

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

## Cáncer de esófago y virus del papiloma humano: breve mirada al tema

*Esophageal cancer and human papilloma virus: brief review to the topic*

Dra. Odalys Durruthy Wilson<sup>I</sup>; Dr. Juan Carlos Piña Napal<sup>II</sup>; Dr. CM Jorge Santana Álvarez<sup>III</sup>

I Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Máster en Infectología. Profesor Asistente. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba. odalysdw@mad.cmw.sld.cu

II Especialista de II Grado en Bioquímica. Máster en Genética Clínica. Profesor Asistente. Universidad Médica de Camagüey. Camagüey, Cuba.

III Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Otorrinolaringología. Profesor Titular. Investigador Titular. Hospital Militar Universitario Dr. Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Camagüey, Cuba. jorsan@finlay.cmw.sld.cu

### RESUMEN

**Introducción:** el cáncer de esófago es uno de los tumores más agresivos con una supervivencia global inferior al 20 % a los cinco años. Su incidencia está en aumento en los últimos años, a expensas fundamentalmente de aquellos que se localizan en la unión gastroesofágica, por su asociación con la metaplasia de Barrett. **Desarrollo:** si bien el carcinoma epidermoide de esófago está claramente asociado al tabaquismo y alcoholismo, la asociación con el virus del

papiloma humano es aún controversial. El primer reporte sobre la asociación del virus y carcinoma epidermoide la hizo Syrjanen en 1988. Es un virus ADN epitelio trópico, cuyo ciclo de vida está inseparablemente ligado al proceso de diferenciación del epitelio pluriestratificado de la piel y membranas mucosas. Se reporta positividad en 22,9 % de los 11 485 casos de carcinomas escamocelulares analizados por hibridación *in situ* y en 15,2 % de los 2 020 casos de carcinomas de células escamosas analizados por reacción en cadena de la polimerasa.

**Conclusiones:** existen escasos estudios que confirmen la correlación virus del papiloma humano/cáncer de esófago, en el mundo y en Cuba, por lo que resulta un tema controversial.

**DeCS:** NEOPLASIAS ESOFÁGICAS; PAPILLOMAVIRUS HUMANO 6 ; NEOPLASIAS GASTROINTESTINALES; ESÓFAGO DE BARRETT; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

### ABSTRACT

**Introduction:** esophageal cancer is one of the most aggressive tumors with a global survival to 20 % to 5 years. Its incidence is increasing in the last years, fundamentally at the expense of those located in the gastroesophageal junction, because of its association with Barrett's metaplasia. **Development:** although esophageal squamous cell carcinoma is clearly associated with smoking and alcoholism, the association with human papilloma virus is even

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

controversial. The first report of virus association and squamous cell carcinoma was made by Syrjanen in 1988. It is a tropical epithelium DNA virus, whose life cycle is inseparably linked to the process of differentiation of the pluristratified epithelium of the skin and mucous membranes. Positivity in 22,9 % of the 11 485 cases of squamocellular carcinomas analyzed by hybridization *in situ* and in 15,2 % of the 2 020 cases of squamous cell carcinomas analyzed by polymerase chain reaction has been reported. **Conclusions:** there are very few studies that confirm the correlation of esophageal cancer/human papilloma virus, worldwide and in Cuba, it is a controversial topic.

**DeCS:** ESOPHAGEAL NEOPLASMS; HUMAN PAPILLOMAVIRUS 6; GASTROINTESTINAL NEOPLASMS; BARRETT ESOPHAGUS; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad el cáncer de esófago es el tercero más frecuente de las neoplasias malignas gastrointestinales, y el séptimo en el mundo occidental. Su incidencia está en aumento en los últimos años, a expensas fundamentalmente de aquellos que se localizan en la unión gastroesofágica, por su asociación con la metaplasia de Barrett.<sup>1,2</sup> Las neoplasias malignas del tracto gastrointestinal superior, originadas del esófago, la unión gastroesofágica y el estómago, constituyen un

problema de salud en todo el mundo. A nivel mundial cada año son diagnosticados 400 000 casos de cáncer esofágico; actualmente ocupa el octavo lugar en frecuencia y, debido a su naturaleza extremadamente agresiva y pobre supervivencia, se coloca como la sexta causa de mortalidad por cáncer. Histológicamente se clasifica en dos subtipos principales, el carcinoma de células escamosas o epidermoide y el adenocarcinoma. La incidencia tiene una amplia variación geográfica con rangos de 3 por 100 mil casos nuevos por año en países occidentales y de 140 por 100 mil casos nuevos por año en Asia Central.<sup>3,4</sup>

El cáncer de esófago (CE) es uno de los tumores más agresivos con una supervivencia global inferior al 20 % a los cinco años. Más de la mitad de los pacientes en el momento del diagnóstico presentan enfermedad no resecable o metastásica. Más del 90 % de los tumores malignos del esófago corresponden al carcinoma escamoso de esófago (CEE) y al adenocarcinoma de esófago (AE). En raras ocasiones, otros carcinomas, melanomas, leiomiomas, carcinoides y linfomas pueden asentar en la pared esofágica. Aproximadamente el 75 % de los adenocarcinomas de esófago se localizan en el esófago distal, mientras que el carcinoma epidermoide de esófago suele afectar al tercio medio o al distal.<sup>5,6</sup>

