

Cáncer de Cabeza y Cuello: Incidencia Rol del VPH implicancias clínicas actuales

Dr Pedro Emilio García
Oncólogo Clínico
Instituto Zunino
Sanatorio del Salvador
Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología
FCM UNC

Carcinoma de Cabeza y Cuello

Incidencia Mundial

- ❑ Representa la séptima causa más frecuente de cáncer a nivel mundial y genera un 6% de los casos nuevos
- ❑ > 870000 casos nuevos por año de Ca de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe
- ❑ Es más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación aproximada de 3 a 1

Causas del cáncer de cabeza y cuello

Tabaco

Alcohol

Virus HPV

Falta higiene buco-dental

Dieta pobre vegetales y frutas

Suceptibilidad genética

Malnutrición

Irritación mecánica

Asbesto

Niquel

Sexo masculino

Exposición ocupacional

Mate

Marihuana



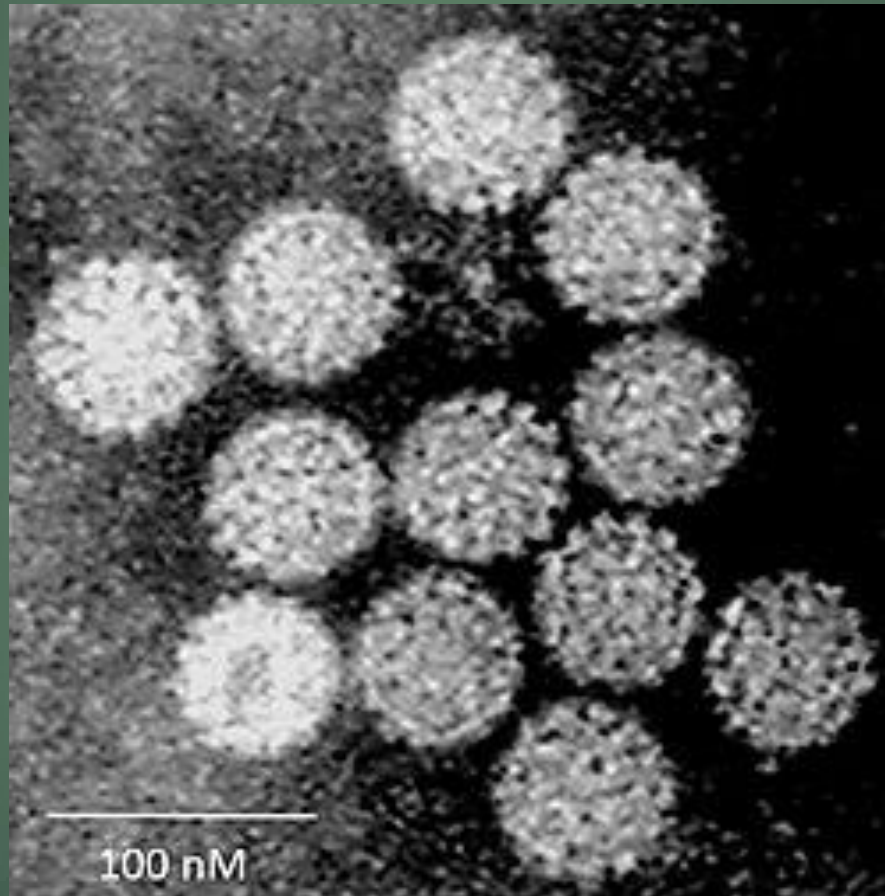
CÁNCERES QUE CAUSA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)



Factores de riesgo y pronóstico

- Tabaquismo: factor de riesgo y pronóstico
- HPV: factor de riesgo y pronóstico
- Factores histopronósticos

HPV: Implicancia como Factor de Riesgo



HPV: Implicancia como Factor de Riesgo

- ▶ Cambio epidemiológico
- ▶ Tropismo anatómico: orofaringe y base de la lengua
- ▶ Mecanismo carcinogénico
- ▶ Vía de transmisión

