



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

VPH Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER ORAL.

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:

CARMEN ALEXIA QUINTERO HERNÁNDEZ

TUTORA: Esp. ELIZABETH FLORES ARNAUD

MÉXICO, Cd. Mx.

2021



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

En primer lugar, quiero agradecer profundamente a mi tutora la Esp. Elizabeth Flores Arnaud, quien con sus conocimientos, apoyo y paciencia me guió a través de cada una de las etapas de este trabajo.

Agradezco todo el apoyo que me ha brindado mi familia a lo largo de este proceso y durante la carrera, pero sobre todo quiero agradecerle y dedicarle esto a ti mamá que con todo tu esfuerzo y dedicación me has sacado a delante, que cada día me demuestras que nada es imposible en esta vida, gracias por todo tu amor y por ser mi motivación principal para que yo no me diera por vencida.

A mis amigas, quienes considero como parte de mi familia Mayte, Jess, Denys y Brenda, las cuales siempre me apoyaron emocionalmente en los momentos más difíciles durante la carrera, gracias por enseñarme el valor de la amistad.

Finalmente quiero agradecer a la Facultad de Odontología que fue mi segundo hogar durante mucho tiempo y a todos los buenos profesores con los que conté, por brindarme los conocimientos y las herramientas necesarias para mi formación profesional, gracias por darme los retos emocionales y físicos más importantes, porque de ellos aprendí a conocer mis fortalezas y a no tenerle miedo a mis debilidades.

Gracias.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.	6
OBJETIVO GENERAL.	7
CAPÍTULO 1.	
GENERALIDADES DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO.	
1.1. Estructura.	8
1.1.1. Genoma.	8
1.1.2. Ciclo replicativo del VPH.	10
1.2. Tipos de VPH.	13
1.2.1. Tipos de VPH con manifestaciones orales.	14
1.3. Técnicas de diagnóstico.	15
1.3.1. Biopsia.	15
1.3.2. Biopsia incisional.	15
1.3.3. Biopsia escisional.	16
1.3.4. Citología exfoliativa.	16
1.3.5. Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).	16
1.4. Grupos y factores de riesgo.	17
1.5. Prevención.	18
CAPÍTULO 2.	
MANIFESTACIONES ORALES DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO.	
2.1. Manifestaciones benignas.	21
2.1.1. Papiloma.	21
2.1.2. Verruga vulgar.	22
2.1.3. Condiloma acuminado.	25
2.1.4. Hiperplasia epitelial multifocal.	27
2.2. Manifestaciones potencialmente malignas.	30



2.2.1. Leucoplasia oral.	30
2.2.2. Liquen plano.	32

CAPÍTULO 3.

GENERALIDADES DE CÁNCER.

3.1. Definición.	35
3.2. Diferenciación y Anaplasia.	37
3.2.1. Metaplasia y Displasia.	38
3.3. Carcinogénesis.	39
3.4. Oncogenes y Genes supresores.	41
3.5. Metástasis.	43
3.6. Epidemiología a nivel mundial.	45

CAPÍTULO 4.

VIRUS PAPILOMA HUMANO ASOCIADO A CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.

4.1. Tipos de VPH asociados a cáncer de cabeza y cuello.	47
4.2. Carcinoma Oral de Células Escamosas.	48
4.3. Diagnóstico.	51
4.3.1. Citología Exfoliativa.	51
4.3.2. Tinción con Azul de Toluidina.	53
4.3.3. Histopatología.	54
4.4. Cáncer Orofaringeo.	55
4.4.1. Biología del cáncer de orofaringe con VPH positivo.	57
4.4.2. Diagnostico.	58
4.4.2.1. Laringoscopia y faringoscopia.	58
4.4.2.2. Panendoscopia.	58
4.4.3. Etapas del cáncer de orofaringe.	59
4.5. Tratamiento.	62



4.5.1. Resección del tumor.	62
4.5.2. Radioterapia.	63
4.5.3. Quimioterapia.	63
CONCLUSIONES.	65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	66



INTRODUCCIÓN

Actualmente el Carcinoma Oral de Células escamosas representa el 90% de las lesiones malignas en cavidad oral, afectando estructuras como lengua, labios, reborde mandibular posterior, encía y paladar duro.

En años recientes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que cerca del 25% de los casos de cáncer en países de ingresos medios y bajos están relacionados al Virus Papiloma Humano (VPH). Lo que ha llevado a obtener métodos de prevención más eficaces contra la infección de los tipos de VPH más peligrosos.

Este virus ha sido identificado en la zona de cabeza y cuello, con mayor frecuencia en Orofaringe, y son los subtipos 16 y 18 los más relacionados en mayor grado en un 86,4%. En el cáncer de laringe, se ha identificado en un rango que va del 2,7% al 46,9% y en el carcinoma de células escamosas de un 40% hasta un 80%. La epidemiología que se ha reportado en México indica que la presencia de VPH en mujeres va del 14,4% al 43%.³

Dentro de los principales factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de neoplasias se encuentran el tabaco y el alcohol y, como se mencionó anteriormente, el Virus Papiloma Humano (VPH) también se encuentra relacionado y se adjudica a cambios en la conducta sexual, siendo actualmente la infección de transmisión sexual más común por ausencia de métodos de protección sexual y a prácticas como sexo oral.

Por tal motivo es importante el desarrollo de este trabajo para tener un conocimiento general de este virus y su relación con el cáncer de cabeza y cuello para poder detectarlo con el fin de brindar atención oportuna.



OBJETIVO GENERAL

Reconocer la relevancia que tiene el VPH en la incidencia del cáncer oral, así como los principales factores de riesgo y lesiones asociadas, proporcionando información basada en la literatura para que, los odontólogos conozcan y apliquen los métodos de diagnóstico pertinentes con el fin de brindar atención oportuna.



CAPÍTULO 1. GENERALIDADES DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO.

1.1. Estructura.

El virus papiloma humano (VPH) o papilomavirus pertenece a un grupo de virus de ADN de la familia Papillomaviridae, que no posee membrana, tiene un diámetro aproximado de 52 a 55 nm. Las partículas virales están compuestas por una cápside con 72 capsómeros pentaméricos formados en un 95% por la proteína L1 (expresión temprana) y en un 5% por la proteína L2 (expresión tardía). En el interior de dicha cápside encontraremos ADN de doble cadena helicoidal con aproximadamente 8,000 pares de bases constituido por ocho genes y una región regulatoria no codificante: LCR, la cual contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedador necesarios para que el virus pueda completar su ciclo de replicación.^{1,2,14}

1.1.1. Genoma.

El genoma del virus papiloma humano (VPH) mide entre 6800 y 8400 pares de bases. Dividido en tres regiones principales (fig.1) (tabla 1):

- Región reguladora no codificante (LCR) de aproximadamente 1 kilobase, la cual se denomina región larga de control (long control region). La LCR contiene elementos de respuesta para factores de transcripción celulares, tales como la proteína activadora 1 (AP1), proteína específica 1 (SP1), transportadores de cationes orgánicos 1 (Oct1), etc., así como para las proteínas virales E1 y E2, responsables de controlar la replicación y la expresión del genoma viral. En el caso del VPH16 este posee sitios conocidos como PE

(promotor temprano, también denominado p97) y PL (promotor tardío, también denominado p670).¹⁴

- Genes de expresión temprana conocidos como genes E (del inglés Early-Temprano) que dan origen a proteínas no estructurales conocidas como E1, E2, E4, E5, E6 y E7. Los cuales codifican proteínas involucradas en la replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica.
- Genes de expresión tardía del ciclo replicativo, se conocen como L (del inglés Late-Tardío) que codifican las proteínas estructurales L1 y L2 que conforman la cápside viral..^{1,2,14}

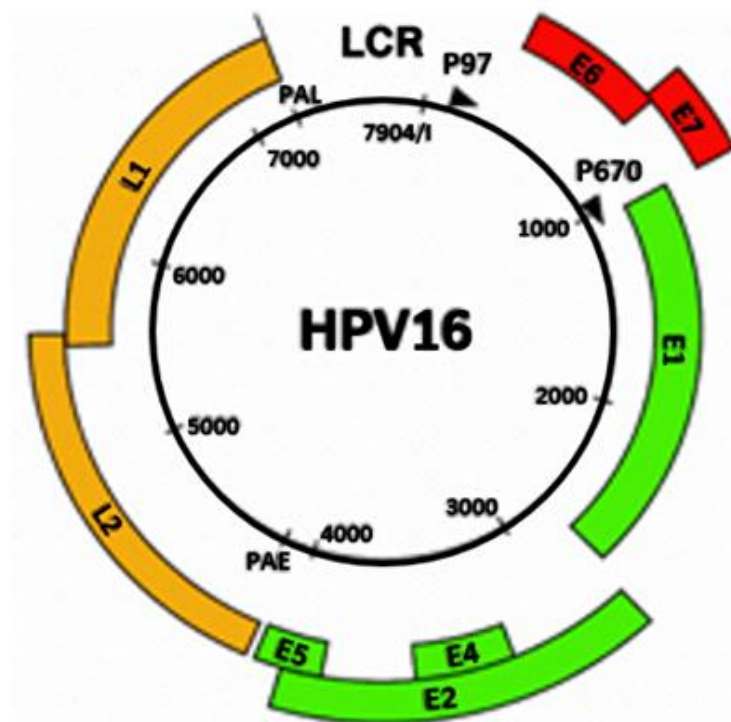


Fig.1 Organización genómica del VPH.¹¹ Modificado de: Castillo A. *Human Papillomavirus and Carcinogenesis in the Upper Aero-Digestive Tract*. IntechOpen. 2013.



PROTEÍNA	FUNCIÓN
L1	Proteína principal de la cápside. Reconoce receptores sobre la célula hospedera. Es altamente inmunogénica e induce anticuerpos neutralizantes.
L2	Proteína secundaria de la cápside. Participa en la unión del virión a la célula, en su entrada a la célula y su transporte al núcleo, la liberación del genoma y el ensamble de los viriones.
E1	Es esencial para la replicación y la transcripción.
E2	Esencial para replicación y transcripción viral, segregación genómica y encapsidación.
E4	Regula la expresión de genes tardíos, controla la maduración viral y la salida de los viriones.
E5	Estimula la actividad transformante de E6 y E7, promueve la fusión celular generando aneuploidía e inestabilidad cromosómica, contribuye a la invasión de la respuesta inmunitaria.
E6	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores p53, inhibiendo la apoptosis; interactúa con proteínas del sistema inmunitario innato, contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria y a la persistencia del virus; activa la expresión de la telomerasa.
E7	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores pRB; incrementa la actividad de cinasas dependientes de ciclinas; afecta la expresión de genes de fase S por interacción directa con factores de transcripción E2F y con histona desacetilasa; contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria.

Tabla 1. Proteínas del virus del papiloma humano y funciones asociadas ¹⁴ Modificado de: Santos-López G, Márquez Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiza V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Revista Médica Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2015;53 Supl 2:S166-71

1.1.2. Ciclo replicativo del VPH.

El virus puede encontrarse de forma latente, asintomática y puede pasar desapercibido durante años, o bien con manifestaciones clínicas simples como lesiones papilomatosas benignas y verrugas, o bien desarrollar papilomas de alto grado que pudieran desencadenar, neoplasias anogenitales como el cáncer cérvico uterino, cáncer anal, cáncer de pene, cáncer de vagina e incluso en otros sitios anatómicos distantes, como orofaringe y cavidad oral. ³

Al ser un virus epiteliotrópico, la vía de entrada ocurre por micro rupturas del epitelio que exponen a las células poco diferenciadas de la superficie



basal del epitelio escamoso, donde da comienzo a la replicación y transcripción de sus genes, ya que las características de este epitelio al ser no queratinizado ni estratificado facilita la penetración del virus. La entrada de los viriones a la célula es iniciada por la interacción de la proteína L1 con heparán-sulfato y sindecano 3 en la superficie celular. La mayoría de los papilomavirus parecen entrar a la célula mediante endocitosis. Posteriormente la proteína L2 y el genoma migran al núcleo.¹⁴

Una vez que las células se han diferenciado y migran del estrato basal al estrato espinoso del epitelio, inicia la replicación viral, acumulando viriones dentro del núcleo y favoreciendo la unión de la cápside en el citoplasma.²

En esta fase encontramos por lo menos dos ciclos distintos para la replicación viral:

1. *Infeción Lítica*: el virus infecta las células parabasales con capacidad de replicación, introduciéndose al citoplasma y posteriormente al núcleo. Una vez dentro de este, comienza su replicación en la zona episomal, sin integrarse al genoma celular, produciéndose un número aproximado de 20 copias virales. En esta fase, las copias virales completan su estructura al ensamblarse a la cápside. Estas partículas virales completas causan la muerte de la célula, quedando libres cerca de la superficie del epitelio.
2. *Infeción Lisogénica*: el genoma celular es directamente afectado, es el caso de los VPH de alto riesgo (16 y 18). Al llegar al núcleo celular el virus se integra al genoma de la célula, principalmente las proteínas E6 y E7. En este caso la replicación entra en un periodo de latencia hasta que la propia célula replica su ADN y el de los virus integrados. Los segmentos de ADN viral son transcripcionalmente activos después de la división celular, garantizando su propagación.



Este tipo de infección es observable en células con crecimiento maligno. ²

Las proteínas E1 y E2 al ser las primeras en expresarse, generan un control en el número de copias del genoma viral episomal. En el estrato suprabasal la expresión de los genes E1, E2, E5, E6 y E7 mantienen al genoma viral e inducen la proliferación celular, incrementando el número de células susceptibles a ser infectadas. En las zonas con células más diferenciadas aparte de la expresión de los genes E1, E2, E6 y E7, se comienza a expresar el gen E4, que amplifica la replicación del genoma viral, incrementando su número de copias, mientras que se activa la transcripción de los genes tardíos L1 y L2, involucrados en la formación y liberación de los nuevos viriones.

La regulación transcripcional de los genes L es dirigida por un promotor específico que responde solo a queratinocitos diferenciados; observando partículas virales solo en el estrato granuloso del epitelio, pero no en estratos inferiores. ¹⁴

En cuanto a las proteínas E6 y E7 del VPH, están directamente relacionadas con la transformación maligna de las células por medio de las oncoproteínas E6 y E7. En las etapas tempranas de la infección, los genes E6 y E7 son reprimidos por la proteína E2, pero una vez que el genoma viral se integra al genoma celular, se interrumpe E2 y por tal motivo E6 y E7 incrementan. La proteína E6 se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores p53, lo cual hace que la célula infectada no entre en proceso de apoptosis y pueda seguir albergando el virus. La proteína E7, se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores pRB, lo que evita que ésta pueda regular las proteínas de proliferación celular, haciendo que el ciclo celular permanezca en fase de síntesis. ^{2,14}



Los cambios provocados dentro de los queratinocitos, alteran el equilibrio del epitelio mediante estímulos de proliferación celular mediada por factores de crecimiento epidermal alfa y beta.

