

Cirugía de Cabeza y Cuello

Lesiones por virus de papiloma humano de la vía aerodigestiva superior - incidencia de subtipos

Human papilloma virus related lesions of the upper aerodigestive tract - Incidence of subtypes

Lesões por vírus do papiloma humano do trato aerodigestivo superior - Incidência de subtipos

Dra. Paula Mazzei ⁽¹⁾, Dra. Mariana Juchli ⁽¹⁾, Dra. Zaida Ramírez ⁽¹⁾, Dr. Ricardo Marengo ⁽¹⁾, Dr. Julio Moreno ⁽²⁾, Dr. Sergio Barrios ⁽²⁾, Dra. Isabel Adler ⁽²⁾, Dr. Alejandro García ⁽²⁾, Dra. Andrea Muiño ⁽²⁾, Dra. María Cuello ⁽²⁾, Dra. Alejandra Avagnina ⁽³⁾, Dr. Boris Elsner ⁽³⁾, Dra. Valeria Denninghoff ⁽³⁾, Dr. Fernando Monge ⁽⁴⁾

Resumen

Antecedentes: El cáncer de la vía aerodigestiva superior (CVADS), al que con frecuencia se lo engloba como “cáncer de cabeza y cuello”, tiene una incidencia aproximada de 30 nuevos casos cada 100.000 habitantes por año, habiendo presentado un aumento significativo en la última década. Los principales factores de riesgo para el CVADS siguen siendo la exposición al tabaco y el alcohol, pero el virus del papiloma humano (VPH) se ha encontrado asociado en la etiología del 20 al 25% de los CVADS, principalmente los ubicados en la región de la orofaringe. El virus tiene dos oncoproteínas, E6 y E7. E6 tiene la propiedad de unirse a la proteína celular p53, que regula la transcripción de la p21 e inhibe las quinasas ciclindpendientes, las cuales son esenciales para la progresión del ciclo celular a la fase S, haciendo que la célula se replique descontroladamente.

Objetivo: Conocer la incidencia de los diferentes subtipos de VPH relacionados a lesiones de VADS en la población de nuestros centros. Evaluar la correlación entre los distintos subtipos de VPH y las

lesiones benignas y malignas. Comparar los resultados de nuestra muestra con los publicados en la bibliografía internacional.

Materiales y métodos: 1-Selección de la población. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, desde abril de 2014 hasta agosto de 2015. Se incluyeron las biopsias de 61 pacientes adultos con lesiones malignas y premalignas de VADS del Hospital Universitario CEMIC, CIAC, y de la Cátedra de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires. 2-Diagnóstico histopatológico. Las muestras fueron coloreadas con hematoxilina y eosina (HE). 3-Biología molecular. Se purificó el ADN a de las biopsias incluidas en parafina. Se amplificó el ADN empleando primers o cebadores 5' y 3' secuencia-específica mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Las ampliaciones fueron evaluadas mediante electroforesis en gel de poliacrilamida al 9% en buffer TBE 1X. Se usaron 3 PCRs: a) Detección del ADN de VPH usando primers consenso GP5/6 complementarios a la región L1-ORF; b) Genotipificación de los subtipos más frecuentes de VPH 6b/11; 16 y 18 usando como

(1) Médicos del Servicio de Otorrinolaringología de CEMIC y CIAC

(2) Médicos de la Cátedra de Estomatología de la Facultad de Odontología (UBA) / Fundación Favalaro

(3) Médicos de Servicio de Anatomía Patológica de Hospital Universitario CEMIC

(4) Médico del Servicio de Tocoginecología de Hospital Universitario CEMIC

Mail de contacto: mazzeipaula@hotmail.com

Fecha de envío: 15 de febrero de 2016. Fecha de aceptación: 14 de julio de 2016

target los genes E6 y E7; c) Control de amplificación donde a cada muestra se le determina la presencia de β -globina humana.

