

TIPIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEZA Y CUELLO

JUAN LIUZZI, NINOSKA ESTANGA, LIBIA CASTILLO, MARÍA CORRENTI, ALIRIO MIJARES, JUAN GARDIE

SERVICIO DE CABEZA Y CUELLO - HOSPITAL ONCOLÓGICO "PADRE MACHADO", LABORATORIO DE GENÉTICA MOLECULAR DEL INSTITUTO DE HEMATO-ONCOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVOS: El cáncer de cabeza y cuello es atribuido al consumo de tabaco, alcohol, el virus del papiloma humano representa un riesgo potencial para estos tumores. **MÉTODOS:** Se evaluaron 29 muestras de pacientes con carcinoma de células escamosas histológicamente confirmados en el servicio de cabeza y cuello del Hospital Oncológico "Padre Machado". Se les realizó una toma de muestra del tumor la cual fue inicialmente congelada a -80° C luego procesada a través de reacción en cadena de polimerasa, se determinó el tipo de virus que infectaba al tejido muestreado. Se documentó sobre datos demográficos: edad, sexo, uso de tabaco, alcohol, localización, estadio y grado tumoral, se realizó análisis estadístico con "t" de Student. **RESULTADOS:** El 34,48 % resultó positivo para ADN del virus, siendo los de bajo riesgo los implicados. Factor asociado a presencia del virus papiloma fue significativo el hábito tabáquico, si era en la actualidad, y la localización del tumor en cavidad oral. Sexo, edad, consumo de alcohol, grado tumoral, tamaño, estado ganglionar y estadio clínico no fueron estadísticamente significativos. **CONCLUSIÓN:** La mayoría de trabajos de cáncer de cabeza y cuello han enfocado el estudio de virus de alto grado como 16 y 18 en etiología de tumores. Tipos como 6 y 11 no han sido identificados en muchas lesiones malignas. Nuestro principal hallazgo sugiere que los virus 6 y 11 pueden estar involucrados en la génesis del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, cabeza y cuello, virus papiloma humano.

SUMMARY

OBJECTIVES: Head and neck squamous cell carcinoma is a disease attributed to tobacco and alcohol abuse; however, human papillomavirus also represents a potential risk factor for this malignancy. **METHODS:** We examined tumor specimens from 29 patients with histological confirmed, newly diagnosed at the head and neck department of the Oncology Hospital "Padre Machado". Fresh tumor specimens were frozen and stored at -80° C until processing. We determined the presence or absence of high-risk or low-risk DNA in all tumor tissues by using polymerase chain reaction demographic data, including age at diagnosis; sex, alcohol, tobacco exposures, tumor site, stage, and grade were documented. The t Student-test was used to examine the association of virus with these factors. **RESULTS:** 34.48 % were positive to AND of virus. The low risk virus was the implicated. Current smokers in virus positive were most frequent than in negative if it was recent and the tumors mainly located in oral cavity. Gender, age, alcohol consumption, grade, size, lymph nodes status, clinical stages were not significant stadistic associated with presence of virus. **CONCLUSIONS:** The majority of studies of head and neck squamous cell carcinoma have focused on high grades virus how 16 and 18 in the etiology of this tumors Other types—such as 6 and 11 —have not been identified in many head and neck malignancies. Our findings suggest that virus 6 and 11 may play a role in the etiology of head and neck squamous carcinoma.

KEY WORDS: Cancer, head and neck, human papillomavirus.

Recibido: 01/03/2007 Revisado: 19/03/2007
Aceptado para publicación: 29/03/2007

Correspondencia: Dr. Juan Liuzzi.
Hospital Oncológico "Padre Machado".
Calle Alejandro Calvo L. El Cementerio. Caracas
Venezuela. E-mail: fliuzzi@cantv.net.

INTRODUCCIÓN

El virus de papiloma humano (VPH) pertenece a la familia “Papillomaviridae”. Es un virus pequeño con una cápsida icosaédrica formada sólo por proteínas y no está envuelto por ninguna bicapa lipídica. Fue aislado por primera vez en una papilomatosis de un conejo en 1933 ⁽¹⁾.