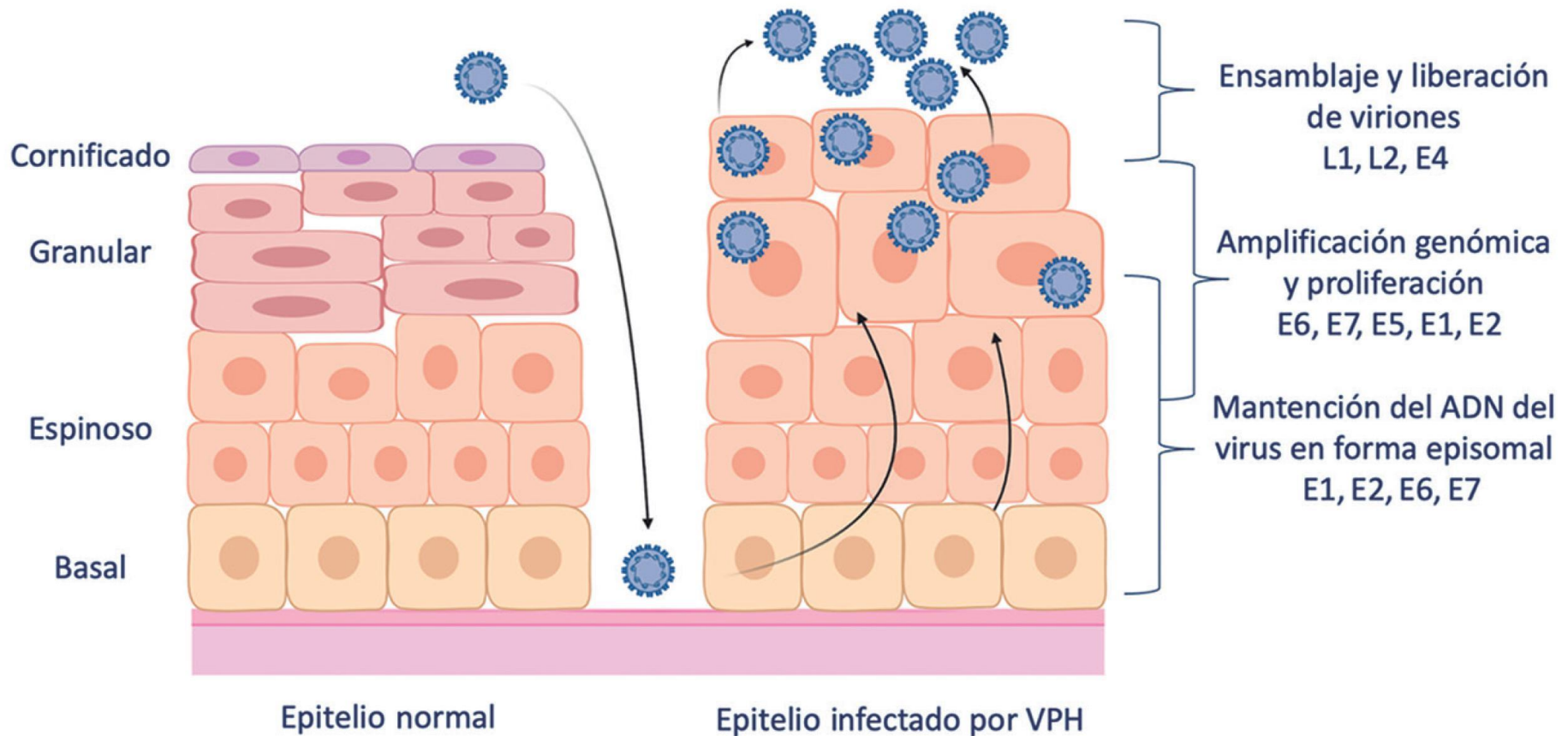
Cambio de Paradigma Epidemiológico

- ▶ **Transición etiológica:** Los tumores de cabeza y cuello clásicamente asociados al tabaco y alcohol están disminuyendo, mientras que la incidencia de carcinomas escamosos asociados al HPV ha incrementado exponencialmente.
- ▶ **Perfil del paciente:** Adultos más jóvenes, con nivel socioeconómico medio-alto y sin una exposición tabáquica o enólica significativa.
- ▶ **Afinidad anatómica:** Afecta de manera electiva a la orofaringe (base de la lengua, amígdalas palatinas y paredes faríngeas). El VPH-16 es responsable de más del 85-90% de los casos positivos.

Papilomavirus HPV en el tumores de cabeza y cuello

	Tumores HPV -	Tumores HPV +
Localización anatómica	Todas las localizaciones	Amígdala y base de lengua
Edad	Mayores	Jóvenes
Nivel social	Bajo	Alto
Sexo ratio	♂ > ♀	♂ = ♀ ?
Histología	Queratinizante	No queratinizante
Estadio	Variable	TxT1-T2 N+ (Mas avanzados)
Mutaciones	Mutaciones (P53, PTEN)	Ausencia (P53, PTEN)
Factores riesgo	Alcohol y tabaco	Hábito sexual
Incidencia	Disminución	Incremento
Supervivencia	Estable-disminución	Aumentada

