

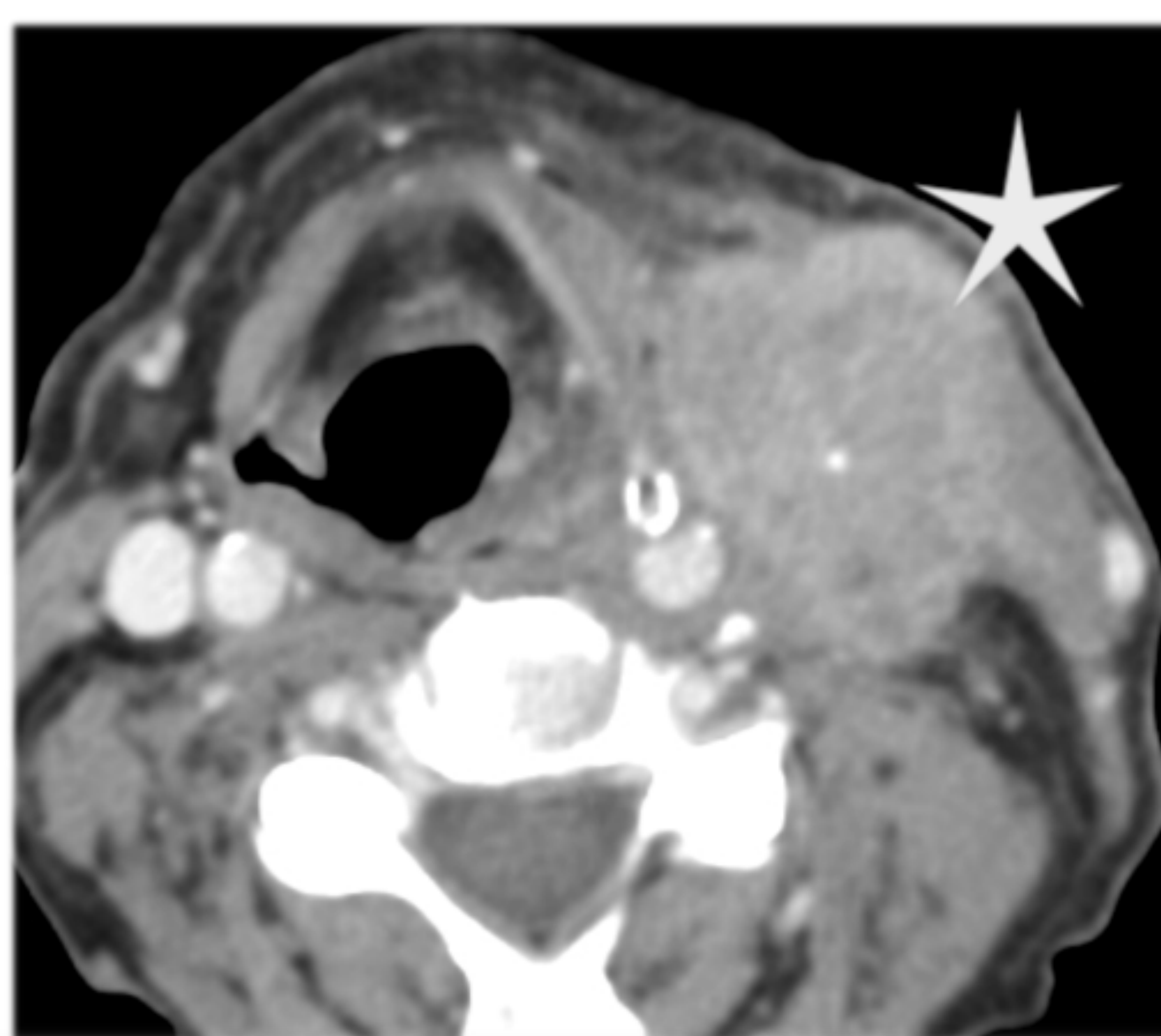
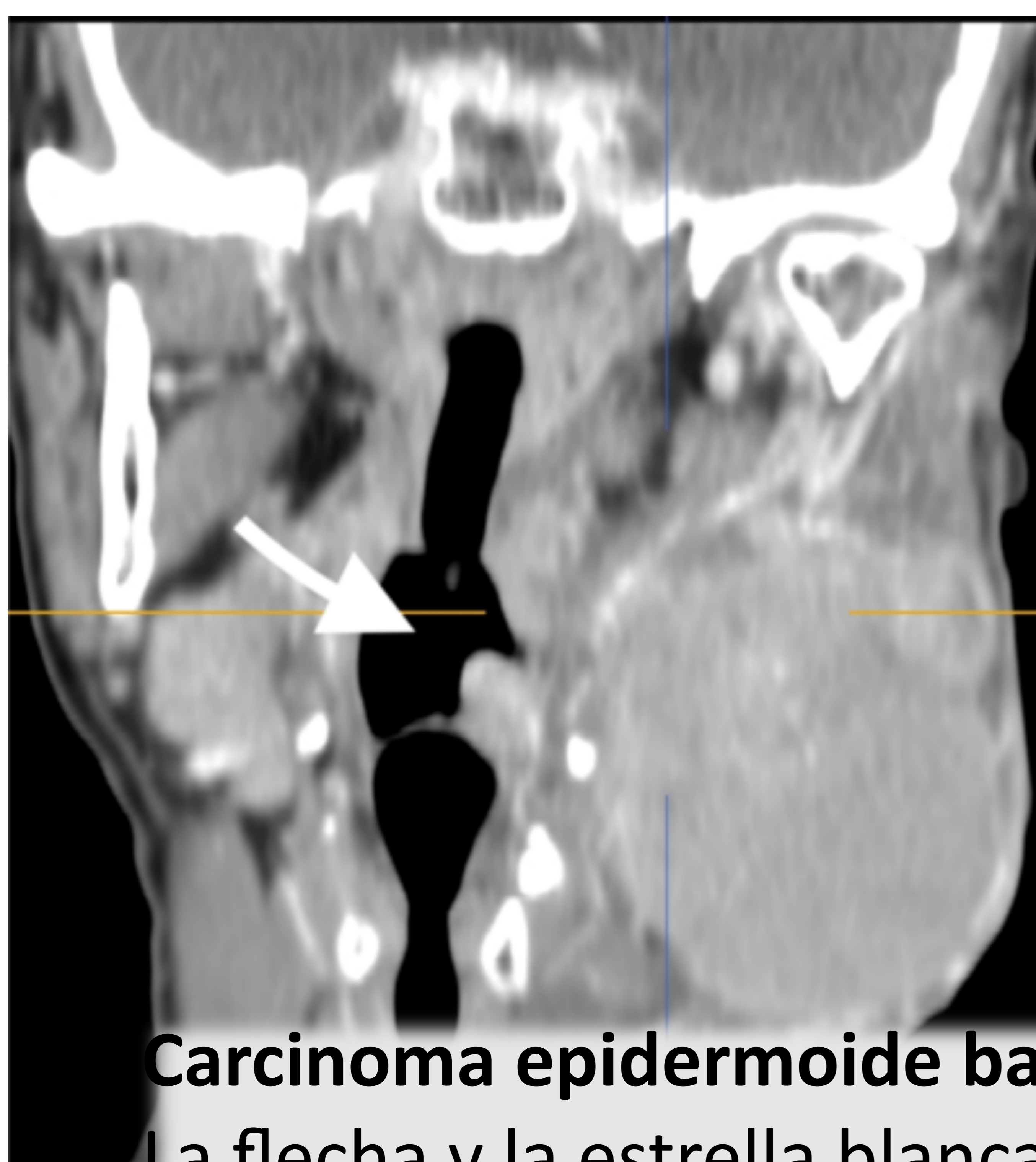
Virus del Papiloma Humano (VPH). Diagnóstico por imagen de la cabeza y el cuello.