El VPH conforma un grupo grande de virus de los cuales se han identificado más de 100 tipos, de estos cerca de 40 son transmitidos sexualmente y afectan principalmente a las células epiteliales de la piel y la mucosa, y generalmente lo hacen en las capas basales. Los papilomavirus pueden presentar diferentes tropismos, es decir, preferencias por un tipo de epitelio determinado, o por una zona concreta de la piel. Así, algunos papilomavirus infectan la mucosa bucal, otros la mucosa laríngea, otros los genitales externos y otros la mucosa cervical ⁽¹⁾.

El VPH es considerado un factor de riesgo en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, ya que se asocia con el riesgo de desarrollo de la enfermedad pero no lo suficiente para causarla. Es necesaria la presencia de otros factores asociados para causar la enfermedad (mala nutrición, tabaquismo, consumo de alcohol, etc.). Sin embargo, no todos los tipos de VPH se asocian con la producción de cáncer ⁽¹⁾.

Löning y col. fueron los primeros en describir la relación entre el VPH y el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello en 1985 ⁽²⁾.

Los VPH se dividen en dos grandes grupos dependiendo del riesgo que tienen de provocar cáncer: bajo y alto riesgo.

El VPH de bajo riesgo es aquel cuyo riesgo de provocar cáncer es mínimo y son el VPH 6, 11, 40, 42, 53, 54 y 57. Los VPH que provocan papilomas laríngeos están en este grupo. Los

VPH de alto riesgo son los que se encuentran con mayor frecuencia asociados en los casos de cáncer e incluyen el VPH 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58. De estos tipos el VPH 16 y el 18 son, sin duda, los más importantes ⁽¹⁾.

Si bien no es mucho lo que se sabe sobre la fisiología del VPH, bastante es lo que los científicos conocen de la biología viral. El virus posee ocho genes que se clasifican como tempranos (E) o tardíos (L), según el momento de su expresión en su ciclo vital. Los genes tempranos regulan la transcripción del DNA mientras que los tardíos codifican las proteínas involucradas en la diseminación viral, como las proteínas de su cápside. Los genes E1 y E2 precoces intervienen en el control de la transcripción y replicación del genoma viral. La transcripción consiste en la producción de una molécula de ARN mensajero que contiene una copia de la información genética a partir del ADN. Aún se ignora cuál es la función del gen E4, pero se estima que fomenta la fase productiva del ciclo vital del virus papiloma. El gen E5 mejora la actividad del factor de crecimiento epidérmico. Los genes E6 y E7 obstaculizan el control de la transcripción y el ciclo celular de la célula huésped. Los genes tardíos L1 y L2 codifican proteínas del cápside viral usadas en la producción de los nuevos virus ⁽¹⁾.

De todos los genes del VPH, el E6 y E7 se han relacionado más con la carcinogénesis, a través de la modificación de la actividad de dos genes que regulan la división celular normal, el Rb y el p53.

El gen Rb es un gen/proteína supresor de tumores que produce los factores de transcripción necesarios para el avance a través del ciclo celular. Para que exista este avance se deben haber acumulado suficientes proteínas, en especial el E2F, la cual es codificada por el gen Rb. Si esto no ocurre, el Rb impide que la célula se divida y que el ciclo celular prosiga. Cuando el VPH infecta una célula, el gene E7 se fija a Rb de tal modo que Rb libera E2F y las otras

proteínas. Esta es una señal para que el ciclo celular avance. En tanto E7 permanezca fijo a Rb, el ciclo celular continuará, causando así un ciclo de reproducción celular incontrolada, que es una de las características que definen a una célula maligna⁽¹⁻⁵⁾. El p53 es el otro gen que es atacado por el VPH. En una célula, p53 actúa en respuesta al ADN dañado. Cuando se deteriora el ADN de una célula, p53 detiene la división celular y dirige a los genes comprendidos en la reparación de ADN a fin de corregir el daño. Si no es posible reparar el ADN, p53 causa entonces "apoptosis" (o muerte celular programada), garantizando así que la célula dañada muera y no se reproduzca. En las células cancerosas, p53 a menudo aparece deteriorado o no funcional. Esto favorece que las células con ADN dañado o alterado sigan viviendo en vez de ser destruidas. La proteína E6 viral puede fijarse a p53 e inactivarlo. Lo anterior permite que el virus se apropie de la célula y se reproduzca a sí mismo, dado que el gen p53 inhibido por el virus no puede detenerlo o comenzar el proceso de la muerte celular. La replicación repetida de células con información ADN incorrecta es el inicio de la formación de un tumor maligno. Además de bloquear el gen p53 celular, la proteína E6 viral activa la telomerasa, enzima que sintetiza las secuencias repetitivas del telómero. La activación de esta enzima conserva un ciclo celular repetido que continúa produciendo células virales. Esto deriva en cáncer a medida que las células mutantes siguen reproduciéndose sin control⁽¹⁾.

