



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LA
CAVIDAD BUCAL, ASOCIADO A COINFECCIÓN POR
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ANALLELY ORTIZ CARRASCO

**TUTOR: Mtro. FRANCISCO GERMÁN VILLANUEVA
SÁNCHEZ**

ASESORA: Esp. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos...

Al término de esta etapa de mi vida, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a quienes con su apoyo y comprensión me alentaron a culminar mi esfuerzo.

A mis padres que sin escatimar esfuerzo alguno sacrificaron gran parte de su vida para educarnos, proveernos de lo necesario y sobretodo siempre estar ahí cuando los necesitamos.

A mi Papá

Porque desde pequeña ha sido para mí un gran hombre, un gran ejemplo, al que siempre he admirado y sentido orgullosa, gracias por guiar mi camino, por tu apoyo incondicional y por los grandes esfuerzos para enseñarme lo mejor de la vida.

A mi Mamá

Por el amor incondicional que me ha brindado, por apoyarme en todo momento y enseñarme a ganarme todo en la vida, esforzarme por las cosas que valen la pena, pero sobre todo, gracias por los sacrificios y esfuerzos realizados, por creer en una familia de personas de bien con un futuro mejor

Los quiero muchísimo

A Raymundo

Por siempre creer en mí y hacerme sentir que puedo contar contigo para todo. Por alentarme ante cada nuevo reto de mi vida para alcanzar mis sueños, este logro también es tuyo.

Te amo

A mis hermanos Cesar y Adrián

Que siempre de una u otra manera hemos estado unidos para apoyarnos y esforzarnos para ser buenas y mejores personas y seguir adelante.

A mi Universidad

Por abrirme sus puertas, por todos los conocimientos recibidos y por formar profesionales de excelente calidad. **ORGULLOSAMENTE UNAM.**

A mi tutor.

Mtro. Francisco German Villanueva

Por sus conocimientos compartidos y tiempo dedicado a apoyarme en la realización de este trabajo.

A todos los que directa o indirectamente me enseñaron que este camino es de lucha constante, amigos, compañeros, profesores y pacientes.

A TODOS MUCHAS GRACIAS

ÍNDICE

Introducción.....	1
1. Carcinoma de Células Escamosas.....	3
1.1 Definición.....	3
1.2 Incidencia.....	4
1.3 Etiología del cáncer oral.....	5
1.3.1 Tabaco.....	5
1.3.2 Alcohol.....	7
1.3.2.1 Tipo de alcohol.....	8
1.3.3 Dieta.....	9
1.3.4 Inmunosupresión.....	10
1.3.5 Factores dentales.....	10
1.3.6 Infecciones.....	11
1.3.7 Radiaciones.....	12
1.3.8 Factores socioeconómicos y ocupacionales.....	12
1.3.9 Genética.....	13
1.4 Factores de riesgo.....	13
1.4.1 Reflujo Gástrico.....	13
1.4.2 Nutrición.....	13
1.4.3 Marihuana.....	14
1.4.4 Susceptibilidad Genética.....	14
1.4.5 Humo de tabaco y medio ambiente (tabaquismo pasivo).....	15
2. Clasificación.....	16
2.1 Clasificación TNM.....	16
2.2 Factor C.....	17
2.3 Clasificación del tumor residual (R).....	17

2. 4 Sistema de clasificación de Brooders	20
3. Virus papiloma humano (VPH).....	22
3.1 Introducción-	22
3.2 Virus del Papiloma Humano (VPH).....	22
3.3 Genoma del VPH.....	22
3.4 La organización Genética.	24
3.5 Clasificación de los VPH.....	25
3.6 Transmisión del Virus del Papiloma Humano.	26
3.6.1 Las vías de transmisión pueden ser diversas según algunos estudios:.....	26
3.6.2 Infección por el VPH y el comportamiento sexual.	27
3.6.3 Factores de Riesgo relacionados con infección de VPH.	28
3.7 El diagnóstico del VPH.	29
3.7.1 Pruebas diagnósticas/pruebas de cribado de enfermedad cervical.	29
3.7.1.1 Citología.	29
3.7.1.2 Histología (biopsia).	30
3.7.1.3 La PCR.....	30
3.8 Virus del Papiloma Humano y Cérvix (Cuello Uterino).	32
3.8.1 Enfermedades cervicales relacionadas con VPH.....	32
3.8.2 Incidencia.	32
3.8.3 Prevención/tratamiento.....	32
3.8.3.1 Vacunación.	34
3.8.3.1.1 Tabla 4. Características de las vacunas profilácticas contra Virus del Papiloma Humano	35
4. El VPH en la mucosa oral.....	36
4.1 Lesiones en cavidad bucal asociadas a VPH.	36

4.2 El cáncer bucal y el VPH.	37
4.2.1 Genotipos de VPH asociados CCE.	40
4.3 Pronóstico y tratamiento del cáncer bucal asociado al VPH.....	40
5. Epidemiología.	42
5.1 Epidemiología del cáncer oral.	42
5.2 Edad.	42
5.3 Cáncer Bucal y Bucofaríngeo (CB Y BF).....	43
5.4 Prevalencia del VPH en Cáncer Bucal y Bucofaríngeo.	45
6. Biología de Virus del Papiloma Humano (VPH).....	48
6.1 Infección del VPH y Transformación Maligna.	48
6.2 Características Moleculares de la Infección por VPH.....	49
6.3 Características de las proteínas E6 y E7.....	50
6.3.1 Características de la Proteína E6.....	50
6.3.2 Características de la proteína E7.	52
6.4 El VPH y Coinfección con otros Virus.....	54
6.4.1 Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).....	54
6.4.2 Virus Epstein Barr (VEB).	55
6.4.2.1 Pronóstico y tratamiento.....	55
7. Tratamiento de cáncer de orofaringe y de Cavidad oral.	58
7.1 Opciones de tratamiento, según la etapa y localización del tumor.	58
7.2 Cirugía para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral.	58
7.2.1 Resección del tumor.....	59
7.2.2 Cirugía micrográfica de Mohs (para algunos tipos de cáncer de labio).....	59
7.2.3 Glosectomía (extirpación de la lengua).	59
7.2.4 Mandibulectomía (extirpación del hueso de la mandíbula).....	60

7.2.5 Maxilectomía.	61
7.2.6 Laringectomía (extirpación del órgano fonador).	61
7.2.7 Disección del cuello.	62
7.3 Cirugía reconstructiva.	63
7.3.1 Traqueotomía/traqueotomía.	63
7.3.2 Tubo de gastrostomía.	63
7.3.3 Extracción e implantes dentales.	64
7.4 Riesgos y efectos secundarios de la cirugía.	65
7.5 Radioterapia para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral.	65
7.5.1 Radioterapia de conformación tridimensional (3D-CRT):	66
7.5.2 Radioterapia de intensidad modulada:	66
7.5.3 Posibles efectos secundarios de la radioterapia.	66
7.6 Quimioterapia para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral.	67
7.6.1 Posibles efectos secundarios de la quimioterapia.	67
7.7 Tratamiento paliativo para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral.	68
7.8 Cáncer recurrente de orofaringe y de cavidad oral.	68
7.9 Después del tratamiento para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral.	68
Conclusiones.	70
Bibliografía.	72

Introducción.

Desde hace varios años la palabra cáncer se emplea para referirse a un grupo de enfermedades distintas con variabilidad histopatológica que comparten como característica, una proliferación anormal y descontrolada de células que invaden tejidos y órganos próximos o distantes y que de no son tratadas a tiempo, pueden ocasionar la muerte.

Este trabajo nos involucra en el término de Carcinoma de células escamosas en Cavidad Bucal (CCECB), asociado a coinfección por Virus del Papiloma Humano, dado que representa en su mayoría la malignidad más frecuente de Cabeza y Cuello en lo que se refiere a Tracto Digestivo superior, ocupando lugares importantes en el Rankin de neoplasias diagnosticadas mundialmente y entre el 2 y 3% de las neoplasias malignas diagnosticadas en nuestro país y aunque representa un porcentaje pequeño se trata de una entidad importante, ya que su pronóstico es malo y las secuelas de tratamiento suelen ser devastadoras si no se diagnóstica en etapas oportunas. Por ello ha sido el objetivo de estudio de esta recopilación informativa.

Para conocer la prevalencia de CCE de la Cavidad Bucal relacionado con la infección del Virus de Papiloma Humano hay que recabar información sobre la incidencia de la infección viral, ya que es una de las más difundidas en la población. Estimando que un gran porcentaje sexualmente activa puede adquirir la infección durante etapas tempranas de la vida.

1. Carcinoma de Células Escamosas

1.1 Definición

“Carcinoma Epidermoide: neoplasia maligna del epitelio plano estratificado que puede producir proliferación destructiva local y metástasis a distancia.

El carcinoma Epidermoide, denominado en veces carcinoma de células planas, se define como una neoplasia maligna derivada del epitelio plano o que presenta sus características morfológicas. El carcinoma Epidermoide suele ser la etapa final de la alteración del epitelio plano estratificado, iniciándose como una displasia epitelial y evolucionando hasta que las células epiteliales displásicas rompen la membrana basal e invaden el tejido conjuntivo. Puede originarse a partir de epitelio plano suprayacente y no tener una fase premaligna prolongada.”

Philip Sapp J y col.

Específicamente, la mayoría de los cánceres bucales se desarrollan en la lengua móvil (dos tercios anteriores de la lengua) y en piso de boca, mientras que en la bucofaringe son más comunes en la base de lengua (el tercio posterior de la lengua) y la fosa amigdalina.

Aunque en la fosa amigdalina aumenta la proporción de linfomas, en conjunto, un 90% de los tumores son carcinomas de células escamosas.

1.2 Incidencia

EL Cáncer De Las Vías Aerodigestivas superiores (CVADS) representa la sexta malignidad más común, con una incidencia anual aproximada de 400.000 personas en el mundo.

Aunque los principales factores de riesgo para el CVADS siguen siendo la exposición al tabaco y alcohol, el virus del papiloma humano (VPH) recientemente se ha encontrado asociado en la etiología del 20 al 25 % de los CVADS, principalmente los ubicados en la bucofaringe. En humanos el VPH es causa de cáncer por expresar dos oncoproteínas virales: E6 y E7.

Los estudios han demostrado que E6 y E7 se unen directamente a varias proteínas del hospedero, como p53 y pRb, para contribuir a la inestabilidad genética. El tipo de VPH de alto riesgo más asociado con cáncer de las vías aerodigestivas superiores es VPH-16. La positividad a VPH de alto riesgo se asocia a una expresión disminuida de los genes p53 y pRb, la sobreexpresión de p16 y la disminución de la expresión de EGFR, y un patrón de expresión genética diferente respecto a los pacientes con CVADS negativo a VPH de alto riesgo, esto conduce a la conclusión de que se trata de una entidad clínica distinta. Además de las diferencias etiológicos, los cánceres VPH positivos son clínicamente diferentes en comparación con los cánceres de VPH negativos en relación con la respuesta al tratamiento y la supervivencia, siendo la positividad a VPH un biomarcador pronóstico favorable.

1.3 Etiología del cáncer oral.

Podríamos empezar diciendo que la etiología del cáncer oral es desconocida, sin embargo, diversos estudios han demostrado que el cáncer bucal es una patología de etiología multifactorial, donde ciertos factores como la edad, género, raza, genética, nutrición, hábitos y vicios pueden influir en el desarrollo de dichas patologías. Entre éstos, destacamos: ⁽⁸⁾ ⁽⁹⁾

1.3.1 Tabaco.

El tabaco es el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de lesiones pre malignas y del cáncer oral, en especial del Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE). 8 de cada 10 pacientes con cáncer oral son fumadores de tabaco en sus diversas formas: cigarrillos, puros, tabaco de mascar, tabaco en pipa, etc. ⁽⁸⁾

En el humo inspirado del tabaco existen más de 30 carcinógenos como: la N-nitroso-nor-nicotina, hidrocarburos aromáticos polinucleares y el polonium, siendo perjudiciales localmente y favoreciendo la absorción de sustancias carcinógenas. ^(8,10)

Hay multitud de estudios transversales en los que se ha visto la asociación entre el tabaco y la aparición del cáncer oral, no obstante, los estudios más valiosos son los que examinan longitudinalmente el efecto del tabaco. Entre estos destaca el maravilloso estudio longitudinal a 10 años en una población de la India publicado por Gupta y cols. en 1980. En él analizan la historia natural de las lesiones precancerosas en relación al consumo de tabaco y confirman el papel del tabaco como factor de riesgo para la malignización de las lesiones orales. Estos autores observaron una incidencia mayor y una evolución más agresiva en aquellas personas con hábito de fumar invertido. ⁽⁸⁾

En cuanto a fumadores de habanos y pipa el riesgo de padecer cáncer de cavidad oral (labios y lengua principalmente) es mayor que en los no fumadores, aunque la tasa de cáncer de faringe y laringe es menor a la de los fumadores de cigarrillos; cuando se combina pipa y cigarrillos o habano y cigarrillos, el riesgo de cáncer de VADS es mayor en fumadores de pipa. ⁽¹⁰⁾

El tipo de tabaco influye también: el oscuro es el más alcalino y más irritante que el claro, como consecuencia su inhalación (golpe) es en menor cantidad; se relaciona más con el laríngeo que con el broncogénico. Los fumadores de tabaco oscuro tienen riesgo 59 veces más de padecer cáncer de VADS que los no fumadores; los consumidores de tabaco claro “solo” tienen un riesgo de 25 veces más. ⁽¹⁰⁾

Cuándo se ha evaluado el tipo de tabaco consumido asociado al estado socioeconómico, el consumo del alcohol, el tiempo de exposición y el uso o no de filtro en el cigarrillo, los fumadores de tabaco oscuro tienen tres veces más riesgo de cáncer de cavidad oral y faringe que los fumadores de tabacos claros. ⁽¹⁰⁾

Otros factores asociados al tabaco y relacionados con un incremento en el riesgo de cáncer son el consumo de cigarrillos cortos (mayor concentración de carcinógenos) y en el consumo de cigarrillos con filtro (se les ha asociado a mayor riesgo de cáncer broncogénico debido a que partículas de filtro impregnadas de carcinógenos e inspiradas al fumar han sido encontradas en macrófagos alveolares). ⁽¹⁰⁾

Los cigarrillos light incrementan la frecuencia de consumo y por lo tanto no sólo no disminuyen el riesgo de cáncer sino que lo incrementan debido a la exposición del fumador a mayor dosis; finalmente el cigarrillo hecho a mano incrementa dos veces el riesgo de cáncer. ⁽¹⁰⁾

El hábito de colocarse tabaco en la mucosa oral, ya sea sublingual o en el carrillo (smokeless tabaco) se asocia de cuatro a seis veces más cáncer de la cavidad oral (labios, lengua y mucosa de carrillo); este hábito poco popular en México es frecuente en algunas regiones de Estados Unidos y Europa. ⁽¹⁰⁾

El consumo de nuez de betel y otras raíces utilizadas en el “aseo” dental, como la de souke en la India y Túnez, se asocia a incremento en el riesgo de cáncer de encía y piso de la boca. ⁽¹⁰⁾

Además, se ha observado un efecto sinérgico entre el tabaco y el alcohol. ⁽⁸⁾

1.3.2 Alcohol.

El consumo de alcohol se asocia al incremento en el riesgo de padecer cáncer de VADS; es el segundo agente en importancia después del tabaco. El riesgo de cáncer de VADS en bebedores es seis veces mayor que en no bebedores, y el riesgo de muerte por cáncer de orofaringe es cuatro veces mayor en los bebedores. ⁽¹⁰⁾

Los mecanismos conocidos de la carcinogénesis alcohólica son deficiencias nutricionales e hipovitaminosis, factores metabólicos, deficiencias de células T y su actividad mitótica, irritación local, disminución de la acción protectora de la saliva, potencialización y solvencia de los carcinógenos del tabaco, lo que promueve su penetración en la mucosa, desregularizando el sistema enzimático del citocromo p450, enzima que favorece al cambio de procarcinógeno a carcinógeno, disminuye la actividad de enzimas reparadoras del ADN e incrementa el daño cromosómico, e incrementa los niveles séricos de acetaldehído (principal irritante y carcinógeno de la mucosa de VADS). ⁽¹⁰⁾

Probablemente el efecto más importante es la irritación local, siendo que la dosis tiene una relación directamente proporcional con la posibilidad de tener un cáncer de VADS. ⁽¹⁰⁾

1.3.2.1 Tipo de alcohol.

Los carcinógenos y sus concentraciones varían de acuerdo con el tipo de bebida alcohólica : la cerveza contiene nitrosodimetilamina; el vino y destilados, diferentes tipos de tánicos; cuando se compara el tipo de alcohol con el tipo y cantidad de carcinógenos, se observa que los licores “oscuros” como el whisky, el ron añejo y el coñac, contiene mayor proporción de carcinógenos éster y acetaldehído que los licores ligeros (vodka, ginebra, ron claro) la proporción de cáncer hipofaríngeo y de laringe supraglótica es mayor en los consumidores de alcoholes oscuros; los consumidores de vino y cerveza tiene mayor proporción de cáncer en la cavidad oral. ⁽¹⁰⁾