Resultados: De la muestra analizada de 61 pacientes se obtiene la serotipificación de VPH y localización de todos ellos, faltando la información de la anatomía patológica de 8 de estos. En el análisis total, el 66% (n=40) de los pacientes fueron masculinos. Sobre el total de lesiones VADS relacionadas a VPH analizadas, se obtuvieron subtipos 6, 11, 16 y 18. Se evidencia frecuencia similar de lesiones relacionadas a subtipos 6, 16 y 18 (muy baja incidencia de 11). En las muestras de carcinoma escamoso predominó el subtipo 16. La incidencia de los diferentes subtipos de VPH relacionados a lesiones de VADS en la población de nuestros centros fue la siguiente: VPH-6, 20 pacientes (33%), VPH-11, 2 pacientes (3%), VPH-16, 19 pacientes (31%), VPH-18, 20 pacientes (33%). Del subtipo 6, 11 pacientes (56%) tuvieron lesiones malignas. De las lesiones VPH-11, el 100% fueron benignas. Del VPH-16, 14 pacientes (73%) presentaron malignidad en las lesiones. Del subtipo 18, 8 (41%). Según la región afectada se observó la siguiente distribución: Cavidad oral VPH-6, 11 pacientes (53%) subtipo 11, 2 pacientes (18%), subtipo 16, 1 paciente (9%) y subtipo 18, 7 pacientes (33%). Orofaringe VPH-6, 3 pacientes (12,5%), subtipo 16, 12 pacientes (50%), subtipo 18, 9 pacientes (37,5%). Faringe subtipo 16, 2 pacientes (66%) y 1 para el subtipo 18 (34%). Laringe subtipo 6, 11 pacientes (53%), subtipo 16, 3 pacientes (14%) y subtipo 18, 7 pacientes (33%). Esófago la única muestra fue positiva para VPH-6.

Conclusiones: Los subtipos hallados en orden de frecuencia fueron: 18, 16, 6 y 11. Las lesiones malignas fueron asociadas más frecuentemente a los subtipos 16 y 6. El subtipo 18 fue relacionado a malignidad en el 41% de los casos y en el VPH-11 no se detectó malignidad. En coincidencia con la literatura internacional predominó en nuestra muestra el VPH-16 en la región de orofaringe, especialmente en amígdalas palatinas, siendo el carcinoma escamoso el resultado de la anatomía patológica más frecuente. A diferencia de la información que brinda la literatura internacional, en la que manifiesta no haber diferencias de sexos en nuestra muestra predominó el sexo masculino en 66% de los casos.

Palabras clave: Virus de papiloma humano, serotipos, tracto aerodigestivo superior.

Abstract

Background: Cancer of the upper aerodigestive tract (cuadt) that often encompasses it as "cancer of

the head and neck, has an incidence of 30 new cases per 100,000 population per year, having presented a significant increase in the last decade. The main risk factors for CUADT remain exposure to tobacco and alcohol, but the human papillomavirus (HPV) has been found associated in the etiology of 20 to 25% of CUADT, mainly those located in the region oropharynx. The virus has two oncoproteins E6 and E7. E6 has the property of binding to cellular p53 protein that regulates transcription of p21, which inhibits cyclin dependent-kinases which are essential for cell cycle progression to S phase causing the cell to replicate uncontrollably.

Objective: To determine the incidence of different subtypes of vph-related lesions uadt in the population of our centers. Evaluate the correlation between the different subtypes of HPV and benign and malignant lesions. Compare the results of our sample with those published in the international literature.

Materials and methods: 1-Selection of the population. A retrospective, descriptive, transversal study was performed from April 2014 to the month of August 2015. We included biopsies of 61 adult patients with malignant and keratosis lesions of VADS CIAC, CEMIC University Hospital, and of the Chair of Stomatology in the Faculty of Dentistry of the University of Buenos Aires. 2-diagnostic histopathology. Samples were stained with hematoxylin and eosin (HE). 3-Molecular Biology. The DNA was purified of the biopsies paraffin. The ADN was amplified using primers or primers 5' and 3' sequence-specific using the polymerase chain reaction. The extensions were evaluated using polyacrylamide gel electrophoresis to 9% in TBE buffer 1 X. 3 PCRs were used: a) detection of HPV DNA using primers complementary to the region L1-ORF GP5/6 consensus b) the most common subtypes of HPV genotyping 6b/11; 16 and 18 as target using the E6 and E7 genes c) amplification Control where each sample is determined the presence of human β -globin.

Results: Of the analyzed sample of 61 patients serotyping of vph and location of all of them is obtained, missing information pathology 8 of these. In the overall analysis, 66% of patients were male. UADT of total HPV-related lesions analyzed, subtypes 6, 11, 16 and 18 were obtained similar frequency related to subtypes 6, 16 and 18 (very low incidence of 11) evidenced injuries. In samples of squamous cell carcinoma subtype predominant 16. The incidence of the different subtypes of HPV-related lesions UADT in the population of our centers was: HPV-6, 20 patients (33%), HPV-11, 2 patients (3%), HPV-16, 19 patients (31%), HPV-18, 20 patients (33%). Subtype 6, 11 patients (56%) had malignant lesions.

