayor parte de los cánceres bucales corresponde a cánceres de células epiteliales, sobre todo carcinomas de células escamosas, situación no distinta a los cánceres que afectan el cuello uterino. Esto se debe en gran parte a que el tipo de células epiteliales que se encuentran en la boca presentan similitudes histológicas con la vagina y el cuello uterino (13).

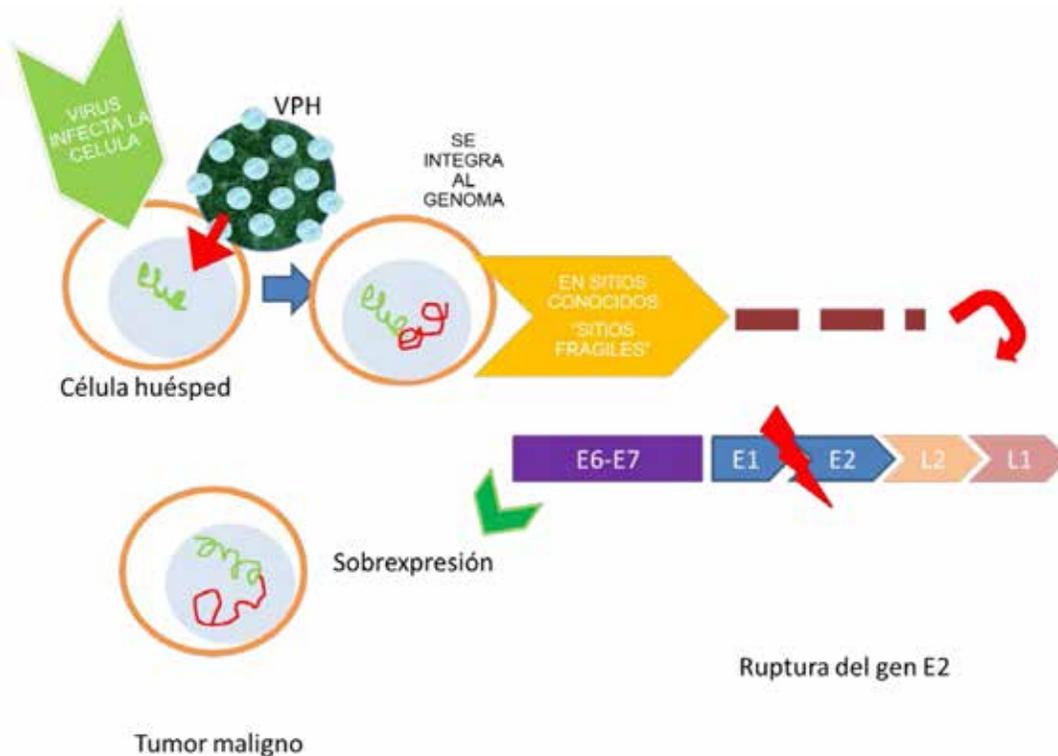
En las células tumorales, los VPH de alto riesgo se integran con frecuencia al ADN del huésped, con la interrupción del gen E1 y E2, que conduce a una elevada expresión de los oncogenes E6 y E7, necesarios

para la replicación viral y cumplen un papel clave en la transformación maligna celular. La oncoproteína E6 se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores p53, lo que lleva a una incontrolada progresión del ciclo celular. Además, la proteína E6 estimula la proliferación celular, al interactuar con las proteínas PDZ, que incluye la MUPP-1, hSCRIB y hDlg. La proteína E7 del VPH se une y degrada la proteína del retinoblastoma (pRb) para así evitar la inhibición del factor de transcripción E2F, lo que da como resultado la pérdida de control del ciclo celular (9,20) (figura 1).

CÁNCER DE OROFARINGE Y SU ASOCIACIÓN CON ALCOHOL, TABAQUISMO Y VPH

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello es el sexto cáncer más común en todo el mundo, pero su incidencia varía ampliamente incluso dentro de una misma población (4). Los principales factores de riesgo para este tipo de cáncer son el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol, ya que representa la gran mayor de la carga de morbilidad en todo el