Por tanto, la infección por VPH produce cambios importantes en la morfología celular, por ejemplo, la formación de vacuolas perinucleares, núcleos agrandados, irregulares e hipercromáticos, además de binucleaciones. Las células que presentan esta serie de cambios son conocidas como coilocitos, manifestación clásica en la infección por VPH en la célula. ²

1.2. Tipos de VPH.

Los papilomavirus forman parte de la familia denominada Papillomaviridae la cual contiene, según registros hasta el año 2019, un total de 53 géneros y 133 especies. ¹⁵

Los miembros están agrupados en 52 géneros, los cuales son nombrados con una letra griega como prefijo y con la terminación papillomavirus. Por ejemplo: Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus, etcétera. Dentro de cada género existen las especies; por ejemplo, en el género Alphapapillomavirus hay 14 especies, entre ellas el VPH 16 que, como hemos mencionado, tiene variedades genéticas que pueden ser nombradas con un número diferente. ¹⁵

Desde el punto de vista clínico, los papilomavirus humanos que infectan la mucosa del tracto genital (ubicados en el género Alphapapillomavirus) han sido divididos en dos grupos: los de bajo riesgo, asociados principalmente con verrugas genitales benignas y los de alto riesgo, que presentan un alto potencial oncogénico y agentes etiológicos del cáncer cervicouterino. ¹⁴



Los genotipos de VPH clasificados de “alto riesgo oncogénico” son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59; los genotipos de probable riesgo oncogénico son: 68, 26, 53, 64,65, 66, 67, 69, 70, 73, 82; y aquellos considerados de “bajo riesgo o no oncogénicos” del VPH 6 y el VPH 11. ⁴(fig. 2)

Grupo clínico – patológico	Tipos virales	Lesión producida
Cutáneo	1, 4	Verrugas plantares
	2, 26, 28, 29, 38, 49, 57, 60, 63, 65	Verrugas vulgares
	3, 10, 27	Verruga plana
	7	Condiloma Butcher
Epidermodisplasia verruciforme	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 10, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 46, 47, 48, 49, 50	Lesiones maculares
Mucoso	12, 32	Hiperplasia epitelial focal
	6, 11	LIEBG, condiloma acuminado, papiloma laríngeo y conjuntival
	42, 43, 44, 53, 54, 55, 62, 66	Pincipalmente LIEBG
	16, 31, 33, 35, 52, 58, 67	LIEBG, LIEAG, carcinoma escamoso invasor
	18, 39, 45, 59, 68	LIEBG, LIEAG, carcinoma escamoso y glandular
LIEBG – Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.		
LIEAG – Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.		

Fig. 2 Clasificación de los genotipos del VPH según su capacidad oncogénica ¹.Prado Peláez JG, Hernández Pacheco I, Ruvalcaba Ledezma JC, Ceruelos Hernández MCA. VPH: Generalidades, prevención y vacunación. JONNPR. 2021;6(2):283-92

1.2.1. Tipos de VPH con manifestaciones orales.

En la cavidad oral, se han identificado 24 tipos de VPH asociados con lesiones benignas: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 30, 31, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 59, 69, 72 y 73, y 12 tipos con lesiones malignas: 2, 3, 6, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 52 y 57.

De las infecciones por VPH un 99%, están relacionadas con los genotipos 16, 18, 31 y 33 de alto riesgo (oncogénico), siendo el VPH 16 el subtipo más común. ⁷ Los denominados 13 y 32 son exclusivos de la cavidad bucal. La mayoría son de bajo riesgo (no oncogénicos) y están asociados a lesiones papilomatosas benignas. ¹⁰



1.3. Técnicas de diagnóstico.

Las técnicas de diagnóstico permiten el reconocimiento y la identificación del VPH a partir de las cuales se puede realizar un diagnóstico temprano y el tratamiento de la lesión asociada al virus, con lo cual podemos evitar las complicaciones a futuro que puedan desencadenar en procesos de malignidad y por consecuencia gastos innecesarios en el plan terapéutico de esta afección.¹⁰

1.3.1. Biopsia.

La palabra biopsia proviene de los vocablos griegos: bios (vida) y opsis (visión).

Es un examen histológico de un tejido vivo extirpado total o parcialmente por métodos quirúrgicos, con el que se puede obtener el porcentaje más alto de certeza para la confirmación de un diagnóstico.¹²

1.3.2. Biopsia incisional.

Con el uso de esta técnica podemos obtener una muestra parcial de la lesión. Indicada en lesiones mayores de 1 cm localizadas en zonas de difícil acceso o que no permitan un cierre adecuado de la herida. Su finalidad es meramente diagnóstica y en ocasiones terapéutica.

Las zonas a tratar bajo esta técnica deben ser correctamente delimitadas a partir de una tinción previa, de tal forma que sean representativas de la lesión, para lo cual han de incluir tejido sano adyacente.¹²



1.3.3. Biopsia escisional.

Técnica que consiste en la extirpación completa de la lesión. Está indicada cuando el tamaño y localización de la lesión permiten su eliminación total junto con márgenes adecuados de tejido sano circundante. Por lo que constituye el tratamiento de la lesión.

Habitualmente utilizada en lesiones pequeñas (menores de 1 cm de diámetro) tales como papilomas, fibromas, mucocelos, épulis, granulomas periféricos, etc. Respetando márgenes de seguridad de 3 a 5 mm de tejido sano.¹²

1.3.4. Citología exfoliativa.

La citología exfoliativa con tinción de papanicolaou, es la prueba más utilizada para la detección oportuna de Cáncer Cérvico Uterino (CACU). Esta técnica está basada en el estudio de las características morfológicas del núcleo, citoplasma y relación núcleo-citoplasma de las células que son tomadas del endo y ectocérvix y fondo del saco vaginal.¹

El procedimiento se lleva a cabo mediante raspados de la mucosa con ayuda de un cepillado y con espátula, haciendo la extensión sobre un portaobjetos y fijando con alcohol (96°) o con aerosoles de fijación comerciales. Permite el análisis de células individualmente, pero no ofrece una imagen estructurada del tejido.¹²

1.3.5. Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

Consiste en una técnica que amplifica una secuencia blanco, mediante la síntesis repetida a través del uso de cebadores o primers que delimiten esta secuencia, una polimerasa termorresistente, desoxirribonucleótidos, y cambios cíclicos de temperatura. Se desnaturaliza el ADN de la muestra



mediante calentamiento, luego, se enfría la mezcla de reacción para permitir el reconocimiento o acoplamiento de los primers, seguidamente, la polimerasa los elonga usando como molde la secuencia blanco. Estos pasos se repiten tantas veces como se desee aumentando así el número de copias de la secuencia blanco. La acumulación del producto amplificado es tal, que puede ser visualizado luego de una electroforesis en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio para su detección con iluminación ultravioleta. Esta técnica ha sido aplicada para la detección de VPH en lesiones de la cavidad bucal usando muestras en fresco, fijadas en formalina o biopsias en parafina. La limitante de esta técnica es el no poder detectar si la presencia del virus está dentro de la célula o fuera de ella. ¹³

1.4. Grupos y factores de riesgo.

Los hallazgos sugieren que el comportamiento sexual y el tabaquismo están relacionados de manera importante con la infección oral por VPH en individuos sanos.

Los datos obtenidos hasta ahora, indican que la transmisión de VPH entre parejas múltiples es extremadamente común, principalmente por contacto con la piel de la zona genital, pero también puede transmitirse por contacto con mucosas y fluidos biológicos. Se han descrito algunos casos por compartir objetos de uso íntimo contaminados. También es común en la mujer por autoinoculación entre las regiones genitales y anales. ⁴

Se ha encontrado evidencia de que la prevalencia de VPH oral es mayor en hombres que en mujeres. Un factor que puede explicar el aumento de la susceptibilidad al VPH entre los hombres es su baja producción de anticuerpos en respuesta a la infección natural por VPH. ⁵

Igualmente se ha asociado al sexo oral sin protección como el principal factor de riesgo a la infección oral por genotipos presentes en el tracto



genito-urinario. ⁶ La prevalencia de la infección oral por VPH aumentó en los sujetos que tenían experiencia con el sexo oral en comparación con los que no, y se encontró una asociación estadística significativa entre el sexo oral y la infección oral por VPH.

Por otro lado, se encontró que el comportamiento sexual y el tabaquismo están relacionados con la infección oral por VPH en individuos sanos y un factor de riesgo significativo en la infección oral por VPH en mujeres. Las razones biológicas por las que el tabaquismo está implicado en la infección por VPH, incluyen la inducción de inflamación y la supresión de los mecanismos inmunitarios en la mucosa oral, provocada por sustancias químicas contenidas en el tabaco. ⁸

1.5. Prevención.

La OMS incluye la vacuna contra el VPH como parte de los programas nacionales de vacunación, la cual se centra en las adolescentes antes del inicio de la vida sexual activa; constituida por niñas en edades comprendidas entre los 9 o 10 años hasta los 13 años.

Actualmente son comercializadas dos vacunas contra el VPH en diversos países, una vacuna bivalente, una tetravalente y una nonavalente. Estas vacunas han podido demostrar ser altamente eficaces para prevenir la infección por los tipos 16 y 18 del virus, causantes de alrededor del 70% de los cánceres de cuello uterino. ⁹A continuación se describen los tipos de vacunas que actualmente se emplean:

- Vacuna bivalente contra el VPH (Cervarix) (fig. 3) que contiene partículas similares a las de los virus, obtenidas por tecnología recombinante del VPH, de los genotipos 16 y 18. Esta vacuna contiene adicionalmente un sistema adyuvante agonista de un receptor específico que estimula la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. La vacuna se administra por vía intramuscular en el

deltoides, se recomienda esquemas de aplicación de 2 dosis con intervalo de 6 meses.



Fig. 3 Cervarix 20 mcg / 20 mcg, medicamento tipo suspensión inyectable en jeringa precargada, compuesto por 20 μ g de principio activo Virus Papiloma Humano tipo 16 proteína. Excipientes

Hidrogenofosfato de sodio dihidrato y Cloruro de sodio. ³⁴ Hallado en:

<https://www.vademecum.com/medicamentos/cervarix-6081.html>.

- Vacuna tetravalente contra el VPH (Gardasil) (fig. 4). Se aplica en el deltoides, se recomiendan 2 aplicaciones en 6 meses en población de 9 a 13 años de edad, a partir de los 14 años de edad el esquema de vacunación consiste en 3 dosis a los 0, 2 y 6 meses.



Fig. 4 GARDASIL dosis individuales de 0.5 mL, vacuna tetravalente de partículas parecidas a virus contra el virus del papiloma humano tipos 6,11,16 y 18. ³⁵ Hallado en:

https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/gardasil_suspension/114/101/7881/194.



-
- Vacuna nonavalente contra el VPH (Gardasil9). Diseñada para la prevención de 9 tipos de VPH: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Se aplica vía intramuscular en población de 9 a 14 años, deben recibir dos dosis a los 0 y 6 meses. A partir de los 15 años 3 dosis a los 0, 2 y 6 meses. ¹

CAPÍTULO 2. MANIFESTACIONES ORALES DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO.

2.1. Manifestaciones benignas.

2.1.1. Papiloma Bucal.

El papiloma bucal (PB) es una lesión benigna que afecta tanto niños como adultos, teniendo cierta predilección por personas entre la tercera y quinta década de la vida. Los sitios donde se suele localizar son en el borde lateral de la lengua, paladar blando, área de la úvula, frenillo y labios. ¹⁶

Los VPH 6, 11, 13, 16 y 32 han sido detectados en el PB, siendo los tipos 6 y 11 los más comunes en estas lesiones asociados con un comportamiento biológico benigno. ¹³

Clínicamente presentan un aspecto rugoso con una superficie digitiforme parecida a la coliflor, con crecimiento exofítico y base sésil. Su coloración depende del grado de queratinización y puede ir del blanco al rosado, usualmente son lesiones solitarias, indoloras, de un tamaño aproximado de 1 cm de diámetro y de crecimiento rápido.(fig.5) ¹⁶



Fig.5 Papiloma oral, lesión exofítica de base sésil en margen lateral de lengua (VPH11). ¹⁶ Cháirez
Atienzo Perla, Vega Memije María Elisa, Zambrano Galván Graciela, García Calderón Alma Graciela, Maya García Ixchel

Las características histológicas se relacionan con hiperplasia epitelial con núcleos fibrovasculares. Las proyecciones papilares que se ven pueden ser de nítidas a romas. Las proyecciones exofíticas en forma de dedos, están revestidas por epitelio escamoso estratificado hiperparaqueratinizado y contienen un tejido conectivo central delgado. Las células espinosas proliferan en un patrón papilar, los coilocitos, células alteradas por VPH pueden verse o no. Las células epiteliales de nivel superior muestran núcleos picnóticos, a menudo rodeados por una zona edematosa u ópticamente clara, que forman la llamada célula coilocítica, que como hemos visto en el capítulo 1 esta célula es indicativa de un estado alterado por el virus. También se observan células inflamatorias crónicas. ¹⁷ (fig.6)

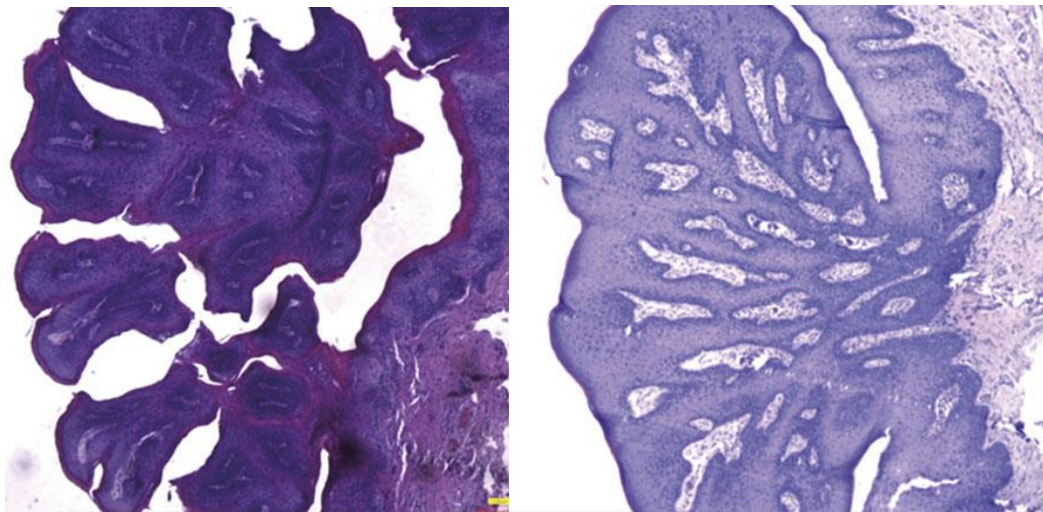


Fig.6 Proyecciones exofíticas cubiertas de epitelio escamoso estratificado hiperparaqueratinizado. ²⁷ Riera-Chávez M A. Sánchez Trocino B. Díaz Acevedo J A. Papiloma escamoso oral. Reporte de caso clínico, *Revista Dentista y Paciente*, <https://dentistaypaciente.com/punto-de-vista-abril-2017.html>

2.1.2. Verruga vulgar.

La Verruga vulgar (VV) es una lesión que aparece en niños en edad escolar, jóvenes y adultos, causada por el virus del papiloma humano 2, 4, 6, y 40; todos siendo subtipos de bajo riesgo.