Of HPV-11 injuries, 100% were benign. HPV-16, 14 patients (73%) had malignant lesions. Subtype 18, 8 (41%). Oral cavity HPV-6, 11 patients (53%) subtype 11, 2 patients (18%), subtype 16, 1 patient (9%) and subtype 18, 7 patients (33%). According to the affected region the following distribution was observed). Oropharynx HPV-6, 3 patients (12.5%), subtype 16, 12 patients (50%), subtype 18, 9 patients (37.5%). Subtype 16 pharynx, 2 patients (66%) and 1 subtype 18 (34%). Larynx subtype 6, 11 patients (53%), subtype 16, 3 patients (14%) and subtype 18, 7 patients (33%). Esophagus the single sample was positive for HPV-6.

Conclusions: the subtypes found in order of frequency were: 18, 16, 6 and 11. Malignant lesions were associated most frequently subtypes 16 and 6. The subtype 18 was related to malignancy in 41% of cases and in the HPV-11 no malignancy was detected. Coinciding with the international literature predominated in our sample HPV-16 in the oropharyngeal region, especially in tonsil squamous cell carcinoma being the result of the most common pathology. Unlike the information provided by the international literature, which say they have no gender differences in our sample I predominance of males in 66% of cases.

Key words: Human papilloma virus, serotypes, upper aerodigestive tract.

Resumo

Antecedentes: O câncer do trato aerodigestivo superior, que é frequentemente englobado no “câncer de cabeça e pescoço”, tem uma incidência aproximada de 30 casos novos cada 100.000 habitantes por ano, com um incremento significativo na última década. Os principais fatores de risco para o câncer de cabeça e de pescoço continuam sendo a exposição ao tabaco e ao álcool, mas o vírus do papiloma humano (VPH) é associado na etiologia de 20% até 25% dos casos de câncer do trato aerodigestivo superior, principalmente nos localizados na região da orofaringe. O vírus contém duas oncoproteínas E6 e E7. A E6 tem a propriedade de se unir à proteína celular p53, a qual regula a transcrição da p21, a qual inibe as quinases dependentes de ciclina que são essenciais para a progressão do ciclo celular à fase S, fazendo com que a célula se replique descontroladamente.

Objetivo: Conhecer a incidência dos diferentes subtipos de hpv relacionados às lesões do trato aerodigestivo superior na população de nossos centros. Avaliar a correlação entre os diferentes subtipos de VPH e as lesões benignas e malignas. Comparar os

resultados de nossa amostra com os publicados na bibliografia internacional.

Materiais e métodos: 1. Escolha da população. Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo, transversal, de abril de 2014 até agosto de 2015. Foram incluídas as biópsias de 61 pacientes adultos, com lesões malignas e pré-malignas do trato aerodigestivo superior do Hospital Universitário CEMIC, CIAC e da Cadeira de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de Buenos Aires. 2. Diagnóstico histopatológico. As amostras foram coradas com hematoxilina e eosina (HE). 3. Biologia molecular. O ADN das biópsias incluídas em parafina foi purificado. O ADN foi amplificado com primers ou iniciadores 5' e 3' sequência específica mediante a reação em cadeia da polimerase. As amplificações foram avaliadas mediante eletroforese em gel de poli-acrilamida a 9% em buffer TBE 1X. Foram utilizados 3 PCRs: a) Detecção do ADN do VPH utilizando iniciadores consenso GP5/6 complementários à região L1-ORF b) Genotipagem dos subtipos mais frequentes do VPH 6b/11; 16 e 18 utilizando como target os genes E6 e E7 c) Controle de amplificação para determinar a presença de β -globina humana em cada amostra.