En el trabajo que se presenta a continuación se seleccionaron pacientes con cáncer de cabeza y cuello con diferentes localizaciones y se evaluó la incidencia de infección por VPH y el riesgo de desarrollar esta patología.

MÉTODOS

Se evaluaron 29 pacientes que consultaron al servicio de cabeza y cuello del Hospital

Oncológico "Padre Machado" y a quienes se les diagnosticó carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, en cualquiera de sus localizaciones. El estudio comenzó en septiembre de 2005 y finalizó en mayo de 2006.

A los pacientes se les realizó una biopsia del tumor confirmándose el diagnóstico de carcinoma de células escamosas a través de tinción con hematoxilina y eosina con la ayuda independiente de 2 médicos patólogos oncólogos quienes no conocían el resultado de la prueba de VPH; si el diagnóstico era el de un tumor indiferenciado, se asociaba la realización de inmunohistoquímica para certificar de que se tratase de un carcinoma de células escamosas. A todos los pacientes se les realizó igualmente una toma de muestra del tumor la cual era congelada durante los primeros 30 minutos posteriores a su obtención a -80° C conservándose así hasta su uso.

Los pacientes firmaron un consentimiento escrito para la toma de las muestras para ingresar al estudio. Se obtuvo información demográfica correspondiente al paciente tales como edad, sexo, historia de tabaquismo y de ingestión de alcohol. Se consideró como fumador a todo paciente que hubiese tenido contacto con cigarrillo, tabaco, pipa o chimó por lo menos por un año seguido. Los pacientes fueron clasificados como no fumadores, fumadores antiguos (si habían dejado de fumar por lo menos 12 meses previo al diagnóstico) y fumadores actuales.

Dependiendo de las características del tumor se incluyó información sobre la localización del tumor (y el sub sitio del área anatómica comprometida) y se clasificó según la estadiificación TNM⁽⁶⁾ y su grado de diferenciación, según la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁷⁾. Las muestras fueron suministradas al laboratorio de genética molecular del Instituto de Hemato-Oncología de la Universidad Central de Venezuela, donde se le realizó la determinación del virus y su

tipificación a través de la extracción del ADN de las muestras congeladas y análisis con reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La amplificación del ADN se logró a través del uso de los oligonucleótidos cebadores MY09/MY11 que permitían amplificar un extenso grupo de tipos de VPH. Se usaron controles positivos y negativos durante la detección y tipificación del VPH.

Una vez amplificado, el producto se visualizó en un gel de agarosa al 2 % teñido con bromuro de etidio. Una muestra se consideró positiva cuando se observaba en el gel de agarosa dos bandas, una de 450 pb correspondiente al virus amplificado y otra de 268 pb correspondiente a la banda de beta-globina; mientras que se consideró como negativa cuando en el gel se observaba una sola banda, correspondiente a la banda de beta-globina. Posteriormente, a las muestras que resultaron positivas se les realizó una PCR para la tipificación del virus. Para ello se empleó el Kit Multiplex PCR de Maxim Biotech, Inc[®] que detectaba 5 genotipos en forma simultánea en un mismo tubo de reacción, los cuales eran los tipos 6 y 11 de bajo riesgo oncogénico como los 16, 18 y 33 de alto riesgo. Se eligió la PCR para el estudio ya que determina mejor la presencia de DNA en tejido fresco y posee mejor exactitud que otros métodos (por ejemplo: southern blot). El procedimiento se llevó a cabo en el laboratorio de genética molecular con el auspicio de FONACIT bajo el proyecto número G-2005000408/ITS.