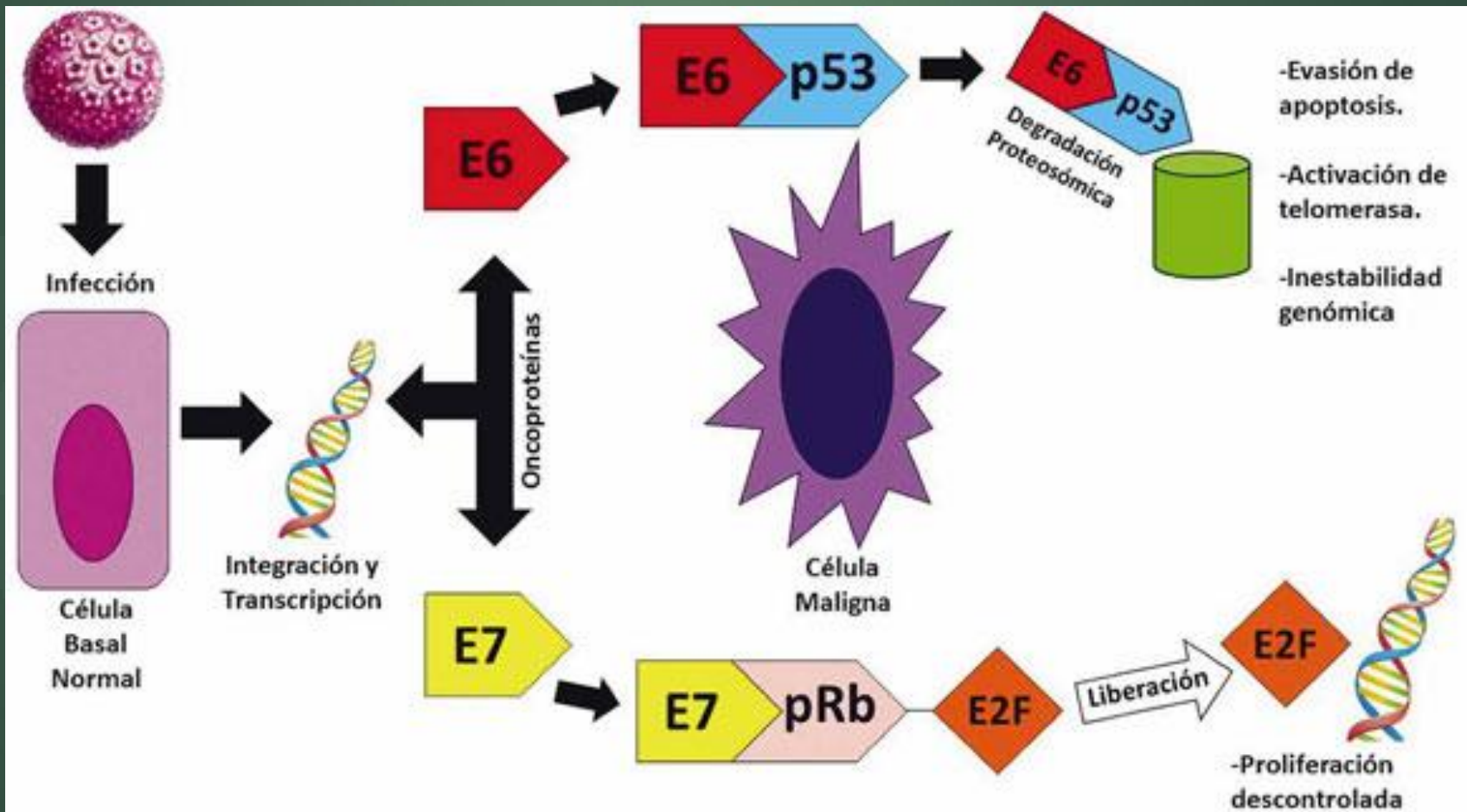
Mecanismo de Carcinogénesis Molecular



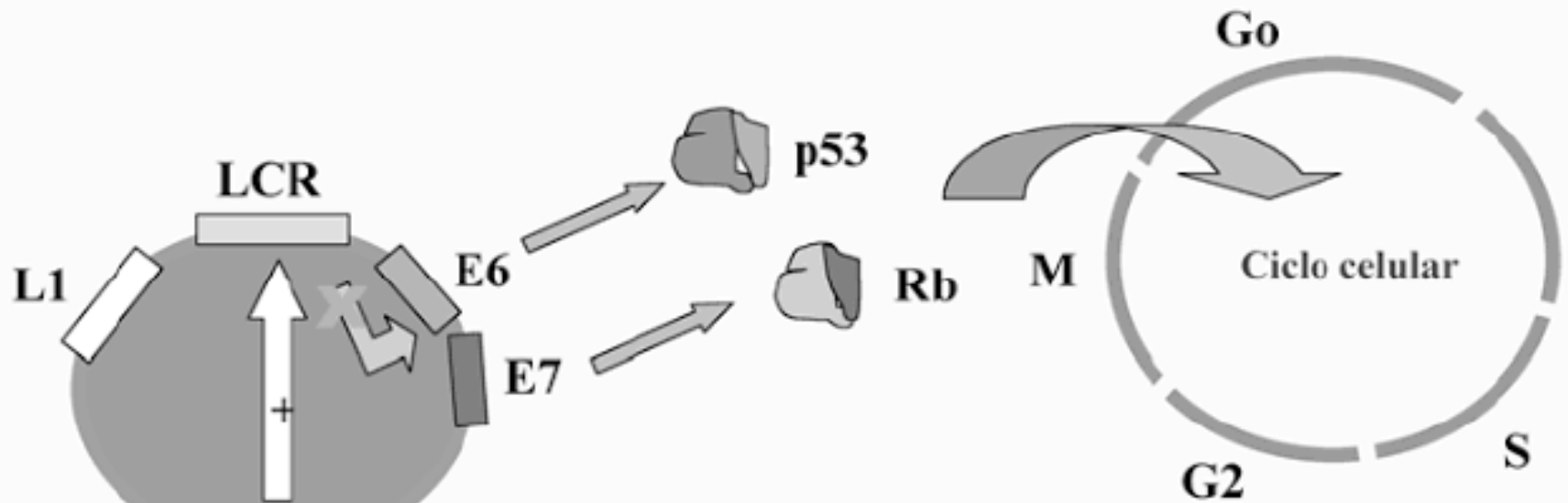
Mecanismo de Carcinogénesis Molecular

- ▶ **La oncoproteína E6** se une a p53 induciendo su degradación proteasómica. Esto anula los mecanismos de apoptosis y reparación del ADN.
- ▶ **La oncoproteína E7** se une a la proteína del retinoblastoma (pRb) provocando la progresión descontrolada de la fase S del ciclo celular
- ▶ **Genómica tumoral:** Estos tumores presentan genes p53 y Rb de tipo salvaje (wild-type), lo que determina su comportamiento biológico diferente y la ausencia de las mutaciones complejas del cáncer inducido por carcinógenos químicos