El sitio más común de manifestación es la piel de los dedos y manos (fig.7), regiones peribucales, cara y cuero cabelludo, pero es relativamente rara en la mucosa bucal y cuando se presentan son causadas por autoinoculación, a partir de las lesiones en dedos y manos. Otra forma de contagio a nivel bucal, es por medio de una deficiente o inadecuada esterilización de los instrumentos médicos-quirúrgicos, durante la exploración. Cuando se presenta en la cavidad oral, se denomina verruga vulgar bucal (VVB), y se ubica en labios, comisuras labiales, bordes laterales de lengua y paladar; y en un 10-20 % en las encías. Cerca de dos tercios de las lesiones desaparecen de manera espontánea, gracias a la eficacia del sistema inmunitario del paciente para combatir el virus. ²⁰



Fig.7 Verrugas Vulgares Múltiples. ²⁸ Revenga Arranz F, Paricio Rubio JF. Las verrugas. Unidad de Dermatología. Hospital General de Soria. Hallado en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-las-verrugas-13013886>

Clínicamente se presenta como una lesión benigna, asintomática, elevada, de consistencia firme en forma de nódulos con proyecciones papilomatosas en la superficie, de base pediculada o sésil que crecen rápidamente hasta alcanzar al menos 1 cm de dimensión y sobresalen aproximadamente de 3 a 4 milímetros. Son lesiones generalmente solitarias, pero pueden

presentarse de manera múltiple. Su color puede variar entre rosado a blanco, dependiendo de los niveles de queratinización y vascularización. ^{13,20}(fig.8)

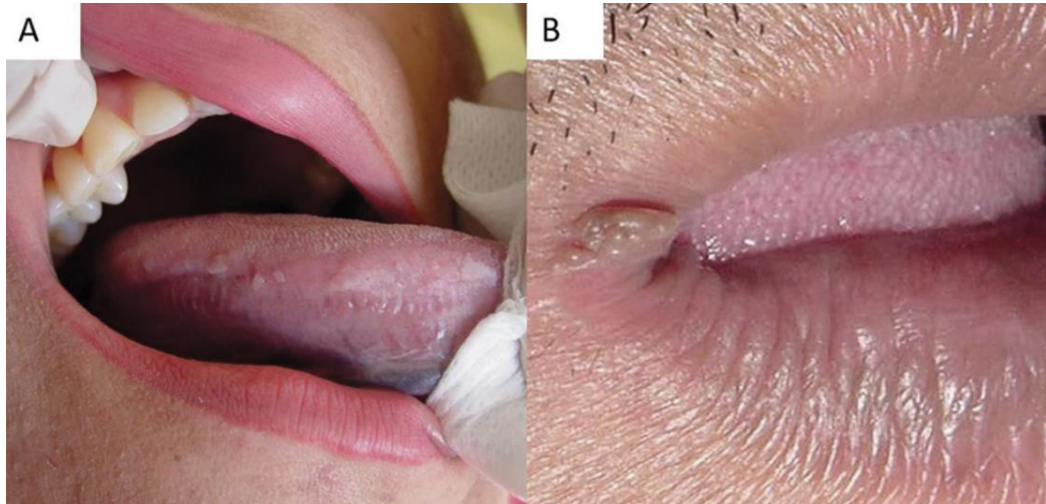
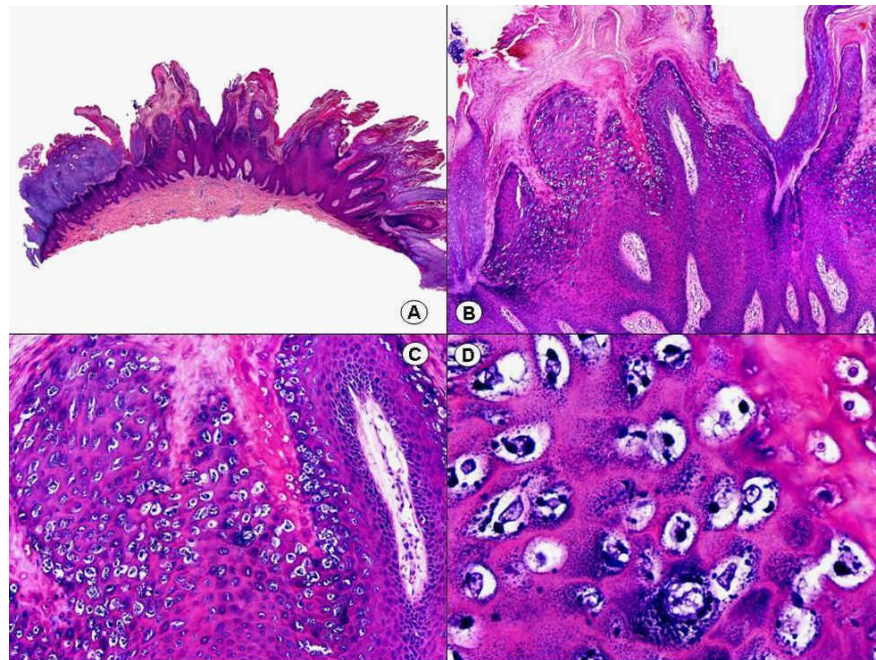


Fig.8 (A)Verrugas vulgares multiples localizadas en borde lateral de lengua. (B)Verruga vulgar localizada en comisura labial. ³ Cuevas González MV, Vega Memije ME, Zambrano Galván G, García Calderón AG, Escalante Macías LH, Villanueva Sánchez FG, et al. *Virus del papiloma humano, sus implicaciones en la cavidad bucal: una revisión de la literatura. Rev Nac Odontol. 2018;14(27)*

Histológicamente presenta un crecimiento excesivo de epitelio escamoso normal. Se caracteriza por una superficie papilomatosa con hiperqueratinización y acantosis. La capa granulosa es frecuentemente prominente entre las elevaciones papilomatosas, las cuales se forman alrededor de la papila de tejido conectivo. Los mamelones epiteliales centrales son alargados y los laterales en la base de la lesión son convergentes. Se observa la presencia de células coilocíticas, con núcleos picnóticos y prominentes gránulos de queratohialina situadas en la capa superior del estrato espinoso y en el estrato granular. ^{13,20} (fig.9)



Actas Dermosifiliogr. 2010;101:201-16

Fig.9 Verruga Vulgar que muestra papilomatosis y coilocitos. ²⁹L. Requena, C. Requena. *Histopatología de las infecciones víricas cutáneas más frecuentes*. Hallado en: <https://actasdermo.org/es-histopatologa-de-las-infecciones-vricas-articulo-S000173101000102X>

El tratamiento de las verrugas va desde agentes tópicos como el ácido salicílico que pueden provocar daño tisular, hasta la crioterapia y la cirugía con láser que son consideradas opciones de tratamiento efectivas y sin dolor. Los derivados vitamínicos en forma de retinoides inhiben el crecimiento celular y son considerados por tanto una opción de tratamiento eficaz. Sin embargo, la escisión quirúrgica sigue siendo una cura ampliamente practicada y eficaz para estas lesiones. ²¹ La recurrencia de la lesión es poco probable, excepto para los pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH). ²⁰

2.1.3. Condiloma acuminado.

El condiloma acuminado (CA) es una lesión que se presenta con mayor frecuencia después de la segunda década de vida. Afecta a menudo la región genital, rectal y mucosa uretral; cuando se presenta en cavidad bucal

se aprecia en la zona gingival, en las mejillas, los labios y el paladar duro. Como ya hemos mencionado su principal vía de transmisión son las prácticas sexuales orogenitales.³

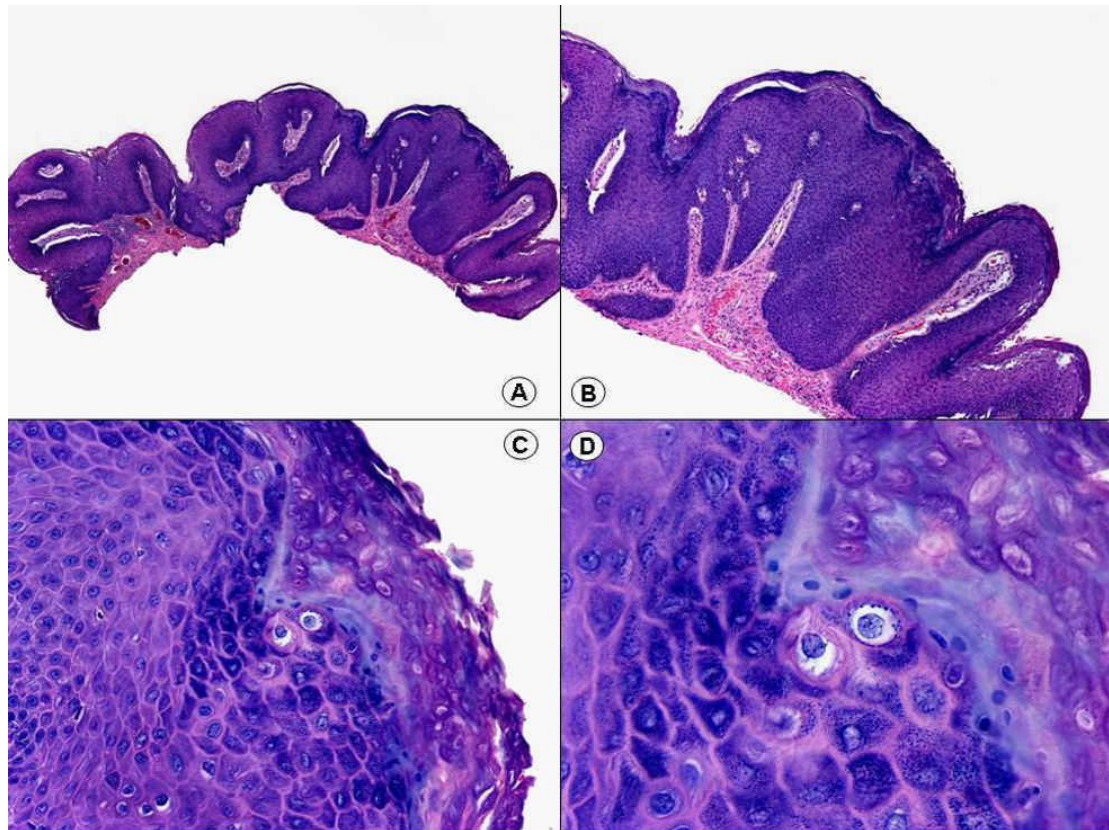
Estudios de hibridación de ADN han detectado la presencia de los VPH tipo: 2, 6, 11, 16 y 32 en el condiloma acuminado de la cavidad bucal, estando presentes los VPH tipo 6 y 11 en más del 85% de estas lesiones.¹³

Clínicamente el condiloma acuminado bucal (CAB) presenta múltiples nódulos, con apariencia blanda y sésil, presentando una superficie parecida a la coliflor, su coloración va del rosado al blanco dependiendo del grado de queratinización, su tamaño puede variar y pueden aparecer como una sola lesión o como múltiples masas.^{16,19} (fig.10)



Fig.10 Condiloma en superficie ventral de la lengua.¹⁶ Cháirez Atienzo Perla, Vega Memije María Elisa, Zambrano Galván Graciela, García Calderón Alma Graciela, Maya García Ixchel Araceli, Cuevas González Juan Carlos. Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura. *Int. J. Odontostomat.* 2015; 9(2): 233-238.