Elena Yllera, Ana Belén Barba Arce, Enrique Montes Figueroa, Yasmina Lamprecht, María Martino, M del Rosario García-Barredo Pérez.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander.

OBJETIVO DOCENTE

- El carcinoma epidermoide de orofaringe está aumentando de incidencia debido al descenso en la incidencia de tumores en otras localizaciones del área de la Cabeza y el Cuello.
- El virus del papiloma humano (VPH), y especialmente el subtipo 16 se ha convertido en un factor muy prevalente responsable en la generación de patología oncológica en el área de la Cabeza y el Cuello.
- La orofaringe es un lugar común de asiento para tumores VPH positivos.
- Analizaremos el perfil biológico, la fisiopatología, las características histológicas, la descripción molecular y la citogenética.
- El objetivo de este trabajo es resumir los aspectos más relevantes de este virus en el desarrollo de patología en la cavidad oral y en la orofaringe y el impacto que eso supone en la demanda diagnóstica que se genera.

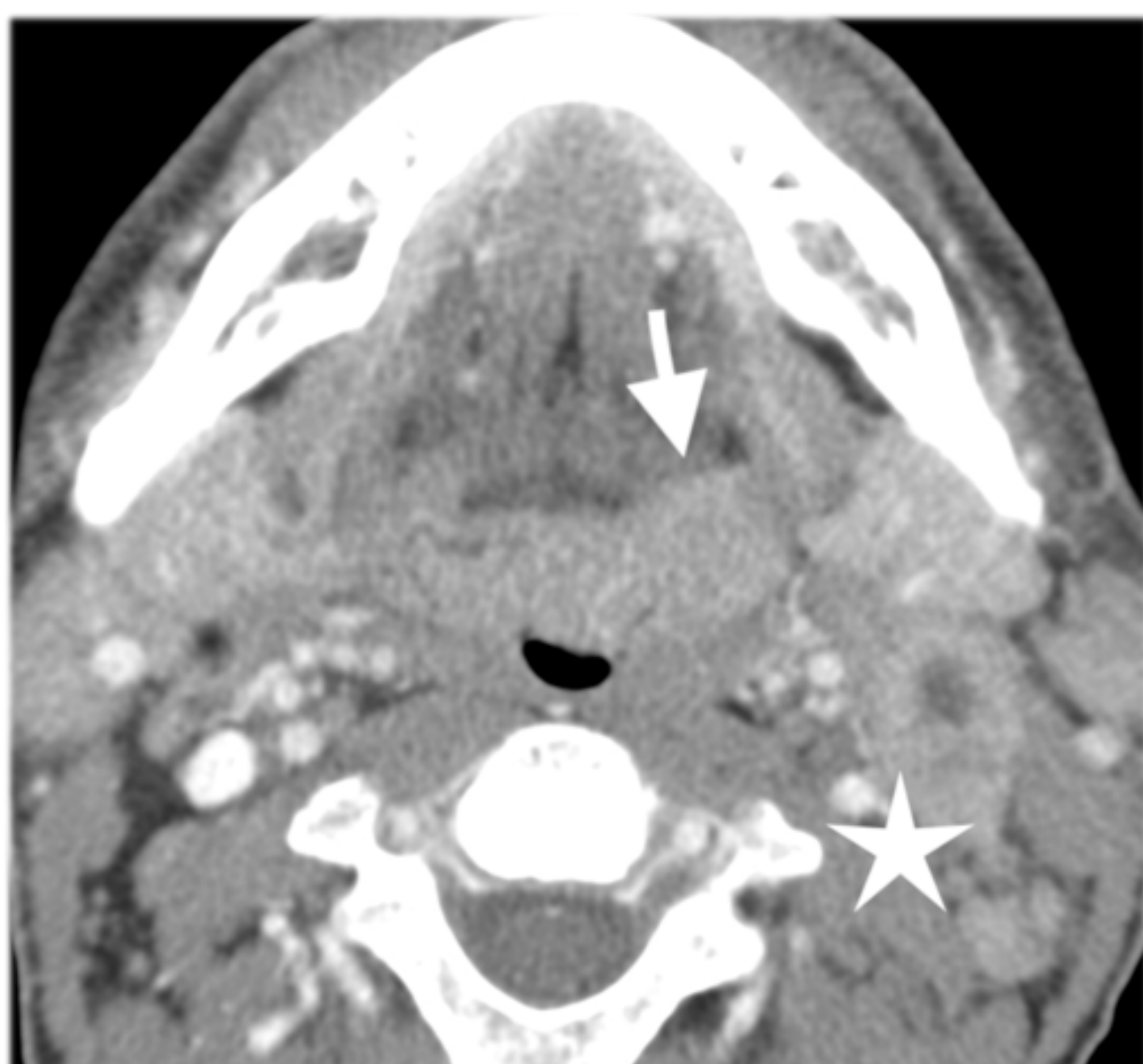


Carcinoma epidermoide basaloide de la base de la lengua.

La flecha y la estrella blanca señalan una voluminosa masa hiperdensa laterocervical izquierda que parece corresponder con un conglomerado adenopático con focos quístico/necróticos en el interior. Infección por VPH se confirmó mediante análisis de PCR.

REVISIÓN DEL TEMA

- El cáncer de Cabeza y Cuello abarca tumores que crecen en la cavidad oral, en la orofaringe, en la hipofaringe, en la laringe y también en las cavidades sinusales.
- La mayoría de los tumores (aproximadamente el 90%) corresponden a **carcinomas epidermoides** que tiene características similares en cuanto a una incidencia superior en varones, en la 5ª-6ª década y muy relacionados con el hábito tabáquico y la ingesta enólica.
- Pero recientemente, en los últimos 10 años, han aparecido estudios que demuestran la estabilización o incluso el descenso de la incidencia de carcinomas epidermoides en la CyC por disminución en el consumos de alcohol y tabaco.
- A pesar del abandono de esos hábitos tóxicos, y en concreto en la **orofaringe**, se ha observado una mayor incidencia de **carcinomas epidermoides**. Sin embargo, estos carcinomas presentan características epidemiológicas diferentes. Es aquí donde la co-infección por **Virus del Papiloma Humano (VPH)** juega un papel muy importante.



TC cuello con civ.

Ca. Epidermoide VPH +.

Tumoración en la base de la lengua / amígdala palatina izquierda (→).

Además, se aprecia un gran conglomerado adenopático en el nivel IIA con área central hipodensa, probablemente necrosis o componente quístico (★).