Una vez obtenidos los resultados, la población estudiada se reunió en dos grupos, el que poseía VPH-positivo y el que poseía VPH-negativo. El análisis estadístico fue realizado a través de la prueba "t" de Student, para poder evaluar si ambos grupos diferían entre sí de manera significativa respecto a sus medias, siendo el nivel de confianza elegido 0,05. De esta manera, valores de P menores de 0,05 fueron considerados como significantes, lo cual se evidencia cuando el valor absoluto "t"

calculado es mayor al valor crítico constante establecido. Los cálculos estadísticos respectivos fueron realizados usando la hoja de cálculo del programa de computación Microsoft[®] Excel 2002.

RESULTADOS

Los pacientes incluidos en el estudio fueron 29, todos con diagnóstico histológico de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. En los (Cuadros 1 y 1a) se resumen los resultados del trabajo incluyendo el análisis de t de Student de significancia estadística.

El 68,97 % de los pacientes eran hombres con un promedio de edad de 63,17 años. Cuando clasificamos a los pacientes como jóvenes (>60 años) o viejos (>60 años), los pacientes viejos eran mayoría con 62,07 %.

El promedio de tiempo de evolución de la enfermedad fue de 8,66 meses.

La mayoría de los pacientes eran fumadores con 79,31 %, siendo más frecuentes los pacientes que fueron considerados como fumadores actuales. El 65,52 % de los pacientes eran consumidores de alcohol.

La localización más frecuente fue la cavidad oral con 41,38 % y la laringe en segundo lugar con 34,48 % de los casos. Los tumores de alto grado (G2 y G3) se presentaron más comúnmente con 37,93 % cada uno, mientras que los tumores de bajo grado (G1) sólo se presentaron en un 24,14 %.

El 68,97 % de los tumores se diagnosticaron como T3 ó T4 y el 65,52 % de los pacientes presentaban cuello clínicamente positivo al momento del examen inicial.

El 68,97 % de los pacientes se consideraron estadios avanzados III y IV mientras que sólo el 31,03 % de los casos se consideraron estadios precoces (estadio I y II).

El 34,48 % de las muestras congeladas y procesadas a través de la PCR fueron positivas

Cuadro 1. Distribución de las características demográficas, clínicas y patológicas de los pacientes VPH-negativos y VPH- positivos

		Total		VPH Negativo		VPH Positivo		T de Student
		N	%	N	%	N	%	
Total		29	100	19	65,52	10	34,48	
Sexo	Hombre	20	68,97	13	68,42	7	70,00	
	Mujer	9	31,03	6	31,58	3	30,00	
Edad	Promedio (años)	63,17		63,31		61,13		
	< 60 años	11	37,93	9	47,37	2	20,00	
	> 60 años	18	62,07	10	52,63	8	80,00	
Evolución	Promedio (meses)	8,66		8,65		9,33		
Tabaquismo	No fumador	6	20,69	5	26,32	1	10,00	
	Fumador antiguo	8	27,59	6	31,58	2	20,00	
	Fumador actual	15	51,72	8	42,11	7	70,00	P < 0,05
Alcohol	Consumidor	19	65,52	12	63,16	7	70,00	
	No consumidor	10	34,48	7	36,84	3	30,00	
Sitio del tumor	Cavidad oral	12	41,38	5	26,32	7	70,00	P < 0,05
	Orofaringe	6	20,69	6	31,58	0	0,00	P < 0,05
	Nasofaringe	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
	Hipofaringe	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
	Laringe	10	34,48	7	36,84	3	30,00	
	Senos paranasales	1	3,45	1	5,26	0	0,00	

Cuadro 1a. Distribución de las características demográficas, clínicas y patológicas de los pacientes VPH-negativos y VPH- positivos

Grado tumoral	Bien diferenciado	7	24,14	3	15,79	4	40,00
	Moderadamente diferenciado	11	37,93	7	36,84	4	40,00
	Pobrememente diferenciado	11	37,93	9	47,37	2	20,00
Tamaño tumoral	T1	3	10,34	1	5,26	2	20,00
	T2	6	20,69	4	21,05	2	20,00
	T3	9	31,03	5	26,32	4	40,00
	T4	11	37,93	9	47,37	2	20,00
Estado ganglionar	Positivo	10	34,48	8	42,11	2	20,00
	Negativo	19	65,52	11	57,89	8	80,00
Estadio TNM	I	3	10,34	1	5,26	2	20,00
	II	6	20,69	4	21,05	2	20,00
	III	7	24,14	5	26,32	2	20,00
	IV a	9	31,03	6	31,58	3	30,00
	IV b	4	13,79	3	15,79	1	10,00
	IV c	0	0,00	0	0,00	0	0,00

para VPH. Ninguna de las muestras evidenció positividad para virus de alto riesgo como 16 y 18. El virus 11 se tipificó en el 60 % de las muestras positivas, mientras que el 30 % de las muestras presentaba la asociación de los virus 6 y 11 simultáneamente y en el 10 % sólo el virus 6.