FIGURA 1
INTEGRACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO*



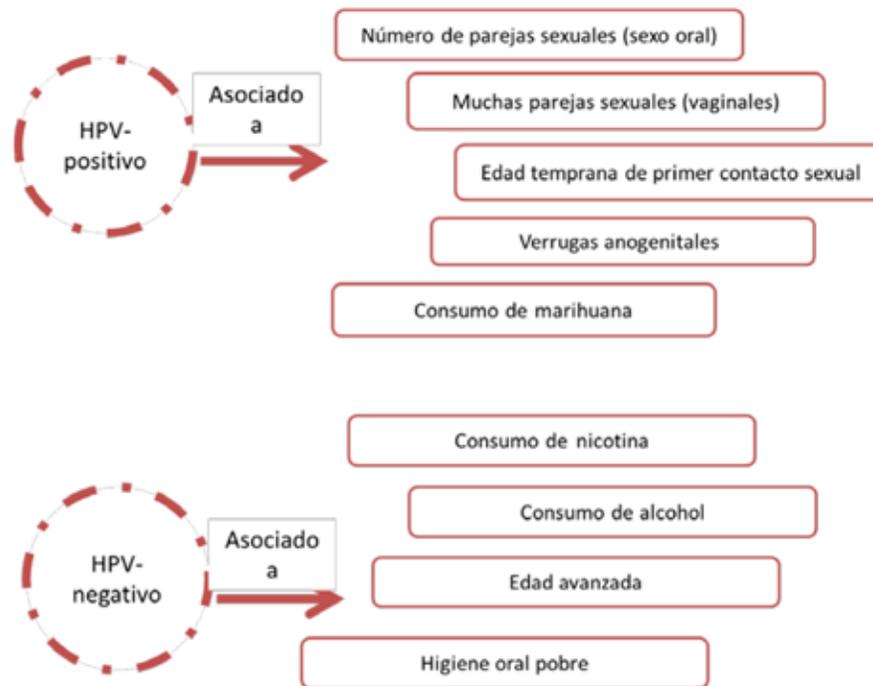
* Presentación esquemática del proceso de integración del VPH. La integración viral ocurre principalmente en tipos virales de VPH de alto riesgo, los cuales se asocian con el desarrollo del cáncer. Dentro de su ciclo de vida, el VPH puede permanecer de forma extracromosomal o episomal. La integración viral en sitios frágiles del genoma humano surge como un mecanismo para incrementar su persistencia en la célula mediante la ruptura de los genes E1 y E2, e induce de esta forma la sobreexpresión de los genes E6 y E7.

mundo. Durante los últimos años se ha comprobado que el VPH es el agente etiológico del cáncer cervical y también se ha identificado como agente causal de un subconjunto de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello. Algunos estudios han estimado que este tipo de carcinoma puede ser positivo para VPH hasta en un 60 %. Tal subconjunto se encuentra principalmente en la orofaringe y afecta particularmente las amígdalas (5,21).

Las vías aéreas digestivas superiores originan el 85 % de los cánceres de la región, 90 % de los cuales son carcinomas epidermoides. El restante 15 % está constituido por tumores en la glándula tiroides, la piel, los huesos del esqueleto facial, cartílagos y partes blandas. La parte digestiva de las vías aéreas digestivas superiores está formada por la cavidad oral, la orofaringe, la hipofaringe, el esfínter esofágico superior, el esófago cervical, los conductos excretores de glándulas salivales y el oído medio (considerado un divertículo faríngeo). La parte respiratoria está formada por las fosas nasales, los senos paranasales, la nasofaringe, la laringe y la tráquea (23).

Se ha reconocido el alcohol y el tabaco como los principales factores de riesgo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, especialmente en personas mayores de 45 años de edad. Las sustancias cancerígenas en el alcohol y el humo del tabaco inducen la formación de aductos en el ADN que desencadenan mutaciones en genes tumores supresores, como el gen p53 (24,25). Sin embargo, un aumento de la incidencia del cáncer de orofaringe se ha informado en todo el mundo, principalmente en personas menores de 45 años. Estudios epidemiológicos explican que el CECO asociado al consumo excesivo de alcohol y tabaco permanece igual a través del tiempo, pero que en los tumores asociados al VPH está aumentando, debido al cambio en las prácticas sexuales (26,27). Se ha observado que la frecuencia de la infección es mayor en personas con múltiples contactos sexuales sin protección y personas que practican sexos orogenital, anogenital y oroanal. De hecho, la identificación del VPH en la orofaringe de parejas de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical asociada al virus es mayor que en aquellas en las que el virus no se identifica (15,28).

