



CIENCIAS QUIRÚRGICAS
PRESENTACIÓN DE CASO

**Cancer de cabeza y cuello asociado al Virus del papiloma humano.
Presentación de caso**

Human Papilloma Virus associated to head and neck cancer. Case presentation

Samuel Urbano del Valle^{1*}, Eilien Tovío Martínez¹, Nicolás Contreras García²

¹Universidad de Cartagena. Facultad de Odontología. Cartagena, Colombia.

²Universidad de Magdalena. Facultad de Ciencias de la Salud. Magdalena, Colombia.

*Autor para la correspondencia: surbanod@unicartagena.edu.co

Cómo citar este artículo

Urbano del Valle S, Tovío Martínez E, Contreras García N. Cancer de cabeza y cuello asociado al Virus del papiloma humano. Presentación de caso. Rev haban cienc méd [Internet]. 2019 [citado]; 18(3):450-460. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2559>

Recibido: 03 de diciembre del 2018.

Aprobado: 30 de enero del 2019.

RESUMEN

Introducción: El carcinoma de cabeza y cuello actualmente tiene la sexta incidencia más alta en todo el mundo. El Virus del papiloma humano (VPH) es un virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) pequeño con más de 200 subtipos, se han reportado características notables en cáncer de cabeza y cuello según el estado del VPH.

Histopatológicamente, el cáncer con VPH positivo tiende a ser menos diferenciado de tipo basaloide y queratinizado.

Objetivo: Exponer la relación del cáncer de cabeza y cuello asociado a la presencia del virus del papiloma humano, subtipos 16 y 18, en un paciente joven, describiendo el abordaje quirúrgico realizado, y presentar los resultados



del ejercicio clínico teniendo en cuenta la estadificación, profundidad de la invasión, tratamiento recibido, y valorar el resultado oncológico y la satisfacción estética y funcional del paciente.

Presentación del caso: Se presenta el caso de un paciente masculino de 40 años de edad, sin antecedentes de consumo de tabaco, con consumo ocasional de alcohol; comenta practicar hábitos sexuales orogenitales en relaciones bisexuales, refiere además antecedentes de cáncer en la familia. Presenta úlcera localizada en borde lateral de lengua. El diagnóstico

histopatológico indicó carcinoma escamocelular infiltrante de célula grande queratinizante.

Conclusiones: Los factores de riesgo asociados como el tabaquismo y consumo de alcohol son determinantes en el desenlace de este carcinoma, por lo que el diagnóstico y la progresión de la enfermedad en este grupo de sujetos VPH positivos, requiere un abordaje distinto al comúnmente implementado.

Palabras claves: Neoplasia, cirugía, histopatología, papillomaviridae, conducta sexual.

ABSTRACT

Introduction: Head and neck cancer currently has the sixth highest incidence worldwide. The Human Papilloma Virus (HPV) is a small deoxyribonucleic acid (DNA) virus with more than 200 subtypes. Remarkable features have been reported in head and neck cancer according to HPV status. Histopathologically, cancer with positive HPV tends to be a poorly differentiated basaloid and keratinized histologic type tumor.

Objective: To present the relationship between HPV- associated head and neck cancer (subtypes 16 and 18) in a young patient, describing the surgical approach performed; to show the results of the clinical practice taking into account the staging, the depth of the invasion, and the treatment received; and to assess the oncological outcome and the patient's satisfaction with esthetic and function.

Case Presentation: A 40-year-old male patient is

presented. He reports no history of smoking, but occasional alcohol intake, and the practice of orogenital sexual habits in bisexual relationships. He also has a family history of cancer. The patient presents a localized ulceration in the lateral border of the tongue. The histopathological diagnosis indicated infiltrating large keratinizing squamous cell carcinoma.

Conclusions: Associated risk factors such as smoking and alcohol consumption are decisive on the outcome of this type of cancer, so the diagnosis and progression of the disease in this group of positive HPV subjects requires a different approach from the commonly implemented one.

Keywords: Neoplasia, surgery, histopathology, papillomaviridae, sexual behavior.



INTRODUCCIÓN

Descubierto por primera vez en la década de 1950 en células de la piel, el carcinoma de cabeza y cuello actualmente tiene la sexta incidencia más alta en todo el mundo. Ha aumentado dramáticamente en las últimas 3 décadas, asociado a hombres jóvenes en los países occidentales.⁽¹⁾

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) pequeño con más de 200 subtipos. El VPH subtipo 16 (VPH16) es el genotipo viral más frecuentemente relacionado con las tumoraciones que surgen en la orofaringe;⁽¹⁾ Mallen-St Clair y cols.⁽²⁾ reportan que en América y Europa este genotipo está asociado a más de 80% de estas neoplasias mientras que la presencia de otros genotipos (VPH 18 Y 31) representan menos de 10 %.