Resultados: Da amostra realizada com 61 pacientes, foi obtida a sorotipagem do hpv e sua localização, mas faltam as informações da anatomia patológica de 8 deles. Da análise total, 66% (n=40) dos pacientes foram do sexo masculino. Do total de lesões analisadas do trato aerodigestivo superior relacionadas ao VPH, foram obtidos os subtipos 6, 11, 16 e 18. Evidencia-se frequência semelhante de lesões relativas aos subtipos 6, 16, e 18 (incidência muito baixa do 11). Nas amostras de carcinoma de células escamosas, predominou o subtipo 16. A incidência dos diferentes subtipos de VPH relacionados a lesões do trato aerodigestivo superior na população de nossos centros foi: VPH-6, 20 pacientes (33%), VPH-11, 2 pacientes (3%), VPH-16, 19 pacientes (31%), VPH-18, 20 pacientes (33%). Do subtipo 6, 11 pacientes (56%) tiveram lesões malignas. Das lesões VPH-11, 100% foram benignas. Das VPH-16, 14 pacientes (73%) apresentaram lesões malignas. Do subtipo 18, 8 (41%). Segundo a região afetada, foi observada a distribuição a seguir: Cavidade oral VPH-6, 11 pacientes (53%) subtipo 11, 2 pacientes (18%), subtipo 16, 1 paciente (9%) e subtipo 18, 7 pacientes (33%). Orofaringe VPH-6, 3 pacientes (12,5%), subtipo 16, 12 pacientes (50%), subtipo 18, 9 pacientes (37.5%). Faringe subtipo 16, 2 pacientes (66%) e 1 para o subtipo 18 (34%). Laringe subtipo 6, 11 pacientes (53%), subtipo 16, 3 pacientes (14%)

e subtipo 18, 7 pacientes (33%). Esófago, a única amostra foi positiva para o VPH-6.

Conclusões: os subtipos encontrados, na ordem de frequência, foram: 18, 16, 6 e 11. As lesões malignas foram associadas mais frequentemente aos subtipos 16 e 6. O subtipo 18 foi relacionado à malignidade em 41% dos casos e, no VPH-11, não foi detectada malignidade. Coincidentemente com a literatura internacional, predominou em nossa amostra o VPH-16 na região orofaríngea, especialmente em amígdalas (tonsilas palatinas), e o carcinoma de células escamosas foi o resultado mais frequente da anatomia patológica. Diferentemente das informações oferecidas pela literatura internacional, a qual estabelece que não há diferenças entre os sexos, o sexo masculino predominou, em nossa amostra, em 66% dos casos.

Palavras chave: vírus do papiloma humano, sorotipos, trato aerodigestivo superior.

Introducción

El cáncer de la vía aerodigestiva superior (CVADS), al que con frecuencia se lo engloba como "cáncer de cabeza y cuello", tiene una incidencia aproximada de 30 nuevos casos cada 100.000 habitantes por año, habiendo presentado un aumento significativo en la última década. A nivel mundial se suponen 400.000 nuevos casos por año. Representa del 2% al 3% del total de carcinomas del ser humano. Hasta 60% de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas (estadios III y IV).⁽¹⁾

El CVADS según sexos, es más frecuente en hombres, representando del 66% al 95% dependiendo de la localización.⁽²⁾ Sin embargo, esta diferencia tiende a estrecharse en la medida en que se incrementan hábitos históricamente no habituales entre las mujeres, como el tabaquismo. Según edades, la mayor incidencia se presenta entre la quinta y la sexta década de la vida.

La VADS está formada por la cavidad oral, la cual comprende: Labios, mucosa bucal, alveolos dentarios, trigono retromolar, piso de boca, paladar duro y lengua oral. El sector de las fosas nasales y cavidades paranasales. El sector faríngeo dividido en nasofaringe, orofaringe (paladar blando, amígdalas y base de lengua) e hipofaringe. La laringe y el esófago (cervical).

Dentro del CVADS, el cáncer de la cavidad oral y orofaringe es un grupo importante, ya que representa el 50% de los casos de esta región. Con frecuencia estas neoplasias son estudiadas en conjunto, ya que comparten aspectos etiológicos, fi-

siopatológicos, abordajes diagnósticos y principios terapéuticos.

El asiento de la patología se distribuye aproximadamente de la siguiente manera, según la bibliografía internacional: Cavidad oral 44%, laringe 31%, faringe 25%, nariz y cavidades paranasales 3% y tumores rinofaríngeos 3%.