Histológicamente son lesiones de epitelio escamoso estratificado con acantosis y escasa paraqueratosis, con prolongaciones epiteliales densas y elongadas, es frecuente observar células coilocíticas en la capa superior (córnea) e intermedia (espinosa) del epitelio.¹⁶(fig.11)



Actas Dermosifiliogr. 2010;101:201-16

Fig.11 Condiloma Acuminado que muestra un epitelio más basófilo que el de la verruga vulgar y escasos coilocitos. ²⁹ L. Requena, C. Requena. *Histopatología de las infecciones víricas cutáneas más frecuentes.*

Hallado en: <https://actasdermo.org/es-histopatologa-de-las-infecciones-vricas-articulo-S000173101000102X>

El tratamiento es mediante escisión quirúrgica, criocirugía, electrocauterización, electrodesecación o escisión con láser. ^{16,19} Dado que las lesiones del condiloma acuminado tienden a reaparecer, los pacientes suelen requerir un seguimiento continuo y un tratamiento adicional. ¹⁹

2.1.4. Hiperplasia epitelial multifocal.

La Hiperplasia Epitelial Multifocal (HEM) o también conocida como enfermedad de Heck, es una enfermedad poco común, contagiosa, con crecimiento lento, asintomática y benigna que afecta a la mucosa oral. Suele presentarse en niños y en pacientes durante la primera y segunda

década de la vida. La prevalencia de esta enfermedad en niños está asociado a un sistema inmunológico inmaduro y por lo tanto a una inmunidad viral deficiente^{23,24} Se sugiere que la HEM, tiene una predisposición genética que prevalece en ciertas áreas geográficas, sobretodo en grupos étnicos latinoamericanos, por lo que se le ha asociado a múltiples factores tales como: predisposición genética, desnutrición, higiene y las condiciones de vivienda de las personas afectadas.^{16,23}

Los tipos VPH 13 y VPH 32 están asociados con la mayoría de lesiones, siendo el tipo 13 el que se encuentra en más del 85% de los individuos afectados.²³

Clínicamente se caracteriza por la presencia de múltiples pápulas de forma redondeada, de consistencia blanda y sésil, con límites bien definidos, del color de la mucosa bucal contigua y en áreas con trauma mecánico, la queratosis por fricción hará que la lesión parezca más blanca. Afecta áreas como el dorso y bordes laterales de la lengua, paladar, mucosa labial y mucosa yugal con un tamaño de 1 a 5 mm o mayores, teniendo una evolución lenta y muchas veces asintomática, sin identificarse transformación a neoplasia maligna.²² (fig.12)

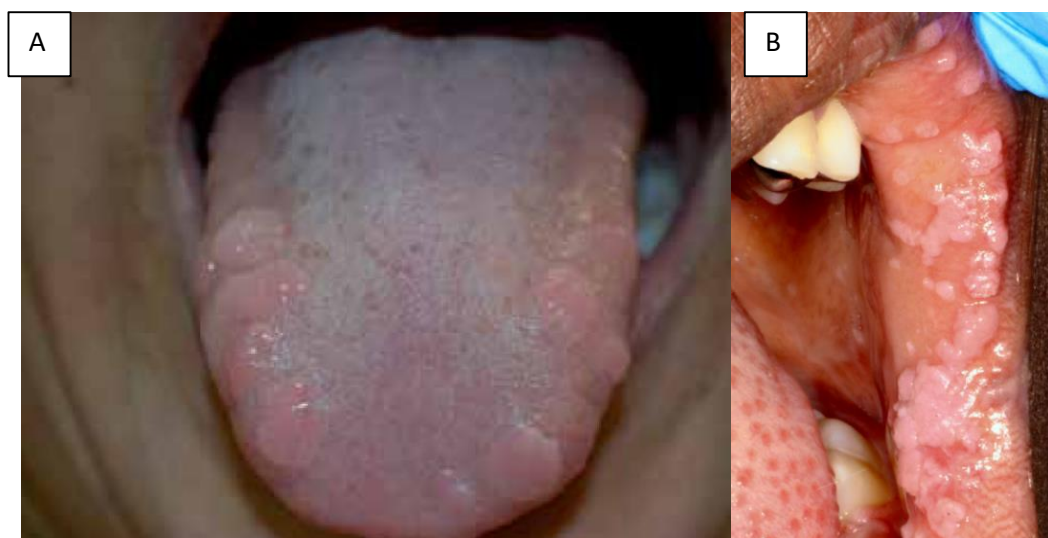
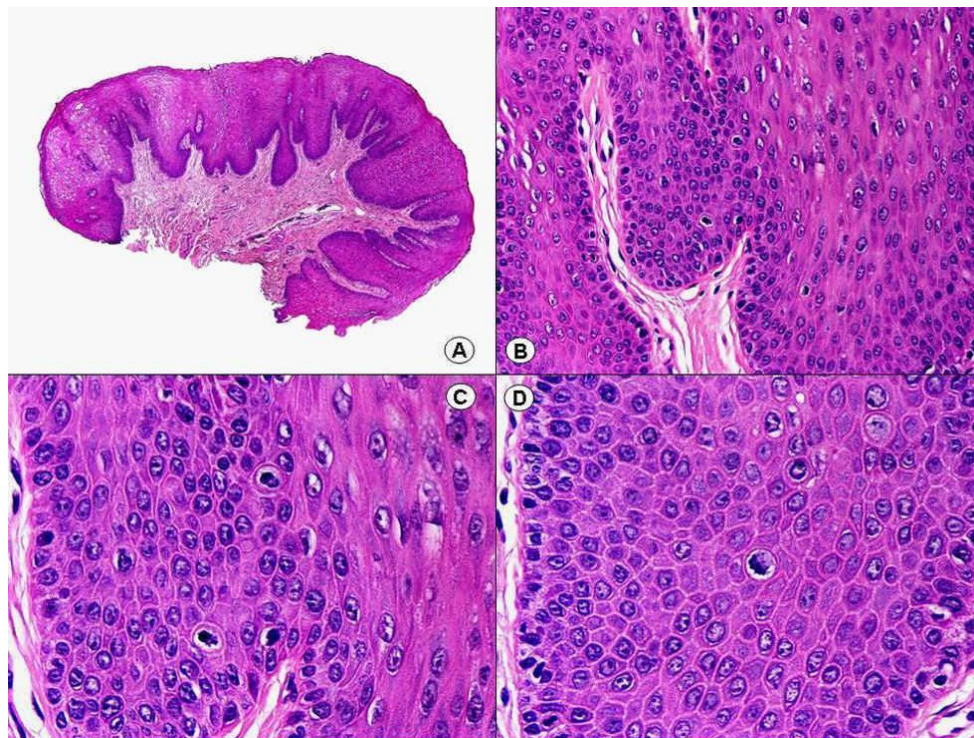


Fig.12 A. Lesiones de HEM en bordes laterales de lengua. Modificado de: Martínez S IV; Hernández Molinar Y; Tejada Nava FJ; Bologna Molina R; Aranda Romo S. Hiperplasia epitelial multifocal: reporte de tres casos clínicos y revisión

Histológicamente se caracteriza por hiperplasia epitelial con moderada hiperparaqueratosis, acantosis, elongación y anastomosis de los mamelones epiteliales, los cambios citológicos incluyen células epiteliales con degeneración nuclear, células vacuoladas con núcleo picnótico y células mostrando degeneración en forma de globo. ¹³(fig.13)



Actas Dermosifiliogr. 2010;101:201-16

Fig.13 Hiperplasia Epitelial Multifocal que muestra acantosis, con anastomosis de las crestas interpapilares y presencia de células vacuolizadas en los estratos altos del epitelio. ²⁹ L. Requena, C.

Requena. *Histopatología de las infecciones víricas cutáneas más frecuentes*. Hallado en: <https://actasdermo.org/es-histopatologa-de-las-infecciones-vricas-articulo-S000173101000102X>

El tratamiento para este tipo de lesiones no es indicado en la mayoría de las veces, ya que son asintomáticas y no tienden a malignizar; sin embargo, en zonas donde existe una constante fricción o interferencia en la oclusión o estética podrían ser eliminadas. Las opciones de tratamiento incluyen la eliminación de la lesión mediante biopsia por escisión, crioterapia, escisión con láser o electrodesecación. En algunos casos difusos, se puede hacer



uso de tópicos y agentes sistémicos como interferón alfa y los retinoides.

22,23

2.2. Lesiones potencialmente cancerizables.

2.2.1. Leucoplasia.

La leucoplasia bucal (LB) suele manifestarse entre la cuarta y séptima década de la vida, es una enfermedad común asociada con trastornos orales potencialmente malignos, un término que se refiere a una posible etapa precancerosa del carcinoma oral de células escamosas. Dependiendo de los criterios clínicos e histológicos, el porcentaje de transformación maligna de la leucoplasia puede oscilar entre el 0,13% y el 17,5%. Algunas características de diagnóstico incluyen: tamaño, sitio afectado, sexo, edad, consumo de alcohol, tabaco y presencia de displasia. La positividad por infección de VPH se considera como un factor predisponente de malignidad. Dentro de los factores locales que condicionan la aparición de una LB encontramos al tabaco, el cual ejerce 3 tipos de acciones: mecánica, física y química. Se considera que el consumo de alcohol en pacientes con LB es superior al resto de la población, teniendo un mayor riesgo cuando se combina tabaco y alcohol, teniendo éste la capacidad de irritar a la mucosa y de actuar como solvente de carcinógenos. ^{16,25,26}

La LB está asociada especialmente al genotipo de alto riesgo VPH 16 y 18.

25

Clínicamente se caracteriza por ser una lesión blanca, firme o queratósica no removible de la mucosa oral, su tamaño varía de varios milímetros hasta algunos centímetros de diámetro, las zonas más afectadas son la mucosa yugal (principalmente el tercio anterior o retrocomisural), piso de boca, comisuras labiales, bordes laterales de la lengua y rebordes alveolares. El

trauma crónico produce una irritación continua, generando hiperplasia del epitelio, aumentando su espesor y favoreciendo la acción de otros agentes predisponentes como el tabaco, el alcohol, infección por *Candida albicans* y el virus papiloma humano. ^{16,18}(fig.14) (fig.15)



Fig.14 Leucoplasia en borde lateral de lengua en paciente de sexo masculino. ³⁰ Hallado en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/839>



Fig.15 Leucoplasia en mucosa yugal derecha. ³¹ Hallado en: <https://quizlet.com/es/504949182/lesiones-blancas-flash-cards/>

Histológicamente la LB muestra hiperqueratosis de la capa queratinizada superficial del epitelio, con estrato espinoso de espesor variable (acantosis) y un estrato granuloso prominente (granulosis). En el tejido conectivo se

suelen observar grados variables de inflamación crónica con infiltrado linfoplasmocitario. ¹⁸(fig.16)

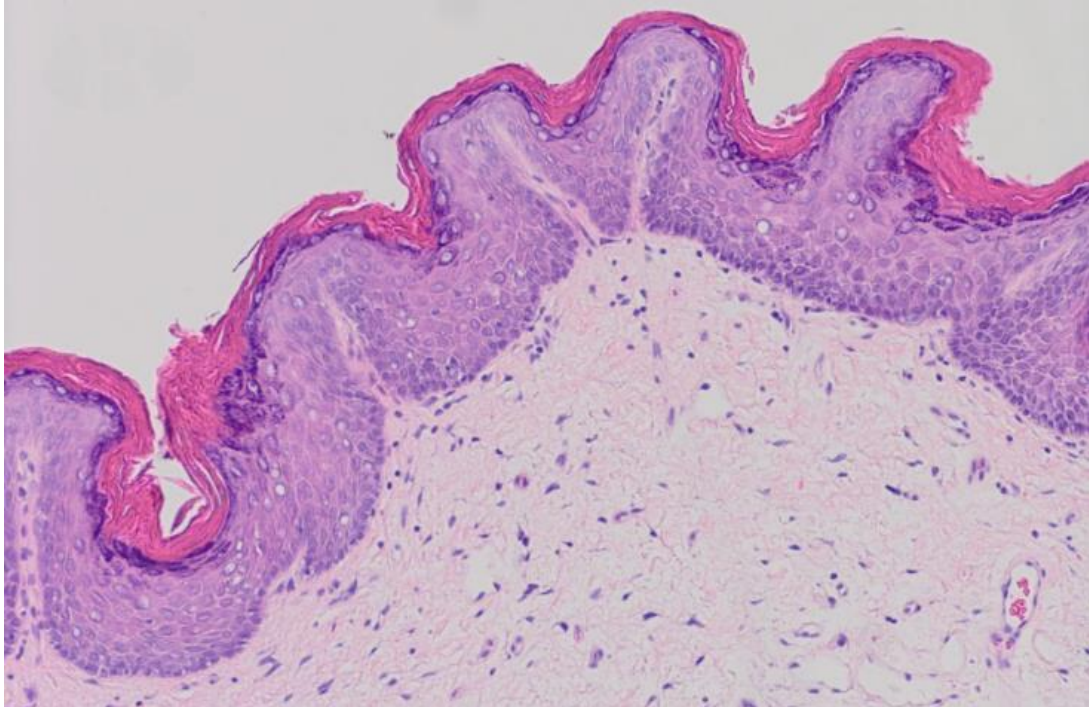


Fig.16 Imagen Histológica de Leucoplasia Bucal. ³² Hallado en: <https://www.dentalborras.com/tratamiento-quirurgico-de-la-leucoplasia-oral/>

2.2.2. Liquen plano.

El Liquen Plano (LP), es una enfermedad inmunitaria mediada por células T de etiología múltiple, es un trastorno inflamatorio crónico. Está presente en 1 a 2% de la población general. Habitualmente el LP suele presentarse en piel, y es una enfermedad asociada a patologías tales como: diabetes, hipertensión arterial, grandes cargas emotivas y de estrés a nivel psicológico en los individuos. ^{18,25}

En cavidad oral, clínicamente se presentan lesiones en forma de manchas blancas con aspecto de red, siendo generalmente simétricas. A estas líneas blancas que se entrecruzan unas con otras, y que encierran sectores de mucosa sana, se les conoce como estrías de Witckham (fig.17). Las zonas

donde es común encontrarlas es en mucosa yugal, seguido de la cara dorsal y bordes laterales de la lengua. ¹⁸(fig.18)



Fig.17 Estrías blancas reticulares (estrías de Wickham) en el tercio posterior de la mucosa yugal derecha. ³³ Hallado en: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-el-liquen-plano-oral-parte-X0214098511013387>



Fig.18 Liquen Plano en cara dorsal de la lengua. ³³ Hallado en: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-el-liquen-plano-oral-parte-X0214098511013387>

Histológicamente se observa a nivel del epitelio una hiperparaqueratosis, degeneración hidrópica de la capa basal (células basales degeneradas y edematizadas que llegan a unirse formando cavidades). Presencia de infiltrado linfocitario yuxtaepitelial formado por linfocitos T (fig.19)

(principalmente CD4 y CD8) que producen el borramiento de la capa basal con pérdida de los límites claros entre el epitelio y el corion. Además, se pueden apreciar los cuerpos coloides o De Civatte (queratinocitos necróticos por la degeneración de las células basales) (fig.20). El corion subyacente, presenta vasos sanguíneos dilatados, con presencia de fibrosis y presencia de melanófagos. La inmunofluorescencia es positiva para el fibrinógeno que se deposita en forma lineal sobre la membrana basal. ¹⁸

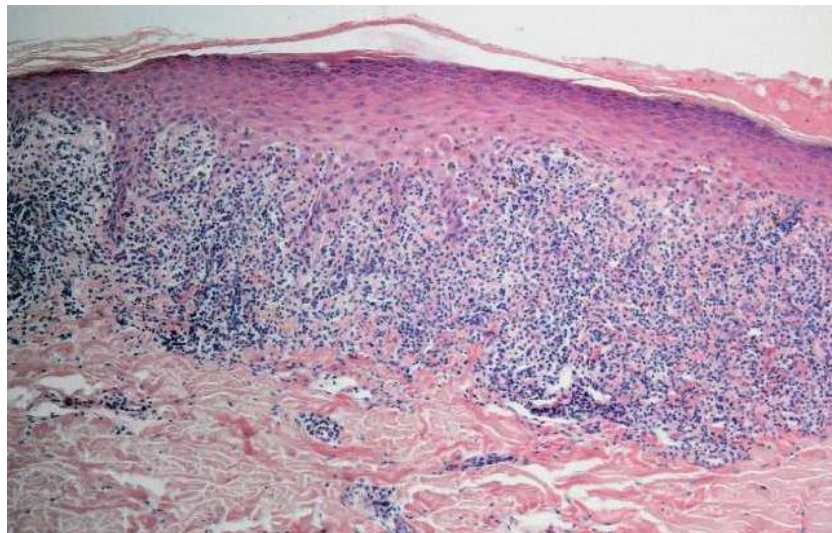


Fig.19 Imagen Histológica, se observa infiltrado linfocitario subepitelial denso con predominio de linfocitos T. ³³ Hallado en:<https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-el-liquen-plano-oral-parte-X0214098511013387>

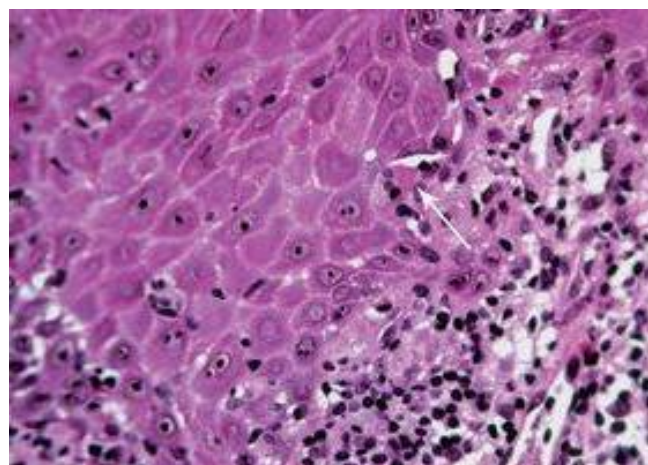


Fig.20 Cuerpos coloides (De Civatte) característica histológica del LP que aparecen como estructuras eosinófilas homogéneas en el epitelio o en la membrana basal. ³³ Hallado en:<https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-el-liquen-plano-oral-parte-X0214098511013387>



CAPÍTULO 3. GENERALIDADES DE CÁNCER.