Al comparar a los pacientes VPH-positivos con los pacientes VPH-negativos se evidenció que los pacientes VPH-positivos eran en promedio 2,18 años menores, pero al agrupar los pacientes en menores y mayores de 60 años, el grupo VPH-positivo presentó un 80 % de pacientes mayores de 60 años mientras que los pacientes VPH-negativos presentaban un 52,63 % de pacientes mayores de 60 años. Este aspecto no presentó significancia estadística.

En cuanto al sexo de los pacientes no hubo diferencia estadísticamente significativa.

La evolución de la enfermedad fue ligeramente mayor en los pacientes VPH-negativos con 12,96 meses en promedio vs. 9,33 meses del otro grupo; este aspecto tampoco presentó importancia estadística.

Los pacientes VPH-negativos eran fumadores (antiguos y actuales) en un 73,68 % y los VPH-positivos en un 90 %. En el último grupo, el 70 % eran fumadores actuales comparados con 42,11 % del grupo VPH-negativos. Este aspecto si fue considerado relevante en la prueba estadística realizada ($P < 0,05$).

No hubo diferencia entre los dos grupos con respecto al consumo de alcohol.

La localización principal de los tumores en pacientes VPH-positivos fue la cavidad oral con 70 % y la laringe en segundo lugar con 30 %. En contraste, la laringe fue la localización más común en los pacientes VPH-negativos con 36,84 %, en segundo lugar la orofaringe con 31,58 % y en tercer lugar la cavidad oral con 26,32 %. La presencia de tumores localizados en la cavidad oral de los pacientes VPH-positivos fue considerado estadísticamente significativo, al igual que la localización de los

tumores a nivel de la orofaringe en los VPH-negativos ($P < 0,05$).

Los tumores de bajo grado fueron más comunes en pacientes VPH-positivos en 40 % vs. 15,79 % en el otro grupo, mientras que las lesiones de alto grado fueron 60 % en VPH-positivos contra 84,21 % de los negativos. A pesar de la diferencia marcada entre ambos grupos, este aspecto no tuvo relevancia estadística.

El 40 % de los tumores fueron considerados tumores T1-T2 en los VPH-positivos y 26,31 % en los VPH-negativos. El 73,69 % de los tumores VPH-negativos eran tumores T3-T4 en comparación con el 60 % del otro grupo.

El cuello fue considerado como clínicamente positivo en un 20 % en los pacientes VPH-positivos en comparación con el 42,11 % de los VPH-negativos.

En cuanto al estadio de ingreso el 40 % de los tumores fueron considerados estadios precoces (estadio I y II) en los VPH-positivos y 26,31 % en los VPH-negativos. El 73,69 % de los tumores VPH-negativos eran tumores en estadios considerados avanzados (estadio III y IV) en comparación con el 60 % del otro grupo.

Ni el tamaño, ni el compromiso de los ganglios cervicales ni el estadio fueron estadísticamente significativos.

DISCUSIÓN

Existe una gran cantidad de literatura actual que ha estudiado la asociación de ciertos aspectos del virus de VPH con el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Se ha considerado que su asociación es mayor con respecto a la localización del tumor, el grado histológico, el contacto con tabaco, el estadio y la sobrevida.

En nuestro estudio, los pacientes VPH-positivos eran 2,18 años menores que los pacientes VPH-negativos. Aunque este aspecto

no fue estadísticamente significativo, está sustentado en la literatura que los pacientes VPH-positivos son en general más jóvenes. En un estudio ⁽⁸⁾ los pacientes que presentaban VPH-positivos eran más jóvenes y este aspecto fue relevante estadísticamente. En el estudio de Sisk y col. ⁽⁹⁾ y en el de Gillison⁽⁴⁾ se refleja como los pacientes VPH-positivos resultaron ser más jóvenes, aunque para el estudio de Sisk la edad no fue un factor determinante para la prevalencia de VPH ni para su pronóstico.