El etanol puro, por sí mismo, no es una sustancia carcinogénica, sin embargo, se asocia a sustancias carcinógenas que actúan como desencadenantes de la acción tóxica del alcohol. Así, el alcohol ejercería un efecto cáustico aumentando la permeabilidad de la mucosa oral y permitiendo el paso de otros carcinógenos como el tabaco. Entre las lesiones ocasionadas por el alcohol se encuentran:

- Desprendimiento del epitelio.
- Ulceras en la mucosa.
- Gingivitis.
- Petequias.
- Lesiones blancas. ⁽⁸⁾

Se ha investigado la asociación entre el cáncer oral y el uso de enjuagues orales con alto contenido en alcohol basándose en la hipótesis de que la permanencia del alcohol en contacto con la mucosa oral durante un mayor tiempo que al ingerir una bebida alcohólica podría hacer pensar en

un posible efecto nocivo a partir de un mecanismo local. Sin embargo, no se ha podido confirmar una relación causal entre el uso de colutorios y el desarrollo de cáncer oral, pero, por otro lado, no se justificaría el empleo de alcohol en los colutorios orales. ⁽⁸⁾

1.3.3 Dieta.

Algunos nutrientes y hábitos alimenticios están asociados al desarrollo de muchas enfermedades ⁽⁸⁾; pero desde hace muchos años se ha relacionado la alimentación con el cáncer: esto va de la mano con el mayor consumo de proteínas, grasas animales y azúcares refinados en la alimentación occidental, que promueven el desarrollo sexual precoz, menarquia temprana y contribuyen a la obesidad. ⁽⁸⁾

- Las grasas no muestran correspondencia con el cáncer oral, pero sí con el cáncer de intestino, páncreas e hígado. ⁽⁸⁾
- Las frutas y verduras son ricas en micronutrientes y tienen un efecto antioxidante y protector frente al cáncer oral. Son varios los estudios en relación al licopeno, sustancia contenida en el tomate y liberada tras la cocción del mismo que actuaría como antioxidante. ⁽⁸⁾
- El consumo excesivo de carnes rojas fritas o cocinadas con condimentos picantes favorece el desarrollo del cáncer oral, ya que desprenden sustancias carcinógenas como las aminas heterocíclicas. ⁽⁸⁾
- También se ha relacionado con el déficit en la dieta alimenticia, especialmente el déficit de vitamina A. ⁽⁹⁾

En la [tabla 1](#) se observan una serie de recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S).⁽⁸⁾

RECOMENDACIONES SOBRE DIETA Y CÁNCER (OMS)	
Moderado aporte calórico y de proteínas animales.	Evitar alimentos frecuentemente condimentados.
Incremento del consumo de fibras vegetales.	Evitar bebidas y comida muy calientes.
Limitar la ingesta de grasas animales.	Ritmo de alimentación adecuado.
Consumir alimentos ricos en vitaminas A y C.	Higiene bucal adecuada.
Limitar el consumo de alimentos ahumados, tostados o curados.	Evitar hábitos de alcoholismos y tabaquismo.

1.3.4 Inmunosupresión.

El aumento del cáncer oral en jóvenes podría explicarse por el problema de la inmunosupresión crónica asociada al VIH.⁽⁸⁾

1.3.5 Factores dentales.

Resulta difícil de valorar la posible relación existente entre la presencia de una dentición en mal estado, prótesis mal adaptadas, prótesis antiguas y dientes rotos o astillados y la existencia de cáncer oral. Sin embargo, hay algunos estudios que avalan esta relación.⁽⁸⁾

1.3.6 Infecciones.

En relación a las infecciones virales, no está claro el papel del Virus del Papiloma Humano en relación con el cáncer oral, ya que las publicaciones desde 1996 hasta el 2003 presentan un rango de porcentajes que oscila de forma excesivamente amplia del 0% al 91%. Esta variedad en los resultados podría deberse a deficiencias metodológicas como la existencia de un tamaño muestral pequeño, la ausencia de un grupo control, la utilización de métodos de detección de diferentes sensibilidades para la detección viral, la baja carga viral que en algunos casos dificulta la detección, la ausencia de control de cofactores asociados como tabaco, alcohol, edad, sexo, localización anatómica, etc.

⁽⁸⁾

Pero diversas investigaciones realizadas en las últimas décadas han delatado el Virus del Papiloma Humano (VPH) como un potencial agente presencial en las lesiones precancerígenas de la cavidad oral (Mignogna et al., 1997). Los papilovirus o el Virus del Papiloma están involucrados en la etiología de varias formas de neoplasias epiteliales en humanos; son considerados el grupo más prevalente de virus causantes de tumores de cabeza y cuello asociados a infección con VPH (Giuliano et. Al., 2008).
(9) .Siendo así que desde 1983 se ha asociado el virus del papiloma humano (VPH) con CECC. ⁽¹²⁾

Se han encontrado más de 100 genotipos de VPH de los cuales solo algunos de ellos se consideran de alto riesgo para el desarrollo de lesiones neoplásicas (Lorincz, 1996). Este virus se ha considerado como epiteliotrópico por su afinidad a los tejidos epiteliales y se ha asociado a lesiones epiteliales escamosas, papilomatosas, carcinomas verrugosos en piel y diversas mucosas (Zur Hausen, 1999). ⁽⁹⁾

Un gran número de reportes apoyan la hipótesis de que existen tipos específicos del virus del papiloma humano que juegan un papel central en la patogénesis de las lesiones precursoras de las vías aerodigestivas

superiores (VADS), e incluso se reporta que existen variaciones del tipo de VPH a nivel interpoblacional. (8)

En relación a las infecciones bacterianas se ha visto relación con sífilis y glositis sifilítica pero en relación a los fármacos empleados en el tratamiento de estas entidades como las sales de arsénico u otros metales pesados. (8)

En relación a las infecciones micóticas, no está claro si las cándidas son elementos sobre infectantes de la lesión o agentes específicos productores de la misma. (8)

1.3.7 Radiaciones.

Las personas con poca pigmentación en la piel que estén sometidas a una exposición solar ocupacional y prolongada presentan mayor riesgo de desarrollar un carcinoma epidermoide de labio. El labio pasa por una serie de cambios preneoplásicos que progresan más intensamente cuando la dosis de radiación actínica se acumula y cuando se va envejeciendo. A estos cambios se les denomina queilitis actínica. Si continuara la exposición se podría acabar desarrollando un carcinoma epidermoide. (8)

Por otro lado, se ha visto relación entre las radiaciones ionizantes y un aumento del riesgo de neoplasias de glándulas salivares. (8)

1.3.8 Factores socioeconómicos y ocupacionales.

Se ha podido constatar una prevalencia del cáncer oral en trabajadores de la rama textil, comerciantes de alcohol, trabajadores de imprentas, manipuladores de material fosforescente para la fabricación de las esferas, de los relojes y también en las clases sociales más desfavorecidas y en sujetos divorciados debido a problemas de malnutrición. (8)

1.3.9 Genética.

Se observa una predisposición asociada en caso de:

- Síndromes (mutaciones).
- Aumento de mutaciones del ADN.
- Dificultad en metabolizar carcinógenos.
- Dificultad de reparar el ADN. ⁽⁸⁾

1.4 Factores de riesgo.

Otros factores que incrementan el riesgo de cáncer de Vías Aero Digestivas Superiores.

1.4.1 Reflujo Gástrico.

Se ha sugerido que el reflujo gastroesofágico incrementa el riesgo de cáncer de la faringe y de la laringe supraglótica, sobre todo de la epilaringe (epiglotis suprahoioidea y pliegues ari-epigloticos); aproximadamente 54% de los pacientes con cáncer de VADS tiene prueba positiva de 24 horas al reflujo, sin embargo aunque esta tasa es elevada no es muy diferente a la de personas sin cáncer: ⁽¹⁰⁾

Cuando se ajusta el riesgo por la edad, tabaquismo, alcoholismo, sexo y etnia, el cáncer de faringe-laringe es más frecuente en pacientes con historia de reflujo. ⁽¹⁰⁾

1.4.2 Nutrición.

Diversas dietas y alimentos han sido asociados a la aparición de cáncer del tracto respiratorio alto; la información más consistente es que la ingesta de frutas y vegetales disminuye el riesgo asociado a la cantidad de vitaminas C, E, flavonoides y beta carotenos. Los fumadores duplican el riesgo de padecer cáncer si tienen un consumo bajo de frutas y vegetales, y ha sido reportado que este riesgo disminuye si los pacientes

consumen con regularidad frutas, vegetales y pescado. Aunque se sabe que los carotenoides disminuyen el riesgo, no se puede precisar cual o cuales de los más 500 tipos tienen un papel protector. ⁽¹⁰⁾

El carcinoma nasofaríngeo ha sido relacionado con el consumo de pescado salado debido al alto contenido de nitrosaminas de dicho producto. ⁽¹⁰⁾

Mujeres en poblaciones mediterráneas (Grecia, Italia, España) con alimentación rica en grasas saturadas provenientes del aceite de oliva tienen menor incidencia de cáncer, ejerciendo un efecto protector.

1.4.3 Marihuana.

El humo de la marihuana tiene cuatro veces más alquitrán y 50% mayor concentración de benzopirenos e hidrocarburos aromáticos que el humo del tabaco, sin embargo, es difícil demostrar que la Cannabis sea un factor de cáncer independiente, ya que la mayoría de los consumidores de marihuana también lo son de tabaco y alcohol. En estudio que incluyó 173 pacientes de cáncer de VADS y 176 controles sanos, cuando se ajustó el riesgo por tabaquismo y alcoholismo se encontró que el riesgo para padecer cáncer estaba 2.6 asociado al consumo de marihuana en forma proporcional a la cantidad. ⁽¹⁰⁾

1.4.4 Susceptibilidad Genética.

El factor de riesgo más importante para cáncer de cabeza y cuello es el antecedente de consumo de tabaco y alcohol, sin embargo, no todos los pacientes con cáncer originado en mucosas de cabeza y cuello son grandes fumadores o bebedores. ⁽¹⁰⁾

Existe evidencia molecular epidemiológica que sustenta la hipótesis de mayor susceptibilidad genética, alteraciones en la capacidad de metabolizar carcinógenos, en el sistema de reparación del DNA y en el

sistema de apoptosis, hacen que ciertos individuos requieren menor dosis de carcinógeno que otros para desarrollar una neoplasia. ⁽¹⁰⁾

En un futuro, la identificación de la población general de estos individuos (probablemente con historia familiar de cáncer de cabeza y cuello) por biomarcadores específico, tendrá un impacto importante en la prevención primaria, detección oportuna y prevención secundaria del cáncer originado en mucosas de VADS. ⁽¹⁰⁾

1.4.5 Humo de tabaco y medio ambiente (tabaquismo pasivo).

La exposición al humo del tabaco en el medio laboral o domiciliario es controversial como factor de riesgo para cáncer de cabeza y cuello , sin embargo, hay dos estudios de casos y controles que han sido reportados y que muestran que el riesgo se incrementa más de dos veces , particularmente en mujeres y cuando la exposición es laboral. ⁽¹⁰⁾

2. Clasificación

Localización tumoral, tamaño tumoral, y profundidad tumoral, son los principales factores que determinan el riesgo de la afectación.

La finalidad de establecer una clasificación para el cáncer oral universalmente aceptada, es la de obtener grupos de pacientes similares y por tanto equivalentes desde un punto de vista estadístico, que permita unificar criterios en el momento del diagnóstico y tratamiento de los mismos. ⁽²⁾

Para la gradación histológica se usa la Clasificación de Broders que los divide en 4 grados o la Clasificación de la OMS (TNM), que se establece en tres grados en base a criterios histopatológicos tales como la pérdida o no de la polaridad del núcleo, la presencia o no de pleomorfismo.

2.1 Clasificación TNM.

La primera clasificación de tumores malignos es la TNM de Pierre Denoix (1944), basada en la extensión del tumor primario (T), afectación de los ganglios regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M).

Actualmente se aceptan los dos sistemas de clasificación TNM desarrollados por la UICC (International Union Against Cancer), y la AJCC (American Joint Committee in Cancer), siendo ambas similares. El sistema TNM constituye una herramienta válida a la hora de elaborar el enfoque diagnóstico y terapéutico de un paciente, el cual incluye una clasificación previa al tratamiento (cTNM), basada en el examen clínico y técnicas de imagen y otra clasificación postquirúrgica (pTNM) que introduce los datos obtenidos tras el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica.

El sistema TNM para la descripción de la extensión anatómica de la enfermedad se basa en la valoración de tres componentes:

T Extensión del tumor primario

N Ausencia o presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

M Ausencia o presencia de metástasis a distancia.

La adición de números a estos tres componentes indica la extensión de la enfermedad maligna, de la forma siguiente.

T0, T1, T2, T3, T4 N0, N1, N2, N3 M0, M1.

En efecto, este sistema es una “expresión taquigráfica”, para describir la extensión de un tumor maligno determinado.

2.2 Factor C.

El factor C o factor de certeza, refleja la validez de la clasificación de acuerdo con los métodos diagnósticos utilizados. (Su uso es opcional). La definición del factor C son:

C1. Datos obtenidos por un medio diagnóstico estándar. (Ejemplo: inspección, palpación t radiología convencional)

C2. Datos obtenidos por medios de diagnósticos especiales. (Tomografía, Tomografía axial computarizada, etc.,)

C3. Datos obtenidos en la exploración quirúrgica (Biopsia y la citología)

C4. Datos sobre la extensión de la enfermedad después de la cirugía definitiva y el estudio anatomopatológico de la pieza extirpada.

C5. Datos de la autopsia.

2.3 Clasificación del tumor residual (R).

La ausencia o presencia de tumor residual después del tratamiento se describe mediante el símbolo R. Su uso es opcional.

TNM y pTNM describen la extensión anatómica del cáncer en general, sin tener en cuenta el tratamiento. Se pueden complementar con la clasificación R, que se ocupa del estado del tumor después del tratamiento. La clasificación R, refleja los efectos del tratamiento, influye sobre las opciones terapéuticas posteriores y tiene un gran impacto sobre el pronóstico.

En clasificación R, no solo se tiene en consideración el tumor residual regional, sino también el tumor residual a distancia, en forma de metástasis.

Las definiciones de la categoría R, son las siguientes:

RX No se puede valorar la presencia de tumor residual.

R0 Ausencia de tumor residual.

R1 Tumor residual microscópico.

R2 Tumor residual macroscópico.

Tabla 2.

CLASIFICACIÓN T N M PARA EL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LA CAVIDAD BUCAL.

<i>T (Tumor)</i>	<i>N (Nódulo)</i>	<i>M (Metástasis)</i>
<i>Tis: Carcinoma in situ</i>	<i>N0: ganglios no palpables</i>	<i>M0: sin metástasis</i>
T1: Tumor < 2 cm de diámetro.	N1: Ganglio ipsilateral palpable.	M1: Evidencia clínica o radiográfica de metástasis.
T2: Tumor de 2 a 4 cm de diámetro	N2: ganglios ipsilaterales o contralaterales palpables de 3 a 6 cm. Se subdivide en: N2a: un ganglio ipsilateral, entre 3-6 cm N2b: ganglios ipsilaterales, entre 3-6 cm N2c: ganglios contralaterales o bilaterales, entre 3-6 cm	
T3: Tumor > 4 cm de diámetro	N3: ganglios contralaterales o bilaterales palpables, de más de 6 cm.	
T4: Tumor que invade tejidos contiguos		

Tabla 3.

ESTADOS DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN T N M PARA EL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LA BUCAL.

<i>ESTADO</i>	<i>T N M</i>
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0 T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3 N1 M0
IV	T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N2 M0 T1 N3 M0 T2 N3 M0 T3 N3 M0 T4 N0 M0 Cualquier M1

2. 4 Sistema de clasificación de Broders.

- Grado I:
- Células bien diferenciadas con queratinización
 - Puentes intercelulares prominentes
 - Perlas de queratina
- Grado II-III:
- Atipia nuclear mayor
 - Actividad mitótica incrementada
 - Menos perlas de queratina
- Grado IV:
- Polimorfismo nuclear marcado
 - Numerosas mitosis
 - Necrosis
 - Invasión linfática y perineural
 - Ausencia de perlas de queratina
 - Invasión en profundidad

CLASIFICACIÓN DE BRODERS

- Grado I
- 75 % Células diferenciadas.
 - 25 % Células indiferenciadas.
- Grado II
- 50 % Células diferenciadas.
 - 50 % Células indiferenciadas.
- Grado III
- 25 % Células diferenciadas.
 - 75 % Células indiferenciadas.
- Grado IV
- 100 % Células indiferenciadas.