REVISIÓN DEL TEMA

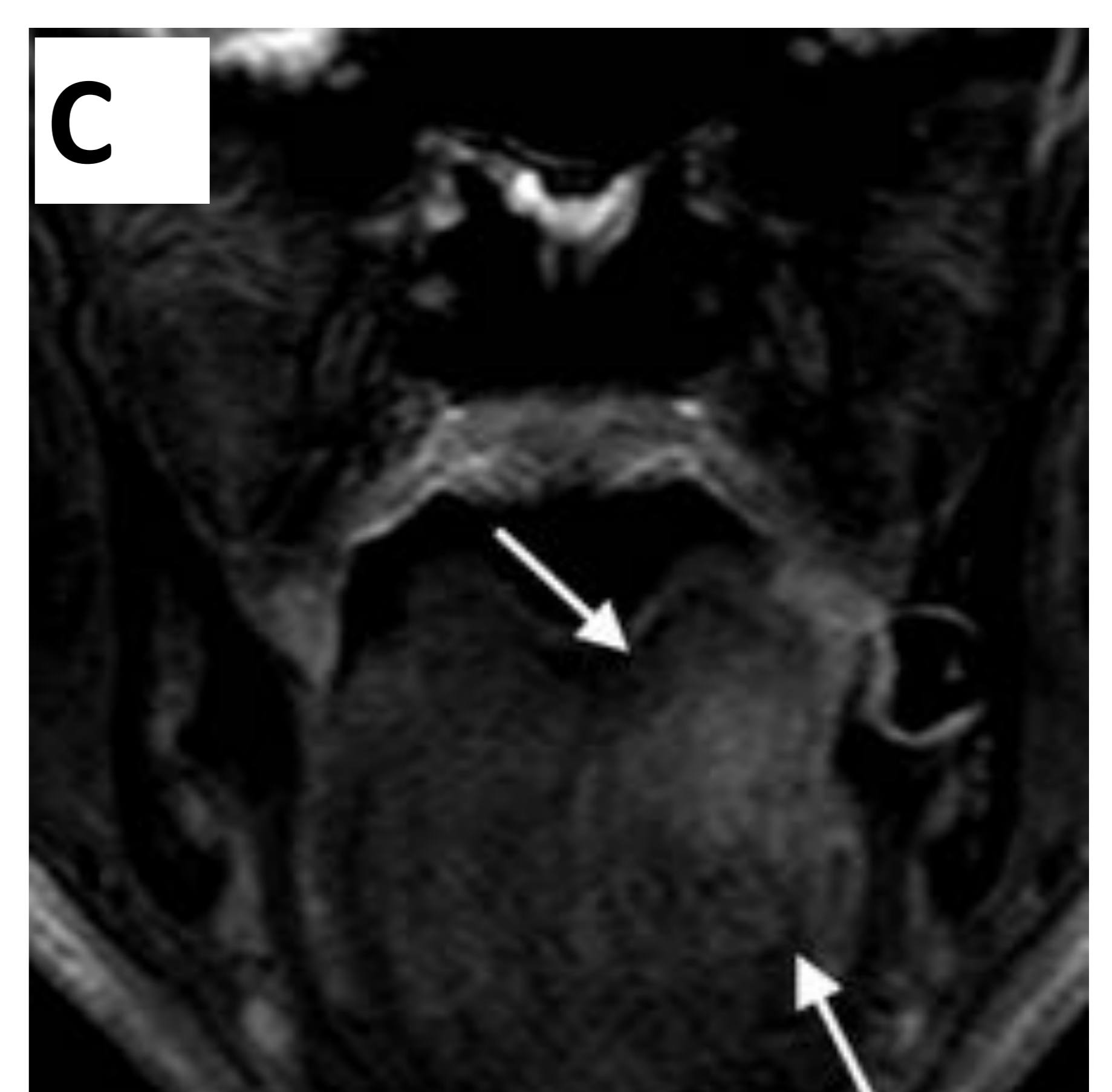
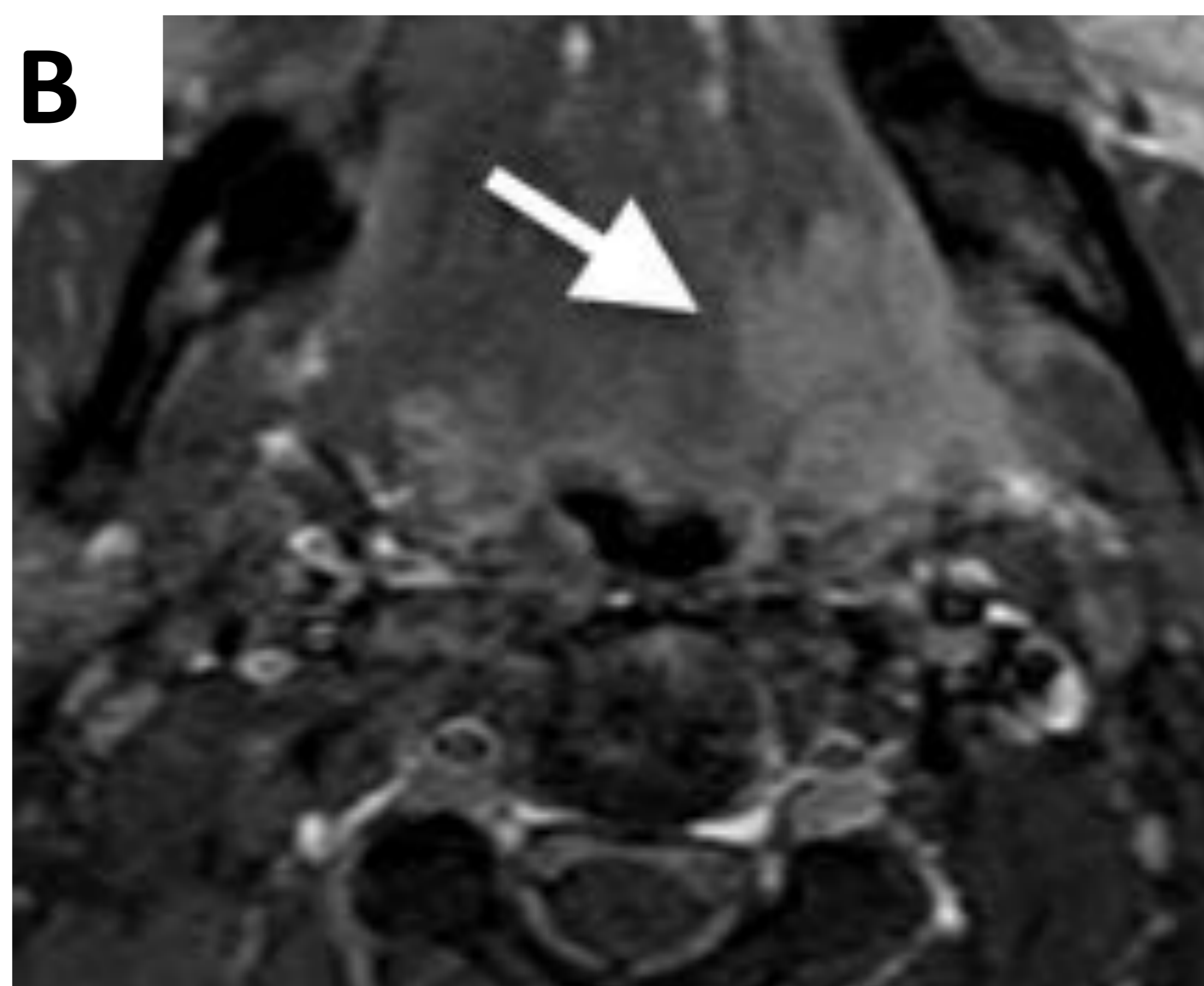
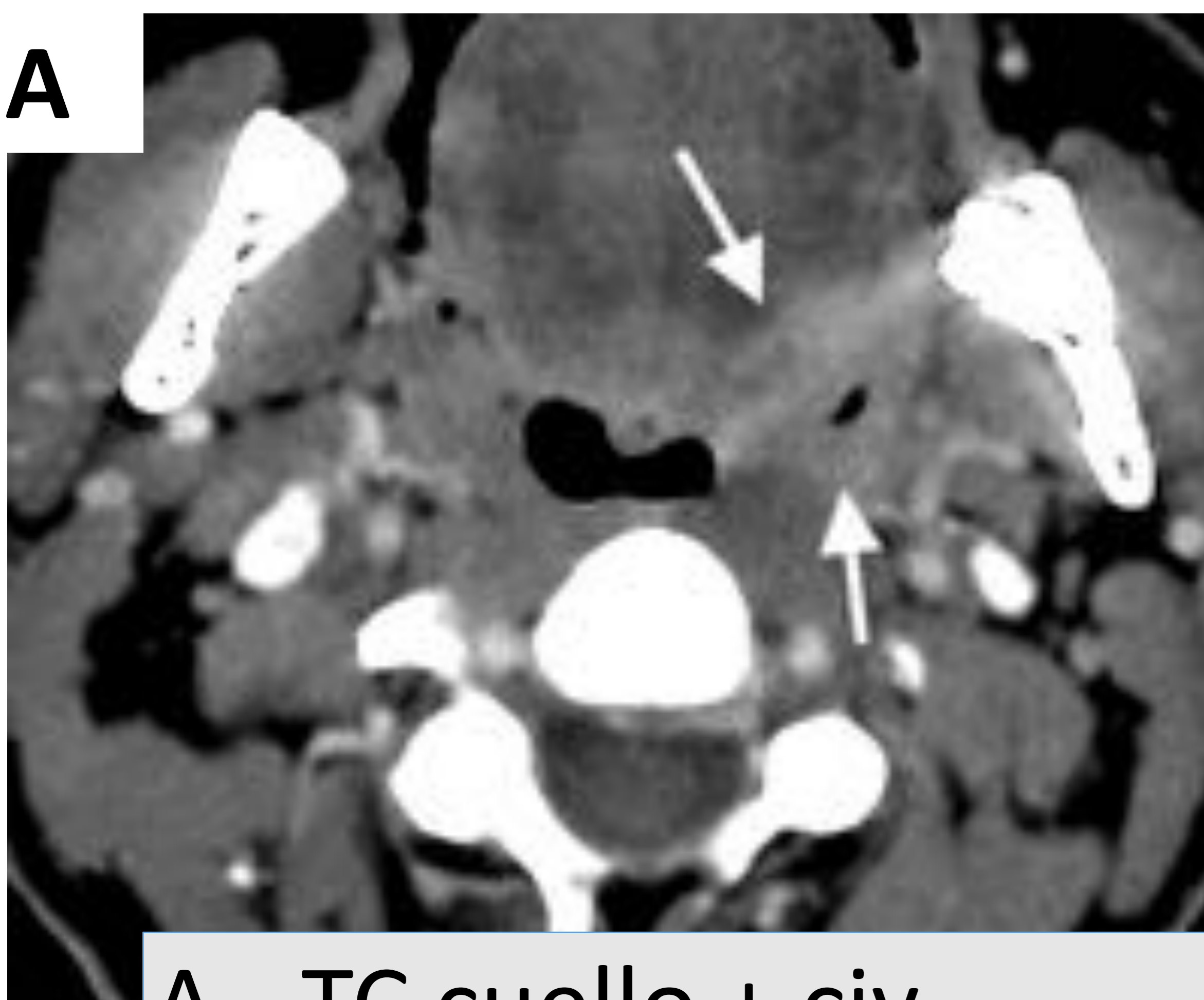