Los principales factores de riesgo para el CVADS siguen siendo la exposición al tabaco y el alcohol, pero el virus del papiloma humano (VPH) se ha encontrado asociado en la etiología del 20 al 25% de los CVADS, principalmente los ubicados en la región de la orofaringe. Este es el grupo que justifica el incremento de CVADS en las últimas décadas.⁽³⁾

El VPH juega un importante papel en la patogénesis del carcinoma escamoso y de lesiones premalignas con independencia de la participación del tabaco, el alcohol o ambos. Aun más, podrían existir 2 perfiles de pacientes, aquellos asociados a la infección del VPH y los relacionados a la exposición al tabaco y alcohol. Los primeros son cada vez más frecuentes, y se caracterizan por tener una mejor respuesta al tratamiento y mejor pronóstico de sobrevivencia.^(4,5)

El VPH forma parte de la familia de los Papillomaviridae. Es un virus epiteliotrópico que puede inducir lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrugosas en el epitelio escamoso estratificado de la piel y las mucosas.

La transmisión de los VPH es diversa; puede ocurrir en el período perinatal y más adelante en la vida, por contacto sexual y autoinoculación. Cada tipo de VPH se encuentra asociado con el desarrollo de lesiones específicas que se localizan en sitios anatómicos definidos del epitelio escamoso cutáneo y mucoso.⁽⁶⁾ Los VPH se han clasificado en 2 grandes grupos, basados en el tipo y pronóstico de la lesión que son capaces de inducir después de la infección, en virus de alto y bajo riesgo. Los tipos 6 y 11 son considerados de bajo riesgo y se asocian con papilomatosis del tracto respiratorio y genital; los tipos 16 y 18 son de alto riesgo y se asocian con carcinoma escamoso y con lesiones precursoras de carcinoma, como la leucoplasia y liquen plano.^(7,8)

Los VPH poseen una sola molécula de ADN de doble cadena, formada por 8.000 pares de bases aproximadamente. Se ha reportado la existencia de más de 120 tipos diferentes de VPH; sin embargo, solo se ha secuenciado el genoma completo de unos 100 tipos.⁽⁶⁾ La organización genética de todos los VPH es similar, formada por 3 grandes regiones:

Una región temprana en la que se encuentran los genes responsables de la transcripción, replicación y transformación, conocidos como genes E (E1, E2, E4, E5, E6, E7 y E8); una región tardía, que codifica 2 proteínas de la cápside, L1 mayor y L2 menor, y finalmente una región larga de control, que contiene elementos de regulación para la transcripción y replicación viral. E2 se encarga de la regulación de la transcripción; E4 de la ruptura de citoqueratinas; E5 es la proteína transformadora de membranas; E6 degrada la p53 (proteína 53) y activa telomerasa y E7 se une a pRb (proteína del retinoblastoma). La integración del genoma viral al ADN celular provoca el rompimiento del gen E2, dando como resultado la pérdida de control transcripcional mediado por E2 y llevando a una desregulación de la expresión de las oncoproteínas E6 y E7. Es decir, la transcripción de los oncogenes E6 y E7 inicialmente es reprimida por la proteína E2. Las proteínas E6 y E7 bloquean la acción de p53 y pRB del huésped incrementando el riesgo de transformación maligna de la célula. E6 tiene la propiedad de unirse a la proteína celular p53 e inducir su degradación mediante proteólisis; p53 tiene la capacidad de regular la transcripción de diversas proteínas, entre ellas p21, que tiene actividad inhibitoria sobre las quinasas ciclindependientes. Estas quinasas son esenciales para la progresión del ciclo celular a la fase S. Si se pierde su inhibición la célula se replica en forma descontrolada. ⁽⁵⁾

La forma de replicación del VPH es diferente dependiendo del tipo de lesiones. En las lesiones benignas el genoma del virus se integra de forma episomal extracromosómico, mientras que en las lesiones malignas el ADN viral se integra en el cromosoma del huésped. ^(8,9)

Objetivo

El objetivo del presente trabajo es conocer la incidencia de los diferentes subtipos de VPH relacionados a lesiones de VADS en la población de nuestros centros. Evaluar la correlación entre los distintos subtipos de VPH y las lesiones benignas y malignas de las diferentes regiones de VADS. Comparar los resultados de esta muestra de nuestra población con los publicados en la bibliografía internacional actualizada.

Materiales y métodos

1-Selección de la población. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, desde abril de 2014 hasta agosto de 2015. Se incluyeron las biopsias de 61 pacientes adultos con lesiones malignas y premalignas de VADS del Hospital Universitario

CEMIC, CIAC, y de la Cátedra de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires.

2-Diagnóstico histopatológico. Las muestras fueron fijadas en formol buffer al 10%, e incluidas en parafina. Se realizaron secciones histológicas de 3-4 μm que posteriormente fueron coloreadas con hematoxilina y eosina (HE). Gráfico 1.