Como la identificación y conteo de cada célula inmadura es un proceso poco práctico, actualmente se tiende a graduar los carcinomas de cada tipo en tres grupos: bien diferenciado, medianamente diferenciado o poco diferenciado, atendiendo a los caracteres de diferenciación como presencia de puentes intercelulares y de queratina; grado en que los túbulos, folículos o trabéculas se asemejan a los del órgano normal.

3. Virus papiloma humano (VPH).

3.1 Introducción.

Los virus son agentes infecciosos que atacan células específicas, utilizan la maquinaria celular para multiplicarse y son eficientes evadiendo o inhibiendo eventos celulares específicos para sobrevivir (Miller 2005), y al igual que con cualquier otra infección se requiere de un huésped susceptible, la replicación del virus y la evasión del sistema inmunitario (Miller 2005).

3.2 Virus del Papiloma Humano (VPH).

El virus del papiloma humano (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 (21). No encapsulado, icosaédrico, adquirido tempranamente en la vida de las personas (Moscicki y cols 1990), (Scully y cols 1988), (Sedlacek y cols 1989) (Tseng y cols 1992).

Los VPH son específicos de especie y no se propagan en cultivos de tejidos, ni en animales de experimentación. Por otro lado se han asociado genotipos concretos a manifestaciones clínicas específicas. ⁽²³⁾

3.3 Genoma del VPH.

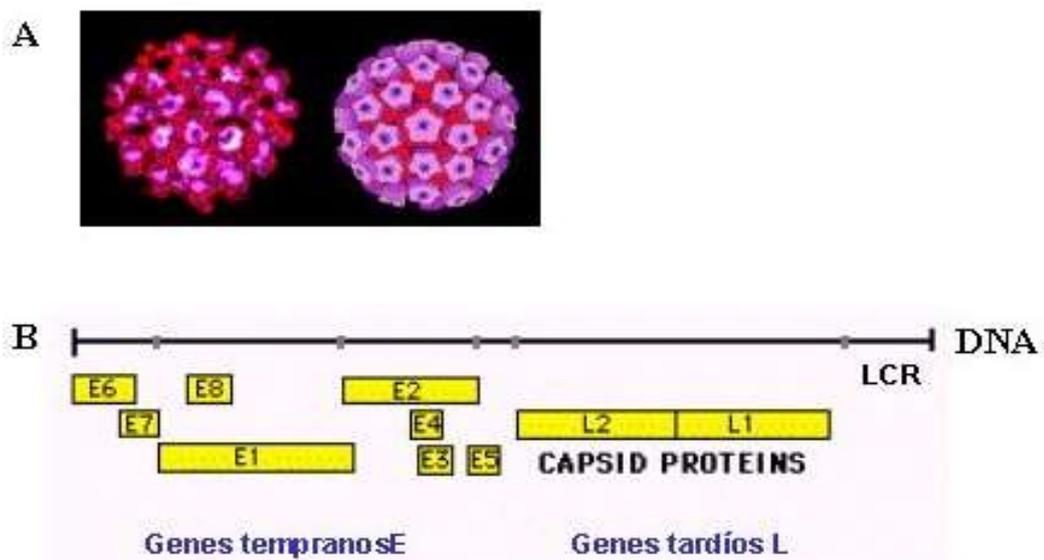
Los VPH poseen una sola molécula de DNA de doble cadena, formada por 8,000 pares de bases aproximadamente (7), que mide unos 50 nm. de diámetro aproximadamente, por lo cual se considera de un genoma muy pequeño (21), cuya actividad transformante se explica principalmente por la actividad de sus oncoproteínas E6 y E7. Esta molécula se encuentra cubierta por una cápsula de proteínas llamada "Cápside", que en algunos casos contiene una capa lipídica y una cubierta de glicoproteínas. Estas

proteínas se unen a un sin número de reguladores celulares importantes en el control del procesos biológicos como: la apoptosis, proliferación celular, estabilidad cromosómica, transcripción de genes (oncogenes y genes supresores de tumor), diferenciación celular y respuesta inmunológica entre otros. (23) Los VPH se pueden considerar agentes transformantes y por lo tanto llamarlos virus Tumorales, ya que transforman una molécula normal en cancerosa inyectando información genética en DNA celular del huésped, manteniendo las células infectadas en estado de transformación.

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. (21)

Figura 1

A: Estructura de los viriones de VPH. B: genoma de VPH.



3.4 La organización Genética.

La organización genética de todos los VPH es similar, formada por tres 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 dos proteínas de la cápside, L1 mayor y L2 menor.
- Una región larga de control, que contiene elementos de regulación para la transcripción y replicación viral. ⁽⁸⁾

Es importante señalar que la información genética se encuentra codificada en una sola de las cadenas de DNA, debido a que los genes tienen una sola orientación transcripcional.

Figura 2. Genoma de VPH

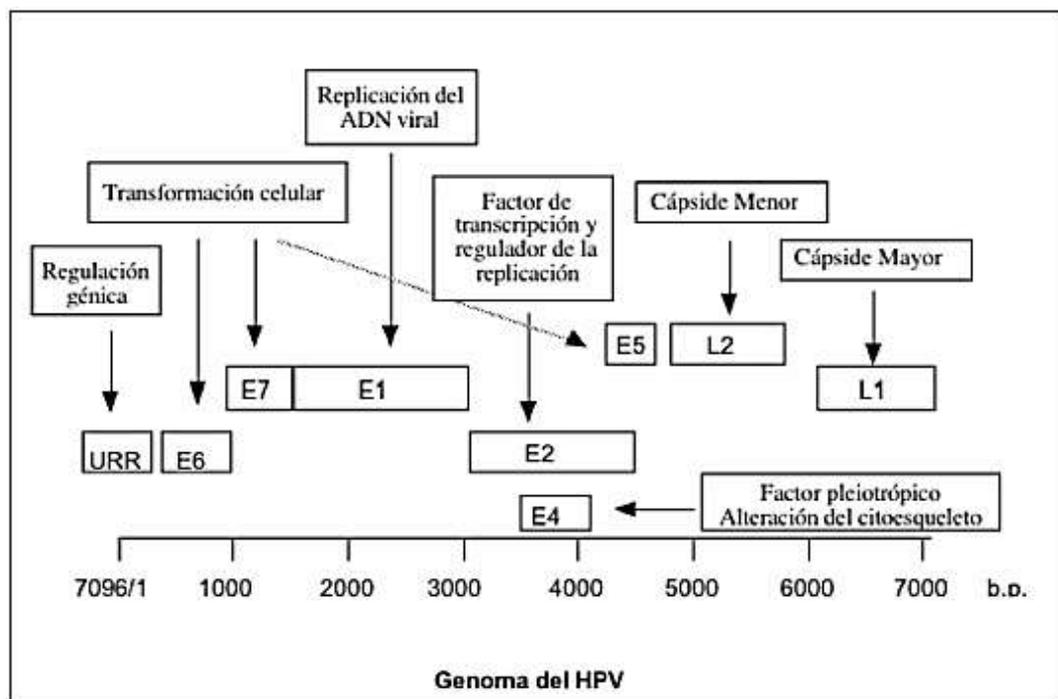
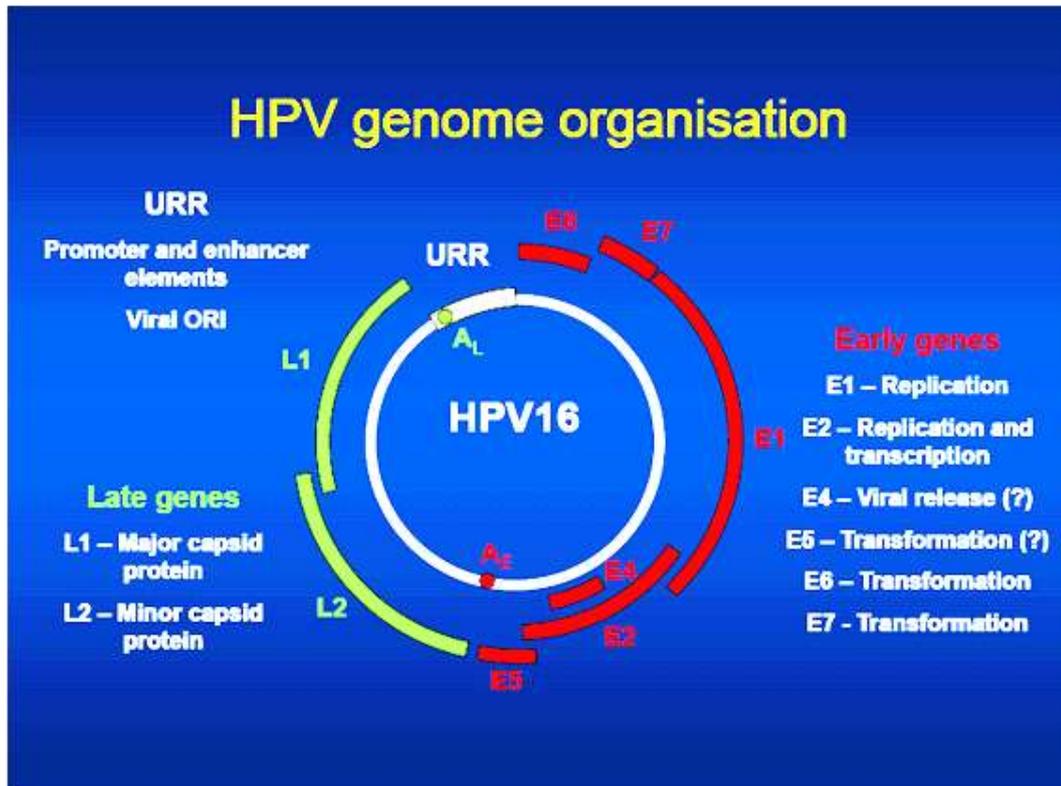


Figura 3. Organización del Genoma de VPH



3.5 Clasificación de los VPH.

Por su localización el Virus del Papiloma Humano se clasifican en:

1. Cutáneos
2. Mucosos

Por su potencial oncogénico el Virus del Papiloma Humano se clasifican en:

1. Ato riesgo
2. Bajo riesgo

Al menos 15 tipos de VPH han sido categorizados como de alto riesgo (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 66, 68, 69, 73 y 82) (Summersgill y cols 2000) (zur Hausen 2002) (zur Hausen 2009). Los virus de bajo riesgo incluyen al 6 y 11 que son los responsables del desarrollo de la mayoría de las verrugas genitales (zur Hausen 2000).

El potencial oncogénico del VPH se relaciona con los productos génicos que interactúan e inactivan las proteínas celulares que se derivan de los genes supresores p53 y p105-Rb, pues promueven la degradación de los mismos, bloqueando su función. Su oncogenicidad, depende entre otras cosas, del grado de afinidad entre las proteínas derivadas de los genes supresores tumorales y de las proteínas virales derivadas de los genes E6 y E7, de tal forma que los productos génicos de los tipos de alto riesgo del VPH tienen gran afinidad por las proteínas derivadas de p53 y p105-Rb (Syrjanen y cols 1983).

3.6 Transmisión del Virus del Papiloma Humano.

El Virus del Papiloma Humano se caracteriza por su afinidad a los epitelios (epilitrópico), es decir, todas las zonas cubiertas por piel, mucosa o ambas. La transmisión de este virus ocurre cuando está en contacto con dichas áreas permitiéndoles así su transferencia entre las células epiteliales, sin embargo, se desconoce su predilección de ciertos tipos de VPH hacia ciertas regiones como la piel de las manos y pies, en tanto algunos aparecen en vías aéreas superiores y otros en genitales (Miller & White, 1996).

3.6.1 Las vías de transmisión pueden ser diversas según algunos estudios:

- Vía perinatal.
- Infección trasplacentaria.
- Por líquido amniótico.
- Por sangre.

- Por contacto sexual.
- Por autoinoculación.
- Algunos autores sugieren la posibilidad de transmisión por saliva (Miller & White; Bologna-Molina et al., 2006).

Actualmente se considera que el contagio más común es a través de las relaciones sexuales, ya que entre 30 y 40 tipos de VPH 's infectan la región ano genital. Sin embargo. Se han descrito también infecciones oro-faríngeas y amigdalitis causadas por los mismo tipos de VPH's. ⁽⁹⁾

Se ha calculado que entre el contagio y la aparición de alguna lesión puede existir un periodo que oscila entre 3 meses y varios años, puesto que se han reportado casos donde hay presencia del virus y no de alguna lesión. Estadísticas actuales a largo plazo investigan cuestiones acerca de la transmisión en infección del VPH en mayor detalle, y hasta ahora se encontrado que las parejas pueden “rebotarse” el VPH una y otra vez entre sí, lo que es una razón de que el virus tarde tanto en desaparecer naturalmente. ⁽⁹⁾

3.6.2 Infección por el VPH y el comportamiento sexual.

El VPH se encuentra relacionado etiológicamente con prácticamente todos los canceres cervicales (Bosch y cols 2002). Existe una asociación entre cáncer cervical, la transmisión de los VPH y el comportamiento sexual (Bosch y De Sanjose 2003) (Walboomers y cols 1999) y esto se podía extrapolar a otros canceres asociados con estos virus (Gillison y Shah 2003).

La infección de la cavidad bucal por el VPH también ha sido asociada con ciertos comportamientos sexuales (Rosenquist K y cols 2005) (Smith y cols 2004b). D' Souza y colaboradores (2007) sugieren que la infección es adquirida por contacto oro-genital, aunque no se puede descartar la transmisión directa boca a boca u otros medios.

Herrero y colaboradores (2003) encontraron que los especímenes de cáncer bucal que provenían de pacientes que habían tenido más de una pareja sexual y practicaban sexo oral, tenían más probabilidades de ser positivos para VPH que los que venían de personas con menos de dos parejas sexuales o que no practicaban el sexo oral, lo que sugiere, la transmisión sexual del virus.

Un alto número (más de 26) de parejas sexuales con lo que una mujer hay mantenido relaciones vaginales y más de 6 con las que haya tenido sexo oral aumenta un riesgo de desarrollar un Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y cuello (D Souza y colaboradores 2007).

Por lo tanto, el riesgo de presentar cánceres bucales positivos para el VPH-16 en ambos sexos también se ha asociado al comportamiento sexual (Schwartz y colaboradores 1998).

Es importante señalar que son pocos los estudios que han investigado la relación entre las infecciones anogenitales causadas por el VPH y su presencia concomitante en la boca (Badaracco y cols 1998) (Cañadas y cols 2004) (Panici y cols 1992) (Van Doornum y cols 1992), por lo que se requiere más investigaciones sobre la transmisión del virus en personas sanas y la historia natural de la infección en la cavidad bucal (Herrero 2003).⁽²²⁾

3.6.3 Factores de Riesgo relacionados con infección de VPH.

- La promiscuidad: de los propios pacientes o bien de sus parejas sexuales.
- La iniciación de la vida sexual a edad temprana: tener relaciones sexuales antes de los 18 años de edad aumenta el riesgo de enfermedad cervical.

En tanto la infección y las consecuencias del VPH que se han considerado como un problema primordialmente femenino, ya que las mujeres sufren la mayor parte de la enfermedad, en la actualidad ya

existe una igualdad de padecimiento respecto al tipo de cáncer asociado a VPH.⁽²²⁾

3.7 El diagnóstico del VPH.

En la detección del VPH se han utilizado una gran variedad de métodos que incluyen **la citología** (Kellokoski y cols 1990) (PANICI Y COLS 1992), **la hibridación de transferencia puntual** (dot hybridization) Kellokoski y cols 1992a) **y la PCR** (polymerase chainreaction) (Badaracco y cols 1998) (Cañadas y cols 2004) (Kellokoski y cols 1992b)(Van Doornum y cols 1992); siendo esta última muy sensible lo que permite que grandes cantidades insignificantes del VPH puedan ser identificadas (Hobbs y cols 2006)

3.7.1 Pruebas diagnósticas/pruebas de cribado de enfermedad cervical.

3.7.1.1 Citología.

No hay duda de que la citología convencional (prueba de Papanicolaou) es la prueba de cribado (*screening*) que ha contribuido de manera espectacular a la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer cervical. El resultado de la citología es la primera información de que dispone el clínico sobre la posible enfermedad cervical. Esta prueba de cribado basada en los cambios citopatológicos no es la prueba diagnóstica de referencia para determinar la infección por el VPH.⁽²³⁾

3.7.1.2 Histología (biopsia).

La información anatomopatológica, obtenida de una biopsia dirigida por colposcopia y tinción con acético al 3%, es el método de referencia de la enfermedad cervical, ya que se obtiene la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real. La captura híbrida es una prueba de cribado que permite detectar la presencia del VPH de alto y/o bajo grado oncogénico, pero no identifica el tipo de VPH. Esta prueba de cribado está aprobada por la Food and Drug Administration estadounidense.