Mecanismo de Carcinogénesis Molecular



Mecanismo de Carcinogénesis Molecular



**LAS PROTEÍNAS ONCOGÉNICAS
INMORTALIZAN LA CÉLULA ACTUANDO SOBRE
EL CICLO CELULAR**

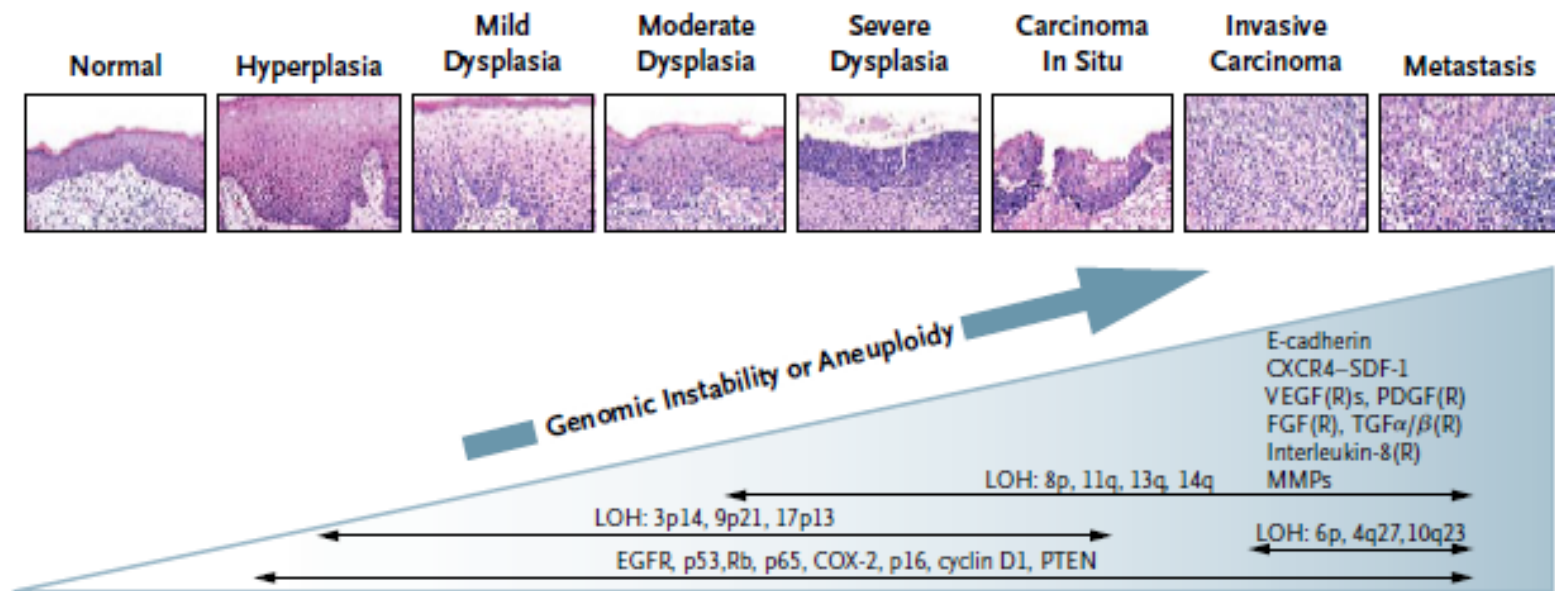


Figure 1. Models of Genetic Instability and Progression in Head and Neck Cancer.

Head and neck cancer is considered to progress through a multistep process from normal histologic features to hyperplasia, mild dysplasia, moderate dysplasia, severe dysplasia, carcinoma in situ, invasive carcinoma, and metastasis. Underlying genetic instabilities including the loss of heterozygosity (LOH) of certain chromosomes (3p14, 9p21, 17p13, 8p, 11q, 13q, 14q, 6p, 4q27, and 10q23) and amplification or deletion or up-regulation or down-regulation of certain oncogenes or tumor-suppressor genes, including epidermal growth factor receptor (EGFR), p53, Rb, p65, cyclooxygenase 2 (COX-2), p16, cyclin D1, and phosphatase and tensin homolog (PTEN) have been identified as genetic alterations in each of the pathological stages of this disease. Several genes — including those encoding E-cadherin (CDH1), chemokine (C-X-C motif) receptor–stromal-cell–derived factor (CXCR4–SDF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor α and β (TGF- α and TGF- β), interleukin-8, and the respective receptors, along with matrix metalloproteinase (MMP) — are involved mainly in the progression of metastasis and in early stages of tumor progression.

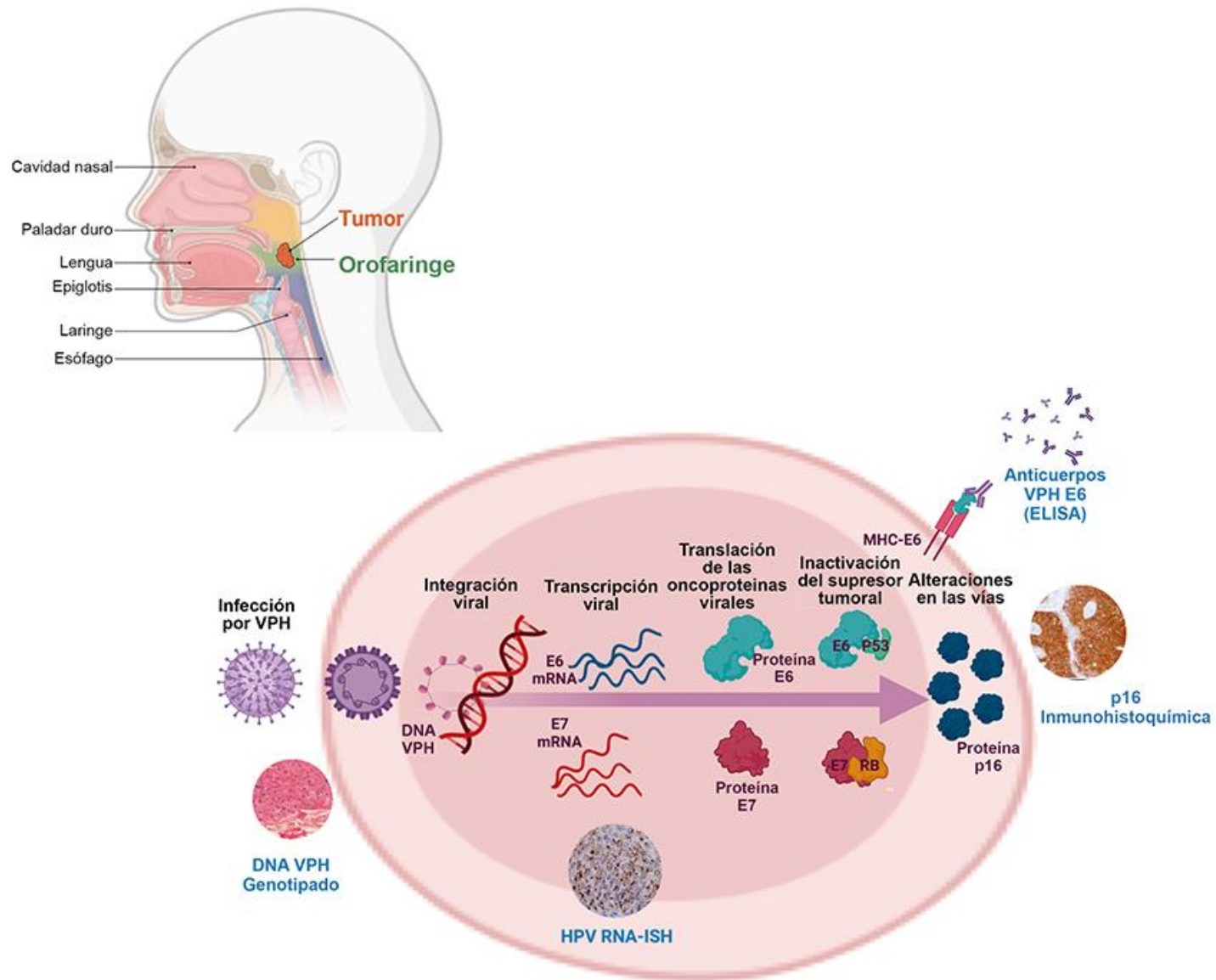
¿Qué es p16 y por que se acumula la cuando hay VPH?