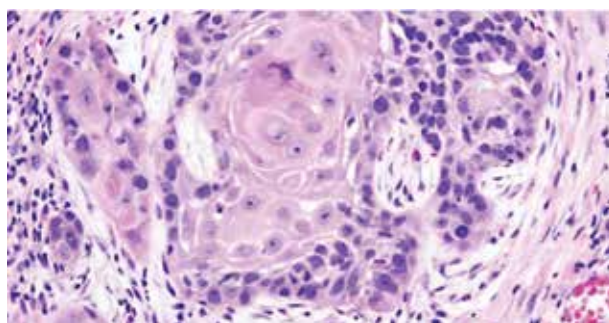


Gráfico 1: Anatomía patológica teñida con H&E de carcinoma escamoso de amígdala.

3-Biología molecular. Se purificó el ADN a partir de los cortes de 7 μm de las biopsias incluidas en parafina, se desparafinaron los cortes con Xilol-Etanol 100% (CARLO ERBA, Italia) antes de la digestión enzimática con Buffer-PK (100mM Tris ClH-ph=8, 25mM EDTA, 0.5 % SDS, 0.01% PK) a 42°C ON. Las fracciones lipoproteicas se extrajeron con fenol-cloroformo-isoamílico (CARLO ERBA, Italia). El ADN purificado se precipitó con ClNa/isopropanol y resuspendió en T10E (Tris-EDTA). La pureza y el rendimiento del ADN obtenido se midieron por espectroscopia. Se amplificó el ADN empleando primers o cebadores 5' y 3' secuencia-específica mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Las ampliaciones fueron evaluadas mediante electroforesis en gel de poliacrilamida al 9% en buffer TBE 1X (tris-bórico-EDTA), visualizadas con bromuro de etidio bajo luz ultravioleta, y fotografiadas.

Se usaron 3 PCRs:

- Detección del ADN de VPH usando primers consenso GP5/6 complementarios a la región L1-ORF, secuencia altamente conservada en la mayoría de los tipos de VPH.
- Genotipificación de los subtipos más frecuentes de VPH 6b/11; 16 y 18 usando como target los genes E6 y E7.
- Control de amplificación donde a cada muestra se le determina la presencia de β -globina humana para determinar la no inhibición de la PCR (evitando falsos negativos por inhibidores o escasa muestra residual en biopsia remitida). ⁽¹⁰⁾

Gráfico 2.



Gráfico 2: PCR: para VPH.

Resultados

De la muestra analizada de 61 casos se obtiene la serotipificación de VPH y la localización de todos ellos, faltando la información de la anatomía patológica en 8 de estos.

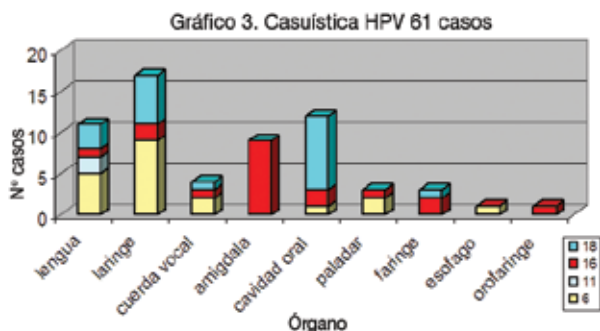


Gráfico 3: 61 casos de VPH positivo según subtipos y localización.

En el análisis total, el 44% (n=21) de los pacientes fueron femeninos. Sobre el total de lesiones VADS relacionadas a VPH analizadas (Tabla 1), se obtuvieron subtipos 6, 11, 16 y 18. Se evidencia frecuencia similar de lesiones relacionadas a subtipos 6, 16 y 18 (muy baja incidencia de 11). Se encontró una combinación de 2 subtipos (6-16 y 16-18) en 8 % de los casos (Tabla 2).

Tabla 1: Presentación según sexo y subtipo de VPH .

Subtipo de VPH	MUJER	HOMBRE
6	10 (50%)	10 (50%)
11	1(50%)	1 (50%)
16	5 (28%)	13 (72%)
18	11 (58%)	9 (42%)

Tabla 2: Proporción de benignidad y malignidad según el subtipo de VPH.