3.7.1.3 La PCR.

La PCR es otra prueba de laboratorio utilizada para la identificación del VPH. Es una técnica muy sensible que informa del genotipo de VPH. La PCR a tiempo real permite cuantificar la carga viral en la lesión.

Tipificación con PCR-RFLP.

Cuando se sospecha de asociación de VPH con carcinoma epidermoide, el tipo de virus puede ser tipificado mediante la técnica PCR-RFLP. En la actualidad se han desarrollado un gran número de técnicas adecuadas para el diagnóstico de enfermedades, entre estas la PCR RFLP que permite el análisis de la variabilidad genética de los virus por medio de los diversos patrones moleculares de su ADN (CFSCAN, 2003) (Aedo et al., 2007).

La PCR-RFLP se utiliza para el análisis de marcadores de micro satélite, que son pequeñas secuencias repetidas de ADN pero también ha demostrado efectividad en la evaluación de agentes causales relacionados con el desarrollo del cáncer. Probablemente, el análisis molecular se convierta en una técnica esencial en el diagnóstico y manejo del cáncer oral, la cual será útil en la realización de programas preventivos (Aedo et al.; Syrjänen, 2007).

Uno de los marcadores moleculares que más se ha utilizado para el estudio y tipificación genética de los virus del papiloma humano son los genes E6 y E7, y los genes GP5/GP6, i-interferón y b-Interferón. Este enfoque molecular, ha tenido un gran impacto en el diagnóstico de los agentes causales como virus especialmente, en lo que respecta al estudio del desarrollo del cáncer, para establecer criterios de diagnóstico precoz y de efectividad de los tratamientos. El análisis de este tipo de estudio nos permite definir el tipo de VPH presente en el tejido evaluado (Syrjänem).

Figura 4. Prueba Molecular VPH.

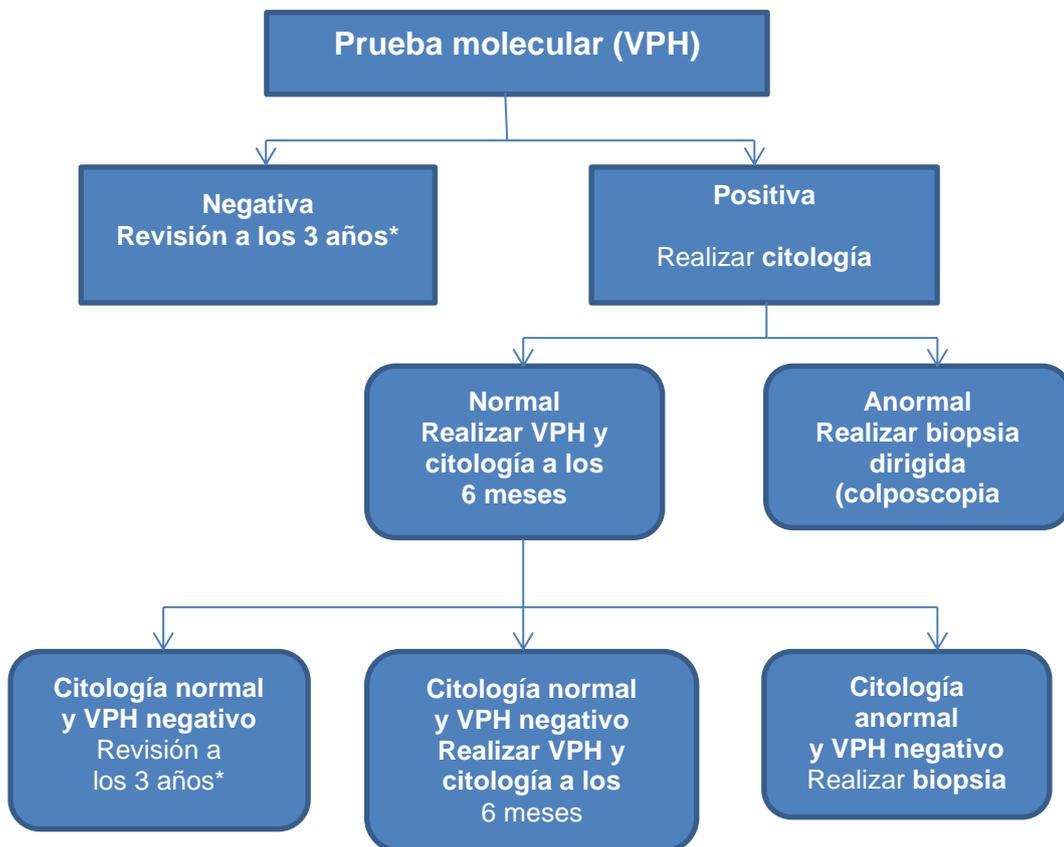


Figura. Algoritmo de exploración ginecológica para mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana positivo cuando se dispone pruebas moleculares de detección del virus del papiloma humano (VPH) y de citología convencional (prueba de Papanicolaou).

3.8 Virus del Papiloma Humano y Cérvix (Cuello Uterino).

En la década de los años ochenta del siglo XX se describió la relación entre infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino. A mediados de los años noventa del siglo pasado (1983), se estableció que la causa del cáncer cervical de las células escamosas es el VPH, y más recientemente se señalaron los genotipos del VPH que están relacionados con los carcinomas de células escamosas, idea que concedió el Premio Nobel en 2008 al profesor Harald zur Hausen. ⁽²³⁾

3.8.1 Enfermedades cervicales relacionadas con VPH.

Casi el 100 % de los carcinomas escamosos contiene el ADN de VPH. El 87 % es causado por 7 genotipos de VPH y los más frecuentes son los genotipos de alto riesgo oncogénico 16, 18 y 31. La infección por el VPH genotipo 18 está asociada al carcinoma escamoso cervical y la infección por el genotipo 16 al adenocarcinoma cervical. Así mismo la infección por este genotipo (VPH-16) se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollar un cáncer invasivo.

3.8.2 Incidencia.

La adquisición de la infección es muy común, en adolescentes y en personas jóvenes. Se estima que el 75% de la población sexualmente activa puede adquirir la infección durante la vida. ⁽¹³⁾

3.8.3 Prevención/tratamiento.

En la actualidad, el mejor tratamiento de la infección por el VPH es la prevención. Por tanto, el control ginecológico periódico, especialmente en la población de mujeres VIH+, es muy importante.

Es esencial como parte del examen ginecológico practicar una inspección externa y la biopsia de toda lesión sospechosa, ya que la neoplasia vulvar

intraepitelial también es más prevalente entre las mujeres VIH+21. A toda mujer VIH+ se le debería practicar una citología cada 6 meses en el primer año del diagnóstico de la infección por el VIH y, si es normal, una cada año. ⁽²³⁾

En la figura 5 se presenta el algoritmo de exploración ginecológica basado en los resultados de la citología cervical:

Figura 5. Citología

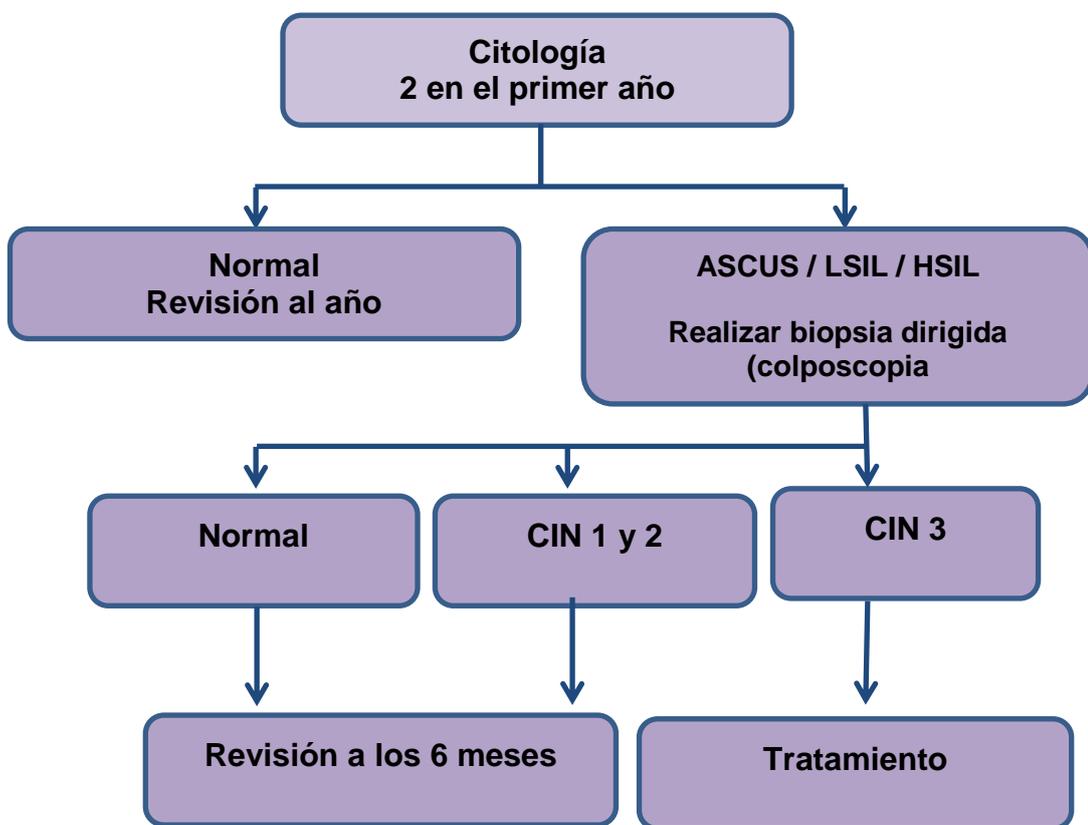


Figura 5. Algoritmo de exploración ginecológica para mujeres VIH cuando sólo se dispone de la prueba diagnóstica de citología convencional (prueba de Papanicolaou). ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado; CIN: neoplasia intraepitelial cervical (*cervical intraepithelial neoplasia*); HSIL: incidencia de SIL de alto grado; LSIL: incidencia de SIL de bajo grado; SIL: lesiones escamosas intraepiteliales (*squamous intraepithelial lesión*). ⁽²³⁾

3.8.3.1 Vacunación.

La propia historia en el conocimiento del VPH, su importancia en los cánceres escamosos y las complicaciones sociales que conlleva esta infección, motivaron a la investigación de una vacuna profiláctica en beneficio social.

El desarrollo clínico de estas vacunas se ha llevado a cabo en mujeres, como profilaxis para la infección cervical por el VPH. Actualmente estas vacunas están en fase de registro.

Las vacunas recombinantes contra el VPH han probado ser efectivas previniendo las infecciones y neoplasias anogenitales que pueden ser producidas por el VPH -16 y el VPH -18 (Chan y cols 2008) (Harper y cols 2004) (Harper y cols 2006) (Koutsky y cols 2002) (Mao y cols 2006) (Villa y cols 2005). En los seres humanos se desarrolla una respuesta inmunitaria humoral a la vacuna y se inducen altos niveles de anticuerpos neutralizantes IgG en medio vaginal (Agencia Europea de Medicamentos 2006) (Stanley y cols 2006). Si se llegara a probar de forma concluyente una asociación entre el VPH y el cáncer orofaríngeo (D'Souza y colaboradores 2007) y otras malignidades de cabeza y cuello (Herrero y cols 2003) el protocolo de vacunación debería de extenderse a los varones como una forma de prevenir estos padecimientos. Sin embargo es importante señalar que en los países en vías de desarrollo el alto costo de las vacunas es una barrera que impide su uso diseminado (Sankaranarayanan 2009).

3.8.3.1.1 Tabla 4. Características de las vacunas profilácticas contra Virus del Papiloma Humano

Característica Vacuna cuadrivalente Vacuna Bivalente

Característica	Vacuna cuadrivalente	Vacuna Bivalente
Manufacturado por y nombre Comercial	Merck Sharp & Dhome (MSD); Gardasil®	GlaxoSmithKline (GSK); Cervarix®
Genotipos de los VPH incluidos en la vacuna	6, 11, 16, 18	16, 18
Sistema de expresión	Levadura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Células de Insecto con el sistema de Baculovirus
Adyuvante	Hidroxifosfato sulfato de aluminio (225 µg)(adyuvante de aluminio de Merck	Hidróxido de aluminio(500 µg) más 50 µg de hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A(adyuvante AS04 de GSK)
Esquema e intervalo de las 3 Dosis	Dos meses entre 1ª y 2ª dosis; Seis meses entre la 1ª y 3ª Dosis	Un mes entre 1ª y 2ª dosis; seis meses entre la 1ª y 3ª dosis
Países/regiones incluidas en ensayos clínicos Fase III	Norteamérica (25%); Latinoamérica (27%); Europa (44%); Asia Pacífica (4%).	Norteamérica (12%); Latinoamérica (34%); Europa (30%); Asia-Pacífico (25%)
Ensayos clínicos de inmugenicidad extensión en adolescentes.	Niños y niñas entre 9-15 años	Niñas entre 10 y 14 años, niños y adolescentes entre 10 y 18 años

4. El VPH en la mucosa oral.

El VPH se ha identificado en la mucosa oral normal (Miller y Johnstone 2001), aunque su prevalencia es mayor en el Carcinoma de Células Escamosas de la cavidad bucal (Bouda y cols 2000) (Miller y cols 1996) (Shindoh y cols 1995). El problema con los estudios efectuados para determinar esta relación es que las muestras no fueron estadísticamente significativas o se obtuvieron de pacientes con cáncer en otra área de la boca (Maitland y cols 1987) (Shindoh y cols 1995). La prevalencia del VPH en mucosa oral normal es muy variable y fluctúa entre un 0% (Van Doornum y cols 1992) a un 81,1% (Kellokoski y cols 1992); siendo su valor promedio de un 10% de acuerdo al metanálisis de Miller y Johnstone (2001). Algunos de los tipos de alto riesgo del VPH se han detectado en la cavidad bucal y orofaringe de personas sin cáncer (Kreimer y cols 2004).

4.1 Lesiones en cavidad bucal asociadas a VPH.

En la cavidad bucal las lesiones asociadas al VPH se pueden dividir en dos grandes grupos de acuerdo a su comportamiento biológico:

- Lesiones benignas (papilomas escamosos, condiloma acuminado, verruga vulgar, hiperplasia epitelial focal).
- Lesiones premalignas y malignas (tales como la leucoplasia y el Carcinoma de Células Escamosas) (Garlick y Taichman 1991).

La boca es la fuente de transmisión de muchos agentes virales y se pueden presentar infecciones virales persistentes, lo que es un pre-requisito para inducir la transformación maligna (Miller 2005).

4.2 El cáncer bucal y el VPH.

El papel del VPH como un factor etiológico del cáncer fue primeramente reconocido en relación al cérvix (IARC 1995) (Walboomers y cols 1999). Los estudios moleculares y epidemiológicos han establecido un relación causal entre la infección por el VPH y el cáncer cervical, además otros estudios han demostrado una asociación entre el VPH y otros cánceres (zur Hausen 2009) tales como el carcinoma anogenital, carcinoma del tracto aerodigestivo superior, carcinoma verrugoso y el adenocarcinoma de colon (Kirgan y cols 1990) (Moy y cols 1989). Se estima que la infección por el VPH es responsable del 6% de los cánceres a nivel Mundial, principalmente los anogenitales (Shanta y cols 2000).

La relación entre los VPH y los cánceres anal y cervical se encuentra bien establecida, y se cree que pueden jugar un papel en la transformación maligna del epitelio escamoso de otras partes del cuerpo (zur Hausen 2002), sin embargo su asociación con el Carcinoma de Células Escamosas (CCE) de la cavidad bucal y la carcinogénesis en boca (Ringstrom y cols 2002) (Ritchie y cols 2003) (Scully 2002) no está del todo clara (Campisi y colaboradores 2007) (Greenlee 2001).

Figura 6. Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México. Experiencia de cinco años.



Fig. 6. Paciente con carcinoma epidermoide de la parte lateral de la lengua: lesión ulcerativa irregular, con bordes elevados e indurados.

Los papilomavirus son posiblemente la causa de un subgrupo de cánceres de cabeza y cuello (Kreimer y cols 2005) (Franceschi y cols 1996) (Herrero y cols 2003) tal como lo demuestra evidencia experimental y epidemiológica (Gillison y cols 2000) (Klussmann y cols 2003) (Rose y cols 2004). Syrjanen y colaboradores en 1983 fue quienes notaron por primera vez una posible relación entre los CCE de la cavidad bucal y los VPH, al observar que el 40% de los cánceres en su estudio tenían características histológicas y morfológicas similares a otras lesiones asociadas a la infección por estos virus.