FIGURA 2
FACTORES DE RIESGO PARA TUMORES VPH POSITIVO Y VPH NEGATIVO*



* Presentación esquemática de los factores de riesgo asociados a la infección por VPH. Los tumores VPH positivos se asocian principalmente con las diferentes prácticas sexuales; mientras que los tumores VPH negativos se asocian con el consumo excesivo de alcohol y tabaco, e incluso con una mala higiene oral. Esto es debido a que la presencia de bacterias orales incrementa la disponibilidad de carcinógenos orales producto de su metabolismo, como la oxidación del etanol presente en las bebidas alcohólicas.

En algunos estudios se ha observado que existen factores de riesgo que predisponen a contraer cáncer de orofaringe asociado o no a VPH (figura 2). El número de parejas sexuales orales, el número de parejas sexuales vaginales, una menor edad al primer contacto sexual, verrugas anogenitales y el consumo de marihuana son factores predisponentes para contraer cáncer de orofaringe relacionado con VPH. Por el contrario, el consumo de nicotina o alcohol, la edad avanzada y la mala higiene oral son precursores de cáncer de orofaringe no relacionado con VPH (29).

La prevalencia del VPH en el cáncer orofaríngeo ha aumentado con el tiempo. Por otra parte, la supervivencia ha aumentado significativamente entre los periodos de calendario para el VPH positivo ($p = 0,003$); pero no para pacientes HPV negativos ($p = 0,18$). La incidencia poblacional de los cánceres orofaríngeos VPH positivos se incrementó en un 225 % (IC 95 %: 208 % y 242 %), desde 1988 hasta 2004 (de 0,8 por 100.000 a 2,6 por 100.000). La incidencia de los cánceres VPH negativos se redujo en un 50 % (IC 95 %: 47 % y 53 %), de 2 por 100.000 a 1 por 100.000. Si las tendencias recientes de la incidencia continúan en el conteo anual de cáncer orofaríngeo VPH positivo, se podría esperar que estos pudieran superar el número anual de casos de cáncer en el año 2020 (30).

La patogénesis de este tipo de cáncer es progresiva. Se identifican lesiones preneoplásicas, principalmente en la cavidad oral, donde son más frecuentemente diagnosticadas, como las leucoplasias, que son lesiones blancas en la mucosa de la cavidad oral, lesiones que pueden regresar en aproximadamente un 80 % y progresar hacia un tumor en un 20 % (20).

DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE OROFARINGE. IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN TEMPRANA

Existen medios de diagnóstico clínicos e histopatológicos para la detección del cáncer de orofaringe. La anamnesis es la primera, pues proporciona información concerniente a factores de riesgo (alcohol, cigarrillo, marihuana y sexo oral), información sobre enfermedades sistémicas (cáncer y diabetes), presencia de virus (VPH, VIH y VHS) o enfermedades inmunodepresivas (31).

El examen clínico es fundamental a la hora de efectuar un diagnóstico, ya que el odontólogo debe observar asimetrías, malformaciones faciales y desviaciones

en la lengua. Debe realizar palpación para asegurar que no haya ningún tipo de carcinoma infiltrante no observable a simple vista, induraciones o cambio de textura (32). De la misma manera, es fundamental a la hora de dar un diagnóstico el uso de colorantes (azul de toluidina), ya que mejora la inspección visual en un examen odontológico de rutina, y debido a su localización, es de esperar que el odontólogo tenga relación con el diagnóstico temprano de lesiones primarias, su pronóstico y tratamiento (33).

La mayor parte de los fármacos antineoplásicos actúa de manera indiscriminada en las células de la capa basal del epitelio. Ello altera su capacidad de renovación y lleva a la aparición de una serie de efectos secundarios, tanto locales como sistémicos, que son tratados como efectos secundarios a la radiación o al manejo de los tumores con medicamentos. En algunos estudios se ha reportado que un tratamiento adecuado para cáncer orofaríngeo positivo para VPH es el uso de cisplatino, 5-fluorouracilo, paclitaxel. La irradiación también parece ser una forma de manejar apropiadamente a estos pacientes (34).

La cirugía sola o la radioterapia son los tratamientos de elección para los tumores de las vías aerodigestivas que se diagnostican en etapas I y II. No obstante, en etapas más avanzadas es menester utilizar la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia, sobre todo, cuando el objetivo es preservar órganos como los ojos, la laringe y la lengua (35).