El virus infecta las células del estrato basal en la piel o las membranas mucosas. Su genoma está compuesto por varias regiones que codifican las proteínas tempranas (E) implicadas en la regulación del virus y la transformación celular. La E6 y E7 representan los genes más importantes implicados en la transformación neoplásica de los queratinocitos humanos. Estas proteínas interactúan en células sanas con la p53 que es una proteína supresora de tumores dedicada a inhibir la proliferación celular después del daño cromosómico. Al unirse la proteína E6 facilita la degradación de p53 interrumpiendo los mecanismos de reparación del ADN y produce inestabilidad cromosómica.

Otra proteína intracelular de importancia es la proteína retinoblastoma (Rb), en el tejido normal, sirve para detener la proliferación celular e

inducir la apoptosis después del daño del ADN. La proteína E7 del VPH se une a un complejo Rb / E2F que libera E2F y promueve la función ciclónica y el crecimiento celular a pesar de la presencia de daño en el ADN. Ambas interacciones de proteína E6 y E7 potencian sinérgicamente el potencial de crecimiento celular anormal.⁽³⁾

Estos tumores aparecen abrumadoramente en la amígdala y la base de la lengua, aunque los datos emergentes sugieren que el VPH puede estar relacionado causalmente en una pequeña proporción de cánceres de cabeza y cuello en otros sitios. Se cree que la orofaringe es un lugar más susceptible a la enfermedad por VPH debido a la accesibilidad de este subsitio de la mucosa a la exposición al antígeno extraño y la estructura de las criptas de esta región rica en linfocitos que facilita el acceso a la capa basal epitelial. Las infecciones por VPH (como las infecciones genitales) son generalmente eliminadas por el sistema inmune.⁽⁴⁾

Young y cols.⁽⁵⁾ en su estudio manifiestan que el comportamiento sexual es el principal factor de riesgo asociado con las infecciones orales por el VPH y el cáncer orofaríngeo relacionado; en particular, el número de parejas sexuales orales de un individuo aumenta el riesgo. Allison y cols.⁽⁶⁾ reportaron características notables en cáncer de cabeza y cuello según el estado del VPH, histopatológicamente, para el cáncer con VPH positivo tiende a ser menos diferenciado y de tipo basaloide, surge principalmente del linfoepitelio escamoso estratificado reticulado inmunológicamente especializado que invierte



los tejidos linfoides de las amígdalas palatinas y linguales, a un epitelio escamoso estratificado continuo del paladar blando y las paredes posteriores de la faringe que con mayor frecuencia alberga los cánceres de cabeza y cuello VPH negativos.

En lo que respecta al cáncer de cabeza y cuello, asociado al VPH, el subtipo 16 es el agente causal más relacionado con cáncer a nivel anogenital, cervical y cabeza y cuello, según Nulton y cols.,⁽⁷⁾ en los Estados Unidos el cáncer de cabeza y cuello mediado por el VPH ha ido en aumento, en comparación con el que se encuentra asociado al consumo de tabaco.

Los métodos rudimentarios de la radiación se vieron favorecidos a principios del siglo XX, lo que a menudo dio lugar a heridas grandes y necróticas que requerían ligadura de la arteria carótida y traqueostomía. No fue hasta que se desarrollaron antibióticos, alimentación parenteral, unidades de cuidados intensivos, ventilación artificial, transfusión de sangre e injertos de piel en las décadas de 1930 y 1940, que los abordajes quirúrgicos para el tratamiento del cáncer orofaríngeo evolucionaron con una mejoría significativa en los resultados oncológicos.⁽⁸⁾ Ellis y cols.⁽⁹⁾ realizaron un estudio en donde indican que las pautas actuales para el

tratamiento en etapa temprana (T1-2 N0-1), según los datos reportados por la *National Cancer Database* (NCDB, 2004-2013), recomiendan una sola modalidad, ya sea radioterapia o cirugía. En el caso de T2N1, se trata a menudo con quimioterapia y radioterapia que se administran juntas.