En el metanálisis realizado por Miller y Johnstone (2001) se pudo determinar que el VPH es un importante factor de riesgo, aunque en su estudio no se pudo establecer el papel etiológico del virus en el cáncer bucal. Anteriormente a este metanálisis, la prevalencia del VPH en el CCE de la cavidad bucal fluctuaba entre un 20% a un 30% (Miller y White 1996) (Sugarman y Shillitoe 1997); datos que pueden ser una subestimación de la prevalencia de la infección asociada al tamaño de la muestra, el método de recolección y de preservación del tejido y la sensibilidad del método de detección utilizado (Miller y Johnstone 2001). Kreimer y colaboradores (2005) analizaron 60 estudios, realizados en 26 países distintos, que utilizaron PCR como método de detección del VPH, e incluyeron 5046 casos de CCE distribuidos de la siguiente forma: 969 cánceres orofaríngeos, 1435 cánceres laríngeos y 2642 cánceres bucales. La prevalencia del VPH fue de un 35,6% en los cánceres orofaríngeos, de un 23,5% en los cánceres bucales y de un 24,0% en los laríngeos.

La prevalencia de la infección por VPH en los neoplasias malignas de la cavidad bucal reportada por Oliviera y colaboradores (2008) fue de un 19.5%, valor cercano a la prevalencia promedio reportada en el estudio de Kreimer (Kreimer y cols 2005).

Herrero y colaboradores (2003) incluyeron en su estudio de casos y controles, más de 1600 pacientes y 1700 controles de nueve países distintos; utilizando protocolos similares para la recolección de muestras y datos, y realizando una detección centralizada del VPH . Los resultados obtenidos indicaron que posiblemente en un pequeño subgrupo de cánceres bucales y en una fracción sustantiva de los cánceres de orofaringe el VPH juega un papel etiológico en el desarrollo de la enfermedad. D'Souza y colaboradores (2007) reportaron una relación entre la infección con el VPH -16 y el desarrollo de un subgrupo de cánceres orofaríngeos independientemente de otros factores de riesgo tales como el tabaquismo y abuso del alcohol, lo que confirma los hallazgos de otras investigaciones (Dalhstrom y cols 2003) (Hansson y cols 2005) (Herrero y cols 2003) (Maden y cols 1992) (Schwartz y cols 1998) (Smith y cols 2004a) (Smith y cols 2004b) (Rosenquist y cols 2005). En el metanálisis realizado por Termine y colaboradores (2008) utilizando únicamente muestras FFPE (formaldehyde-fixed, paraffin-embedded) la prevalencia promedio de la infección por VHP de los CCE de cabeza y cuello (definidos como aquellos se originaban únicamente de boca, laringe o faringe) fue de un 34,5%. La asociación entre la infección con el VPH, el tabaquismo, y el abuso del alcohol como factores de riesgo del cáncer de cabeza y cuello no es clara. Algunos estudios hablan de sinergismo entre ellos (Smith y cols 2004).

Algunos estudios han logrado establecer que el VPH, en particular los genotipos de alto riesgo, son un factor de riesgo independiente para el desarrollo del CCE en la cavidad bucal (Miller y Johnstone 2001). La exposición al VPH puede preceder la aparición del cáncer orofaríngeo por 10 o más años (Mork y cols 2001).

Además se ha propuesto la existencia de que una predisposición genética en ciertas poblaciones que las hace más susceptibles a infectarse con el VPH y a la carcinogénesis bucal (Nagpal y cols 2002).

4.2.1 Genotipos de VPH asociados CCE.

Los VPH de alto riesgo más frecuentemente asociados al carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal son los tipos 16 y 18, al igual que lo observado en los carcinomas ano genitales y cervicales (Bosch y cols 1995) (Lorincz y cols 1987). Los VPH oncogénicos son 2.8 veces más frecuentes en los carcinomas de células escamosas de la cavidad bucal que los de bajo riesgo (Miller y White 1996).

El subtipo 16 es responsable de más del 90% de los casos de CCE de cabeza y cuello positivos para el VPH (Herrero y cols 2003) (Gillison y cols 2000) (Schwartz y cols 1998). La presencia del VPH -16 predomina en los tumores de orofaringe (Hansson y cols 2005) (Ringström y cols 2002) en comparación con los encontrados en cavidad bucal y laringe (Kreimer y cols 2005). La detección de otros VPH oncogénicos, excluyendo a los VPH -16 y 18, es muy rara (Kreimer y cols 2005) (Zhao y cols 2005).

4.3 Pronóstico y tratamiento del cáncer bucal asociado al VPH.

El CCE de la cavidad bucal se asocia a una morbilidad y mortalidad significativas (Beenken y Urist 2003) (Coleman y Sultan 1999) (U.S. Department of Health and Human Services 2000). Actualmente su comportamiento clínico es difícil de describir utilizando parámetros histopatológicos y clínicos convencionales, y no se ha podido determinar el por qué algunas personas con un tumor en la misma localización y estadio clínico reaccionan mejor que otras (De Vicente y cols 2004).

Los CCE de la cavidad bucal positivos para el VPH tienen características clínicas, biológicas y epidemiológicas que los distinguen de los negativos para el virus (Gillison 2004). Los VPH de alto riesgo se encuentran asociados con más frecuencia al cáncer bucal de personas jóvenes que a

los neoplasmas malignos de pacientes de 60 años y más, lo que se atribuye a transmisión viral por contacto físico directo (Mellin y cols 2000) (Schwartz y cols 1998).

Los estudios sobre la relación entre la infección por el VPH y la sobrevivencia de las personas con cánceres de boca arrojan resultados contradictorios. Varios han reportado que los CCE de cabeza y cuellos infectados con el VPH tienen un mejor pronóstico en términos de sobrevivencia que los negativos pues responden mejor a la quimioterapia y al tratamiento con quimiorradiación (Gillison y cols 2000) (Licitra y cols 2006) (Ritchie y cols 2003) (Schwartz y cols 2001) (Weinberger y cols 2006); además la progresión y mortalidad asociadas son menores (Fakhry y cols 2008). Por otra parte Kozomara y colaboradores (2005) encontraron que los positivos para el virus tenían un peor pronóstico, pues la detección de ADN del VPH se asociaba a cánceres pobremente diferenciados y a nódulos linfáticos positivos. Oliveira y colaboradores (2008) no encontraron ninguna asociación entre la sobrevivencia y la infección por el VPH.

5. Epidemiología.

5.1 Epidemiología del cáncer oral.

El cáncer de cabeza y cuello es el 6º cáncer humano más frecuente Mundialmente (5). El 3% de todos los cánceres se localizan en la cavidad oral (6). No obstante existe una variabilidad geográfica con una mayor prevalencia en América del Sur, Sudeste asiático y sobretodo en la India, en la cual el cáncer oral representa el 40% de todos los tumores malignos. ⁽⁷⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) espera un aumento del CCE en la cavidad bucal en las próximas décadas (Massano y cols 2006). Se observan grandes variaciones epidemiológicas en la incidencia y prevalencia de este padecimiento (Ferlay y cols 2001) que pueden asociarse principalmente a influencias ambientales específicas (Walker y cols 2003). En el Continente Americano la mayor incidencia del CCE es reportada en San Pablo, Brasil donde también se ha descrito una baja tasa de sobrevivencia (Wünsch-Filho 2002).

Cada año se diagnostican en el mundo más de 575.000 casos nuevos de cáncer oral (8). La incidencia en España es de 5,7-12,9 casos por 100.000 hombres/año y de 0,6-2,1 casos por 100.000 mujeres/año, aunque estas cifras se están igualando con la adopción por parte de la mujer de hábitos nocivos similares a los de los hombres. ⁽⁹⁾

5.2 Edad.

En cuanto a la edad, el 90% de los cánceres orales se diagnostican en mayores de 40 años, y más del 50% en individuos de más de 65 años (10, 11). Recientemente se ha observado un aumento en la incidencia de esta enfermedad en menores de 40 años lo que podría estar asociado a una infección por el virus del papiloma humano (16 y 18) ⁽¹²⁾.

Las principales localizaciones son lengua y suelo de boca en Europa y el norte de América y la mucosa yugal en la India. ^(13, 14)

En referencia a la histología el 90% de los carcinomas orales son del tipo carcinoma oral de células escamosas. ⁽¹³⁾

La supervivencia a los 5 años es del 40-56% aunque varía según el tipo de cáncer:

- 70% Cáncer labial
- 30% Otras localizaciones orales. ⁽⁴⁾

5.3 Cáncer Bucal y Bucofaríngeo (CB Y BF).

En México, la información epidemiológica con relación al CB y BF es escasa. Según el Registro Histopatológico de Neoplasias de México en el año 2002 se reportaron 820 casos de CB y 147 de la BF de un total de 108,064 malignidades, lo que significó casi 1% de estas, mientras que el 75% de los casos ocurrió en la cavidad bucal y 25% en la orofaringe. La relación hombre y mujer fue de 1.4:1, en la cavidad bucal y 3.4:1, en la bucofaringe. Estos indicadores se han mantenido constantes en los años recientes pero sin duda subestiman la verdadera incidencia debido a que no proceden de un registro con base poblacional. Aunque la tasa de mortalidad es pequeña, la letalidad es alta, ya que se estima que uno de cada dos afectados muere por la enfermedad.

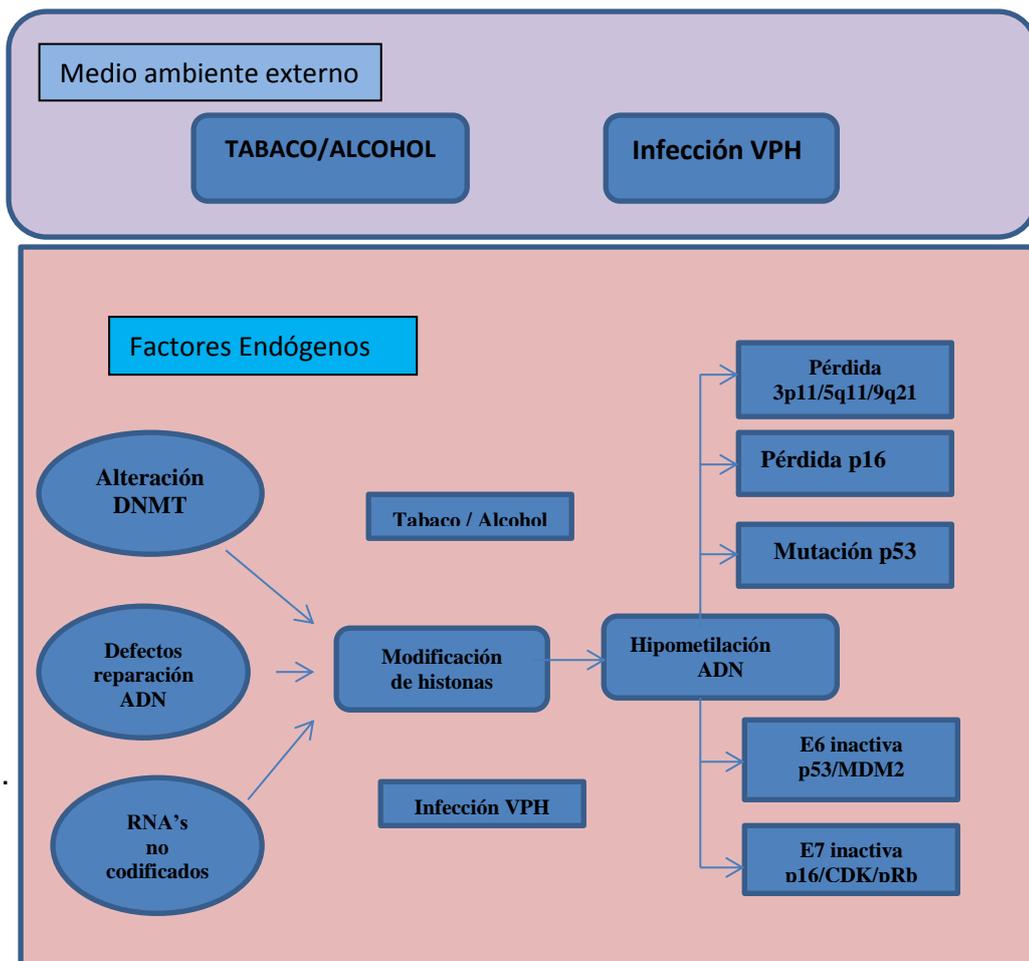
A pesar de su relativa rareza, el CB y BF en conjunto, es el cáncer más frecuente del tracto Aerodigestivo superior y representan un problema clínico importante debido a que comúnmente se diagnostica en etapas avanzadas, asociándose a un pronóstico grave e importantes secuelas estéticas y funcionales.

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de México, se reportó que la máxima frecuencia de CB ocurre entre los 50 y

70 años y la edad, en promedio a los 60 años, y en forma muy interesante, sin diferencias significativas entre géneros en cuanto a su frecuencia. ⁽²³⁾

La acumulación de diversos cambios genéticos y epigenéticos asociados con el desarrollo del cáncer de Vías Aero Digestivas Superiores (VADS) sugieren dos diferentes vías moleculares asociadas con la carcinogénesis, una asociada a la exposición de algunos agentes carcinogénicos presentes en el tabaco y alcohol, sin la participación de la infección por VPH, y la otra exclusivamente con la participación del VPH. ⁽²⁴⁾

Figura 7. Mecanismos de alteraciones genéticas y epigenéticas del cáncer bucal y bucofaríngeo.



5.4 Prevalencia del VPH en Cáncer Bucal y Bucofaríngeo.

Evidencia epidemiológica sugiere un papel causal del VPH en la génesis del cáncer de VADS (4, 25, 26). La detección de VPH ha sido reportada en aproximadamente 25% de los tumores de VADS (27). En cáncer bucal y bucofaríngeo, se han reportado frecuencias de infección por VPH que varían del 0 al 100% (19); esta diversidad probablemente se debe a diferencias en los métodos seguidos por los diferentes estudios, entre las que destacan el número de casos incorporados, el tipo de población sujeta a estudio, el método y sitio de recolección de la muestra, la técnica de extracción de DNA, y el método molecular utilizado para la detección del DNA viral.

Los métodos usados para el diagnóstico de la infección por VPH están basados principalmente en la detección del DNA viral y han sido agrupados en ensayos de alta sensibilidad (PCR, 37.1%), ensayos de moderada sensibilidad (Southern blot, 25.2%) y de baja sensibilidad (Hibridación *in situ* o inmuno histoquímica, 16.9%) (28). Actualmente la técnica más utilizada para la detección de DNA-VPH es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), debido a su alta sensibilidad, accesibilidad y bajo costo. ⁽²⁹⁾

Existe una asociación más vigorosa con cáncer de la bucofaringe, ya que la posibilidad de detección de VPH alcanza 50% o más (30-33). La mayor frecuencia se ha atribuido a la facilidad del acceso viral a las células basales de las criptas amigdalinas y una aparente predilección por este sitio anatómico, que sería análogo a la zona de transformación del cérvix. Un metanálisis reportó una fuerte asociación entre VPH-16 y cáncer de amígdala (RR 15.1 IC95% 6.8-33.7) (34). En contraste, los resultados de los estudios en relación a la infección por VPH en el CB muestran diferentes frecuencias pero estas parecen ser menores (32, 35). En estudios recientes utilizando PCR varían del 4 al 71%, (25, 36). El tipo 16

el más frecuente, encontrándose en 16.5 al 90% de las muestras positivas a VPH (37, 38).

Además de lo ya mencionado, la variabilidad en las prevalencias reportadas pudiera ser el resultado de diferencias geográficas, por ejemplo, en una población africana (39), se detectó DNA-VPH en el 1% de 146 casos de CB, en Finlandia en el 30% (40), en la India en el 73% (33), y en el 76% de las encontradas en Taiwán (41). Otro factor a considerar en la variabilidad de las frecuencias es el tamaño de la muestra; el estudio que presenta el índice más alto de detección tiene un número muy reducido de pacientes (36), en el que se analizaron solo 14 muestras positivas a VPH, de las cuales 10 (71%) resultaron positivas a VPH de alto riesgo, en contraste, el reporte del 4% proviene de un estudio multicentrico realizado en nueve países y que incluye 1,670 pacientes (25).

En un estudio reciente, realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan), se observó que en el 16% de los pacientes con cáncer bucal no existía el antecedente de consumo de tabaco, alcohol, o infección por VPH, por otro lado el 53% de los casos de cáncer bucal con infección por VPH, no tenían historia de consumo de tabaco y alcohol.

La prevalencia de VPH para los casos de cáncer bucal fue de 43%, siendo los tipos VPH-16 y 18 los más frecuentes (55% y 18% respectivamente) (42). Estos resultados coinciden con lo reportado por un estudio previo realizado en el INCan, donde la frecuencia de VPH asociada a CB fue del 42% (43).

Tabla 5. Prevalencias de tumores de cavidad bucal y bucofaringe positivos a VPH.