La afectación de la cavidad bucal, principalmente en forma de mucositis, es uno de los efectos secundarios más frecuentes de la quimiorradioterapia y uno de los que causa mayor molestia al paciente. Esto se debe a que altera funciones fundamentales, como la fonación y la deglución, lo que puede producir dolor al paciente e incomodidad para alimentarse y concomitantemente llevar a desnutrición. También son comunes alteraciones del flujo salival, sobreinfección de las lesiones orales y posibilidad de hemorragias gingivales (36,37). En la parte previa al tratamiento es fundamental eliminar los focos sépticos tanto dentales como periodontales.

Cuando están indicadas, las exodoncias deben realizarse como mínimo unos quince días antes del tratamiento; pero si son complejas, se deberían practicar de cuatro a seis semanas antes. Además, deben obturarse las caries y ajustarse las prótesis. Lo más importante es, sin embargo, instruir y motivar al paciente para que realice una cuidadosa higiene de su

cavidad bucal con enjuagues fluorados o antisépticos sin alcohol.

El manejo durante el tratamiento está en función de los problemas que la terapia haya dejado en el paciente y la gravedad de estos (38). Existen diferentes protocolos descritos en la literatura para tratar al paciente durante una terapia para el cáncer. Se destacan uno recomendado por especialistas en farmacología hospitalaria y el de Levy-Polack (39,40). Ambos protocolos, de características similares, consisten en la eliminación pronta de la placa bacteriana, enjuagues con clorhexidina, aplicación tópica de povidona yodada y enjuagues con nistatina. Además se resalta la importancia de mantener una buena hidratación de la mucosa. Para el tratamiento del dolor se administran anestésicos locales en forma de soluciones orales de aplicación tópica, principalmente lidocaína, que proporciona un alivio temporal de la sintomatología y le permitirá al paciente alimentarse.

No se recomienda ninguna intervención odontológica agresiva hasta pasados seis meses después de finalizar la quimioterapia o un año posterior a la radioterapia, para evitar el riesgo de osteorradionecrosis (41).

PRONÓSTICO DEL CECO

Estudios moleculares muestran que los CECO positivos para VPH son diferentes a los carcinomas relacionados con el tabaco y el alcohol. Esto se debe a que los primeros producen degradación de la proteína p53, inactivación de la vía del retinoblastoma RB y aumento en la regulación de la proteína P16. Por otra parte, los segundos se caracterizan por la mutación del gen TP53 y la baja regulación de CDKN2A, que codifica para la proteína P16 (22,34).

Esto demuestra que la sobreexpresión de p16, determinado por inmunohistoquímica como un marcador para VPH de alto riesgo transcripcionalmente activo, es un indicador importante de buen pronóstico. Esto se debe a que está asociado con una mejor tasa de supervivencia global de tres años de un 90 % en comparación con los CECO negativos para VPH con una tasa de supervivencia global de un 65 % (22,42).

Cabe destacar también que los tumores positivos para VPH en individuos que no consumen alcohol y tabaco responden mejor a los tratamientos de radioterapia y quimioterapia que los tumores negativos para VPH (43-46). Ello da como resultado una favorable tasa de

supervivencia global ($p = 0,046$, *log-rank*), por estimaciones por medio de curvas de Kaplan-Meier, descritas en un estudio realizado en Suiza a 99 pacientes, donde 14 pacientes fueron positivos para VPH (43).

Recientes estudios han mostrado que el genotipo VPH 16 presente en este tipo de carcinoma puede presentarse frecuentemente con metástasis en ganglios linfáticos. Asimismo, pueden tener un peor pronóstico que otros tipos de VPH de alto riesgo (22).

PRÁCTICAS EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE OROFARINGE

Se ha comprobado que la detección temprana de lesiones malignas y premalignas, al igual que la reducción de conductas riesgosas, mejora el pronóstico de la enfermedad, la calidad de vida y los costos de tratamiento. Existen estudios que muestran que hay profesionales de la salud que reconocen que proveen deficiente educación en salud a los pacientes con respecto a la cesación de factores de riesgo, como el consumo de tabaco, alcohol y las relaciones sexuales orales (47). Es necesario preparar a los profesionales de la salud en actividades de prevención y promoción que impacten, sin duda alguna, la tasas de incidencia del cáncer oral y de orofaringe (48). Con este propósito, la Sociedad Estadounidense de Cáncer e, incluso, la Asociación Dental Estadounidense sugieren un examen de cáncer oral por lo menos cada tres años en pacientes entre 20 y 39 años de edad, y anualmente en individuos mayores de 40 años, por tratarse de un cáncer potencialmente prevenible (49). Otro ejemplo es incluir en la práctica clínica un examen cuidadoso y de cáncer oral en pacientes asintomáticos que tengan historia de consumo de tabaco y alcohol (50).

PREVENCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Las vacunas se desarrollaron a partir de las denominadas subunidades de partículas semejantes a virus de la proteína de la cápside L1 (VLP), que están compuestas de una proteína viral L1, la proteína estructural mayor del virus que contiene los epítopes inmunodominantes de neutralización. Cuando se expresan en células L1, tienen la habilidad intrínseca de autoensamblarse dentro de los VLP, lo que induce altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes. La vacuna cuadrivalente se produce a partir de hongos; entre tanto, la bivalente se produce de células

de insectos vía un baculovirus recombinante. En la primera se emplea alumbre como adyuvante, mientras que ASO4 en la segunda se usa un adyuvante propio compuesto de alumbre con lípidos monofosforilados A, una forma detoxificada de lipopolisacáridos. Ambas vacunas usan partículas purificadas. Las dos consisten de VLP liberados de las cubiertas o estructuras proteicas virales. Protegen contra la infección al inducir la producción de anticuerpos neutralizantes y previenen el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical y otras lesiones precancerosas (51).

Hasta la fecha se han producido dos tipos de vacunas profilácticas: el Gardasil® y el Cervarix®. Gardasil es una vacuna cuatrivalente contra VPH 16, VPH 18, VPH 6 y VPH 11, desarrollada por Laboratorios Merck. Cervarix es una vacuna con partículas semejantes al virus L1 bivalente contra VPH 16 y VPH 18, que son causantes de alrededor del 70 % de los casos de cáncer. Fue desarrollada por GlaxoSmithKline (52).

Se prevé que la vacunación profiláctica contra los tipos de VPH de alto riesgo eventualmente prevenga un número significativo de carcinomas de cuello uterino. Se cree que estas vacunas pueden tener una más amplia implicación y también reducir cánceres orofaríngeos, anal, vulvar, vaginal y peneano relacionados con el VPH. Dado que el VPH parece ser un factor etiológico distinto para un determinado porcentaje de cáncer de cabeza y cuello, la posibilidad de que un subconjunto de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello podría ser prevenida mediante la vacunación contra VPH (53,54).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La detección temprana de las leucoplasias para el tratamiento oportuno del paciente es muy importante, ya que es la lesión precursora al carcinoma de células escamosas asociadas con el VPH. Por eso, el papel del odontólogo es fundamental en el diagnóstico. Por otro lado, la detección del VPH en el CECO permite una mejor clasificación, para establecer el pronóstico y el tipo de tratamiento adecuado. La genotipificación viral también puede ser útil en este tipo de tumor, ya que la infección por VPH 16 en CECO VPH positivos es de peor pronóstico. Se necesitan futuras investigaciones acerca de la eficacia de las vacunas contra el VPH en tumores orofaríngeos.

AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Investigaciones Odontológicas de la Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana, por el apoyo institucional para el desarrollo de este trabajo.

REFERENCIAS

1. 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 Nov 10; 29(32): 4294-301.
2. Quintero K, Giraldo GA, Uribe ML, Baena A, Lopez C, Alvarez E, Sanchez Gl. Human papillomavirus types in cases of squamous cell carcinoma of head and neck in Colombia. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013 May-Jun; 79(3): 375-81.
3. Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Muñoz N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral Oncol*. 2000 Jan; 36(1): 106-15.
4. Marklund L, Hammarstedt L. Impact of HPV in Oropharyngeal Cancer. *J Oncol*. 2011; 2011: 509036.
5. 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 Feb; 14(2): 467-75.
6. Boscolo-Rizzo P, Del Mistro A, Bussu F, Lupato V, Baboci L, Almadori G, DA Mosto MC, Paludetti G. New insights into human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2013 Apr; 33(2): 77-87.
7. Lewis JS Jr, Ukpo OC, Ma XJ, Flanagan JJ, Luo Y, Thorstad WL, Chernock RD. Transcriptionally-active high-risk human papillomavirus is rare in oral cavity and laryngeal/hypopharyngeal squamous cell carcinomas—a tissue microarray study utilizing E6/E7 mRNA in situ hybridization. *Histopathology*. 2012 May; 60(6): 982-91.
8. Koyama K, Uobe K, Tanaka A. Highly sensitive detection of HPV-DNA in paraffin sections of human oral carcinomas. *J Oral Pathol Med*. 2007 Jan; 36(1): 18-24.
9. Betiol J, Villa LL, Sichero L. Impact of HPV infection on the development of head and neck cancer. *Braz J Med Biol Res*. 2013 Mar; 46(3): 217-26.
10. Grillo-Ardila CF, Martínez-Velásquez MY, Morales-López B. Virus del papiloma humano: aspectos moleculares y cáncer de cérvix. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2008 Oct-Dec; 59(4): 310-15.
11. Arroyo D. Papilomavirus humanos, cáncer cervical y vacunación. *Virología*. 2010; 13(1): 31-7.