El consumo de alcohol sigue siendo un aspecto relevante. Se ha descrito asociación del VPH con pacientes que consumen poco alcohol ⁽⁴⁾, sin embargo, es bien conocido que las bebidas alcohólicas contienen el alcohol etanol y se sabe que éste inhibe la producción de la proteína p53. No conseguimos relación entre el consumo de alcohol y la presencia de VPH.

Mucho se ha descrito de la asociación del consumo del tabaco y el cáncer de cabeza y cuello, pero también se ha descrito que hasta un 25 % de los pacientes diagnosticados con cáncer bucal no son fumadores ⁽⁴⁾. Lo que hemos observado es que los pacientes VPH-positivos requerirán de otros agentes externos para poder desarrollar un carcinoma de células escamosas (alcohol-tabaco). En la investigación se confirmó que el status de fumador actual se relacionaba fuertemente con la presencia del VPH y el desarrollo de cáncer, no así los fumadores antiguos o los no fumadores.

La asociación del VPH con el carcinoma de células escamosas se ha reportado en la literatura según la localización, siendo la orofaringe la de mayor importancia con 21 %-100 % de positividad, cavidad oral con 12 %-71 % y laringe 4 %-24 % ⁽⁸⁾. En el trabajo de Gillison y col. ⁽⁴⁾ se encontró una fuerte asociación del VPH con respecto a la localización; según estos autores, los tumores de orofaringe, sobre todo de amígdala y base de lengua, presentaban una mayor positividad al VPH con respecto a otras

regiones anatómicas. Se ha descrito que el epitelio escamoso que reviste el anillo de Waldeyer puede ser particularmente susceptible al VPH debido a la facilidad que posee el virus de acceder a las células basales de la mucosa en las criptas de la amígdala ⁽¹⁰⁾.

Contrario al estudio de Gillison y a otros estudios, los pacientes VPH-positivos presentaban como localización más frecuente la cavidad oral, mientras que los pacientes VPH-negativos lo hacían en orofaringe; ambas localizaciones fueron consideradas estadísticamente significativas ($P < 0,05$). En el trabajo de Herrero y col. se reportó que la prevalencia del VPH en la cavidad oral era pequeña (3,9 %) cuando se le comparaba con la prevalencia en la orofaringe (18,3 %) ⁽¹¹⁾.

También se encontró en el trabajo de Gillison⁽⁴⁾ una fuerte relación con respecto a tumores pobremente diferenciados, los cuales fueron más frecuentes en los casos VPH-positivos. A pesar que en nuestro trabajo se observó que hubo una mayor cantidad de tumores bien diferenciados entre los tumores VPH-positivos, estadísticamente este aspecto no presentó significancia.

Paz y col. ⁽¹⁰⁾ reportaron que sus pacientes con VPH-positivos presentaban mayor estadio en comparación con los que eran VPH negativos, pero no presentó diferencia significativa en la supervivencia a los 3 años en los grupos de pacientes. En nuestra investigación, los tumores VPH-negativos poseían estadios más avanzados que los pacientes VPH-positivos, sin embargo, no fue estadísticamente significativo.

A pesar que en nuestro trabajo no se investigó sobre la evolución de los pacientes, se ha descrito que los pacientes VPH-positivos poseen una significativa mayor sobrevida libre de enfermedad en comparación con aquellos VPH-negativos, posterior claro al ajuste por edad, estado ganglionar y consumo severo de alcohol ⁽⁴⁾. En la investigación de Báez y col. la sobrevida fue mayor en los casos con VPH

positivo en comparación con los VPH-negativos (36 % vs. 21 %) ⁽¹²⁾. En los estudios de Gillison y col. ⁽⁴⁾ y de Schwartz y col. ⁽¹³⁾ se describe que los pacientes con positividad para VPH 16 presentaron mejor sobrevida que los pacientes con negatividad para el virus. Particularmente en el trabajo de Gillison se concluyó que existía un 59 % de reducción en el riesgo de fallecer en pacientes VPH positivos en comparación con VPH negativos. En el estudio de Ringström ⁽⁸⁾, no hubo ningún paciente con recurrencia con VPH-positivo y sólo uno murió a causa de la enfermedad; en contraste, el 31 % de los pacientes VPH-negativos presentó recurrencia y 46 % murieron por enfermedad.