ESTUDIO	PAIS	METODO DE DETECCION	FRECUENCIA	TIPO DE VPH
Zeuss et al 199176	Valencia	IHQ	0%	
Lawton et al 100277	Australia	PCR	12%	16,18,31,33
Matzow et al 199878	Noruega	PCR	0%	
Miguel et al 199879	Brasil	PCR	11%	16
Schwartz et al 199838	USA	PCR	67%	16,18,31,33,35
Smith et al 199836	USA	PCR	71%	16,18,33,58
Gillison et al 200026	USA	PCR	25%	16,18
Shima et al 200080	Japón	PCR	73%	16,18
Mork et al 200135	Suecia	PCR	32%	16,18,33,73
Schwartz et al 200181	USA	PCR	15%	16
Ibieta et al 200345	México	PCR	42%	16
Ritchie et al 200382	USA	PCR	21%	16,18,33
Dahlgren et al 200483	Suecia	PCR	11%	16,33,35
Kreimer et al 200527	Mundial*	PCR	26%	16,18,31,33,35,45,51,52,56,58
Göran et al 200584	Suecia	PCR	36%	16,33,67,68,76
Koppikar et al 200584	India	PCR	31%	16,18,38
Hammarstedt et al 200630	Suecia	PCR	49%	16,33,35,45
Lou et al 200786	Taiwán	PCR	21%	16,18,33,39,52,58,66,72
Pintos et al 200787	Canadá	PCR	19%	16,31,51,53,55,58
Anaya et al 200842	México	PCR	43%	16,18,33

6. Biología de Virus del Papiloma Humano (VPH).

6.1 Infección del VPH y Transformación Maligna.

La infección puede adquirirse en diferentes etapas tempranas de la vida, ya que se ha demostrado la presencia de este virus en 6% de la población infantil, 13% de los adolescentes y en el 23% de la población adulta.

El cáncer de cérvix se ha utilizado como modelo en la patogénesis de las neoplasias malignas mediadas por la infección del VPH.

La integración del genoma viral al DNA celular, provoca el rompimiento del gen E2, dando como resultado la pérdida de control transcripcional mediado por E2, 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 infecciones por VPH con alta carga viral son capaces de producir grandes cantidades de unidades de proteína E6 y E7, cuya acumulación en pacientes con sistemas inmunológicos incompetentes al bloquear la acción de p53 y RB incrementa el riesgo de transformación maligna.

La forma de replicación del VPH es diferente dependiendo del tipo de lesiones; en las lesiones benignas el genoma del VPH se integra de forma episomal extracromosómico (plásmido) mientras que en las lesiones malignas, como las del cérvix, el DNA viral se integra en el cromosoma del hospedero.

Como en el cáncer cervical, en el CB y BF el genoma del VPH puede encontrarse de forma episomal, integrado o de ambas formas.

Si bien, en algunos carcinomas de las Vías Aero digestivas Superiores (VADS), principalmente los de amígdala, no se aprecia integración del

DNA-VPH, pero puede detectarse la expresión de los oncogenes virales, lo cual indica que la integración del DNA-VPH no es un evento necesario para la carcinogénesis.

6.2 Características Moleculares de la Infección por VPH.

La inactivación del p53 y pRb son eventos comunes en la mayoría de los tumores en cavidad oral y la bucofaringe, sin embargo estas alteraciones ocurren por diferentes mecanismos en los tumores VPH positivos y negativos. Las alteraciones genéticas en los tumores positivos a VPH se ven reguladas por las oncoproteínas E6 y E7, que inactivan la función de p53 (50). Un estudio reciente reportó que el 57% de tumores de amígdala VPH positivos presentaban mutación en p53, en contraste con los tumores VPH negativos (57% vs 0% $p=0.008$) (51).

La proteína E7 tiene la capacidad de disminuir la expresión de la ciclina D y de pRb, favoreciendo la expresión de p16 en los tumores VPH positivos de CE-VADS.

Recientemente se ha reportado que un polimorfismo en el codón 72 de p53, modifica el riesgo de desarrollar cáncer de células escamosas en bucofaringe; y se sugiere que este polimorfismo podría ser utilizado como marcador de susceptibilidad a este tipo de cáncer, asociado a VPH 16, especialmente en pacientes no fumadores. Por otro lado, la expresión de p16 se ve disminuida en tumores de cabeza y cuello asociados a tabaco y alcohol, por una probable mutación, delección o metilación de este gen.

Con estos hallazgos se fortalece la teoría de la existencia de los dos posibles mecanismos de carcinogénesis en tumores de cabeza y cuello, por un lado los tumores de VADS VPH positivos están asociados con un tipo silvestre de p53, una baja regulación de ciclina D y pRb y una sobreexpresión de p16, mientras que los tumores VPH negativos se

caracterizan por presentar, mutaciones de p53, un incremento en la ciclina D, un normal o incrementado nivel de pRb y un decremento en la expresión de p16.

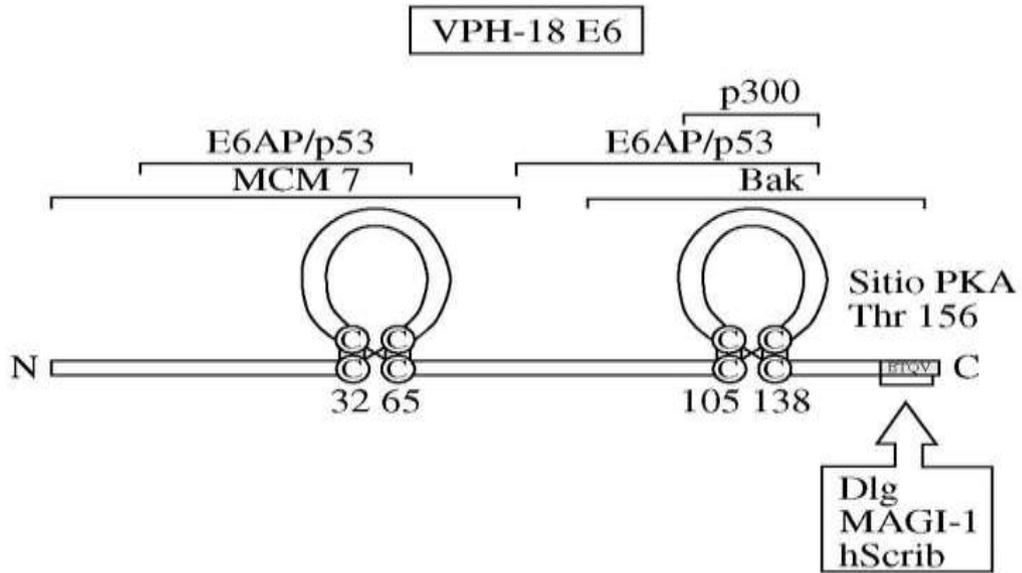
En el contexto de los eventos epigenéticos, un estudio reciente determino el estatus de la metilación global del DNA en tumores de cavidad bucal, como evento temprano de los procesos carcinogénicos de la cavidad bucal, donde el índice de metilación del DNA fue de 4.28 (IC 95% 4.1-4.4), sin embargo, al buscar asociación de la metilación global con otras variables como tabaco, alcohol e infección por VPH los resultados no mostraron diferencia de significancia estadística (55). La regulación epigenética en la infección por VPH participa de forma trascendente en el proceso de la carcinogénesis de CB. En un estudio realizado en el INCan, se analizó el patrón de metilación del VPH-16 en cáncer de cavidad bucal, demostrando que la metilación de DNA juega un papel importante en el ciclo de vida del VPH-16, participando en el silenciamiento transcripcional de células indiferenciadas lo cual favorece su estado de latencia.

6.3 Características de las proteínas E6 y E7.

6.3.1 Características de la Proteína E6.

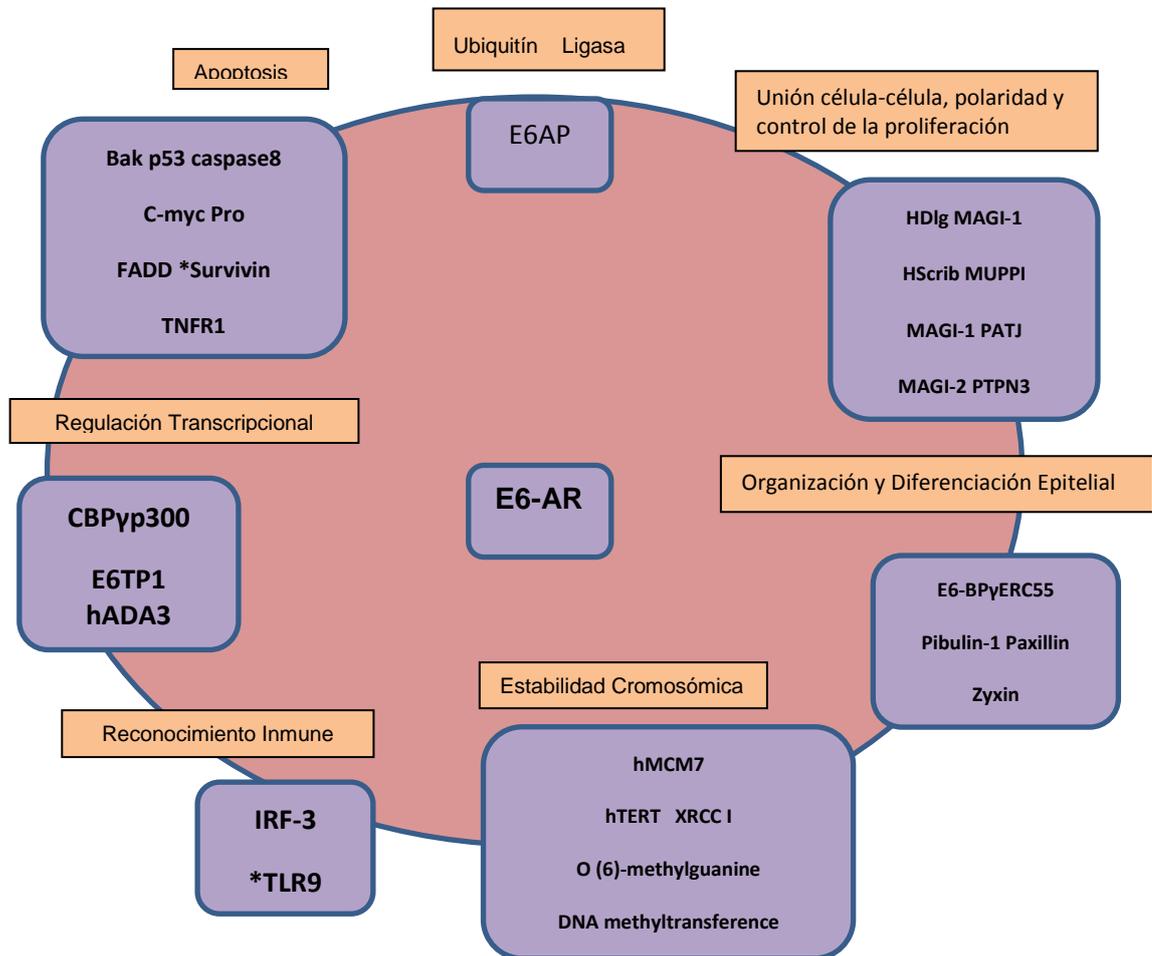
El gen E6 codifica para una proteína de aproximadamente 150 aminoácidos y contiene dos motivos dedos de zinc altamente conservados, caracterizados por la presencia del motivo Cys-X-X-Cys, cuya integridad es esencial para su función. ⁽²³⁾

Figura 8. Estructura de la proteína E6 de VPH 18



El gen E6 es uno de los primeros que se expresan durante el ciclo viral y tiene la capacidad de unirse a un sinnúmero de blancos celulares que se muestran en la imagen lo que le permite bloquear la apoptosis, regular la transcripción viral, abatir la diferenciación celular y las interacciones célula-célula, e incrementar la inestabilidad cromosómica. Todos estos procesos fundamentales en el establecimiento de la carcinogénesis cervical. ⁽²³⁾

Figura 9. Proteínas celulares con las que interacciona la oncoproteína E6 de VPHs de alto riesgo.

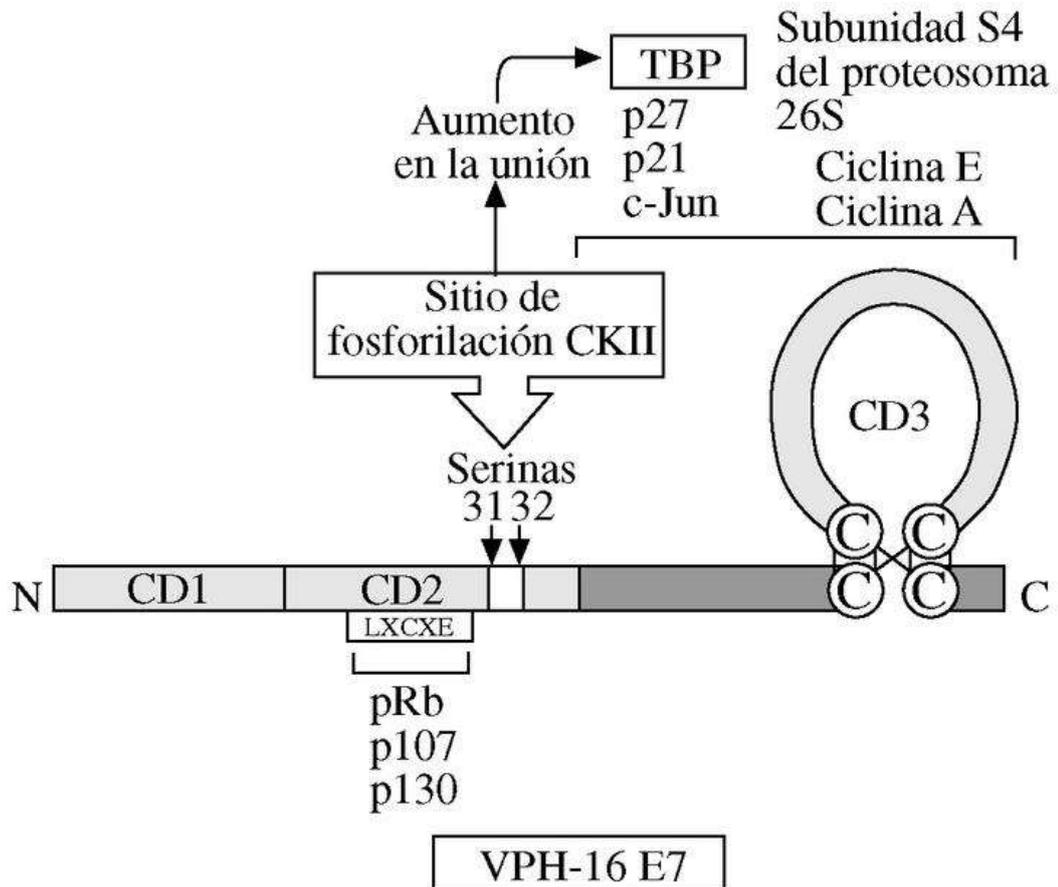


6.3.2 Características de la proteína E7.

Las proteínas E7 de alto riesgo son pequeños polipéptidos de aproximadamente 100 aminoácidos. Al igual que E6, E7 posee un sitio con motivos de dedos de zinc en su extremo carboxilo terminal, el cual se utiliza para su dimerización. La proteína E7, es fosforilada por la caseína II (CKII) en el dominio N-terminal. (23)

E7 está conformada por tres dominios llamados CD1, CD2 y CD3, basados en la homología con la proteína E1A del adenovirus. (23)

Figura 10. Estructura de la proteína E7 DEL VPH-16



La región amino terminal de la proteína E7 de VPH-16, tiene homología con las proteínas Ad E1A y SV40 TAg. Estos dominios conservados, son críticos para las actividades transformantes para cada una de estas oncoproteínas, a través de estos dominios, estas proteínas interactúan con una gran variedad de proteínas celulares, incluyendo al producto del gen supresor de tumores del Retinoblastoma pRb. ⁽²³⁾

6.4 El VPH y Coinfección con otros Virus.

Las infecciones virales han sido relacionadas con el desarrollo y propagación de diversos tipos de cáncer. Reportes epidemiológicos han demostrado que la infección por el VPH puede coexistir con otros virus, entre los cuales se encuentran el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y algunos de la familia de los herpes virus, como el VHH8 y el virus de Epstein Barr (VEB).

6.4.1 Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Recientemente se ha reportado que la infección por el VIH está fuertemente asociada con una alta prevalencia, incidencia y persistencia de la infección por VPH, así como con la persistencia y progresión de lesiones escamosas intraepiteliales. Estudios previos han reportado un incremento en el desarrollo de cáncer de ano, cérvix, orofaringe, pene, vagina y vulva asociados con la infección de VPH entre pacientes con VIH/SIDA, donde el papel de la inmunosupresión aun no está bien definido.

Un estudio reciente evaluó la asociación de diversos tipos de cáncer in situ e invasivos asociados a VPH en pacientes con infección por VIH, observándose un incremento en el riesgo de presentar lesiones malignas por la infección VPH/VIH. En lesiones in situ el riesgo se incrementa para cáncer de cérvix (RR= 4.6 IC 95% 4.3-5.0) y en hombres para cáncer anal (RR=60.1 IC 95% 49.2-72.2).