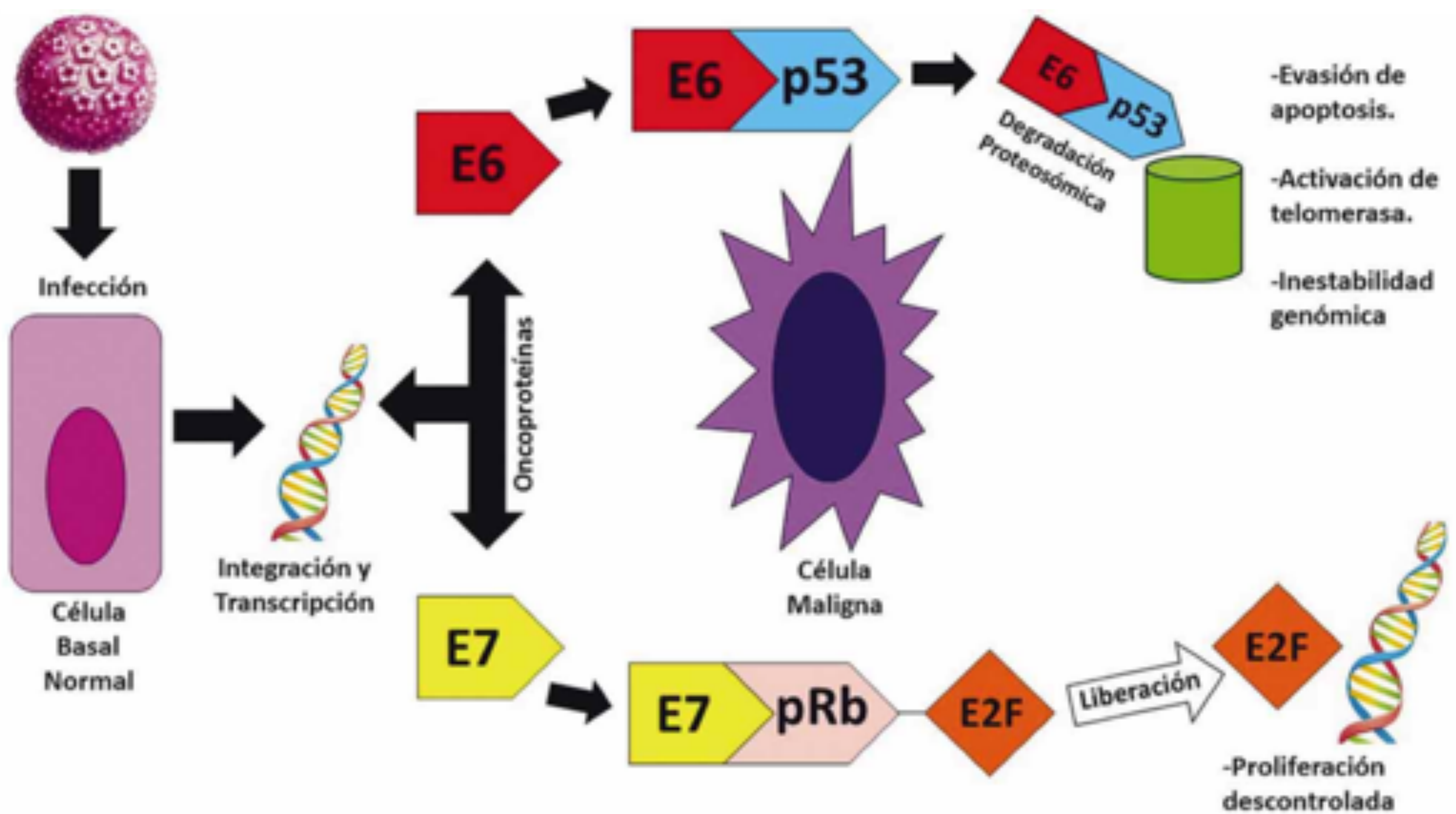
VPH Y CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE LA OROFARINGE