Subtipo de VPH	BENIGNO	MALIGNO
6	7 (44%)	9 (56%)
11	2 (100%)	
16	4 (27%)	11 (73%)
18	10 (59%)	7 (41%)

El 55% de las muestras fueron condilomas, prevaleciendo en estos los tipos 6 y 18. En cambio en las muestras de carcinoma escamoso predominó el subtipo 16.

La incidencia de los diferentes subtipos de VPH relacionados con lesiones de VADS en la población de nuestros centros fue la siguiente: VPH-6, 20 pacientes (33%); VPH-11, 2 pacientes (3%); VPH-16, 19 pacientes (31%); VPH-18, 20 pacientes (33%). Del subtipo 6 el 56% de las lesiones fueron malignas. De las lesiones VPH-11, el 100% fueron benignas. Del VPH-16 el 73% fueron malignas y del subtipo 18 el 41%.

Según la región afectada se observó la siguiente distribución: Cavidad oral VPH-6, 11 pacientes (53%); subtipo 11, 2 pacientes (18%); subtipo 16, 1 paciente (9%) y subtipo 18, 7 pacientes (33%). Orofaringe VPH-6, 3 pacientes (12,5%); subtipo16, 12 pacientes (50%); subtipo 18, 9 pacientes (37,5%). Faringe subtipo 16, 2 pacientes (66%) y 1 para el subtipo 18 (34%). Laringe subtipo 6, 11 pacientes (53%); subtipo 16, 3 pacientes (14%) y subtipo 18, 7 pacientes (33%). Esófago: La única muestra fue positiva para VPH-6. Tabla 3.

Tabla 3: Porcentaje de subtipos de VPH según localización anatómica.

REGION	VPH-6	VPH-11	VPH-16	VPH-18
CAVIDAD ORAL	53%	18%	9%	27%
OROFARINGE	12,50%		50%	37,50%
FARINGE			66%	34%
LARINGE	53%		14%	33%
ESOFAGO	100%			

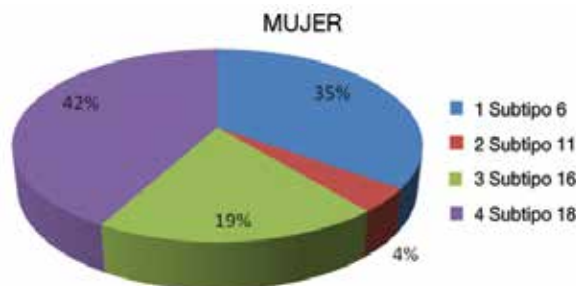
Discusión

El comportamiento epidemiológico de las lesiones de VADS ha tendido a cambiar en los últimos años. La frecuencia del carcinoma escamoso en jóvenes (menores de 45 años), sobre todo mujeres y no consumidores de alcohol ni tabaco, ha aumentado en forma significativa. ⁽¹¹⁾ Es en este grupo en el cual se ha detectado con mayor frecuencia el ADN del VPH. ^(12,13)

El VPH se relaciona cada vez más con la etiología del carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello. El VPH-16, considerado de alto riesgo, es el más asociado con el carcinoma epidermoide de VADS. El tipo 18 se ha vinculado con el desarrollo de leucoplasia y liquen plano, como lesión preneoplásica. ^(12,14,15)

Hemos encontrado en nuestra muestra una diferencia significativa en relación a la bibliografía mundial sobre lesión de VADS positiva para VPH,

Gráfico 4. Distribución: de subtipos en mujeres.



con respecto a la frecuencia de aparición por sexos, ya que obtuvimos un mayor porcentaje de pacientes masculinos 66% (n=21) y la bibliografía no manifiesta que existan diferencias en cuanto a este punto.⁽⁷⁾ Gráficos 4 y 5.

La introducción de vacunas profilácticas contra el VPH y el uso de técnicas de detección más sensibles para este virus, más fáciles de implementar y de menor costo, empleadas en un programa de control organizado, son potenciales alternativas para prevenir la transmisión de la infección y así disminuir la incidencia de estas patologías y la posible progresión a la malignidad. También es de considerable relevancia, brindar educación a la población general de las vías de transmisión y los métodos de prevención de contagio del virus, para así controlar la diseminación de la patología.