Por otro lado en lesiones invasivas el patrón es muy similar, afectando principalmente cérvix, pene y ano, además de afectar otros sitios, como amígdala (RR= 2.6 IC 95% 1.8-3.8), estos resultados pueden ser atribuidos a la gradual pérdida de control de los queratinocitos que se encuentran infectados por el VPH debida a una avanzada

inmunosupresión por la infección del VIH. Si bien se han reportado controversias entre la presencia de cáncer de VADS y la infección por VPH en pacientes VIH+, un estudio reciente describió la asociación de cáncer de la bucofaringe con la presencia de infección por VPH en pacientes con VIH/ SIDA; el riesgo de presentar este tipo de neoplasia se vio incrementado por la coexistencia de algunos factores de riesgo, como el consumo de tabaco y la inmunosupresión atribuida a los pacientes VIH+.

6.4.2 Virus Epstein Barr (VEB).

La infección del virus de VEB ha sido reportada en coexistencia con el VPH en algunos tipos de cáncer, como el adenocarcinoma de pulmón y cáncer de cérvix, aunque se ha documentado que el VEB no es un agente comensal que frecuentemente se encuentre en las lesiones malignas de cérvix. Un estudio reciente reportó la coexistencia de VPH y VEB en 17% de lesiones intraepiteliales de alto grado.

Algunos estudios han examinado la asociación entre los VPH de alto riesgo y el VEB con la progresión de tumores de VADS, particularmente con los carcinomas de nasofaringe. Un estudio reportó la presencia de VPH tipo 6, 11,16 en papilomas sinonasales donde el VEB juega un papel importante en su patogénesis.

6.4.2.1 Pronóstico y tratamiento.

Un metanálisis reciente reportó el impacto en la supervivencia de los tumores de vías aerodigestivas superiores con infección por VPH, demostrando que los pacientes positivos para VPH tenían un bajo riesgo de muerte (meta RR 0.85 IC 95% 0.7- 1.0), así como un bajo riesgo de

recurrencia (Meta RR 0.62 IC95% 0.5-0.8) en comparación con pacientes con CB y BF negativos a VPH.

Datos sobre un estudio prospectivo en fase 2, confirman que la infección por VPH predice una mejor respuesta a tratamiento con quimioterapia y radioterapia.

El estatus de VPH en tumores de orofaringe fue estadísticamente significativo en relación con la respuesta a la terapia de inducción (82% contra 55%), por otro lado, la supervivencia mejoró cuando fue evaluada a los 2 años (95% contra 62%) y el riesgo de progresión de la enfermedad fue 72% más bajo de lo observado en los pacientes con VPH negativo.

La evaluación de la respuesta a la terapia, en otro estudio en pacientes con cáncer de bucofaringe, se encontró que la presencia de VPH-16 se asoció a una mejor respuesta a la quimioterapia ($p=0.001$) y a la terapia combinada de quimioterapia con radioterapia ($p=0.0005$), así como una mejor supervivencia ($p=0.007$). En un estudio de 100 pacientes con cáncer de bucofaringe y co-expresión de VPH/p16, se demostró que presentaban una mejor supervivencia en comparación con aquellos pacientes con tumores VPH negativos, o positivos pero que no expresaban p16, lo cual revalida la correlación existente entre la expresión de VPH y p16. Estos resultados confirman que el estatus de VPH es un buen biomarcador pronóstico en tumores de cabeza y cuello. Si esto se corrobora, tendría profundas implicaciones en la forma que se evalúa a los pacientes, se analizan los riesgos y beneficios para tomar decisiones terapéuticas, y se interpretan los resultados de los ensayos clínicos.

Con el desarrollo de las vacunas contra el VPH se espera cambiar el panorama epidemiológico de estas infecciones, si bien estas vacunas no son terapéuticas si tienen un enfoque preventivo. Una de ellas es

tetravalente, específica para los VPH tipo 6, 11,16 y 18, que previene principalmente las lesiones asociadas al contacto sexual, especialmente los papilomas y las neoplasias malignas.

Aun no se ha demostrado un efecto positivo en la aplicación de estas vacunas en las neoplasias de las VADS, sin embargo, considerando que las vacunas son capaces de neutralizar los viriones del VPH en los tejidos del huésped, se postula que podría existir cierta protección para el desarrollo de aquellas lesiones de cavidad bucal asociadas a los tipos 16 y 18, no obstante estos resultados solo se apreciarían en estudios a largo plazo.

7. Tratamiento de cáncer de orofaringe y de Cavidad oral.

La Junta Editorial del Banco de Datos de Información de la Sociedad Americana Contra El Cáncer, recopiló información que representan los puntos de vista de médicos y de personal de enfermería, basados en la interpretación de estudios publicados en revistas médicas como en su propia experiencia personal. ⁽⁴⁰⁾

7.1 Opciones de tratamiento, según la etapa y localización del tumor.

Las principales opciones de tratamiento para las personas con cánceres orales y de orofaringe son:

- **Cirugía.**
- **Radioterapia.**
- **Quimioterapia.**
- **Terapia dirigida.**
- **Tratamiento paliativo**

Éstas se pueden usar solas o combinadas, dependiendo de la etapa y de la ubicación del tumor. ⁽⁴⁰⁾

7.2 Cirugía para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral.

Después de la cirugía para remover el cáncer, se puede emplear la cirugía reconstructiva para ayudar a restaurar la apariencia y función de las áreas afectadas por el cáncer o su tratamiento. ⁽⁴⁰⁾

7.2.1 Resección del tumor.

El cirujano extirpa (resecar) todo el tumor y un área de tejido circundante de apariencia normal. La eliminación del tejido normal, disminuye la posibilidad de dejar cualquier residuo de cáncer.

El tumor primario se puede remover usando una variedad de métodos según su tamaño y localización. Según la localización y el tamaño del tumor, puede que se necesite una de las operaciones que se presentan a continuación para extirparlo. ⁽⁴⁰⁾

7.2.2 Cirugía micrográfica de Mohs (para algunos tipos de cáncer de labio).

Algunos tipos de cáncer de labio pueden ser extirpados mediante la cirugía de Mohs, también conocida como *cirugía micrográfica*. Con este método, el tumor se extirpa en capas muy delgadas. Cada capa es examinada de inmediato con un el microscopio para observar si hay células cancerosas. El cirujano continúa extirpando más capas hasta que ya no se observen más células cancerosas.

Este método puede reducir la cantidad de tejido normal que se extirpa con el tumor, lo que limita el cambio en la apariencia causado por la cirugía. ⁽⁴⁰⁾

7.2.3 Glosectomía (extirpación de la lengua).

La glosectomía puede que sea necesaria para tratar el cáncer de la lengua. Para los cánceres más pequeños, puede que sólo se necesite extirpar parte de la lengua (glosectomía parcial). En caso de cánceres más grandes, puede que sea necesario extirpar toda la lengua (glosectomía total). ⁽⁴⁰⁾

Figura 11. Glosectomía parcial.



7.2.4 Mandibulectomía (extirpación del hueso de la mandíbula).

Una mandibulectomía (resección mandibular) extirpa todo o parte del hueso de la mandíbula. Si la mandíbula tiene una apariencia normal en la radiografía y no hay pruebas de que el cáncer se haya propagado a la mandíbula, es posible que solo que sea necesario hacer una resección parcial de espesor mandibular.

La sección de la mandíbula que se extirpa entonces se puede reemplazar con una sección de hueso de otra parte del cuerpo, como el peroné (el más pequeño de los huesos inferiores de la pierna), el hueso de la cadera o el omóplato.

En lugar de esto, dependiendo de la situación, algunas veces se puede usar una placa de metal o una sección de hueso de un donante fallecido.

(40)

Figura 12 Diseño de incisión para cirugía de labio por carcinoma celular escamoso, Figura 13 Pieza quirúrgica de carcinoma de células escamosas en piso de boca que invade hueso de la mandíbula.



Fig. 12. Diseño de incisión de labio por carcinoma epidermoide

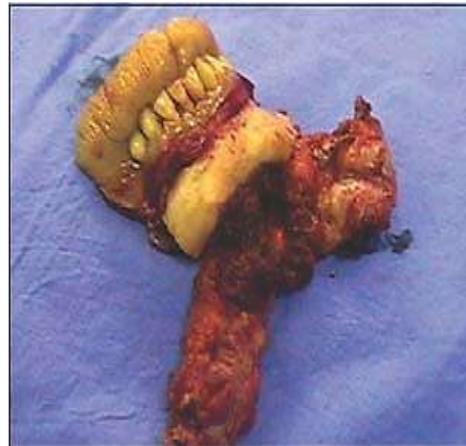


Fig. 13. Pieza quirúrgica de carcinoma epidermoide en piso de boca que invade hueso de la mandíbula.

7.2.5 Maxilectomía.

Si el cáncer se ha expandido hacia el paladar duro (parte delantera del techo de la boca), será preciso extirpar todo o parte del hueso involucrado (maxilar). Esta operación se llama *maxilectomía* o *maxilectomía parcial*.

El hueco en el techo de la boca que se crea con la operación puede ser rellenado con una dentadura especial llamada *prótesis*. La prótesis la elabora un prostodoncista, que es un dentista con capacitación especial.

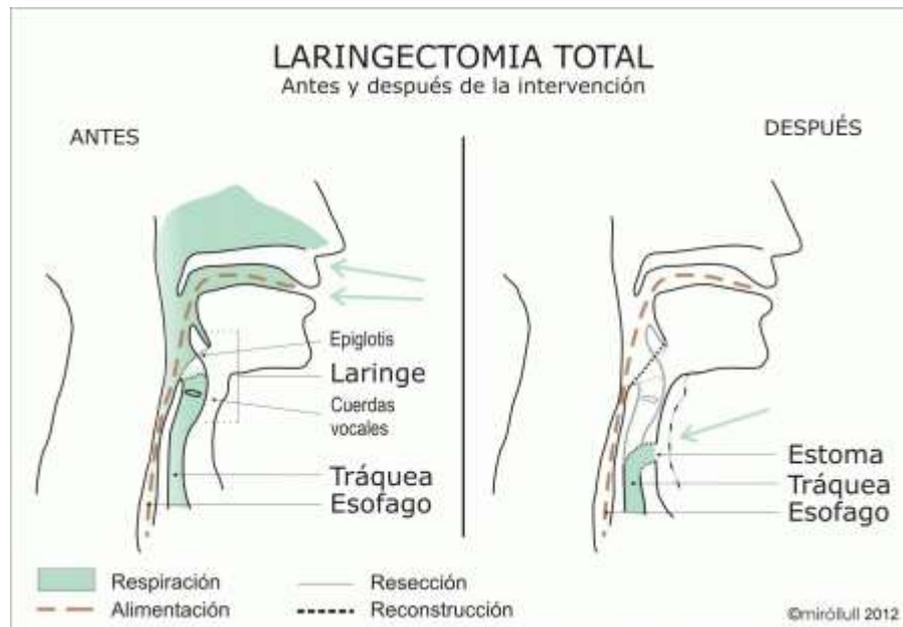
(40)

7.2.6 Laringectomía (extirpación del órgano fonador).

Cuando se extirpa la laringe, la tráquea se une a un hueco (estoma) que se hace en la piel frente al cuello para que el paciente respire (en lugar de hacerlo a través de la boca o de la nariz). Esto se conoce como una *traqueotomía*.

Una vez se pierde el órgano fonador, el habla normal ya no es posible, aunque las personas pueden aprender otras formas de hablar.

Figura 14. Laringotomía total.



7.2.7 Disección del cuello.

El cáncer de cavidad oral y el cáncer de orofaringe suelen propagarse a los ganglios linfáticos del cuello. Dependiendo de la etapa y la localización del cáncer, podría ser necesario extirpar estos ganglios linfáticos (y otros tejidos adyacentes).

La cantidad de tejido extirpado depende del tamaño del cáncer primario y de cuánto se ha propagado a los ganglios linfáticos. ⁽⁴⁰⁾

- *Parcial o selectiva*
- *Radical modificada*
- *Radical*

Los efectos secundarios más comunes de cualquier disección de cuello son adormecimiento de la oreja, debilidad al levantar el brazo por encima de la cabeza y debilidad del labio inferior.

Después de cualquier procedimiento de disección de cuello, el fisioterapeuta puede enseñarle al paciente algunos ejercicios para mejorar la movilidad del cuello y del hombro.

7.3 Cirugía reconstructiva.

Es posible que sea necesario realizar operaciones para ayudar a restaurar la estructura o la función de las áreas afectadas por cirugías más extensas realizadas para remover el cáncer.

7.3.1 Traqueotomía/traqueotomía.

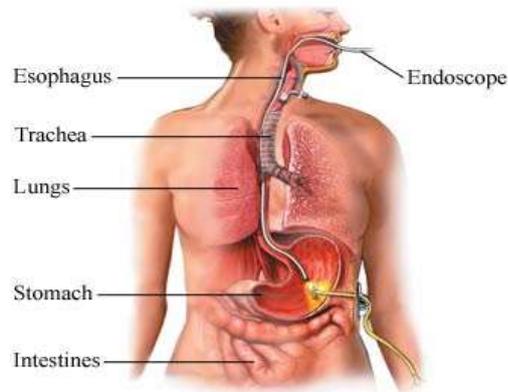
Una traqueotomía es una incisión (orificio) que se realiza a través de la piel que se encuentra frente al cuello y hacia la tráquea. Si el cáncer bloquea la garganta y es demasiado grande como para ser extirpado por completo, es posible hacerle una abertura para conectar la parte inferior de la tráquea a un estoma (orificio) en la parte frontal de su cuello para derivar el tumor y permitirle a la persona respirar con mayor comodidad.
(40)

7.3.2 Tubo de gastrostomía.

Los cánceres de cavidad oral y de orofaringe pueden impedir que se pueda tragar suficiente alimento para mantener una buena nutrición.

Un tubo de gastrostomía (tubo G) es una sonda de alimentación que se coloca a través de la piel y el músculo de su abdomen directamente en su estómago. Algunas veces, este tubo se coloca durante una operación, pero a menudo se coloca endoscópicamente.⁽⁴⁰⁾

Figura 15. Tubo de Gastroctomía percutánea endoscópica



7.3.3 Extracción e implantes dentales.

Cuando se planifica un tratamiento con radiación, se debe realizar una evaluación dental.

El cirujano de cabeza y cuello o un cirujano bucal pueden realizar la extracción de los dientes. Si se dejan, los dientes rotos o infectados (con abscesos) son muy propensos a causar problemas (como infecciones y áreas de necrosis [muerte ósea] en mandíbula) al estar expuestos a la radiación.

Si se extirpa parte de la mandíbula y se reconstruye con hueso de otra parte del cuerpo, el cirujano puede colocar implantes dentales (material metálico al que se pueden fijar los dientes protésicos) en el hueso. Este procedimiento se puede llevar a cabo en el mismo momento en que se reconstruye la mandíbula o en una fecha posterior.

Figura 16. Implantes dentales



7.4 Riesgos y efectos secundarios de la cirugía.

La cirugía para los cánceres que son grandes o difíciles de alcanzar puede ser muy complicada, en cuyo caso, los efectos secundarios pueden incluir infección, apertura espontánea de la herida, problemas para comer o hablar o en casos muy poco comunes, la muerte durante el procedimiento o poco después de éste. Además, la cirugía puede causar desfiguración, especialmente si es necesario remover los huesos de la cara o la mandíbula. La pericia del cirujano al extirpar todo el cáncer es muy importante para minimizar estos efectos secundarios. ⁽⁴⁰⁾

- **Impacto de la glosectomía**
- **Efectos de la laringectomía**
- **Efectos de la extirpación de hueso facial**

7.5 Radioterapia para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral.

La radioterapia usa rayos X o partículas de alta energía para destruir las células cancerosas o desacelerar su velocidad de crecimiento. Se puede usar como:

- Tratamiento principal.
- Una combinación de radioterapia y quimioterapia.
- Como un tratamiento adicional (adyuvante).

La radioterapia también se puede utilizar para aliviar los síntomas del cáncer más avanzado, como dolor, hemorragias, dificultad para tragar y problemas causados por la metástasis en los huesos.

7.5.1 Radioterapia de conformación tridimensional (3D-CRT):

La 3D-CRT utiliza los resultados de estudios por imágenes, tal como la MRI y programas especiales de computadoras para delinear con exactitud la localización del tumor. Los haces de radiación son luego conformados y orientados hacia el tumor desde varias direcciones, lo cual disminuye el riesgo de daño a los tejidos normales.

7.5.2 Radioterapia de intensidad modulada:

La radioterapia de intensidad modulada (*intensity modulated radiation therapy*, IMRT) es una forma avanzada de terapia tridimensional. Esta técnica emplea una máquina controlada por una computadora que de hecho se mueve alrededor del paciente a medida que emite la radiación.