Con una mayor probabilidad de supervivencia, la elección de la modalidad de tratamiento óptima se vuelve aún más imperativa para esta población de pacientes más jóvenes, ya que las complicaciones del tratamiento a largo plazo tienen más probabilidades de manifestarse y afectar la calidad de vida.⁽⁷⁾

El **objetivo** de este estudio es exponer la relación del cáncer de cabeza y cuello asociado a la presencia del virus del papiloma humano, subtipos 16 y 18, en un paciente joven, describir el abordaje quirúrgico realizado y presentar los resultados del ejercicio clínico teniendo en cuenta la estadificación, la profundidad, el tratamiento recibido, el resultado oncológico y la satisfacción tanto estética como funcional del paciente. Por otra parte, sensibilizar a la comunidad científica para fomentar la detección temprana del cáncer, y evitar llegar a estas etapas.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, de 40 años, acude a consulta de Estomatología y Cirugía Oral de la Universidad de Cartagena, por presentar úlcera en borde lateral de lengua de 4 meses de evolución. Sin antecedentes de consumo de tabaco y con consumo ocasional de alcohol, comenta practicar

hábitos sexuales orogenitales en relaciones bisexuales, refiere además antecedentes de cáncer en la familia, madre fallece por cáncer de seno al igual que su abuelo paterno fallece por cáncer de próstata.



A la exploración oral se observa úlcera localizada en borde lateral de lengua, lado derecho, que se extiende a cara ventral y superficie dorsal, con bordes sobreelevados e indurados, asintomática, de 4 centímetros de diámetro aproximadamente, con placas blanquecinas y vegetaciones en zonas próximas al borde de la lesión, de más de 4 meses de evolución, detectada por un trauma oclusal en lengua de manera accidental, con presencia de cadenas ganglionares palpables en cuello y región submaxilar y submentonera de niveles I, II, III y IV bilateral; por otra parte, los estudios de extensión para metástasis a distancia fueron negativos. Previo consentimiento informado del paciente, se realiza biopsia incisional de la lesión intraoral,

comprometiendo en la muestra bordes aparentemente sanos, enviando una parte de la muestra para detección de genotipos de VPH por PCR en tiempo real y otra para estudio anatomopatológico. El resultado de este revela mucosa oral ulcerada con lesión tumoral de linaje epitelial caracterizada por una proliferación de células grandes, de núcleos hipercromáticos que se disponen en nidos sólidos, infiltrantes, rodeados de un estroma fibroso con infiltrado inflamatorio crónico. El diagnóstico histopatológico fue de carcinoma escamocelular infiltrante de célula grande queratinizante pobremente diferenciado. (Figura 1).

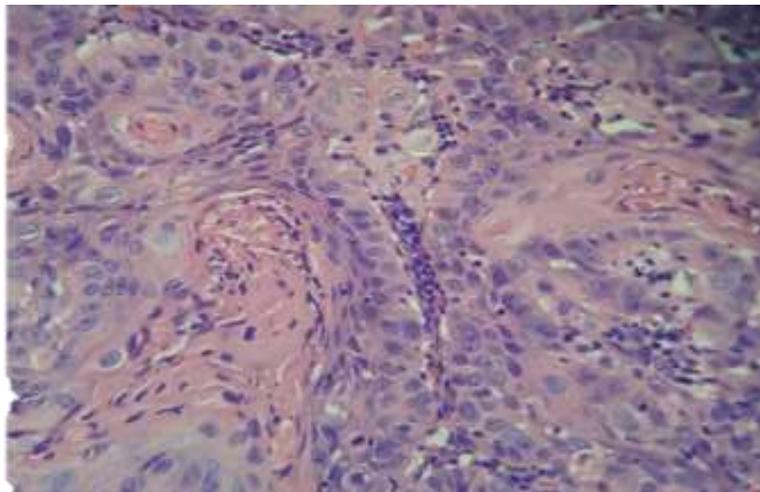


Figura 1. Corte histopatológico de la lesión, se observan núcleos hipercromáticos y pobre diferenciación celular

La PCR en tiempo real evaluó la presencia de 32 genotipos en la muestra enviada, 21 de alto riesgo, entre los que se evaluaron los genotipos 16 y 18, y 9 de bajo riesgo (genotipos 6, 11, 42, 54).