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

La relación entre el virus del papiloma humano (HPV) y carcinoma de células escamosas de esófago se sospecha desde los reportes iniciales por Syrjanen, et al,<sup>7</sup> en 1982. En el 2002, se reportó positividad al HPV en 22,9 % de los 11 485 casos de carcinomas escamocelulares analizados por hibridación *in situ* y en 15,2 % de los 2 020 casos de carcinomas de células escamosas analizados por reacción en cadena de polimerasa (RCP). Signos positivos de HPV fueron reportados en células normales, hiperplasias metaplasmas, y displasias del epitelio que rodea el carcinoma.<sup>8</sup>

**DESARROLLO**

Si bien el carcinoma de esófago (CE) está claramente asociado al tabaquismo y alcoholismo, la asociación con el HPV es aún controversial. En la literatura se reporta una incidencia promedio de más de 20 % de infección por HPV en los carcinomas de esófago, en 31.9 % de los adenomas de colon y en 43 % de los adenocarcinomas colorrectales. Los HPV reportados en las vías digestivas han sido los tipos: 6, 9, 11, 13, 16, 18, 20, 24, 25, 30, 33, 51 al 54, 57, DL 231, DL 416, DL 428 y DL 436 (en esófago).<sup>9</sup>

El primer reporte sobre la asociación del HPV y CE la hizo en 1982, el Dr. Syrjanen.<sup>7</sup> El HPV es un virus ADN epitelio trópico cuyo ciclo de vida está inseparablemente ligado al proceso

de diferenciación del epitelio pluriestratificado de la piel y membranas mucosas.<sup>10</sup>

Entre las técnicas de biología molecular más utilizadas para determinar la presencia de HPV se encuentran: la reacción en cadena de polimerasa (RCP), y la hibridación *in situ*. Estas se pueden aplicar a células y tejidos frescos o congelados a -20°C y en tejidos desparafinados.<sup>11</sup>

Desde la introducción de la RCP como nueva técnica para el diagnóstico, el estudio y análisis del ADN sufrió un vuelco tanto al nivel clínico como investigativo. El método involucra la amplificación selectiva de secuencias específicas de ácidos nucleicos mediante síntesis enzimática, y constituye hasta el momento la técnica más sensible empleada en la detección del ADN de HPV. La RCP permite identificar un solo tipo viral, con la utilización de cebadores que se unan a secuencias específicas de éste; o puede detectar un amplio espectro de tipos mediante cebadores generales o consenso.<sup>11,12</sup>

El HPV está implicado con el CE en áreas de alto riesgo como China, Irán y África. El ADN del HPV 16, el más frecuente detectado en China. En contraste, estudios que usan similares métodos en Estados Unidos, Holanda, Hong Kong, Italia, Francia y Reino Unido detectaron una baja prevalencia de infección, que sugiriendo el papel del HPV en la carcinogénesis esofágica puede ser más

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

pronunciado en áreas del mundo con una alta prevalencia de CE.<sup>12</sup>

En un estudio realizado en China, en un grupo de pacientes con cáncer esofágico se utilizaron diferentes métodos de obtención de la muestra para detectar HPV por RCP; se demostró la presencia del virus en 20 de 117 casos (17,1 %), se obtuvo mayor eficiencia en los extendidos citológicos (10/24) 41,6 %, en contraste con las biopsias (3/70) 4,3 % y las muestras quirúrgicas (7/23) 30,4 %. En un trabajo realizado con biopsias esofágicas procedentes de áreas de alto riesgo de cáncer esofágico, en China y Sudáfrica se demostró la presencia de HPV, en tipos mucosales (6, 18, 51, 52 y 57) y en tipos cutáneos (9, 20, 24, 25, DL 231, DL 428 y DL 436), se detectaron además casos con doble infección: 6 y 51, 6 y 57, 20 y 9, 20 y DL 231.<sup>13</sup>

En el único estudio latinoamericano de HPV y CE escamoso se determinó la presencia del virus en el 29 % de las muestras. Los casos evaluados fueron muestras de pacientes chilenos y colombianos, que presentaron los subtipos 16 y 18 (subtipo 16 en las muestras de Chile y subtipo 18 en las muestras de Colombia).<sup>12, 14</sup>

El valor pronóstico del HPV en pacientes con CE fue evaluado por varios autores, que demostraron que los pacientes HPV positivos tienen peor pronóstico.<sup>14, 15</sup>

En Cuba, los HPV son bien conocidos por su importancia en ginecología, dentro de las enfermedades de transmisión sexual, y por su papel en las lesiones precancerosas y cancerosas del cuello uterino; éstas son detectadas por la presencia de coilocitos en los extendidos citológicos al microscopio óptico, mediante la observación visual y colposcópica, y confirmadas en el estudio histológico.<sup>16-19</sup>

Sin embargo, en la especialidad de gastroenterología no se ha prestado atención a estos virus y no se tiene experiencia en relación a las neoplasias por HPV en esófago. Samada, et al,<sup>20</sup> presentó en el V Congreso Nacional de Gastroenterología, un paciente con lesiones que se extendían a la boca y polipectomizado por vía endoscópica y tratado con interferón 2b recombinante de forma sistémica e intralesional.<sup>20</sup>

**CONCLUSIONES**

Los estudios acerca del virus del papiloma humano y su relación con el cáncer van en aumento cada día, y no solo se circunscriben al cuello uterino. Un ejemplo de ello es el carcinoma de esófago, para lo cual se utilizan técnicas de biología molecular, particularmente la reacción en cadena de la polimerasa.