3.1. Definición.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su actualización del 3 de marzo del 2021, define que el “«Cáncer» es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso que se denomina «metástasis», siendo la principal causa de muerte por cáncer.”

Así mismo, refiere que el cáncer es resultado de “la transformación de células normales en células tumorales en un proceso de varias etapas que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno.” Alteraciones que son resultado de la interacción entre factores genéticos propios del paciente y agentes externos, tales como:

- Carcinógenos físicos: radiaciones ultravioletas e ionizantes.
- Carcinógenos químicos: asbesto, componentes del humo de tabaco, aflatoxinas (toxinas producidas por algunos hongos) y el arsénico (contaminante del agua).
- Carcinógenos biológicos: virus (*Helicobacter pylori*, papilomavirus humano, virus hepatitis B y hepatitis C; y el virus Epstein-Barr), bacterias y parásitos.

También señala que el envejecimiento es otro factor en la aparición del cáncer. Lo que nos indica que la incidencia de esta enfermedad aumenta con la edad, probablemente por la acumulación de factores de riesgo. Por lo que la acumulación de factores de riesgo se combina ocasionando la



pérdida en la eficacia de los mecanismos de reparación celular debido a la edad.⁴⁰

Los tumores malignos de tejido sólido, comúnmente llamados cánceres se presentan en dos subtipos.

- Sarcomas: tumores malignos originados del tejido conectivo como el hueso, cartílago, músculo, grasa, fascia, nervio o vaso sanguíneo.
- Carcinomas: tumores malignos originados de las células epiteliales que recubren piel, tracto digestivo, tracto respiratorio, vejiga o glándulas como el páncreas, tiroides o glándulas salivales. Siendo estos mucho más comunes que los Sarcomas.

En tumoraciones malignas se emplea el término anaplasia, utilizado para describir células que han perdido sus características distintivas. (fig. 21) Por otro lado, la multiplicación sin control de células también es una característica de estas tumoraciones.³⁷

3.2. Diferenciación y Anaplasia.

El término diferenciación es cuando las células parenquimatosas neoplásicas se asemejan en función y forma a las células del parénquima sano. La falta de diferenciación celular es conocida como anaplasia, término que significa “formar hacia atrás” y que implica una inversión de la diferenciación hacia un plano más primitivo.

En este caso los tumores benignos están compuestos por células bien diferenciadas y los tumores malignos están compuestos por células poco diferenciadas o anaplásicas.



La anaplasia se asocia a otras alteraciones morfológicas en la célula:

- Pleomorfismo: las células con esta condición varían en el tamaño y forma. Lo que genera que en un mismo tumor las células no sean uniformes, desde células pequeñas indiferenciadas hasta células gigantes tumorales. Algunas de estas presentan un solo núcleo polimorfo enorme, mientras que otras presentan dos o más núcleos hipercromáticos grandes.
- Morfología nuclear anormal: células con núcleo hipercromático y de forma irregular. Las cuales se caracterizan por una desproporción en relación entre el núcleo y el citoplasma de aproximadamente 1:1 cuando el índice normal varía de 1:4 a 1:6.
- Mitosis: se observa en células indiferenciadas de tumores malignos, como reflejo de la gran actividad proliferativa. La característica que denota su malignidad es la presencia de figuras mitóticas atípicas.
- Pérdida de la polaridad: se altera la orientación de las células indiferenciadas, generando que crezcan de forma desorganizada.
- Otros cambios: zonas de necrosis isquémica en tumores malignos, por la falta de aporte sanguínea debido a su crecimiento acelerado.³⁹

Por tanto, podemos resumir que, a mayor grado de diferenciación celular, mejor conservación de sus capacidades funcionales. Por ejemplo, los tumores benignos o carcinomas bien diferenciados de las glándulas endocrinas secretan hormonas características de su origen, por lo que una elevación en sangre de éstas sirve para detectar estos tumores. Las células

indiferenciadas dejan de parecerse a las células sanas de donde provienen, adquiriendo en ocasiones funciones nuevas.³⁹

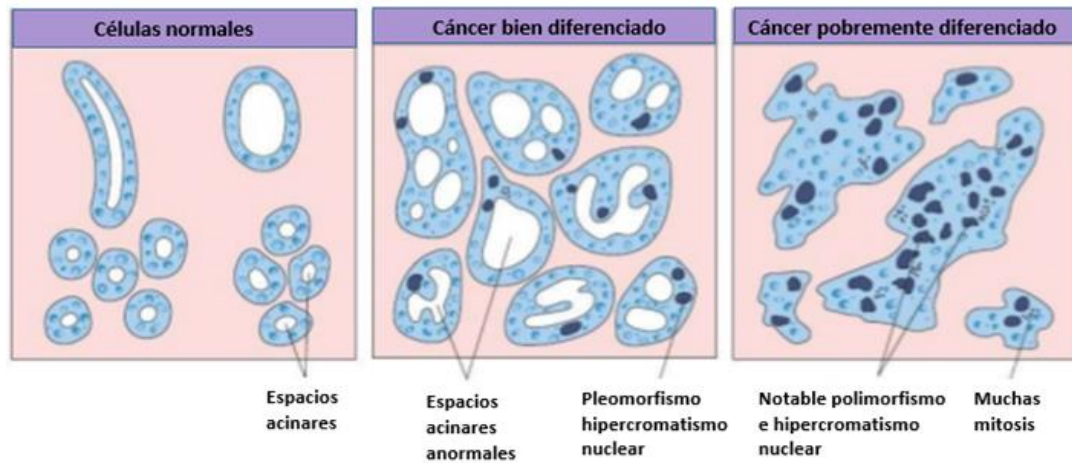


Fig. 21 Degeneración celular.⁴¹ Hallado y modificado de: <https://www.slideshare.net/CarolinaSoledadAguil/neoplasias-caro-2017>

3.2.1. Metaplasia y Displasia.

La metaplasia se caracteriza por el cambio reversible de una célula diferenciada sustituida por otro tipo de célula, como respuesta adaptativa de células sensibles al estrés. En si la metaplasia siempre es el recambio de una célula sana por otra célula sana. La célula diferenciada no cambia su fenotipo, sino que sufre una reprogramación de las células madre que existe en el tejido sano. Lo que sucede durante el cambio metaplásico, es que las células precursoras se diferencian por una nueva vía. La diferenciación de las células madre es determinada debido a señales generadas por citosinas, factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular. La célula sustituida suele adaptarse mejor a la alteración del entorno local.

El término displasia tiene como significado "crecimiento desordenado". Se da principalmente en epitelios con un conjunto de alteraciones como pérdida de uniformidad y pérdida de la polaridad. Las células presentarán polimorfismo y grandes núcleos hiper cromáticos; el tejido tendrá una



arquitectura desorganizada y perderá de forma parcial o completa la maduración de células altas de la capa basal hacia escamas aplanadas de la superficie, siendo reemplazadas por células de apariencia basal con núcleos hipercromáticos.

Cuando la alteración displásica es intensa, afecta a todo el espesor del epitelio, pero no penetra la membrana basal, se conoce como neoplasia preinvasiva o Carcinoma in situ. Cuando las células tumorales rompen la membrana basal se habla de un tumor invasivo o infiltrante. Aunque la displasia es conocida por ser precursora del cáncer no siempre es así, ya que si desaparece la causa que lo desencadenó, cuando la displasia aún se encuentra en estado leve o moderado, sin afectar la totalidad del espesor del epitelio puede revertirse.³⁹

3.3. Carcinogénesis.

La carcinogénesis está dividida en tres etapas:

- I. La primera etapa es la “iniciación” y ocurre a nivel de genoma y las alteraciones pueden presentarse tanto en tumores benignos y malignos.

Esta etapa está dada por los agentes carcinógenos físicos, químicos o virales. En los agentes físicos se encuentran las radiaciones que dañan, ionizando las bases, deprimen el gen de la proteína p53, y estimulan citoquinas como la IL 1 y 6, que actúan como factores de crecimiento, facilitan la formación de radicales libres y puede haber lesión al gen que codifica para el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) el cual se encuentra en el Cr 6. Los agentes químicos, por su parte, tienen como blanco preferencial al nitrógeno de la guanina (ejem., grasas poliinsaturadas). La aflatoxina (toxina de un tipo de hongo) se considera oncogénica para la célula



hepática. A los compuestos policlorados de insecticidas y plaguicidas, así como productos de la manufactura de materiales eléctricos y plásticos se les atribuyen efectos genotóxicos. Ahora bien, los agentes virales implantan sus propias oncoproteínas al genoma de la célula blanco, cambiando el código normal por el que le imponen los oncogenes virales. Dentro de estos se encuentran el virus papiloma humano, virus Epstein Barr y virus de la hepatitis B y C. Estos virus operan activando a los proto-oncogenes y desactivando a los genes supresores de tumores.³⁶

- II. A la etapa de crecimiento tisular con la formación del tumor se le conoce como “promoción”. Aquí actúan los factores de crecimiento y sus receptores.

Los factores de crecimiento actúan como facilitadores de la mitosis incorporando en fase S a algunas células que se encuentran en fase G0 o G1 prolongada. Se sintetizan en una célula y migran al espacio intercelular. Los primeros descubiertos fueron el de crecimiento neuronal (NGF) y el epidérmico (EGF), a los que se sumaron, el derivado de plaquetas (PDGF), el de hepatocitos (HGF), el de crecimiento de fibroblastos (FGF) el estimulante de crecimiento de colonias, la símil insulina IGF-1. Algunas hormonas actúan de forma similar a los factores de crecimiento una vez captadas por los receptores de membrana. Un ejemplo es el efecto de las gonadotrofinas hipofisarias que generan estímulos especialmente al epitelio ovárico o la insulina de origen pancreático y el factor símil insulina, de origen hepático, que se conocen como verdaderos factores de crecimiento. Algunas veces, la sobreexpresión de los receptores de membrana para los factores de crecimiento, los hace auto inducibles, lo que provoca que se encuentren en acción permanente aún en ausencia del factor de crecimiento. Algunas citosinas ejercen efectos de modulación o de inhibición de la



proliferación; como es el caso del factor TGF beta, del interferón y del TNF o factor de necrosis tumoral que actúan como antagonistas a los factores de crecimiento.³⁶

- III. En la etapa de “progresión” las células tumorales malignas tienen la capacidad de metástasis a otros tejidos ya sea vecinos o a distancia.

Esa capacidad está codificada también en los genes de la misma con modificaciones estructurales y funcionales.³⁶

3.4. Oncogenes y Genes supresores.

Los proto-oncogenes son genes que favorecen y controlan el crecimiento y la división celular, cuando estos genes mutan reciben el nombre de oncogenes, los cuales fomentan el crecimiento celular autónomo de células cancerosas. Estos oncogenes codifican proteínas denominadas oncoproteínas, portadoras de mutaciones que inactivan elementos reguladores internos, lo cual genera que la célula no dependa de señales externas, saltándose así la regulación y los controles que limitan el crecimiento haciendo que proliferen en exceso.

Así que para entender un poco mejor las funciones de las oncoproteínas y su importancia en el cáncer, conviene describir de forma breve la respuesta de las células normales a los factores de crecimiento. Resumiendo, la señalización de los factores de crecimiento se muestra en las siguientes etapas:

- I. Unión del factor de crecimiento al receptor específico.
- II. Activación limitada del receptor del factor de crecimiento, que, a su vez, activa varias proteínas citoplásmicas traductoras de la señal.



- III. Transferencia de la señal traducida al núcleo a través de nuevas proteínas citoplásmicas efectoras y segundos mensajeros, o de una cascada de moléculas traductoras de la señal.
- IV. Inducción y activación de los factores reguladores nucleares que inician la transcripción del ADN.
- V. Expresión de factores que promueven la entrada en la progresión de la célula dentro del ciclo, determinando, en última instancia, la división celular.
- VI. Paralelamente se producen cambios en la expresión de otros genes que respaldan la supervivencia celular y las modificaciones metabólicas necesarias para su crecimiento óptimo.