En TC (Tomografía computarizada) se observa infiltración del septum, con afectación de la línea media, en la que se observa invasión de los músculos genihioides y genioglosos, además del espacio graso sublingual; por otra parte, presenta ausencia de visualización de estructuras

vasculares; a nivel del conducto de la glándula submaxilar derecha se evidencia obstrucción secundaria a la extensión tumoral, dirección al piso de boca, adenopatía metastásica, en estación II derecha, necrosada. En los resultados de la RNM (Resonancia Magnética) se observa a nivel de hemilengua derecha una lesión con características heterogéneas, con presencia de adenopatías submandibulares biltaterales. En la PET (Tomografía por Emisión de Positrones) se presenta un hipermetabolismo en adenopatía nivel II derecho y hemilengua derecha.

El paciente es direccionado al servicio de cabeza y cuello del INC (Instituto Nacional de Cancerología), estadificado con un T3N2cM0 (estadio IVA), en donde se realizó bajo anestesia general, incisión a 2 cm de orquilla esternal, se

disecciona hasta identificar la traquea y se procede a realizar la traqueotomía, se posiciona cánula con balón y se insufla neumotaponador. Buscando introducir el tubo flexoanillado por la cánula se obtuvo una adecuada capnografía. Luego se realiza incisión de cervicotomía transversa en el segundo pliegue cervical, se disecciona por plano subplatismal, tallado de colgajo superior e inferior, los músculos esternocleidomastoideo y omohioideo derecho e izquierdo son diseccionados, se procede a descomprimir el IX y X par derecho, se extrae adenopatías de aspecto metastasico de nivel IV, III, II, I bilateral y se liga tronco tirolinguofacial derecho. Se realiza vaciamiento de grupos IV, III, II. (Figuras 2 y 3).

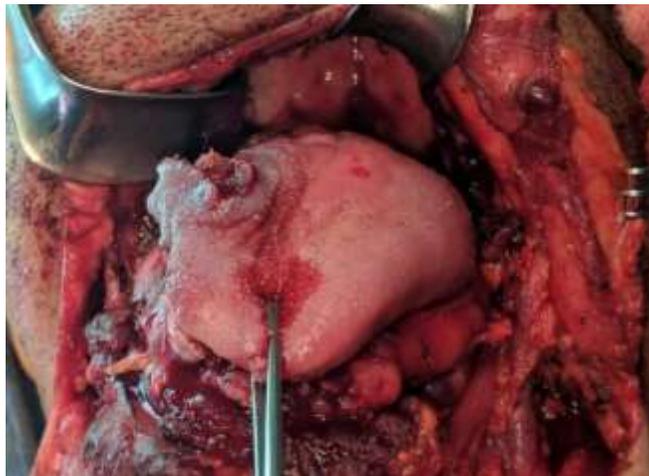


Figura 2. Glosectomía total, abordaje extraoral.



Figura 3. Glosectomía y eliminación de cadenas ganglionares realizadas.

Se procede a la descompresión de IX y X par izquierdo, seguidamente se realiza submandibulectomía izquierda, se continúa desprendiendo la musculatura suprahiodea, de borde superior del hioides y reborde inferior mandibular. Se ingresa por boca identificando el piso, se inside todo el reborde dejando margen a 1cm de lesión de borde lateral de lengua derecha e izquierda y hasta base de la lengua. Se liga arteria lingual de forma bilateral y se secciona nervio lingual e hipogloso bilateral; se extrae

producto de glosectomía total en bloque para estudio histopatológico. Se realiza ampliación de 2cm de base de lengua y se envía a patología, cuyo resultado confirma el diagnóstico inicial de carcinoma escamocelular infiltrante de célula grande queratinizante. Finalmente, se lleva a cabo injerto de piel sana de la pierna derecha con el objetivo de reconstruir la lengua, teniendo en cuenta la misma forma tubular y romboidal de esta, que se anastomosa al sistema de irrigación del cuello y boca. (Figura 4 A y B).