La mayoría de los trabajos en cabeza y cuello se han enfocado en el estudio del VPH 16 y 18 desde que se les conoce como virus de alto riesgo para cáncer; otros tipos como el 6, 11 y 33 no han sido identificados en el cáncer oral sino más bien en otros tipos de lesiones como los papilomas laríngeos ⁽¹⁾. En el estudio de Ringström y col. ⁽⁸⁾ se obtuvo un 20 % de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello con presencia de VPH, principalmente el tipo 16. En el estudio de Gillison y col. hubo un 22 % de VPH 16, VPH 33 en 1,2 %, VPH 18 y VPH 31 en 0,4 % cada uno en 253 pacientes. En nuestro estudio la infección por VPH fue del 34,48 %, pero a diferencia de muchos otros

trabajos publicados, los tipos más frecuentes fueron el 11 y el 6.

Como conclusión: en la actualidad ya es conocido el papel que juega el VPH en la génesis del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, en especial los tipos de alto riesgo como el 16 y el 18, sin embargo, tipos que son considerados de bajo riesgo como el 6 y el 11, que por lo general son implicados en la producción de lesiones benignas tales como papilomas laríngeos, también pueden verse implicados con el cáncer de cabeza y cuello.

La presencia del VPH en esta patología se ha asociado a una enfermedad de menor agresividad con evidencia de tumores bien diferenciados y en estadios menores, y con pacientes que poseen mejores tasas de supervivencia general y libre de enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

A las Doctoras: Milagros Mejías y Gabriela Maldonado, médicos patólogos del servicio de anatomía patológica del Hospital Oncológico "Padre Machado".

A las Licenciadas en Biología Maira Ávila y Soraya De Guglielmo, del laboratorio de genética molecular del Instituto de Hemato-Oncología de la Universidad Central de Venezuela.

REFERENCIAS

1. Ha PK, Califano JA. The role of Human Papillomavirus in oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(4):188-196.
2. Löning T, Ikenberg H, Becker J, Gissman L, Hoepfer I, Zur Hausen H. Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol.* 1985;84:417-420.
3. Braakhuis BJ, Snijders PJ, Keune WJ, Meijer CJ, Ruijter-Schippers HJ, Leemans CR, et al. Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(13):998-1006.
4. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:709-720.

5. Sisk EA, Soltys SG, Zhu S, Fisher SG, Carey TE, Bradford CR. Human papillomavirus and p53 mutational status as prognostic factors in head and neck carcinoma. *Head Neck*. 2002;24(9):841-849.
6. Greene FL. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6ª edición. Nueva York, NY: Springer-Verlag; 2003:27-98.
7. Shanmugaratnam S. *Histological typing of tumors of the upper respiratory tract and ear*. Geneva (Switzerland). World Health Organization. 1991.
8. Ringström E, Peters E, Hasegawa M, Posner M, Liu M, Kelsey KT. Human Papillomavirus Type 16 and Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clinical Cancer Research*. 2002;8:3187-3192.
9. Sisk EA, Bradford CR, Jacob A, Yian CH, Staton KM, Tang G, et al. Human papillomavirus infection in "young" versus "old" patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2000;22(7):649-657.
10. Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, Xie Y, Wilczynski SP. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. An association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of Waldeyer's tonsillar ring. *Cancer*. 1997;9(3):595-604.
11. Herrero X, Castellsagué M, Pawlita J, Lissowska FK, Prabda B. Human Papillomavirus and Oral Cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(23):1772-1783.
12. Baez A, Almodovar JI, Cantor A, Celestin F, Cruz-Cruz L, Fonseca S, et al. High frequency of HPV16-associated head and neck squamous cell carcinoma in the Puerto Rican population. *Head Neck*. 2004;26(9):778-784.
13. Schwartz SR, Yueh B, McDougall JK, Daling JR, Schwartz SM. Human papillomavirus infection and survival in oral squamous cell carcinoma: A population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125:1-9.