Dentro de las vías de señalización de algunos tumores, se han encontrado aberraciones con componentes que actúan como oncoproteínas tras la mutación. Pero contrario a esto existe una serie de supresores tumorales que actúan como inhibidores de uno o más componentes de estas vías. Las vías de señalización que regulan el comportamiento celular como la vía de la tirosina cinasa de los receptores, la vía del receptor acoplado a la proteína G, la vía JAK/STAT, la vía WNT, la vía de Notch, la vía TGF- β /SMADy la vía NF-kB; presentan anomalías que intervienen en la génesis de diversos cánceres. De las vías anteriores, la vía de la tirosina cinasa es la que se encuentra mutada más veces en neoplasias humanas.³⁹

Los genes supresores de tumores a diferencia de los oncogenes, codifican proteínas cuya inhibición favorece la progresión tumoral. La inhibición parcial o total de la expresión de estas moléculas estimulan la proliferación celular, ya que reducen la efectividad de los puntos de control que regulan el ciclo celular, de las vías de retroalimentación negativa de las cascadas de señalización celular, y de los mecanismos de reparación del ADN.



Se sabe que entre las proteínas más conocidas que se relacionan con el control del ciclo celular, las vinculadas a la progresión tumoral son p53, proteína de retinoblastoma y Lkb1. La proteína p53, que es relevante en la evaluación de la fidelidad de la replicación del ADN y la disponibilidad energética para la progresión del ciclo celular, está mutada o ausente alrededor del 50 % de los tumores. Su actividad inicia los mecanismos de reparación del ADN, y la inducción de apoptosis, de acuerdo a las condiciones en las que transcurre la mitosis. Por tanto, si hay inhibición de la actividad de p53 se deja libre la progresión del ciclo celular favoreciendo así la acumulación de mutaciones. Lo que contribuye a la evasión de mecanismos que controlan la carcinogénesis y la adaptación de las células neoplásicas al microambiente donde se desarrollan.

Y un ejemplo del daño en vías de retroalimentación negativa es la actividad alterada o la expresión de la proteína PTEN en tumores, ya que tiene actividad fosfatasa sobre la proteína Akt y, por tanto, inhibe la cascada oncogénica PI3K-Akt. Al igual que p53, esta proteína también participa en la regulación del metabolismo energético.³⁸

3.5. Metástasis.

La presencia de metástasis cataloga a los tumores en estado avanzado, siendo ésta la principal causa de deterioro en la calidad de vida de los pacientes y su mortalidad. El médico inglés Stephen Paget, realizó un estudio donde describió cientos de casos de cáncer de mama, evidenció que “la metastatización no es un proceso al azar, sino que existen órganos diana, lo que condujo a formular la teoría llamada Seed & Soil (semilla y suelo)”. Esta Teoría postula que existe una relación entre las características de las células neoplásicas (Seed) y los tejidos donde estas se asientan (Soil) para formar nichos metastásicos. Los órganos diana donde puede ocurrir metástasis más frecuente son la pleura, los huesos, los pulmones,



los ganglios linfáticos y el hígado. Además, los tumores de pulmón, neuroendocrinos, renales, mama y el melanoma son los de mayor capacidad metastásica, en ese orden.³⁸

Las metástasis o diseminación del cáncer puede llevarse a cabo en cualquiera de estas vías:³⁹

I. Siembra directa de cavidades o superficies corporales.

Esta vía de diseminación ocurre cuando la neoplasia maligna penetra un “campo abierto” natural sin barreras. Suele ocurrir en mayor frecuencia en cavidad peritoneal, aunque puede suceder en cualquier otra como la cavidad pleural, pericárdica, espacio subaracnoideo y espacio articular.³⁹

II. Siembra linfática.

La vía de transporte por vasos linfáticos es la más usual de diseminación inicial de los carcinomas. Esto se debe a que podemos encontrar vasos linfáticos situados en los márgenes del tumor, que resultan ser suficientes para su propagación. El patrón de afectación linfática sigue las vías naturales del drenaje linfático.

El primer ganglio que recibe flujo linfático del tumor primario se le llama “ganglio centinela”. Además, el mapeo del ganglio centinela es realizado bajo trazadores radioactivos colorantes.

Los ganglios regionales en ocasiones sirven por un tiempo como barreras eficaces para la propagación del tumor. Es importante detectar aumento del tamaño ganglionar ya que puede ser indicador de la propagación y crecimiento de células cancerosas.³⁹

III. Siembra hematógena.

Vía que se caracteriza por ser más frecuente para sarcomas, aunque no se descarta para carcinomas. Las arterias son penetradas con menos facilidad que las venas, por tener paredes más gruesas. Sin



embargo, puede haber diseminación arterial si las células tumorales atraviesan los capilares pulmonares. Cuando ocurre la invasión venosa las células cancerosas propagadas siguen el flujo venoso que drena el lugar de la neoplasia y terminan en el primer lecho capilar que encuentran, más habitualmente el hígado y los pulmones.³⁹

Podemos encontrar que incluso desde las etapas tempranas de la progresión tumoral, algunos expresan un programa genético pro metastásico. La liberación de mediadores solubles por parte de las células tumorales, estimula la creación de condiciones adecuadas en los tejidos diana para facilitar el anidado de las células tumorales.

La vigilancia de una posible metástasis es muy importante para limitar la progresión tumoral y extender la supervivencia de los pacientes.³⁸

3.6. Epidemiología a nivel mundial.

De acuerdo a la OMS, al 3 de marzo del 2021 algunos datos y cifras que nos proporciona sobre la situación del cáncer a nivel mundial son:

- El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo; en 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad.
- Cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos.
- Alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se debe a los cinco principales factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol.



- El tabaquismo es el principal factor de riesgo y ocasiona aproximadamente el 22% de las muertes por cáncer.
- Las infecciones oncogénicas, entre ellas las causadas por virus de las hepatitis o por papilomavirus humanos, ocasionan el 25% de los casos de cáncer en los países de ingresos medios y bajos.
- La detección de cáncer en una fase avanzada y la falta de diagnóstico y tratamiento son problemas frecuentes. En 2017, solo el 26% de los países de ingresos bajos informaron de que la sanidad pública contaba con servicios de patología para atender a la población en general. Más del 90% de los países de ingresos altos ofrecen tratamiento a los enfermos oncológicos, mientras que en los países de ingresos bajos este porcentaje es inferior al 30%.
- El impacto económico del cáncer es sustancial y va en aumento. Según las estimaciones, el costo total atribuible a la enfermedad en 2010 ascendió a US \$1,16 billones.
- Solo uno de cada cinco países de ingresos medianos o bajos dispone de los datos necesarios para impulsar políticas de lucha contra la enfermedad.

Tabla 2. Citado directamente de "Datos y cifras" sobre el cáncer 3 de marzo 2021.⁴⁰ Organización Mundial de la Salud (OMS), Cáncer, Sitio de internet: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.



CAPÍTULO 4.

VIRUS PAPILOMA HUMANO ASOCIADO A CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.

4.1. Tipos de VPH asociados a cáncer de cabeza y cuello.

En el año de 1977, Harald zur Hause, científico y médico reconocido, planteó la hipótesis de que el VPH tiene un papel causal en el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Para los años de 1983 y 1984, el Dr. zur Hausen y sus colaboradores identificaron los subtipos 16 y 18 en muestras de cáncer de cuello uterino, y en 1995, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) confirmó al VPH tipo 16 como agente viral carcinógeno de cuello uterino, útero y áreas anogenitales. Syrjanen y colaboradores en 1983, propusieron por primera vez la relación del VPH con el carcinoma de Orofaringe. Relación que fue confirmada por diversos grupos de investigación en todo el mundo a partir de varios estudios. Pero no fue sino hasta el año de 2007, donde la IARC reconoció al VPH como agente carcinógeno del carcinoma de células escamosas de Orofaringe y probablemente también de la cavidad oral. A partir de entonces, distintos estudios han demostrado de manera convincente que el VPH, conocido por ser agente etiológico de distintos cánceres genitales, también es un posible agente carcinógeno para el cáncer de cabeza y cuello. No obstante, a diferencia del cáncer de cuello uterino, los subtipos de VPH de alto riesgo causantes de cáncer de cabeza y cuello no suelen ser la única causa, y sólo alrededor del 20% de los casos están asociados con una infección viral.⁴²

El IARC reconoce al VPH tipo 16 como el único carcinógeno en distintos órganos como en la zona anogenital, la cavidad oral, la orofaringe y amígdalas. Por lo que, el VPH 16 se asocia en particular a carcinomas en la zona de orofaringe y amígdalas. En regiones con alta prevalencia de VPH, los estudios han demostrado que en pacientes positivos a VPH 16



tienen un mejor pronóstico a carcinomas de cabeza y cuello que aquellos que son negativos a VPH 16. Sin embargo, se desconoce el impacto del VPH 16 en la supervivencia en regiones con baja prevalencia de VPH.⁴⁵

4.2. Carcinoma Oral de Células Escamosas.

Se sabe que el Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) es un cáncer común a nivel mundial. Si bien el consumo de tabaco y alcohol son los principales factores de riesgo, las infecciones por VPH también son consideradas como un factor de riesgo para el COCE, debido a prácticas sexuales sin protección especialmente aquellas como sexo oral.⁴⁹

Recordemos que la interacción de los genes E6 y E7 del VPH inhibe las actividades de las proteínas supresoras de tumores, como p53 y pRb. El gen E6 es el que promueve la degradación de p53. A su vez, el gen E7 se une a pRb (proteína que regula el crecimiento celular excesivo al inhibir la progresión del ciclo celular) y alterando la formación de su complejo con E2, gen que codifica los factores de transcripción (TF) dando lugar al cáncer.

Dentro de los múltiples estudios realizados para investigar la relación entre el VPH y el COCE, destaca el de Miller en 2001, en el que reporta 94 informes sobre VPH y cáncer positivo a VPH. En el análisis de 4680 muestras obtenidas de los 94 informes, se pudo mostrar una mayor probabilidad de detección de VPH en el tejido oral con características precancerosas y cancerosas en comparación con la mucosa normal. Por lo que la probabilidad de detectar VPH en mucosa oral normal es de un 10%, que es significativamente menor al 46,5% de probabilidad de detectar VPH en la mucosa oral del COCE. En un estudio similar sobre casos y controles publicado en 2003, el IARC reclutó a un total de 1670 pacientes con cáncer en cavidad oral o cáncer de Orofaringe o ambos y a 1732 como pacientes de control. En los resultados obtenidos, se encontraron significativamente



anticuerpos contra el VPH en el primer grupo en comparación con el grupo de control; por tanto, se concluyó que el VPH parece desempeñar un papel etiológico en muchos cánceres de orofaringe y posiblemente en un pequeño subgrupo de cánceres de la cavidad oral. Un estudio indicó el aumento en la tasa de incidencia de cáncer de amígdalas entre los años de 1970 y 2002 en Suecia. Se encontró que la proporción de cáncer de amígdalas positivos a VPH entre ellos el COCE, aumentó el 28% en la década de 1970 al 68% en la década del 2000; en este mismo período, la incidencia de cánceres de cavidad oral causados por el consumo de tabaco y alcohol disminuyó debido a la reducción de su consumo. En otro estudio realizado en México por Anaya Saavedra en el año 2007 a cerca de 300 individuos reclutados divididos en dos grupos, (grupo de casos y grupo control) obtuvieron como resultado que la prevalencia de VPH fue del 43.5% en el grupo de casos y el 17.3% en el grupo control.⁴⁹

Con base a estos estudios epidemiológicos podemos concluir que, la infección por VPH está significativamente asociada con el COCE. La prevalencia de la infección por VPH posiblemente contribuyó a las tendencias crecientes de los COCE positivos a VPH.

Clínicamente, el COCE suele presentarse como lesiones nodulares o ulcerativas con características exofíticas o ulceroproliferativas, afectando con mayor frecuencia la lengua, especialmente en las superficies inferior y lateral, así como la mucosa bucal, los labios, el reborde mandibular posterior, la encía, el paladar duro y el triángulo retromolar. (fig.22 y 23)

Histológicamente, el epitelio invade el estroma que puede presentarse como islas, cordones, láminas y células malignas epiteliales aisladas. Puede haber queratina, principalmente en tumores bien y moderadamente diferenciados. Hay diversos grados de atipia y pleomorfismo nuclear y celular con mitosis aberrante y regular.⁴² (fig. 24)



Fig.22 Carcinoma Oral de Células Escamosas en el borde lateral de Lengua.⁵⁰ Hallado en:
http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392016000200009



Fig. 23 COCE en paladar duro.⁵⁶ Hallado en: https://www.researchgate.net/figure/Caracteristicas-clinicas-del-carcinoma-de-celulas-escamosas-de-cavidad-bucal_fig1_317447272

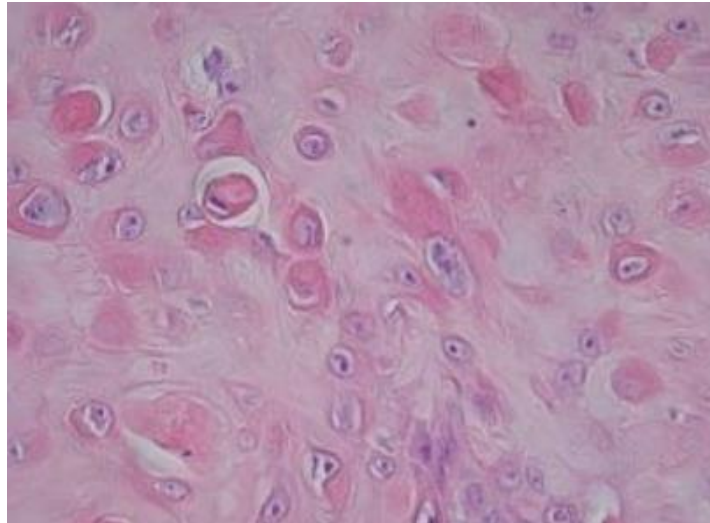


Fig. 24 Características Histológicas.⁵⁰ Hallado en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392016000200009

4.3. Diagnóstico.

Al igual que otros tumores malignos, la detección temprana disminuye la morbilidad asociada al tratamiento y mejora la supervivencia de los pacientes. Las neoplasias malignas más avanzadas, sobre todo aquellas con metástasis ganglionares, tienen un pronóstico mucho más precario y requieren un tratamiento más invasivo.⁴⁴

4.3.1. Citología Exfoliativa Oral.

La citología exfoliativa oral es un complemento de la inspección visual. Es un procedimiento realizado por un patólogo capacitado en la identificación de estas anomalías al microscopio, y consiste en la recolección de las células displásicas y cancerosas de la superficie de la lesión. Sin embargo, suelen presentarse un alto número de falsos negativos, que van desde el 30% para la detección de lesiones cancerosas y del 60% para las lesiones displásicas, por lo que se ha limitado su uso como método de rutina. Los contras de la citología se atribuyen principalmente al hecho de que los instrumentos de citología no permiten el estudio de las capas más

profundas en las lesiones bucales. Para resolver este problema se recurre a la biopsia transepitelial, donde a partir del uso de un cepillo especial se van obteniendo células de cada una de las tres capas epiteliales. Este procedimiento suele causar sangrado mínimo.