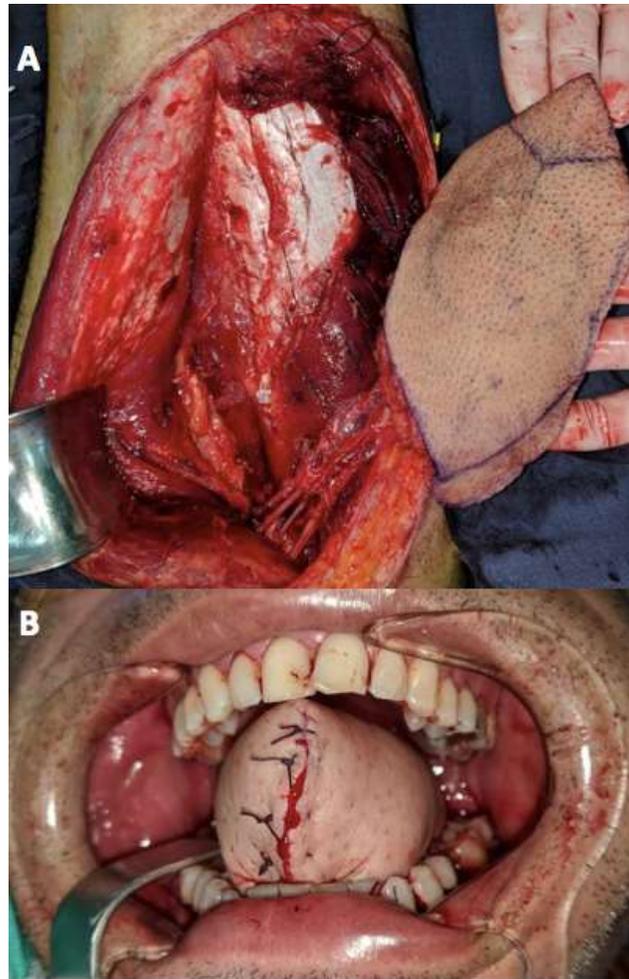


Figura 4. A: Extracción de tejido muscular de pierna derecha.
B: Colocación del tejido extraído para injerto en boca.

El paciente fue dado de alta a los 8 días de evolución con alimentación por sonda de gastrotomía y sin traqueostomía, además se instauró rehabilitación logopédica desde el tercer día del posoperatorio, cuyo objetivo es favorecer la estimulación de los movimientos y el ascenso laríngeo. A los 21 días de postoperatorio inició sus sesiones de radioterapia. A la cita de control de 1

mes de evolución, el paciente se encontró estable, al examen clínico no se observan signos de infección o inflamación, con injerto en posición.

Actualmente el paciente se encuentra en una etapa de seguimiento y control, donde se recupera de las secuelas del tratamiento quirúrgico, con parámetros estables.

DISCUSIÓN

El diagnóstico histopatológico del caso estableció un carcinoma escamocelular queratinizado; este resultado acierta con la información proporcionada en la literatura, donde este tipo de tumores corresponden a más de 90 % de los diagnósticos de cáncer orofaríngeo relacionados con la presencia de VPH. Estos tumores tienen una apariencia microscópica distinta, son típicamente queratinizados y bien diferenciados, a diferencia del cáncer de cabeza y cuello VPH negativo que no se queratiniza y presenta distintos factores de riesgo.⁽¹⁰⁾

El cáncer de cabeza y cuello VPH negativo está asociado a factores de riesgo como el consumo de tabaco, alcohol, antecedentes familiares de cáncer y aproximadamente una edad de los individuos 5 años mayor que los relacionados con la presencia de VPH; estos últimos presentan un mayor número de parejas sexuales.⁽⁴⁾ En la información proporcionada por el paciente se establecen los antecedentes familiares de cáncer y la práctica de hábitos orogenitales bisexuales como los principales factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de cabeza y cuello.

La frecuencia y el tiempo de exposición al tabaco determina una rara incidencia en pacientes menores de 45 años, afectaprinicialmente a los sujetos entre la quinta y sexta décadas de vida.⁽¹¹⁾ Caso contrario a lo presentado en el presente reporte, si bien el paciente no refería antecedentes de consumo tabaco, es un paciente de la cuarta década. Por todo ello, es importante

tener en cuenta que estudios recientes han determinado una disminución en la edad de debut sexual, por consiguiente, un mayor número de parejas sexuales y un mayor tiempo de exposición al VPH.⁽⁵⁾

Bansal y cols.⁽¹²⁾ comentan que 65-100 % de los adultos sexualmente activos han estado expuestos al VPH en cualquier sitio anatómico (oral, genital o anal). Los hombres son más propensos que las mujeres a tener una infección oral por VPH; presentan una incidencia de 4 veces mayor en los hombres en comparación con las mujeres. Esto puede deberse a que la mucosa genital femenina tiene una mayor carga viral del VPH que la mucosa y piel genital masculina; por tanto, los hombres al practicar sexo oral a las mujeres tienen una mayor exposición a la dosis viral. Los datos descritos en el caso coinciden con esta información, el paciente es un adulto joven masculino, sexualmente activo que practica relaciones orogenitales, donde está expuesto a una mayor carga viral del VPH.