12. Rios JM, Ríos M. El virus del papiloma humano y su relación con el cáncer cutáneo no melanoma. *Rev Med Cient.* 2010 Jun; 23(2): 33-44.
13. Bologna-Molina RE, Castañeda-Castaneira RE, Molina-Frechero N, Pérez-Rodríguez E. Virus del papiloma humano y su asociación con cáncer bucal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006; 44(2): 147-53.
14. Steinberg BM. Viral etiologies of head and neck cancer. In Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, editors. *Head and neck cancer: A multidisciplinary approach.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. pp. 35-47.
15. Sanabria JG. Virus del papiloma humano. *Rev Cienc Med Pinar del Río.* 2009; 13(4): 168-87.
16. Hennessey PT, Westra WH, Califano JA. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. *J Dent Res.* 2009 Apr; 88(4): 300-6.
17. Howley PM, Ganem D, Lieff E. Etiology of cancers: viruses. DNA viruses. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles and practice in oncology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp. 158-171.
18. Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2009 Nov 15; 15(22): 6758-62.
19. Pyeon D, Pearce SM, Lank SM, Ahlquist P, Lambert PF. Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. *PLoS Pathog.* 2009 Feb; 5(2): e1000318.
20. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011 Jan; 11(1): 9-22.
21. Badaracco G, Rizzo C, Mafera B, Pichi B, Giannarelli D, Rahimi SS, Vigili MG, Venuti A. Molecular analyses and prognostic relevance of HPV in head and neck tumours. *Oncol Rep.* 2007 Apr; 17(4): 931-9.
22. Nichols AC, Dhaliwal SS, Palma DA, Basmaji J, Chapeskie C, Dowthwaite S, Franklin JH, Fung K, Kwan K, Wehrli B, Howlett C, Siddiqui I, Salvadori MI, Winquist E, Ernst S, Kuruvilla S, Read N, Venkatesan V, Todorovic B, Hammond JA, Koropatnick J, Mymryk JS, Yoo J, Barrett JW. Does HPV type affect outcome in oropharyngeal cancer? *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Feb 1; 42: 9.
23. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000 May 3; 92(9): 709-20.
24. Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol.* 2012 Apr; 22(2): 128-42.
25. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer.* 2007 Oct 1; 110(7): 1429-35.
26. American Cancer Society. Virus del papiloma humano (VPH), cáncer, prueba de VPH y vacunas contra el VPH: preguntas frecuentes [internet]. [Citado 2012 Abr 25]. Disponible en: <http://www.cancer.org>.
27. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis.* 2009 May 1; 199(9): 1263-9.
28. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, Spencer S, Harris J, Chung CH, Ang KK. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10; 30(17): 2102-11.
29. Petersen PE. Strengthening the prevention of oral cancer: The WHO perspective. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005 Dec; 33(6): 397-9.
30. 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, Altekruse S, Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10; 29(32): 4294-301.
31. Ord RA, Blanchaert RH Jr. Current management of oral cancer. A multidisciplinary approach. *J Am Dent Assoc.* 2001 Nov; 132 Suppl: 19S-23S.
32. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison ML. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Feb 20; 100(4): 261-9.
33. Sabater Reolons MM, Rodríguez de Rivera Campillo ME, López López J, Chimenos Küstner E. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico: pautas de actuación odontológica. *Av Odontoestomatol.* 2006 Dic; 22(6): 335-42.
34. Nelke KH, Lysenko L, Leszczyszyn J, Gerber H. Human papillomavirus and its influence on head and neck cancer predisposition. *Postepy Hig Med Dosw [internet].* 2013 Jul 15; 67: 610-6.
35. Azcona-Romero VO, Reyes-Velásquez JO, Maldonado-Magos F. Incidencia de trismus en pacientes con cáncer de cavidad oral post-radioterapia. *Rev Sanid Milit Mex.* 2011 Dic; 65(6): 277-83.
36. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol.* 2003 Feb; 39(2): 91-100.
37. Escalona L, Correnti M, Veitía D, Perrone M. Detección de virus papiloma humano en el fluido gingival de pacientes con inmunodeficiencia humana y enfermedad periodontal. *Invest Clin.* 2011 Sep; 52(3): 207-15.
38. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy: Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park).* 2003 Dec; 17(12): 1767-79.
39. Alonso Castell P, Basté Dencàs MA, Creus Viles M, Del Pino Gaya B, Gómez Blasco C, Gómez Gener A, Gorgas