Existen muy escasos estudios que confirmen la correlación HPV/Cáncer de esófago, en el mundo y en Cuba, por lo que se plantea que la misma es controversial.

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matsha T, Donninger H, Erasmus RT, Hendricks D, Stepien A, Parker MI. Expression of p53 and its homolog, p73, in HPV DNA positive oesophageal squamous cell carcinomas. *Virology*. 2007 Dec 5; 369(1):182-90.
2. Bonavina L. Situación actual de la cirugía mínimamente invasiva en el tratamiento de los tumores malignos del esófago y el cardias. *Cir Esp*. 2005; 77(2):57-9.
3. Siersema PD. Esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:943-64.
4. Eslick GD. Epidemiology of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009; 38:17-25.
5. Martín González MA, Fuentes Valdés E, Corona Mancebo S, Ricardo Silvera J, Placeres A. Cáncer de esófago, esofagectomía videoasistida. *Rev Cubana Cir*. 2011; 50(3):67-78.
6. Cruz Zárate A, Hernández Guerrero A, Sobrino Cossio S, Barranco Frago B, Alonso Lárraga JO. Supervivencia y factores pronósticos en cáncer esofágico. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2010; 73(1):23-9.
7. Syrjanen K, Pyrhonen S, Aukee S, Koskela E. Squamous cell papilloma of the esophagus: a tumour probably caused by human papilloma virus (HPV). *Diagn Histopathol*. 1982; 5:291-6.
8. Syrjanen KJ. Histological changes identical to those of condylomatous lesions found in esophageal squamous cell carcinomas. *Arch Geschwulstforsch*. 1982; 52:283-92.
9. Syrjanen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55:721-8.
10. Soto Y, Muné M, Goicolea M, Morales E, Santoyo JM, Valdés O, et al. Aplicación de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de secuencias de Papillomavirus humano. *Rev Cubana Med Trop*. 1998; 50(3):191-8.
11. Layke JC, López PP. Esophageal cancer: a review and update. *Am Fam Physician*. 2006; 7:31.
12. Pereira MG, Francisco LG, Adriana MP, Jane T. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(2):306-17.
13. De Villiers EM, Lavergne D, Chang F, Syrjanen K, Tosi P, Cintorino M, et al. An interlaboratory study to determine the presence of human papillomavirus DNA in esophageal carcinoma from China. *Int J Cancer*. 1999; 81:225-8.

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

14. Dreilich M, Bergqvist M, Moberg M, Brattström D. High-risk human papilloma virus (HPV) and survival in patients with esophageal carcinoma: a pilot study. *BMC Cancer*. 2006; 6:94.
15. Mandado Pérez S, Haedo QW, Gra Oramas B, Domínguez Álvarez C, Lazo Del Vallín S, Elvírez Gutiérrez A. Virus del papiloma humano. Actualización y presentación de un caso de carcinoma esofágico asociado a VPH. *Rev Mex Patol Clin*. 2003 Ene-Mar; 50(1):12-9.
16. Klug SJ, Hukelmann M, Blettner M. Knowledge about infection with human papillomavirus: a systematic review. *Prev Med*. 2008; 46 (2):87-98.
17. Sánchez Morffiz Y, Barrios Rodríguez MA, Acosta Fernández R, Polo Pérez H. Relación citohistológica en mujeres con diagnóstico de papiloma virus humano. *Arch Méd Camagüey* [Internet]. 2008 [citado 12 Ene 2009];12(6):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.amc.sld.cu/amc/2008/v12n6/Index.html>
18. Wienecke R, Brockmeyer NH, Kreuter A. Human papilloma virus-induced disease in HIV-positive patients. *Hautarzt*. 2006; 57(11):994-8.
19. Pérez Robalino MI, Ugalde Puyol J, Neira Maldonado H. Diagnóstico molecular del virus del papiloma humano por hibridación in situ por fluorescencia (FISH) [Internet]. Ecuador: UNINET; 2003 [citado 4 de septiembre de 2006]: [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://conganat.uninet.edu/6CVHAP/autores/trabajos/T164/index.html>
20. Samada M, González CJ, Paniagua EM, Sabatier CA. Tratamiento endoscópico de papilomatosis esofágica por VPH. Presentación de un caso. CIMEQ. Programa y resúmenes. V Congreso Nacional de Gastroenterología 1998; Nov 16-18; La Habana, Cuba. La Habana: Palacio de las Convenciones de la Habana, 1998: 330.

Recibido: 24 de febrero de 2012

Aprobado:31 de agosto de 2012