La lesión del paciente era una úlcera localizada en el borde lateral de la lengua del lado izquierdo, extendida a la cara ventral y superficie dorsal; coincidiendo con estudios realizados donde se evidencia que el cáncer orofaríngeo, que involucra las amígdalas, la base de la lengua, el paladar blando o la pared faríngea, es frecuentemente asociado al VPH, mientras que la laringe y la hipofaringe son ubicaciones fuertemente asociadas con fumar y adicción al alcohol.⁽⁴⁾



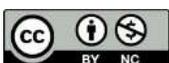
CONCLUSIONES

Las características del carcinoma escamocelular bucal difieren entre los adultos mayores y los adultos jóvenes, a estos últimos se les relacionan con la presencia de VPH. Cuando el VPH logra penetrar las barreras de protección y evade la respuesta inmune, provoca un estado celular susceptible a una transformación neoplásica, según el subtipo de VPH que esté presente; y dependiendo de las condiciones específicas del

huésped, los factores de riesgo asociados como el tabaquismo, consumo de alcohol, son determinantes en el desenlace de este carcinoma; es por ello que el diagnóstico y la progresión de la enfermedad en este grupo de sujetos, requiere un abordaje distinto al comúnmente implementado, así como concientizar la importancia de la prevención oportuna del cáncer.

RREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* [Internet]. 2014 [cited: 11/03/2019]; 50(5):380-386. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444216/>
2. Mallen-St Clair J, Alani M, Wang M, Srivatsan E S. Human papillomavirus in oropharyngeal cancer: The changing face of a disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 2016; 1866(2):141-150.
3. Jamieson L, Garvey G, Hedges J, Mitchell A, Dunbar T, Leane C, Roder D. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer Among Indigenous Australians: Protocol for a Prevalence Study of Oral-Related Human Papillomavirus and Cost-Effectiveness of Prevention. *JMIR research protocols*. 2018; 7(6): e10503.
4. Wagner S, Sharma SJ, Wuerdemann N, Knuth J, Reder H, Wittekindt C, Klussmann J, P: Human Papillomavirus-Related Head and Neck Cancer. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2017 [cited: 11/03/2019];40:334-340. Available from: <https://www.karger.com/Article/Pdf/477252>
5. Young D, Xiao C C , Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day T A. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral oncology* [Internet]. 2015 [cited: 11/03/2019]; 51(8):727-730. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837515001827?via%3Dihub>
6. Derek B, Maleki Z. HPV-related head and neck squamous cell carcinoma: An update and review. *Journal of the American Society of Cytopathology* [Internet]. 2016 [cited: 11/03/2019]; 5(4):203-215. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221329451530003X>
7. Nulton T J, Kim N K, DiNardo L J, Morgan IM, Windle B. Patients with integrated HPV16 in head and neck cancer show poor survival. *Oral oncology* [Internet]. 2018 [cited: 11/03/2019]; 80:52-55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837518301179>



8. Mydlarz W K, Chan JY, Richmon J D. The role of surgery for HPV-associated head and neck cancer. *Oral oncology* [Internet]. 2015 [cited: 11/03/2019]; 51(4):305-313. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837514003005>
9. Ellis M. A, Graboyes E M, Wahlquist A. E, Neskey D. M, Kaczmar J. M, Schopper H. K, Day T. A. Primary surgery vs radiotherapy for early stage oral cavity cancer. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* [Internet]. 2018 [cited: 11/03/2019]; 158(4):649-659. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0194599817746909#articleCitationDownloadContainer>
10. Walvik L, Svensson A. B, Friborg J, Lajer C B. The association between human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell Carcinoma: Reviewed according to the Bradford Hill criteria for causality. *Oral oncology* [Internet]. 2016 [cited: 11/03/2019]; 63:61-65. Available from:
11. Rettig E M, Zaidi M, Faraji F, Eisele D. W, El Asmar M, Fung N, Fakhry C. Oropharyngeal cancer is no longer a disease of younger patients and the prognostic advantage of Human Papillomavirus is attenuated among older patients: Analysis of the National Cancer Database. *Oral oncology* [Internet]. 2018 [cited: 11/03/2019]; 83:147-153. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S136883751830232X>
12. Bansal A, Singh M. P, Rai B. Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem. *International Journal of Applied and Basic Medical Research* [Internet]. 2016 [cited: 11/03/2019]; 6(2):84-89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4830161/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