7.5.3 Posibles efectos secundarios de la radioterapia.

Cambios en la piel como una quemadura de sol o bronceado en la cabeza y el cuello que lentamente desaparecen. ⁽⁴⁰⁾

- Ronquera.
- Pérdida del sentido del gusto.
- Enrojecimiento y dolor en la boca y en la garganta

La radioterapia también puede causar efectos secundarios a largo plazo o permanentes. ⁽⁴⁰⁾

- Daño a las glándulas salivares (síndrome de boca seca).
- Daño al hueso de la mandíbula (*osteoradionecrosis*)
- Daño a la glándula pituitaria o tiroidea

7.6 Quimioterapia para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral.

La quimioterapia (quimio) es el uso de medicamentos contra el cáncer suministrados vía intravenosa o vía oral. Los medicamentos de quimioterapia que se utilizan con mayor frecuencia para el cáncer de la cavidad oral y de la orofaringe son:

- Cisplatino.
- 5-fluorouracilo (5-FU).
- Carboplatino.
- Paclitaxel (Taxol®).
- Docetaxel (Taxotere®).
- Metotrexato.
- Ifosfamida (Ifex®).
- Bleomicina.

Un medicamento de quimioterapia se puede usar solo o combinado con otros medicamentos.

7.6.1 Posibles efectos secundarios de la quimioterapia.

Los medicamentos de quimioterapia atacan a las células que se están dividiendo rápidamente, razón por la cual funcionan contra las células cancerosas. Sin embargo, también afecta a otras células del cuerpo, como las de la médula ósea, del revestimiento de la boca e intestinos, así como a los folículos del cabello. Esto puede conducir a algunos efectos secundarios.

- Caída del cabello.
- Llagas en la boca.
- Falta de apetito.
- Náuseas y vómitos.

- Diarrea.
- Bajos recuentos sanguíneos. Un aumento en el riesgo de contraer infecciones (debido a un recuento bajo de glóbulos blancos). Fácil formación de hematomas o hemorragias (debido a un recuento bajo de plaquetas). Cansancio (debido a un bajo recuento de glóbulos rojos).⁽⁴⁰⁾

7.7 Tratamiento paliativo para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral.

El dolor es una preocupación significativa para muchos pacientes con cáncer. Casi siempre puede ser tratado eficazmente con medicamentos ligeros como ibuprofeno o acetaminofeno, o de ser necesario, con medicamentos más fuertes como morfina o similares (conocidos como *opioides*).

7.8 Cáncer recurrente de orofaringe y de cavidad oral.

La recurrencia puede ser local (en el mismo lugar donde comenzó o cerca de éste), regional (en los ganglios linfáticos adyacentes) o distante (diseminación a los huesos u órganos como los pulmones). Las opciones de tratamiento para el cáncer recurrente dependen de la localización y del tamaño del tumor, de los tratamientos que ya se hayan usado y del estado general de salud de la persona.

Por lo general, la radioterapia de haz externo no se puede repetir en el mismo sitio con excepción de algunos casos selectos.⁽⁴⁰⁾

7.9 Después del tratamiento para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral.

Cuidados posteriores

Seguimiento riguroso después del tratamiento. Las recurrencias ocurren frecuentemente durante los primeros 2 años siguientes al tratamiento.

- Problemas al comer y con la nutrición
- Terapia del lenguaje y de la deglución
- Consultas con un nuevo médico

Cambios en el estilo de vida tras haber tenido cáncer de orofaringe y de cavidad oral

- **Tome decisiones más saludables**
- **Aliméntese mejor**
- **Descanso, cansancio y ejercicio**

Conclusiones.

En los últimos años se ha incrementado la incidencia de Carcinoma de Células Escamosas de la Cavidad Bucal, en pacientes cada vez más jóvenes, no fumadores ni bebedores, positivos Virus del Papiloma Humano. (Sujetos de edad promedio de 45 años, prevalentemente del sexo masculino).

La infección de VPH está íntimamente relacionada con los carcinomas de células escamosas (CCE) primordialmente con las partes del cuerpo relacionadas con actividad sexual orogenital.

Es importante identificar lesiones premalignas y malignas en cavidad oral, canalizar al especialista (realización de biopsia oportuna) en busca de un diagnóstico certero con la objetividad de un mejor pronóstico para el paciente.

La mayoría de los cánceres bucales se desarrollan en la lengua móvil, seguidos de los localizados en piso de boca y 90 % de estas malignidades, pertenecen a Carcinoma de Células Escamosas.

Aunque en México no represente un lugar importante en la lista de malignidades, el CCE representa el primer lugar de malignidades del Tracto Digestivo superior.

Aun con numerosas formas de tratamiento y la identificación de distintos factores de riesgo en pacientes con Carcinoma de Células Escamosas en Cavidad Bucal, si se diagnostica en etapas avanzadas los pacientes tendrán un mal pronóstico, por ello la importancia de regular los periodos de inspección con el especialista y el incremento de campañas de prevención y detección en cuanto a la infección de VPH, para una probabilidad de supervivencia mayor.

Actualmente la falta de un tratamiento específico y al alcance de la mayoría contra VPH, conjugado con la espera de la efectividad de las

vacunas, el mejor tratamiento es la prevención y la eliminación de los factores de riesgo de infección.

VPH es la enfermedad de transmisión sexual más común, tanto en hombres como en mujeres, siendo la persistencia del mismo el agente causal de los Carcinomas de Células Escamosas.

Finalmente aunque se ha avanzado en el conocimiento de la actividad de las oncoproteínas virales en diversos procesos biológicos celulares, aún existen aspectos poco establecidos en el proceso de transformación maligna de VPH.

Bibliografía.

- 1.-Gallegos J.F, ***Lesiones neoplásicas de la cavidad bucal: detección y diagnóstico oportuno.*** Medigraphic 2008; vol. 76 n. 3: 197-198.
- 2.-Sanchez J.D, Sicilla M.A, Capitán L.M, Labrot I. ***Profundidad Tumoral en el carcinoma epidermoide lingual. Repercusiones diagnósticas.*** Rev. Esp. Cirug. Oral y Maxilofac 2007; vol. 29 n. 1.
- 3.- Arones B, Dávalos L, Guerrero W, Mora P, Alva J. ***Carcinoma Epidermoide Postraumático de rápida evolución. Reporte de un caso.*** Dermatol. Perú 2007; vol. 17 n. 3: 197-208.
- 4.- Gallegos F, Minauro G, A presa T, Arias H, Hernández M, Flores R, Reséndiz J, Hernández D, ***Cáncer de lengua y virus del papiloma humano (VPH).*** Medigraphic 2007; vol. 5 n. 3.
- 5.-Vells O. ***Virus del papiloma humano en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello.*** Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Cirugía 2011.
- 6.-Fuentes C, Alvarado R, Aldape B. ***Carcinoma Epidermoide de Lengua con diagnóstico tardío. Presentación de un caso clínico.*** Asociación Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial, 2009; vol.5 n. 2: 79-82.
- 7.-Velez A, Bohórquez M. ***Carcinoma Epidermoide de lengua. Reporte de un caso.*** Rev. Medicina 2007; vol. 13 n. 2.
- 8.- García V, Bastones A. ***Cáncer Oral: Puesta al día.*** Av. Odontoestomatol. 2009; vol. 25 n. 5.
- 9.-Serena E, Bologna RE, Nevarez A, Rocha A. ***Prevalencia del VPH en el Proceso de Malignización de Lesiones de Vías Aerodigestivas Superiores.*** Int. J. Odontostomat 2011; vol. 5 no.1: 5-12.

- 10.- Gallegos J.F. **El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención.** Medigraphic 2006; vol. 74, no. 4: 287-293.
- 11.- Meza G, Muños J.J, Páez C, Cruz L, Aldape B., **Carcinoma de Células escamosas de la cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México. Experiencia de cinco años.** Av. Odontoestomatol 2009; vol. 25 n. 1.
- 12.- Gallegos J.F, Paredes E, Flores R, Minauro G, Apresa T, Hernández D. **Virus del Papiloma Humano asociado con cáncer de cabeza y cuello.** Medigraphic 2007; vol. 75, no. 3: 151-155.
- 13.- Medina M.L., Medina M.G., Merino L.A. **Consideraciones actuales sobre la presencia del papilomavirus humano en la cavidad oral.** Av. Odontoestomatol 2010; vol. 26 n. 2.
- 14.-Peña A, Arrendo M, Vila L. **Comportamiento clínico y epidemiológico de cáncer de cavidad oral.** Rev. Cubana Estomatol 2006; vol. 47 n. 1.
- 15.-Barrios J, Vilas L, Córdova D, Barrios I. **Estudio Histológico de las Lesiones de la cavidad bucal en el quinquenio.** Archivo Medico de Camagüey 2007; vol. 11 n. 1.
- 16.- Vélez A, Bohórquez M. **Carcinoma epidermoide de lengua. Reporte de un caso.** Rev. "Medicina" 2007; vol. 13 n. 2.
- 17.-Miranda J, Fernández L, García L., **Pacientes remitidos en el programa de detección de cáncer bucal. Facultad de estomatología de la Habana 1999- 2006,** Rev. Cubana Estomatol. 2010; vol. 47 n. 4.
- 18.-Gonzalez R, Naval L, Rodríguez FJ, Sastre J, Muñoz MF, Díaz FJ, **Metástasis cervical contralateral en el carcinoma epidermoide de la cavidad oral, Estudio clínico analítico retrospectivo en 315 pacientes primariamente tratados con cirugía.** Rev. Esp Cirug Oral y Maxilofac. 2008; vol. 30 n. 3.

- 19.-Escobar G, **Relación entre las conductas sexuales y algunas patologías crónica del tracto genital inferior femenino**. Hacia la promoción de la salud 2007; vol. 12: 165-177.
- 20.-García P, García R, García M. **Carcinoma verrugoso periimplantario. A propósito de un caso**. Sanid Mil 2013; vol. 69 n. 1.
- 21.- García M., González IC. y Granados M., **VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe**. Cancerología 2009; vol. 4: 181-191.
- 22.- Howard M, **El cáncer bucal y su asociación con el virus del papiloma humano**. Rev. Cient. Odontol. 2010, Vol. 6 n. 2.
- 23.- Sirena G, Videla S, Herranz P, Corzo J. **Virus del papiloma humano y virus de inmunodeficiencia humana/sida**. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin, 2006; 24 8 supl. 2) 40-7.
- 24.- Soberón L, Carrillo A, **Contreras Adriana. Infección por virus del papiloma humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis**. Instituto Nacional de Cancerología 4 (2009): 205-216.
- 25.-Casariego Z, Micinquevich S, Gómez S. **Análisis de marcadores biológicos en carcinogénesis de la mucosas bucal en relación con la infección por el virus del papiloma humano mediante inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa**. Archivos de alergia e inmunología clínica 2006; vol. 37 n. 4; 143-150.
- 26.-Lango M, **Tratamiento multimodal de cáncer de cabeza y cuello**. Surg CLIN n A m 89 2010;43-52.
- 27.- Allen- Leigh B, y cols. **Inicio de la vida sexual, uso de anticonceptivos y planificación familiar en mujeres adolescentes y adultas en México**. Salud pública de Mexica 2013; vol. 55 suplemento 2.
28. - Fakhry C, et al. **Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial**. J Natl Cancer Inst 2008; 100(4): 261-9.

- 29.- **Gaceta Mexicana de Oncología**, Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. 2010; vol. 9 n. 3.
- 30.- Torres J, **Epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia del cáncer de base de lengua en hospitales públicos de Madrid**. Universidad Complutense de Madrid, Fac de Med. Departamento de Medicina y Salud Pública 2013.
- 31.- INEGI, CONAPO. **Encuesta Nacional de Dinámica Demográfica 2009. Panorama sociodemográfico de México**. Principales resultados, 2011. México: INEGI/CONAPO. 2011.
- 32.- Franca D., Diurianne C., Monti L., de Castro A., Souvhia A. Volpato L., et al. **Unusual presentation of oral squamous cell carcinoma in a Young woman**. Jurtan Qaboos University medical Journal. 2012: 12 (2): 228-31.
- 33.- Vasallo FJ. Cols. **Papiloma Oral**. Cient Dent 2009; vol. 6: 123-5. (Links).
34. - Gonzales MR., et. Al. **Low prevalence of high risk Human Papillomavirus in normal mucosa by hybrid capture 2**. Brazilian J Microbiol 2008: 39:32-4. (Links).
- 35.- **Cáncer de orofaringe y de cavidad oral**. American Cancer Society.
- 36.- Sapp Philip et. al, **Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea**, Madrid España, Editorial Harcovit 2000.
- 37.-Gurlin R. J., et. Al. **Patología Oral., Primera edición, Barcelona** España, Editorial Salvat Editores, S.A., 1983.
- 38.- Shafer W. **Tratado de Patología Bucal**, Sexta Edición ilustrada, México D.F. Nueva Editorial Interamericana Ilustrada 1987.
- 39.- Pérez-Salcedo L.*, **Tumores benignos de la mucosa oral**. Av. Odontoestomatol 2010; vol. 26 n.1.

40.- Florencia Ulibarri M., **Carcinoma espinocelular de pene Un desafío diagnóstico y terapéutico.** *Act Therap Dermatol* 2005; 28: 408.

Figuras y Tablas.

Figura 1. Arriagada R., **Oncogénesis viral: VPH y cáncer cervicouterino.** *Medwave* 2006 Jun; 6 (5): e3383.

Figura 2. Leonardo A¹, Cerutti M.L., **Desarrollo de una vacuna profiláctica de segunda generación contra el papilomavirus humano.** *Medicina (B. Aires)* 2011; vol. 71 n. 3.

Figura 3. **HPV: política de inmunización nacional.**
<http://www.taringa.net/posts/femmel>.

Figura 4. Sirena G, Videla S, Herranz P, Corzo J. **Virus del papiloma humano y virus de inmunodeficiencia humana/sida.** *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*, 2006; 24 8 supl. 2) 40-7.

Figura 5. Sirena G, Videla S, Herranz P, Corzo J. **Virus del papiloma humano y virus de inmunodeficiencia humana/sida.** *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*, 2006; 24 8 supl. 2) 40-7.

Figura 6. Meza G, Muños J.J, Páez C, Cruz L, Aldape B., **Carcinoma de Células escamosas de la cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México. Experiencia de cinco años.** *Av. Odontoestomatol* 2009; vol. 25 n. 1.

Figura 7. García M., González IC. y Granados M., **VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe.** *Cancerología* 2009; vol. 4: 181-191.

Figura 8. De la Cruz E., **Elementos víricos y celulares que intervienen en el proceso de replicación del virus del papiloma humano.,** *Clinical Translational Oncology* 2004; VOL. 06 N. 05.

Figura 9. Soberón L, Carrillo A, Contreras Adriana. ***Infección por virus del papiloma humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis.*** Instituto Nacional de Cancerología 4 (2009): 205-216.

Figura 10. Soberón L, Carrillo A, Contreras Adriana. ***Infección por virus del papiloma humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis.*** Instituto Nacional de Cancerología 4 (2009): 205-216.

Figura 11. Glosectomía Parcial y Glosectomía total. ***Técnica de Otorrinolaringología.***<http://guiadeotorrinolaringologia.wordpress.com/2013/02/13/glosectomia-parcial-y-glosectomia-total/> .

Figura 12. Meza G, Muños J.J, Páez C, Cruz L, Aldape B., ***Carcinoma de Células escamosas de la cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México.*** Experiencia de cinco años. Av. Odontoestomatol 2009; vol. 25 n. 1.

Figura 13. Meza G, Muños J.J, Páez C, Cruz L, Aldape B., ***Carcinoma de Células escamosas de la cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México.*** Experiencia de cinco años. Av. Odontoestomatol 2009; vol. 25 n. 1.

Figura 14. ***Crónica de los avatares de mis cánceres y de sus secuelas con los artículos de la categoría “Mi cáncer”*** desde el 25/2/2005 al 28/3/2012

Figura 15 ***Gastrostomía percutánea endoscópica (PEG).***
<https://igehrprodtim.med3000.com/PatientEd/html/103932.html>.

Figura 16. ***Oral Imagen, Centro de estética dental.***
<http://www.oralimagen.com.co/que-tanto-sabes-sobre-implantes-dentales/>

Tabla 1.- García V, Bastones A. Cáncer Oral: Puesta al día. Av. Odontoestomatol. 2009; vol. 25 n. 5.

Tabla 2.- ***Carcinoma espinocelular de lengua.*** Monografias. com

Tabla 3.- ***Carcinoma espinocelular de lengua.*** Monografias. com

Tabla 4.- Muñoz N., ***La vacuna contra el virus del papiloma humano: una gran arma para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino.*** Colomb Med. 2008; vol. 39 n.2: 196-204

Tabla 5.- García M., González IC. y Granados M., ***VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe.*** Cancerología 2009; vol. 4: 181-191.