- Torner MQ, Muro Perea N, Pellicer Jacomet MA, Sotoca Momblona JM, Trullàs Altisen M, Vallés Fernández R. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farm Hosp.* 2001 May; 25(3): 139-49.
40. Levy-Polack MP, Sebelli P, Polack NL. Incidence of oral complications and application of a preventive protocol in children with acute leukemia. *Spec Care Dentist.* 1998 Sep-Oct; 18(5): 189-93.
 41. Oñate RE, Cabrerizo C. Asistencia odontológica a pacientes oncológicos. En: Bullón P, Macchuca G, editores. *Tratamiento odontológico en pacientes especiales.* 2ª ed. Madrid: Laboratorios Normon; 2004. p. 407-43.
 42. Klussmann JP, Gültekin E, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Dienes HP, Eckel HE, Pfister HJ, Fuchs PG. Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol.* 2003 Mar; 162(3): 747-53.
 43. Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001 Aug 15; 92(4): 805-13.
 44. Worden FP, Kumar B, Lee JS, Wolf GT, Cordell KG, Taylor JM, Urba SG, Eisbruch A, Teknos TN, Chepeha DB, Prince ME, Tsien CI, D'Silva NJ, Yang K, Kurnit DM, Mason HL, Miller TH, Wallace NE, Bradford CR, Carey TE. Chemoselection as a strategy for organ preservation in advanced oropharynx cancer: response and survival positively associated with HPV16 copy number. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 1; 26(19): 3138-46.
 45. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 1; 363(1): 24-35.
 46. Gallegos-Hernández JM, Paredes-Hernández E, Flores-Díaz R, Minauro-Muñoz G, Apresa-García T, Hernández-Hernández DM. Virus del papiloma humano asociado con cáncer de cabeza y cuello. *Cir Ciruj.* 2007 May; 75(3): 151-55.
 47. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miler BA, Clegg LX, Edwards BK. SEER Cancer Statistics review, 1975-2000. Bethesda: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 2003.
 48. Sciubba JJ. Oral cancer and its detection. History-taking and the diagnostic phase of management. *J Am Dent Assoc.* 2001 Nov; 132 Suppl: 12S-18S.
 49. Lawrence RS, McGinnis JM. Guide to clinical preventive services. Report of the U.S. Preventive Services Task Force. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Office of Public Health and Science, Office of Disease Prevention and Health Promotion; 1996. p. 1-294.
 50. Gallegos JF. Epidemiología, prevención y diagnóstico oportuno del cáncer de vías aero-digestivas superiores (VADS). *Acta Med Grupo Ángeles.* 2005 Jul; 3(4): 247-52.
 51. Juárez-Albarracín AC, Juárez-Gámez CA. Vacuna contra el virus del papiloma humano. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008 Feb; 46(6): 631-7.
 52. Cabezas E. Aspectos relacionados con la vacuna contra el virus del papiloma humano. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2008 Sep; 34(3).
 53. Bisht M, Bist SS. Human papilloma virus: a new risk factor in a subset of head and neck cancers. *J Cancer Res Ther.* 2011 Jul-Sep; 7(3): 251-5.
 54. García-Cuéllar CM, González IC, Granados M. VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe. *Cancerol.* 2009; 30(4): 181-91.

CORRESPONDENCIA

Melisa González Díaz
melissa14991@gmail.com

Leidy Angélica Motta Vargas
motta1685@gmail.com

Andrey Moreno Torres
andreymoreno@gmail.com

Andrés Ignacio Chala Galindo
andreschalag@hotmail.com

Herlinto Alveiro Tupaz Eira
halverash@gmail.com

Dabeiba Adriana García Robayo
garciad@javeriana.edu.co