La sobrevida de los pacientes con CVADS con infección por VPH tienen riesgo de muerte más bajo, así como la tasa de recurrencia es menor en comparación con pacientes negativos a VPH. La infección con este virus se relaciona con una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia y radioterapia en CVADS.⁽¹⁵⁾

Conclusiones

La incidencia de los diferentes subtipos de VPH relacionados a lesiones de VADS en la población de nuestros centros fue la siguiente en orden de frecuencia: 18, 16, 6 y 11.

De las lesiones por VPH-11 ninguna fue maligna. De las lesiones por VPH-16, 14 muestras fueron malignas (73%), por VPH-6, 11 muestras (56%) y VPH-18, 8 muestras (41%).

En cavidad oral predominó el subtipo 6 representando el 46%. En orofaringe predominó el VPH-16 alcanzando el 50% de las muestras. En faringe también predominó el subtipo 16. En la laringe el subtipo 6 seguido del 18 y en la única muestra de esófago se halló VPH-6.

Gráfico 5. Distribución: de subtipos en hombres.



En coincidencia con la literatura internacional, predominó en nuestra muestra el VPH-16 en la región de orofaringe, especialmente en amígdalas palatinas, siendo el carcinoma escamoso el resultado de la anatomía patológica más frecuente. A diferencia de la información que brinda la literatura consultada, en la que manifiesta no haber diferencias de sexos en nuestra muestra predominó el sexo masculino: 66%.

El otorrinolaringólogo especialista (así como los profesionales de las otras especialidades médicas), debe tener en mente la posibilidad de malignidad subyacente en cualquier lesión de VADS y estudiarla. Un tratamiento oportuno (temprano), maximiza las posibilidades de éxito y disminuye la morbilidad de los tratamientos.⁽¹⁶⁾

En el caso de lesiones benignas se debe ser más estricto con los controles diferidos, especialmente en los casos de subtipos de mayor relación con malignidad.⁽¹⁶⁾

Tener en cuenta la posibilidad naciente del uso de vacunas específicas como parte del arsenal terapéutico según amerite cada caso. La educación de la población debe ser permanente sobre las vías de contagio de este virus y los métodos para evitar su diseminación.

Bibliografía

1. Marur S, Forastiere AA. Changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Head and neck cancer. Mayo Clin Proc.* 2008;83:489-501
2. Cardemil F. Epidemiología del carcinoma escamoso de cabeza y cuello. *Rev Chil Cir.* Vol 66 - Nº 6, Diciembre 2014; 614-620.
3. Hazard K, Andersson K, Dillner J, Forslund O. Human papillomavirus subtypes are not uncommon. *Virology* 2007; 362: 6-9.
4. Dayyani F, Etzel C, Liu M, Ho C, Lippman S, Tsao A. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on

- cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* 2010; 2:15.
5. Munger K, Howley P. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Research* 2002, 89:213-228.
 6. Hafkamp H, Manni J, Speel E. Role of human papillomavirus in the development of head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Otolaryngol.* 2004; 124: 520-526.
 7. Omland T, Lie K, Akre H, Sandlie L, Jebsen P, Sandvik L, et al. (2014) Recurrent Respiratory Papillomatosis: HPV Genotypes and Risk of High-Grade Laryngeal Neoplasia. *PLoS ONE.* 2014; 9(6): e99114. Doi:10.1371.
 8. Kreimer A, Clifford G, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-75.
 9. Lajer C, Buchwald C. The role of human papillomavirus in head and neck cancer. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2010; 118(6-7):510-519.
 10. Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN): Carcinogen metabolism, ADN repair and cell cycle control. *Oral Oncol.* 2000; 36: 256-263.
 11. Hernández B, Goodman M, Lynch C, Cozen W, Unger ER, Steinau M, et al. Human Papillomavirus Prevalence in Invasive Laryngeal Cancer in the United States. *PLoS ONE* 2014; 9(12): e115931. Doi:10.1371.
 12. Nazar G. Tumores de Cabeza y Cuello. *Rev. Med. CLIN. CONDES - 2007; 18(4) 3406908 – 341358.*
 13. Torrente M, Yeomans L, Abud, M, Ojeda F. Distribución relativa de genotipos de virus papiloma humano en muestras de carcinoma escamoso de laringe. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2009, vol.69, n.2: 87-92.
 14. García-Cuellar C, González Ramírez I, Granados García M. VPH y los Carcinomas de Cavidad Bucal y Bucofaringe. *Cancerología* 2009; 4: 181-191.
 15. Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas S. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2006, 31: 259-266.
 16. Fakhry C, Westra W, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patient with Human Papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:261-269.
-