- ❑ El consumo de tabaco y el alcohol son los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de tumores del área de la Cabeza y el Cuello (carcinoma epidermoide).
- ❑ La llegada del VPH, ha relevado a aquellos hábitos tóxicos en el desarrollo de patología tumoral orofaríngea.
- ❑ El Virus del Papiloma Humano (VPH) se describió por primera vez por Gillison et al. Es un oncovirus epiteliotrópico, perteneciente a una familia de pequeños virus ADN de doble cadena que infectan el epitelio estratificado tanto de la piel como de las mucosas. Hay aproximadamente 100 tipos del virus del papiloma que pueden afectar al ser humano. Hay dos subtipos con alto riesgo oncogénico: VPH 16 y VPH 18.
 - ◆ Subtipos de bajo riesgo ⇒ VPH 6 y VPH 11 → responsables de la proliferación epitelial.
 - ◆ **Subtipos de alto riesgo ⇒ VPH 16 y VPH 18.** Agentes carcinógenos humanos con oncoproteínas codificadas en su ADN capaces de desregular el ciclo celular. Son factores de riesgo importantes para el desarrollo de cáncer de células escamosas en el cérvix (90%), área anogenital (70%), **cavidad oral y orofaríngea (20-70%)** y tumores de CyC fuera del área orofaríngea (5%).
- ❑ La naturaleza oncogénica de este virus está condicionada por la presencia de genes tempranos (grupo E), responsables de la replicación, transcripción y transformación. Los genes tempranos u **oncoproteínas E6 and E7** provocan la desregulación del ciclo celular → crecimiento irregular y progresivo en el queratinocito → **MALIGNIZACIÓN CELULAR.**