- ▶ La **proteína p16** es un supresor tumoral.
- ▶ Cuando la célula nota que su pRb ha sido destruida, empieza a fabricar p16 de manera exagerada (sobreexpresión).
- ▶ El virus es tan potente que ignora por completo este freno celular. La p16 se sigue acumulando masivamente dentro de la célula porque no puede cumplir su función.
- ▶ En Ca de Orofaringe: La presencia masiva de p16 es el estándar para confirmar si el cáncer fue provocado por el VPH

Figura 1

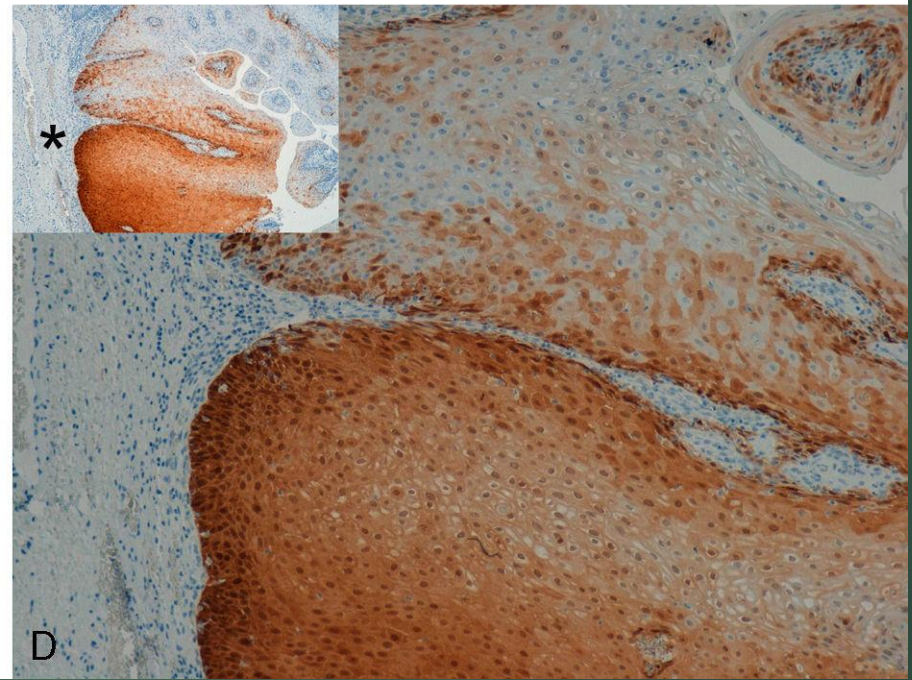
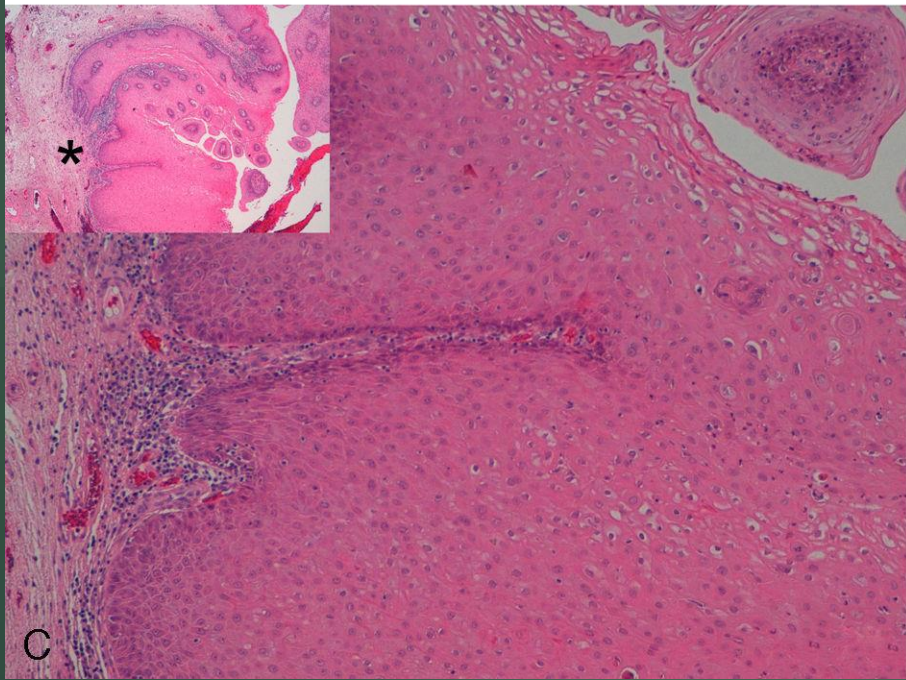
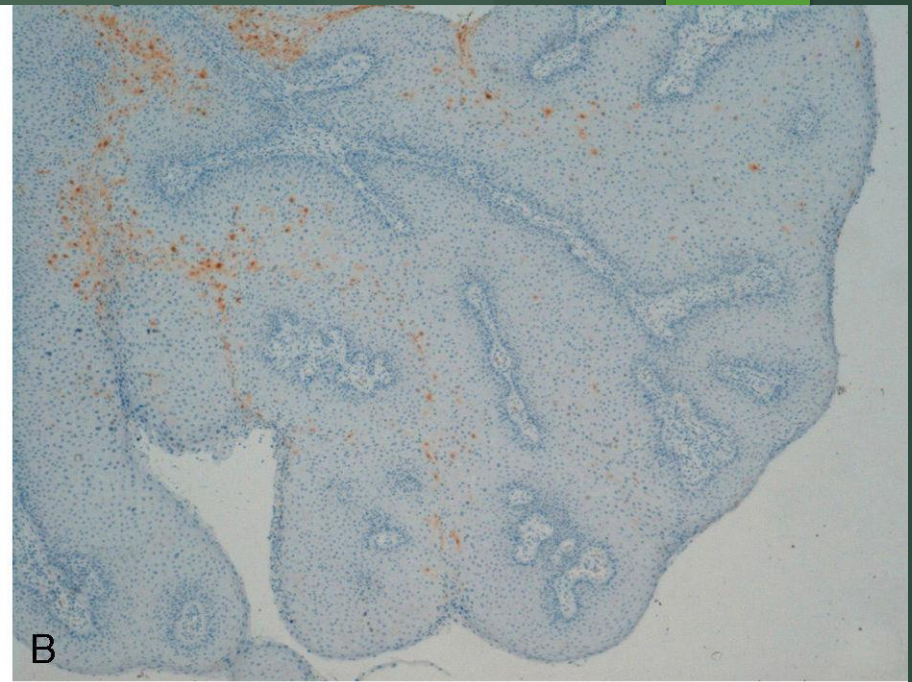
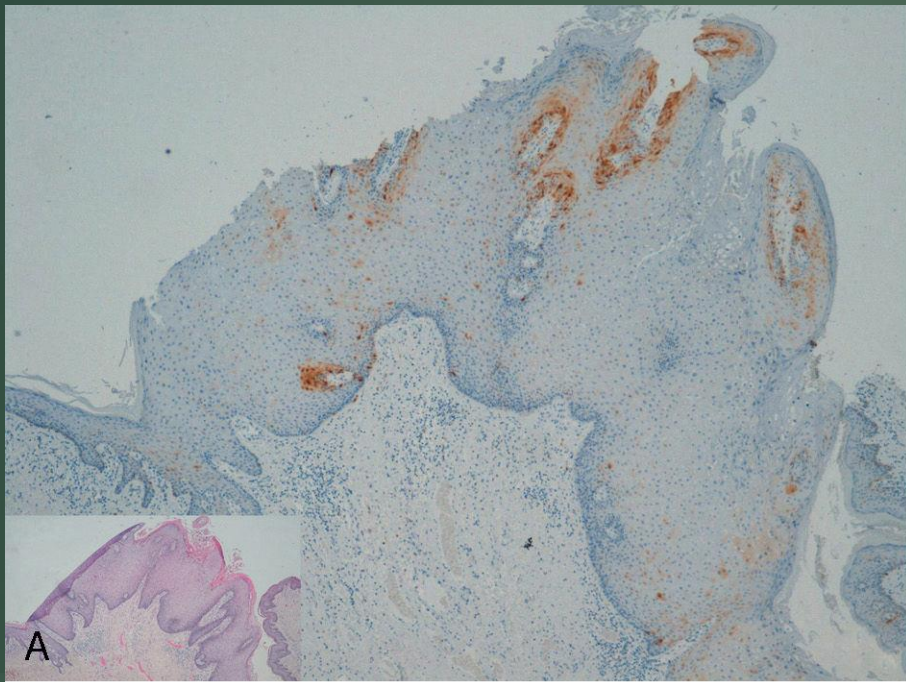
Proceso de infección por VPH y transformación en la orofaringe y técnicas de detección del VPH.

Adaptado de Chi et al. 2020⁷. Creado con BioRender.com.



Métodos de Detección en la Clínica

- ▶ **Inmunohistoquímica (IHQ) para p16:** Es el biomarcador estándar y de rutina. La sobreexpresión difusa y fuerte de p16 (nuclear y citoplasmática) refleja la inactivación de Rb mediada por E7.
- ▶ **Detección directa del virus:** Se confirma mediante reacción en cadena de la polimerasa (**PCR**) o hibridación in situ (**ISH**) para ADN/ARN de HPV de alto riesgo, recomendada en casos dudosos



Importancia Pronóstica

- ▶ **Supervivencia global elevada:** Los pacientes con tumores HPV positivos experimentan tasas de supervivencia global a 5 años superiores (cercanas al 80%) frente al 40% de los casos HPV negativos.
- ▶ **Mayor radiosensibilidad y quimiosensibilidad:** La integridad de la vía de p53 no mutada permite una respuesta celular mayor ante los tratamientos con quimiorradioterapia concomitante
- ▶ **Estratificación de riesgo:** El tabaquismo activo empeora el pronóstico aun en pacientes HPV positivos, por lo que el consumo de cigarrillos actúa como covariable pronóstica