El procedimiento de biopsia con cepillo para el diagnóstico de cáncer oral se encuentra con el nombre comercial de OralCDx. (fig. 25) La precisión de este método se debe a la tecnología altamente especializada y asistida por computadora. El software que se utiliza caracteriza y analiza cualquier anomalía en la morfología celular, como alteración en el tamaño celular, el grado de queratinización, la intensidad de la tinción en el núcleo y su tamaño. Una vez que las muestras han sido verificadas por un patólogo, se clasifican como negativas (sin anomalía epitelial), atípicas (células epiteliales anormales, pero de importancia diagnóstica incierta) y positivas. Debido a que la biopsia con cepillo solo detecta atipia celular, los resultados positivos deben confirmarse mediante una biopsia incisional para un diagnóstico definitivo, lo que puede retrasar significativamente el diagnóstico. En general, es un método para identificar cánceres orales que se encuentran durante un examen visual en etapas tempranas.⁴⁶



Fig. 25 Cepillo OralCDx. para diagnósticos de Citología Oral.⁵¹ Hallado en: <https://www.medicalexpo.es/prod/cdx-diagnostics/product-84835-545677.html>



4.3.2. Tinción con Azul de Toluidina.

La Tinción con Azul de Toluidina, se ha utilizado durante más de 40 años como método de detección de anomalías presentes de la mucosa del cuello uterino y la cavidad oral. Es un colorante acidófilo metacromático que se concentra en tejidos que experimentan una división celular rápida. Por lo que, resulta que la tinción en tejido anormal contrasta con la mucosa normal adyacente no teñida. (fig. 26)

Algunos informes han demostrado que la tinción de Azul de Toluidina podría ser útil para la identificación de lesiones clínicamente evidentes con potencial de transformación. Los resultados sugieren que la tinción puede teñir de manera dominante las lesiones con grados más altos de displasia que presentan características clínicas de alto riesgo. Lo que nos puede predecir el riesgo y el resultado de las lesiones orales visibles, con poca o ninguna evidencia microscópica de displasia. Sin embargo, estos estudios no se han ampliado para determinar si la detección por medio de la tinción puede ayudar a identificar y predecir el riesgo de progresión de lesiones que no se pueden visualizar con un examen oral convencional. En general, parece ser útil para detectar carcinomas, siendo efectiva sólo en aproximadamente 50% de las lesiones con displasia. Además, con frecuencia suele teñir afecciones benignas comunes, como úlceras. Debido a la alta cantidad de falsos positivos y la baja especificidad en la tinción sobre la displasia se considera una técnica limitada, pero puede ser útil como herramienta en la vigilancia de casos de alto riesgo.⁴⁶



Fig. 26 Efecto de la Tinción Azul de Toluidina en piso de boca.⁵¹ Hallado en:
<http://patoral.umayor.cl/patoral/?p=1756>.

4.3.3. Histopatología.

El estudio histopatológico, se considera el método estándar para el diagnóstico del cáncer oral. Para llevarse a cabo se requiere de una biopsia y un examen microscópico por parte de un patólogo. (fig.27) Este método es utilizado como prueba de confirmación para la mayoría de las técnicas descritas anteriormente. No obstante, la biopsia es un procedimiento invasivo que conlleva cierto riesgo de complicaciones en algunos casos, sobre todo cuando se encuentra involucrada anatomía vital lo que podría limitar la cantidad de tejido disponible para su estudio.

Algunos errores al recolectar o interpretar la biopsia pueden ser significativos. Por ejemplo, en algunas lesiones la afectación del tejido puede no ser uniforme, por lo que se corre el riesgo de cometer el error de tomar la muestra de una pequeña fracción del área sospechosa, y el tejido obtenido puede no ser un verdadero representante del área enferma.

Otra situación compleja es el difícil reconocimiento de cambios clínicos sutiles en lesiones precancerosas o en una mucosa normal que sean indicativos de una transformación neoplásica temprana. Además, existe cierta dificultad para diferenciar las lesiones pre-malignas de las afecciones inflamatorias benignas más comunes lo que limita aún más su aplicabilidad.⁴⁶

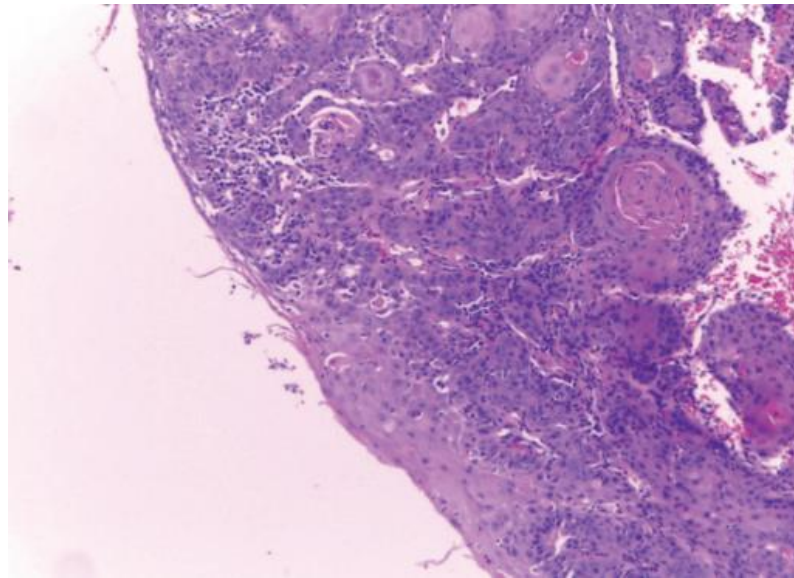


Fig. 27 Histopatología de Carcinoma oral de células escamosas Células cancerosas rodeadas por exudado inflamatorio crónico y queratinización.⁵². Hallado en:
<https://www.scielo.sa.cr/pdf/odovtos/v19n1/2215-3411-odovtos-19-01-00043.pdf>

4.4. Cáncer Orofaringeo.

La zona de las amígdalas suele ser la ubicación más común del Cáncer Orofaringeo (CO). Muchas veces sus síntomas suelen ignorarse, principalmente en etapas tempranas, lo que conlleva una alta morbilidad y mortalidad. Como sabemos, originalmente el Cáncer Oral y Orofaringeo se atribuían al consumo de tabaco y al abuso del alcohol, pero en años más recientes se ha presentado un aumento en el desarrollo de estas lesiones debido a una alta prevalencia de infección por virus del papiloma humano (VPH). Cerca de tres cuartas partes de todo el CO están asociados al consumo de tabaco. Por lo que el consumo de alcohol representa el segundo factor de riesgo en la etiología del cáncer de amígdalas. Teniendo un efecto sinérgico sobre el desarrollo de las células cancerosas.

Alrededor de los últimos años, la infección por VPH se ha vuelto un factor etiológico importante para el desarrollo de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello. El uso de análisis por PCR o hibridación in



situ ha demostrado el impacto del VPH en la malignidad de la orofaringe. Si bien, se considera que el VPH juega un papel vital en la mayoría de los cánceres de cabeza y cuello, los estudios solo han demostrado un mayor impacto en el CO.

El CO suele desarrollarse generalmente en la fosa amigdalina, pero es común que la lesión se extienda a estructuras adyacentes, con frecuencia, hacia abajo a la base de la lengua, a lo largo del surco glosio-amigdalino y a los laterales del paladar blando. Hacia los laterales de la fosa amigdalina se limita por el músculo constrictor superior de la faringe, el cual le ofrece cierta resistencia a la diseminación del carcinoma. La diseminación del CO hacia la base del cráneo es rara pero posible.

La afectación de los ganglios linfáticos se presenta en aproximadamente el 70% de los pacientes, debido a su localización y al drenaje linfático. Los sitios de metástasis comúnmente son el pulmón, el hígado y los huesos, estando presente en alrededor del 15 al 30% de los casos.

En las primeras etapas del CO, el paciente puede ser asintomático o presentar síntomas leves como son dolor de garganta o amigdalitis aguda por lo que suelen quejarse de dolor de garganta, otalgia unilateral o sensación de un cuerpo extraño en la garganta. Al llegar a una etapa avanzada, pueden presentar disfagia, al final de las últimas etapas, el paciente llega a presentar trismo o sangrado por la boca. En caso de que el tumor presentara ulceraciones y necrosis, los pacientes refieren mal aliento. Uno de los primeros signos de la enfermedad es el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, especialmente en la zona lateral del cuello. (fig. 28) Una anamnesis completa del paciente sobre el consumo de tabaco, alcohol y otros factores etiológicos como una posible infección por VPH puede hacernos sospechar de un tumor maligno. ⁴³



Fig. 28 Paciente con aumento de tamaño en área lateral del cuello y presencia de Tumoralización en la zona de la amígdala izquierda.⁵⁴ Hallado en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cancer-cabeza-cuello-asociado-virus-S0716864018300907>

4.4.1. Biología del Cáncer de Orofaringe positivo a VPH.

El Cáncer Orofaríngeo (CO) positivo a VPH se origina principalmente a partir del epitelio en las criptas de las amígdalas palatinas. El epitelio estratificado que conforma la superficie escamosa de las amígdalas invagina en múltiples criptas. Se sabe poco sobre el proceso carcinogénico inducido por VPH en el epitelio que recubre la cripta amigdalina, pero se sabe que el epitelio de la cripta facilita la infección del virus, y que las células epiteliales en este sitio favorecen la expresión génica viral. (fig. 29)

El CO positivo a VPH a menudo conserva la apariencia de epitelio reticular que recubre las criptas amigdalinas y, por lo tanto, se le considera como tumor altamente diferenciado utilizando el epitelio de las criptas como punto de referencia para la diferenciación tumoral caracterizados habitualmente con una morfología no queratinizada, esto refleja la histología de la cripta amigdalina normal. Es importante destacar que, el epitelio de las criptas amigdalinas se caracteriza como una membrana discontinua. La ubicación de este cáncer favorece a la invasión tumoral ya que proporciona un fácil acceso de tumores pequeños a los vasos linfáticos subyacentes.⁴⁸

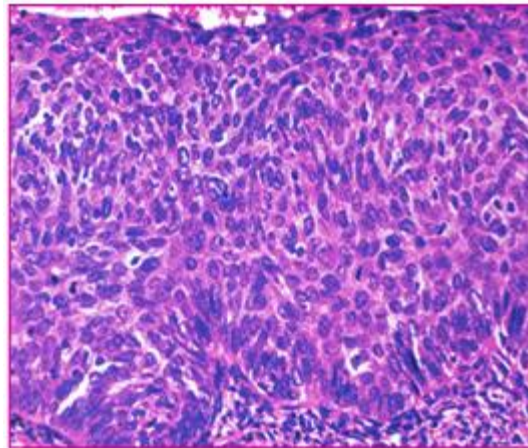


Fig. 29 Displasia de Carcinoma In Situ en Orofaringe asociada a VPH ⁵⁵ Hallado en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2013000500012

4.4.2. Diagnóstico.

4.4.2.1. Laringoscopia y faringoscopia.

- Indirecta: esta técnica emplea espejos pequeños colocados en mangos largos y delgados para examinar la garganta, base de la lengua y parte de la laringe.⁵⁷
- Directa: el médico hace uso de un endoscopio de fibra óptica flexible que inserta a través de la cavidad oral o la nariz para examinar con facilidad la nasofaringe y la laringe, o como complemento para observar con mayor claridad áreas que presentan cambios y que fueron observadas mediante el uso de espejos.⁵⁷

4.4.2.2. Panendoscopia.

La técnica de panendoscopia, se realiza en el quirófano bajo anestesia general, se lleva a cabo mediante diferentes con el uso de un laringoscopio para buscar tumores en la garganta y la laringe. Esto



permite un examen completo de la cavidad oral, orofaringe, laringe, esófago, tráquea y bronquios.

El especialista observa áreas a través del endoscopio para detectar un tumor, el tamaño y que tan lejos se ha propagado a áreas cercanas. Con esta técnica es posible realizar biopsias con instrumentos especiales a través del endoscopio.

4.4.3. Etapas del cáncer de orofaringe.

Seguido de la obtención del diagnóstico de Cáncer de Orofaringe, el médico determinará la etapa del mismo y averiguará si el cáncer se ha propagado, a este proceso se le llama estadificación. La etapa (estadio) ayudará a determinar la gravedad del cáncer, así como la mejor opción de tratamiento. El cáncer de Orofaringe en etapa temprana se identifican como etapa 0 o Carcinoma in situ y luego van desde la etapa I a IV.

Debido a que los cánceres positivos a VPH (p16 positivo) suelen tener un mejor pronóstico que los que no contienen VPH (p16 positivo) se usan sistemas de estadificación diferentes. (fig.30)

La estadificación para el Cáncer de Orofaringe p16 es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) basado en tres categorías.⁵⁷

Categoría T: nos indicará la extensión del Tumor principal (primario), tamaño y profundidad de la invasión en el órgano donde se originó, y su extensión a los tejidos cercanos.

- TX: tumor no medible.
- T0: sin evidencia de un tumor primario (no se puede localizar).



- Tis: crecimiento de células cancerosas sólo en la capa más superficial del tejido, sin invadir los tejidos más profundos. Cáncer in situ.
- T1, T2, T3 y T4: describen el tamaño del tumor y/o extensión en estructuras cercanas.

Categoría N: propagación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos.

- NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos cercanos.
- N0: ganglios linfáticos cercanos sin presencia de cáncer.
- N1, N2 y N3: tamaño, ubicación y/o el número de ganglios linfáticos cercanos afectados.

Categoría M: metástasis del cáncer a sitios distantes.

- M0: sin propagación distante del cáncer.
- M1: metástasis del cáncer a órganos o tejidos distantes.

Etapa AJCC	Agrupación por etapas	Descripción de las etapas del cáncer de orofaringe p16 positivo
I	T0, T1 o T2	El tumor no mide más de 4 cm.
	N0 o N1	Sin propagación a ganglios linfáticos adyacentes. 1 o más ganglios linfáticos afectados del mismo lado que el cáncer primario, sin medir más de 6 cm.
	M0	Sin metástasis.
II	T0, T1 o T2	El tumor no mide más de 4 cm.