Alcanzan las proteínas p53 y pRB (proteína supresora de tumores Retinoblastoma). Bloquean los puntos de control del ciclo celular → mutaciones y desarrollo de cáncer.

REVISIÓN DEL TEMA

Alcanzan las proteínas p53 y pRB (proteína supresora de tumores Retinoblastoma). Bloquean los puntos de control del ciclo celular → mutaciones y desarrollo de cáncer.



A. TC cuello + civ.

B. Secuencia potenciada en T2 con saturación grasa. Plano axial.

C. Secuencia potenciada en T2 con saturación grasa. Plano coronal.

Ca. de células escamosas en la base de la lengua en el lado izquierdo.

White arrow shows a high signal lesion in the base of the tongue. The mylohyoid muscle appears to be involved by the tumor.

REVISIÓN DEL TEMA

EPIDEMIOLOGIA EN PACIENTES VPH POSITIVO

- ✓ Los pacientes VPH + suelen ser más jóvenes (media al diagnóstico de 50 años).
- ✓ Menor exposición al tabaco y el alcohol .
- ✓ Nivel socioeconómico y educación más altas (los pacientes VPH negativo suelen tener unas condiciones socioecómicas malas).
- ✓ La infección del virus del papiloma humano es más frecuente en caucásicos.
- ✓ Mayor tasa de incidencia en varones.
- ✓ Se cree que es una infección sexualmente adquirida con muchas parejas sexuales.
- ✓ Historia natural poco clara.
- ✓ **Base de la lengua y amígdalas palatinas**

VPH → Epitelio transicional → **tejido amigdalario** → reservorio anatómico para el virus del papiloma humano → **supervivencia del VPH en el tejido amigdalario puede alterar la respuesta inmunológica al virus.**

- ✓ VPH (+) → **MEJOR PRONÓSTICO** que VPH (-).
- ✓ Periodo libre de enfermedad más largo.
- ✓ Técnica de detección PCR.
- ✓ Destrucción del p53, inactivación de la ruta RB y activación del p16.

Cáncer orofaríngeo asociado al tabaco y alcohol → mutación del p53 y regulación inversa de CDKN2A (encoding p16ink4A).

- ✓ ***Tumores VPH positivos son más sensibles al tratamiento con QT y RT.***

REVISIÓN DEL TEMA

PERFIL BIOLÓGICO, MOLECULAR E HISTOLÓGICO DEL VPH

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Tumores pequeños → estadíos tumorales precoces (T1-T2).
- Sin embargo, normalmente debutan con grandes conglomerados adenopáticos laterocervicales (N altos: N2-N3).

Adenopatías quísticas, necróticas y en varios niveles, incluso bilaterales.

- *Metástasis a distancia son poco frecuentes que en VPH (-).*
- *También, la tasa de recurrencia es más baja que en VPH (-).*
- *Segundos tumores VPH (+) → muy raro.*

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

- La Tomografía Computarizada Multidetector (**TCMD**), es la técnica de elección en el diagnóstico de enfermedad primaria en el área de la Cabeza y el Cuello (CyC).
- *Ampliamente extendido* y establecido en la práctica clínica para la evaluación y estadiaje del carcinoma laríngeo.
- **Multidetectores** (64 o 128) → adquisición rápida y baja radiación. Reconstrucciones multiplanares, 3D.
- Caracterización de la **naturaleza** de las masas (sólida, quística o mixta), la **localización** y la **extensión** locorregional / distancia.
- Artefactos: amalgamas dentales, respiración, movimientos deglutorios.