Implicancia Pronóstica y Estadificación (AJCC 8th)

Estadificación AJCC (8.ª edición):

- Debido a este comportamiento biológico favorable, el TNM para orofaringe se dividió en dos sistemas independientes: VPH+ y VPH-
- Para tumores p16+, el compromiso ganglionar clínicamente extenso (N+) corresponde a un estadio menor que en un tumor VPH-

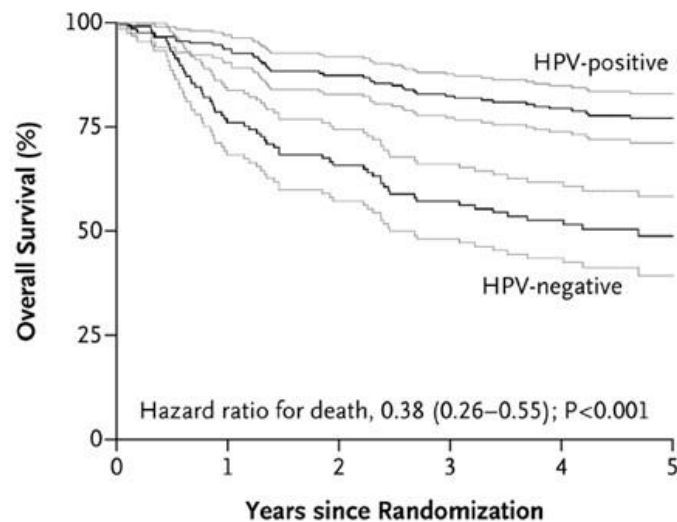
OS by HPV status in prospective trials

Regimen	Time	HPV pos	HPV neg	P-value
Induction + CRT ECOG	2-year	95%	62%	0.005
CRT TROG 2.2	2-year	94%	77%	0.007
CRT RTOG 0129	3-year	79%	46%	0.002
Induction + CRT TAX324	5-year	93%	35%	<0.001
Radiation DHANCA5	5-year	62%	26%	0.003

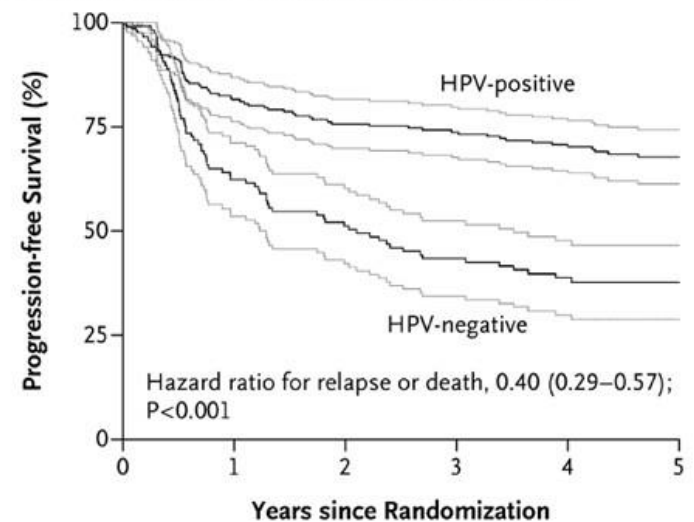
Estudios Randomizados

RTOG 0129 :

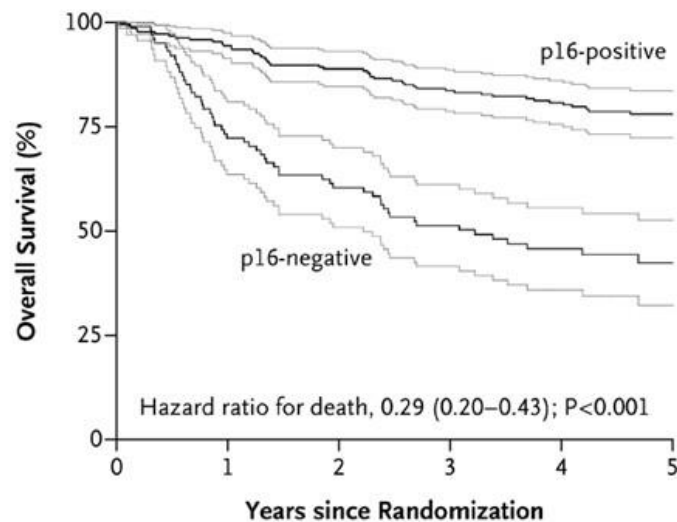
- ▶ SV a 3 años: El 82.4% para los pacientes HPV positivos frente a un 57.1% para los pacientes HPV negativos.
- ▶ SLP a 3 años: El 73.7% en el grupo HPV positivo comparado con apenas un 43.4% en el grupo HPV negativo.
- ▶ Conclusión: El estado del HPV demostró ser el factor pronóstico independiente más fuerte para la supervivencia

A Overall Survival According to Tumor HPV Status**No. at Risk**

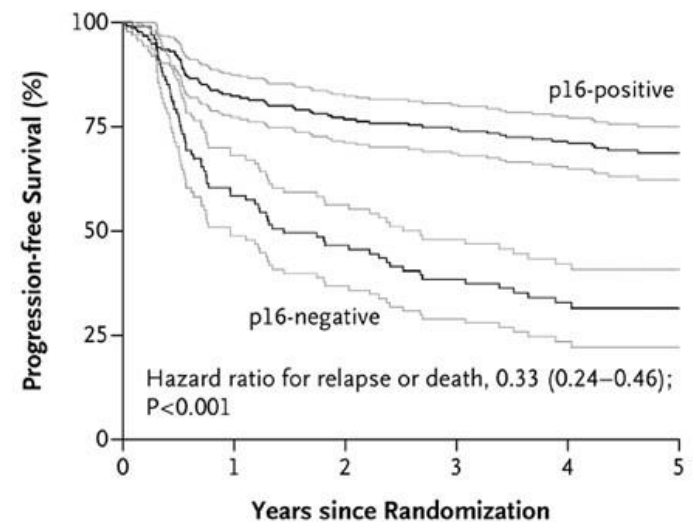
HPV-positive	206	193	179	165	151	73
HPV-negative	117	89	76	65	51	22