	N2	1 o más ganglios linfáticos afectados sobre el lado opuesto del cáncer primario o en ambos lados sin medir más de 6 cm.
	M0	Sin metástasis.
	Ó	
	T3 o T4	Tumor mayor a 4 cm o con crecimiento en la epiglotis (T3). Crecimiento en la laringe, músculo de la lengua, o en el hueso como es el paladar duro o la mandíbula (T4).
	N0 o N1	Sin propagación a ganglios linfáticos adyacentes. 1 o más ganglios linfáticos afectados del mismo lado que el cáncer primario, sin medir más de 6 cm.
	M0	Sin metástasis.
III	T3 o T4	Tumor mayor a 4 cm o con crecimiento en la epiglotis (T3). Crecimiento en la laringe, músculo de la lengua, o en el hueso como es el paladar duro o la mandíbula (T4).
	N2	1 o más ganglios linfáticos afectados sobre el lado opuesto del cáncer primario o en ambos lados sin medir más de 6 cm.
	M0	Sin metástasis.
IV	Cualquier T	Tumor de cualquier tamaño y puede haber crecido en estructuras cercanas.



	Cualquier N	Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes.
	M1	Metástasis.

Fig.30 Etapas del cáncer de orofaringe p16 positivo.⁵⁷ Modificado de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>

4.5. Tratamiento.

4.5.1. Resección del tumor.

Técnica donde se extirpa todo el tumor y con un margen de tejido circundante de apariencia sana, con el objetivo de reducir la probabilidad de dejar tejido enfermo.

- Glosectomía: es usada para la eliminación de cáncer en la zona de la lengua. En cánceres pequeños, que necesite extirpar menos de un 1/3 de la lengua se llama glosectomía parcial. En cánceres más grandes, puede ser necesario extirpar la totalidad de la lengua o una glosectomía total.
- Mandibulectomía: también conocida como resección mandibular, el cirujano extirpa todo o parte de la mandíbula.

Si el cáncer no se ha propagado a la mandíbula, puede que no sea necesario cortar el hueso por completo. Por lo que se hace uso de la resección parcial de espesor mandibular o mandibulectomía marginal, donde se extirpa solo parte de la mandíbula.

Si el tumor se ha propagado en la mandíbula, será necesario extirpar gran parte de ella mediante una mandibulectomía segmentaria. Esta



puede ser reemplazada por una sección de hueso de otra parte del cuerpo, como lo es el peroné, el hueso de la cadera o el omóplato. O bien, puede reemplazarse por una placa de metal.⁵⁷

4.5.2. Radioterapia.

La radioterapia hace uso de rayos X o partículas de alta energía para destruir células cancerosas o desacelerar su crecimiento.

Se usa como tratamiento principal para tumores pequeños y en tumores más grandes pueden requerir tanto cirugía como radioterapia, o combinación de radioterapia y quimioterapia. En el caso de la combinación con cirugía, se usa como un tratamiento coadyuvante para tratar de eliminar células cancerosas residuales. La radiación junto con el uso de quimioterapia se aplica para tratar de reducir el tamaño de algunos cánceres antes de la cirugía (terapia neoadyuvante).

En algunos casos la radioterapia ayuda aliviar los síntomas del cáncer avanzado, como dolor, hemorragias, dificultad para tragar y problemas causados por metástasis óseas.⁵⁷

4.5.3. Quimioterapia.

La quimioterapia se lleva a cabo mediante el uso de medicamentos. Para los cánceres de orofaringe y cavidad oral, los medicamentos se administran vía intravenosa o de forma oral. Los medicamentos utilizados con mayor frecuencia para cáncer de cavidad oral y orofaringe son:⁵⁷

- Cisplatino.
- Carboplatino.
- 5-fluorouracilo (5-FU).
- Paclitaxel (Taxol).



-
- Docetaxel (Taxotere).
 - Hidroxiurea.



CONCLUSIONES

La infección por Virus del Papiloma Humano es una enfermedad de gran relevancia entre la población. De las infecciones por VPH un 99% están relacionadas con los genotipos 16, 18, 31 y 33 de alto riesgo (oncogénico), siendo el VPH 16 el subtipo más común, responsable del Cérvico Uterino.⁷ En los últimos años la infección por VPH se ha vuelto un factor etiológico importante para el desarrollo de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, y ha mostrado un impacto en el cáncer orofaríngeo. Por otro lado los subtipos de VPH 13 y 32 son exclusivos de la cavidad bucal, son de bajo riesgo (no oncogénicos) y están asociados a lesiones papilomatosas benignas.¹⁰

Por tanto, considero de gran importancia obtener el conocimiento necesario sobre el desarrollo celular que da lugar al cáncer y su relación estrecha con el VPH. Es deber del Odontólogo identificar las lesiones relacionadas con algunos de los subtipos en cavidad oral para obtener diagnósticos acertados, orientar al paciente y ofrecer un tratamiento adecuado o bien referirlos a las instituciones correspondientes cuando así se requiera.

Los odontólogos somos parte de la cadena de salud para la atención de estos pacientes, por lo que es importante hacer énfasis con nuestros pacientes, en los métodos de prevención como el uso de protección sexual y la aplicación de vacunas a las edades recomendadas por la OMS.



BIBLIOGRAFÍA

1. Prado Peláez JG, Hernández Pacheco I, Ruvalcaba Ledezma JC, Ceruelos Hernández MCA. VPH: Generalidades, prevención y vacunación. JONNPR. 2021;6(2):283-92.
2. Diagnóstico y tratamiento de un papiloma solitario de lengua. Reporte de caso y revisión de la literatura. Revista odontológica mexicana. 2016. Vol. 20, Núm. 1. 39-43.
3. Cuevas González MV, Vega Memije ME, Zambrano Galván G, García Calderón AG, Escalante Macías LH, Villanueva Sánchez FG, et al. Virus del papiloma humano, sus implicaciones en cavidad bucal: una revisión de la literatura. Rev Nac Odontol. 2018;14(27).
4. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Microbiological diagnosis of human papilloma virus infection. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. English ed. 2017, 35(9):593–602.
5. Bettampadi D, Dickey B, Abrahamsen M, Sirak B, Baggio ML, Galan L, et al. Differences in factors associated with high and low risk oral HPV genotypes in men. The Journal of infectious diseases. 2020.
6. Cab-Sánchez BG, Hernández-Solís SE, Rueda-Gordillo F, Conde-Ferráez L, Gómez-Carballo JG, González-Losa M del R. Epidemiología de la infección oral por VPH en sujetos jóvenes sanos / Epidemiology of oral HPV infection in young healthy individuals. Revista chilena de infectología. 2017;34(6):557–62.
7. Navarro-Meza MC, González-Baltazar R, Muñoz-Lozano R, Alcantar-Flores F. Genotipificación de Papilomavirus Humano en



cavidad oral de personal médico. Revista Médica MD. 2018;9(2):141–5.

8. Shigeishi H, Sugiyama M. Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med Res. 2016;8(10):721-729.
9. Rojas-Cisneros N. Eficacia de la vacunación contra el virus de papiloma humano. Rev. Facultad de Medicina Humana URP. 2019; 19(4): 135-137.
10. Estrada Pereira GA, Márquez Filiu M, González Heredia E, Nápoles Pruna MM, Ramón Jiménez R. Infección por virus del papiloma humano en la cavidad bucal. MEDISAN. 2015; 19(3): 300-306.
11. Castillo A. Human Papillomavirus and Carcinogenesis in the Upper Aero-Digestive Tract. IntechOpen. 2013.
12. Donado Rodríguez M, Martínez-González JM. Cirugía bucal: patología y técnica. 4a. edición. Elsevier; 2014, pp 55-57.
13. Luciano-Muscio, R. Oviedo, J.M. Virus del Papiloma Humano y Cáncer bucal. Acta Odontológica Venezolana. 2012; 51(1).
14. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiza V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. Revista Médica Instituto Mexicano del Seguro Social. 2015;53 Supl 2: S166-71.
15. Comité Internacional de Taxonomía Viral. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.



16. Cháirez Atienzo Perla, Vega Memije María Elisa, Zambrano Galván Graciela, García Calderón Alma Graciela, Maya García Ixchel Araceli, Cuevas González Juan Carlos. Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura. *Int. J. Odontostomat.* 2015; 9(2): 233-238.
17. Singh AK, Malik U, Malhotra S, Kumar A. Squamous papilloma: A report of two cases with review of literature. *J Indian Acad Oral Med Radiol* 2016; 28:102-4.
18. Ferreyra de Prato, R., Baró, M. A., Castagno, J., Rocamundi, M., & Viotto, J. Guía de Anatomía Patológica Bucal. 2015.pp 185-187.
19. Jaiswal R, Pandey M, Shukla M, Kumar M. Condyloma acuminatum of the buccal mucosa. *Ear Nose Throat J.* 2014;93(6).
20. Duarte Morales LC. Verruga vulgar bucal, en comisura labial / Oral verruca vulgaris,, in labial commissure. *Odontología Vital.* 2017 (27):23–8.
21. Mattoo A, Bhatia M. Verruca vulgaris of the buccal mucosa: A case report. *J Cancer Res Ther.* 2018 Jan-Mar;14(2).
22. Martínez S IV; Hernández Molinar Y; Tejada Nava FJ; Bologna Molina R; Aranda Romo S. Hiperplasia epitelial multifocal: reporte de tres casos clínicos y revisión de la literatura. *Revista ADM.* 2014; 71 (1): 23-27.
23. Caitlin A, Sherene A, Neeta P, Multifocal Epithelial Hyperplasia; *Journal of Dentistry for Children,* 2017; 84 (1) 47-49.



24. Patil K, Guledgud MV, Sanjay CJ, Penumatsa B. Oral Multifocal Epithelial Hyperplasia: An Unusual Entity. *Int J Appl Basic Med Res.* 2019;9(4):253-255.
25. Qianhui S, Jiakuan P, Yu Z, Qianming C, And Hao X; Association of human papillomavirus with oral lichen planus and oral leukoplakia: a meta-analysis; *The Journal of Evidence-Based Dental Practice;* 2020; 20(4).
26. Della Vella F, Pannone G, Patano A, Ninivaggi R, Del Prete R, Lauritano D, Petruzzi M. Detection of HPV in oral leukoplakia by brushing and biopsy: prospective study in an Italian cohort. *Clin Oral Investig.* 2020;24(5):1845-1851.
27. Riera-Chávez M A. Sánchez Trocino B. Díaz Acevedo J A. Papiloma escamoso oral. Reporte de caso clínico. Hallado en: <https://dentistaypaciente.com/punto-de-vista-abril-2017.html>. Imagen.
28. Revenga Arranz F, Paricio Rubio JF. Las verrugas. Unidad de Dermatología. Hospital General de Soria. Hallado en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-las-verrugas-13013886>. Imagen.
29. L. Requena, C. Requena. Histopatología de las infecciones víricas cutáneas más frecuentes. Hallado en: <https://actasdermo.org/es-histopatologia-de-las-infecciones-vricas-articulo-S000173101000102X>. Imagen.
30. <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/839> Imagen.



-
31. <https://quizlet.com/es/504949182/lesiones-blancas-flash-cards/>
Imagen.
32. <https://www.dentalborras.com/tratamiento-quirurgico-de-la-leucoplasia-oral/>. Imagen.
33. <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-el-liquen-plano-oral-parte-X0214098511013387>. Imagen.
34. <https://www.vademecum.com/medicamentos/cervarix-6081.html>.
Imagen.
35. https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/gardasil_suspension/114/101/7881/194. Imagen.
36. Teresa Martín de Civetta M, Domingo Civetta J. Carcinogénesis. *Salud Publica Mex.* 2011; 53(5):405-14.
37. Stephens F, Aigner K, Aigner K, Allen-Mersh T, Hortobagyi G, Khayat D, et al. *Basics of oncology*. Springer; 2016.
38. León Joel de, Pareja Arturo. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. *Horiz. Med.* 2019; 19(2): 84-92.
39. Vinay Kumar, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, Perkins JA. *Robbins y Cotran: patología estructural y funcional*. Octava edición. Elsevier Health Science; 2010.
40. Organización Mundial de la Salud (OMS), Cáncer, Sitio de internet: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.



41. <https://www.slideshare.net/CarolinaSoledadAguil/neoplasias-caro-2017>. Imagen.
42. Kuriakose MA. Contemporary oral oncology: rehabilitation and supportive care. Springer; 2017.
43. Șerban ViŃor GB, Raluca G, Alexandru N, Mihnea CC. HPV-Positive Oral Squamous Cell Carcinoma. IntechOpen. 2019.
44. Tang KD, Menezes L, Baeten K, et al. Oral HPV16 Prevalence in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Cavity Cancers. Biomolecules. 2020;10(2):223.
45. López RV, Levi JE, Eluf-Neto J, Koifman RJ, Koifman S, Curado MP, Michaluart-Junior P, Figueiredo DL, Saggiaro FP, de Carvalho MB, Kowalski LP, Abrahão M, de Góis-Filho F, Tajara EH, Waterboer T, Boffetta P, Brennan P, Wünsch-Filho V. Human papillomavirus (HPV) 16 and the prognosis of head and neck cancer in a geographical region with a low prevalence of HPV infection. Cancer Causes Control. 2014 Apr;25(4):461-71.
46. Fakhry C, Blackford AL, Neuner G, Xiao W, Jiang B, Agrawal A, Gillison ML. Association of Oral Human Papillomavirus DNA Persistence With Cancer Progression After Primary Treatment for Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. JAMA Oncol. 2019;5(7):985-992.
47. Surya P. Singh and Arja M. Kullaa. Diagnosis of Oral Cancers: An Optical Perspective. Spotlight. 2016.
48. Kreimer AR, Chaturvedi AK, Alemany L, et al. Summary from an international cancer seminar focused on human papillomavirus (HPV)-positive oropharynx cancer, convened by scientists at IARC and NCI. Oral Oncology. 2020.



49. Jiang S, Dong Y. Human papillomavirus and oral squamous cell carcinoma: A review of HPV-positive oral squamous cell carcinoma and possible strategies for future. *Current Problems in Cancer*. 2017;41(5):323–7.
50. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392016000200009. Imagen.
51. <https://www.medicalexpo.es/prod/cdx-diagnostics/product-84835-545677.html> Imagen.
52. <http://patoral.umayor.cl/patoral/?p=1756> Imagen.
53. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/odovtos/v19n1/2215-3411-odovtos-19-01-00043.pdf> Imagen.
54. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cancer-cabeza-cuello-asociado-virus-S0716864018300907> Imagen.
55. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2013000500012.
56. https://www.researchgate.net/figure/Caracteristicas-clinicas-del-carcinoma-de-celulas-escamosas-de-cavidad-bucal_fig1_317447272 Imagen.
57. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>