Detección de tumores pequeños o tumoración primaria oculta.

Adenopatías patológicas → bien delimitadas, redondas, quísticas, con niveles.

DD// Quiste del segundo arco

Base de la lengua y amígdala palatina.

TCMD

REVISIÓN DEL TEMA

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS



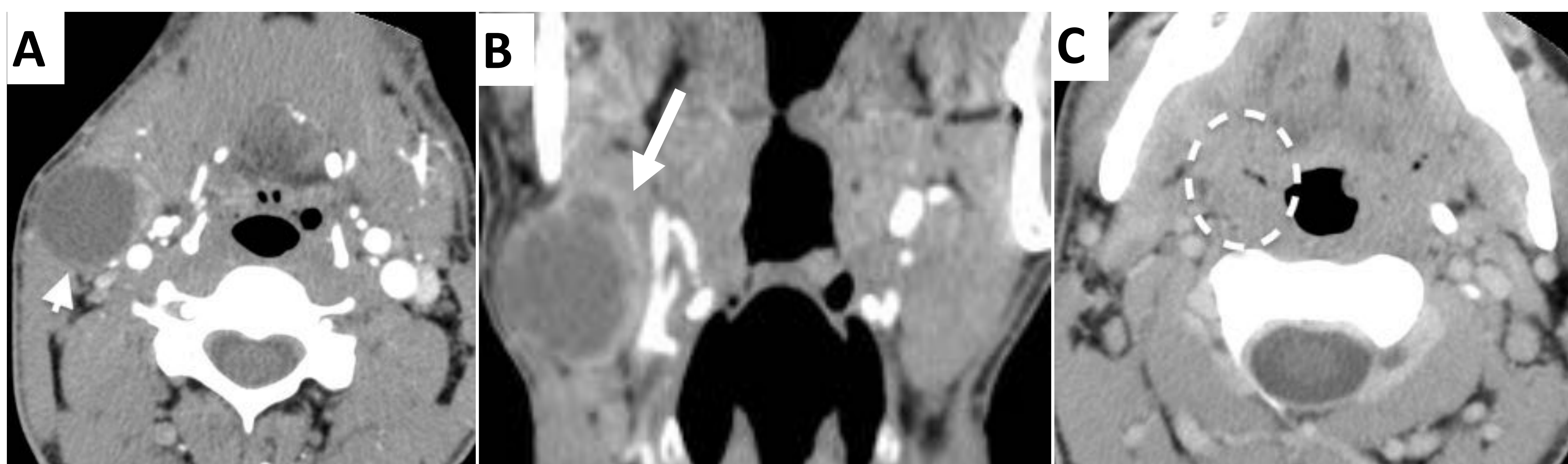
TCMD

Detección de tumores pequeños o tumoración primaria oculta.

Adenopatías patológicas → bien delimitadas, redondas, quísticas, con niveles.

DD// Quiste del segundo arco

Base de la lengua y amígdala palatina.



Año 2012.

Varón de 33 años sin antecedentes de interés. Niega hábitos tóxicos. Consulta por primera vez por "bultoma" en el cuello sin otra sintomatología. El MFyC lo envía al especialista. La exploración ORL resultó normal. Se le pidió un TAC cervico-torácico.

A. B. TC cuello con cte. Planos axial y coronal.

Las flechas blancas muestran una masa hipodensa, redondeada, bien delimitada, de bordes regulares, ligeramente hipercaptantes y densitometría fundamentalmente quística en la estación ganglionar IIA derecha.

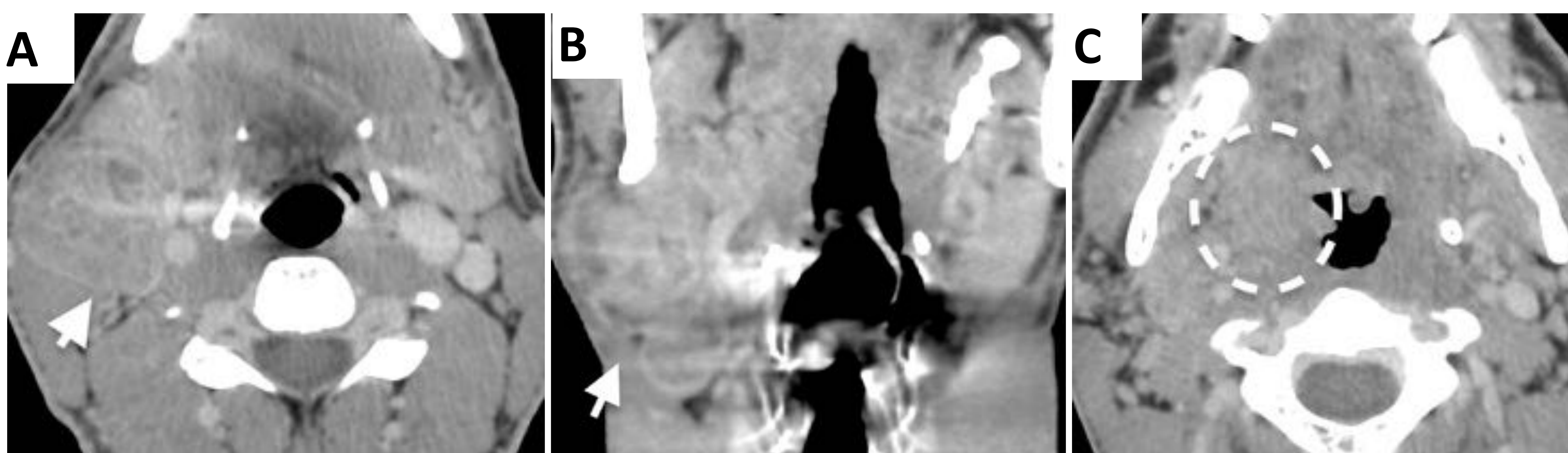
C. El círculo de línea discontinua sólo abarca el área de interés → **amígdala**, donde **no** se encontraron hallazgos radiológicos de significación patológica.