B Progression-free Survival According to Tumor HPV Status**No. at Risk**

HPV-positive	206	168	155	148	136	65
HPV-negative	117	73	59	49	37	15

C Overall Survival According to p16 Expression**No. at Risk**

p16-positive	215	203	190	176	162	77
p16-negative	101	73	60	49	34	15

D Progression-free Survival According to p16 Expression**No. at Risk**

p16-positive	215	177	164	156	143	66
p16-negative	101	59	46	37	25	11

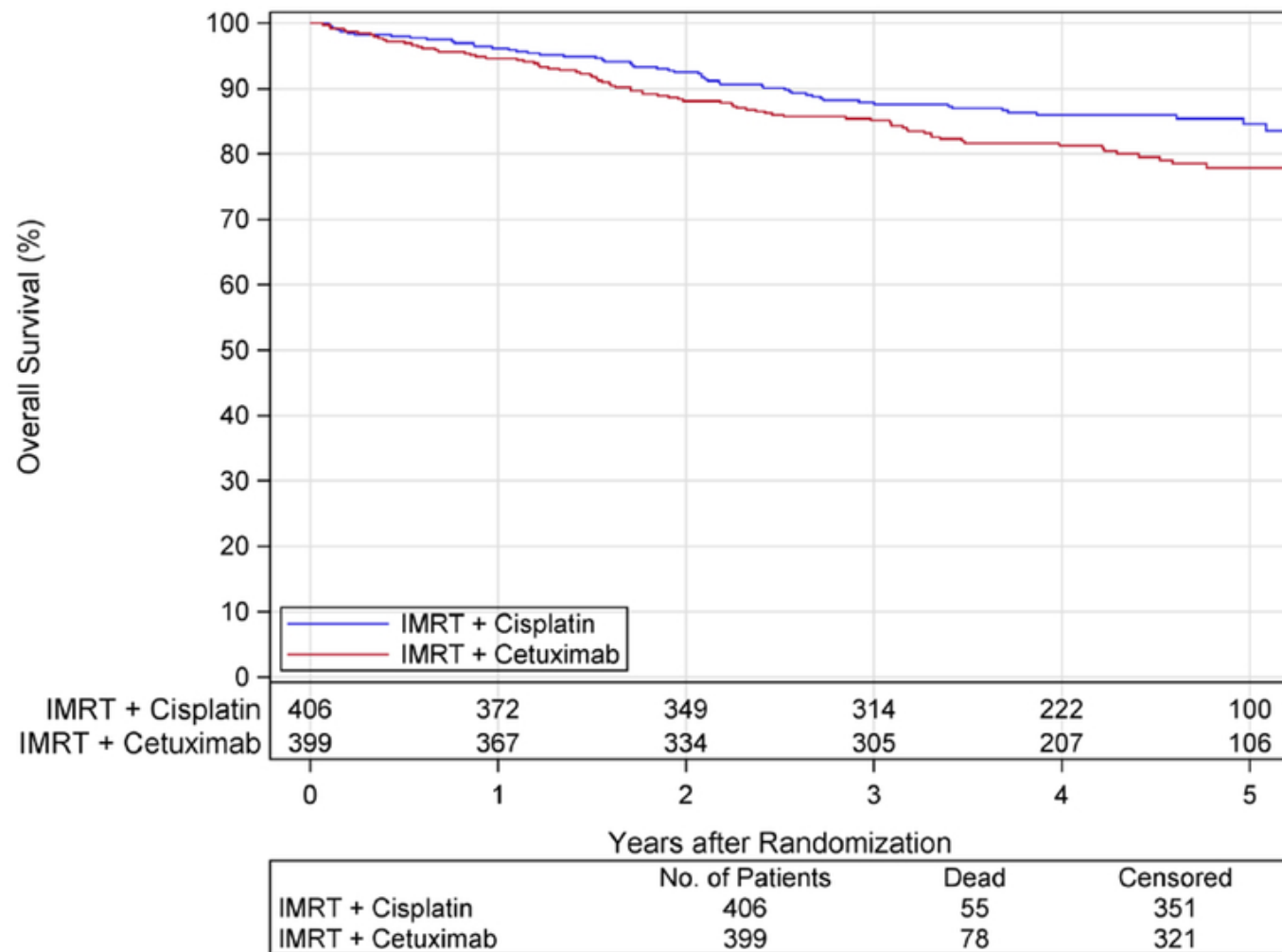
Estudios Randomizados

Ensayo De-ESCALaTE HPV y RTOG 1016

- ▶ Ambos estudios confirmaron que la sobrevida de los pacientes HPV positivos roza el 85-90% a los 5 años cuando reciben el estándar de quimiorradiación con cisplatino

Ensayos Clínicos ECOG 3311 y ORATOR

Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial



Mensajes Clave y Futuro (Conclusiones)

- ▶ Desescalada terapéutica: Es el foco de discusión actual en la comunidad oncológica (ensayos como De-ESCALATE, RTOG 1016, ECOG 3311), buscando reducir las secuelas de toxicidad a largo plazo sin comprometer las altas tasas de curación.
- ▶ Prevención: La vacunación sistemática contra el VPH es la herramienta definitiva a largo plazo para erradicar el incremento de estos tumores.

Muchas
Gracias!