Por la localización, delante del ECM (esternocleidomastoideo) y lateral a los vasos yúgulo-carotídeos, se informó como quiste del segundo arco braquial como primera posibilidad diagnóstica.

Se propuso seguimiento en consultas externas de Otorrinolaringología.

REVISIÓN DEL TEMA

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS



Año 2017.

Varón de 38 años sin antecedentes de interés. Niega hábitos tóxicos.

Seguimiento.

La masa laterocervical ha experimentado un aumento significativo en el tamaño. El paciente sigue no refiere clínica a otros niveles. Se trata de una masa rodadera y sigue siendo indolora.

El ORL le solicita un nuevo TC.

A. B. TC cuello con cte. Planos axial y coronal.

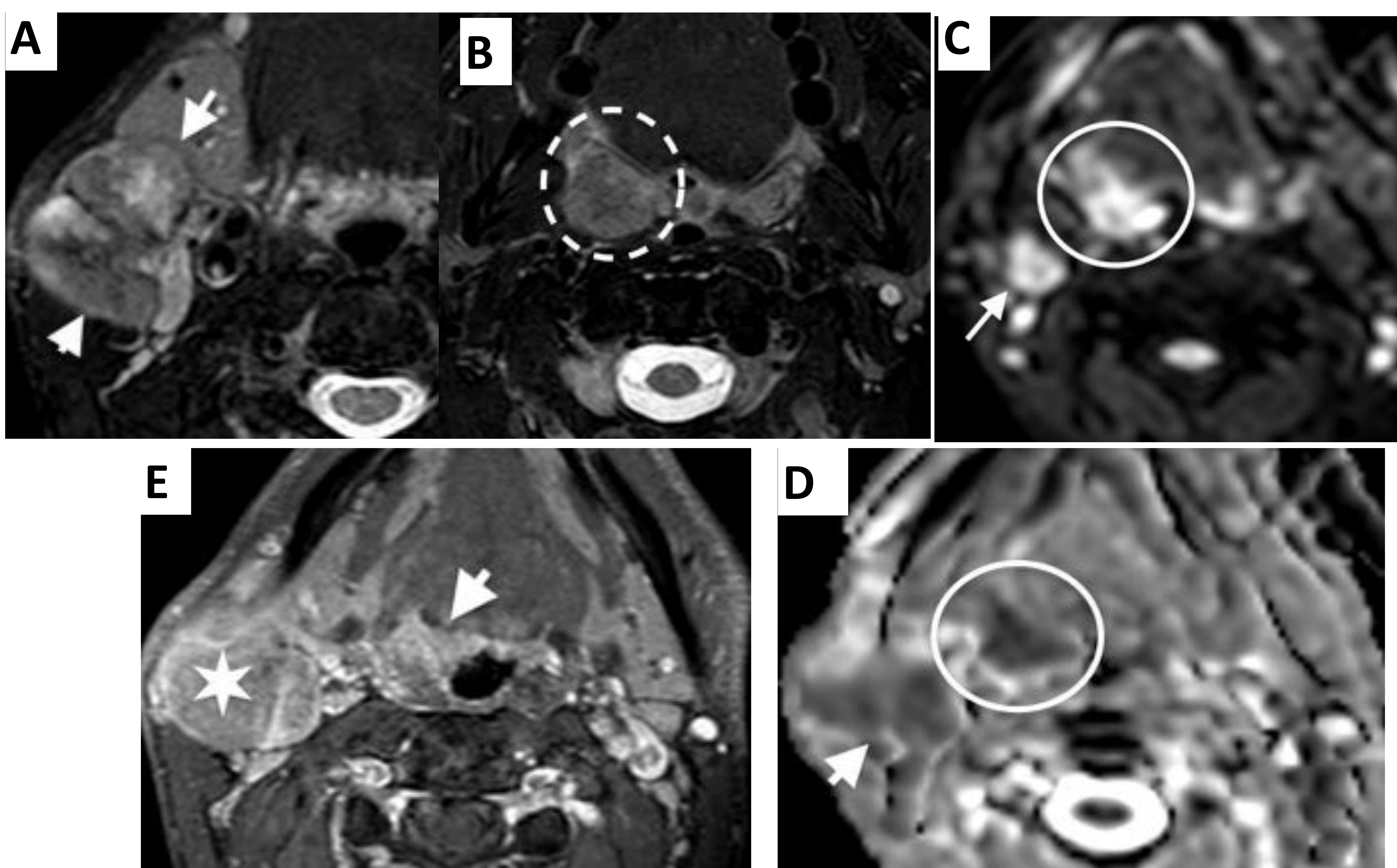
Voluminosa masa en el nivel IIA derecho, heterogénea y con focos más hipodensos en el interior, que pudieran corresponder con necrosis / componente quístico (→).

C. El círculo de línea discontinua muestra una asimetría en el tamaño amigdalar, con una amígdala palatina ligeramente más hipercaptante que la contralateral; hallazgos radiológicos inespecíficos para malignidad.

Diagnóstico de probabilidad → CONGLOMERADO ADENOPÁTICO NECRÓTICO.

REVISIÓN DEL TEMA

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS



Año 2017.

Se completó el estudio con RM. Planos axiales.

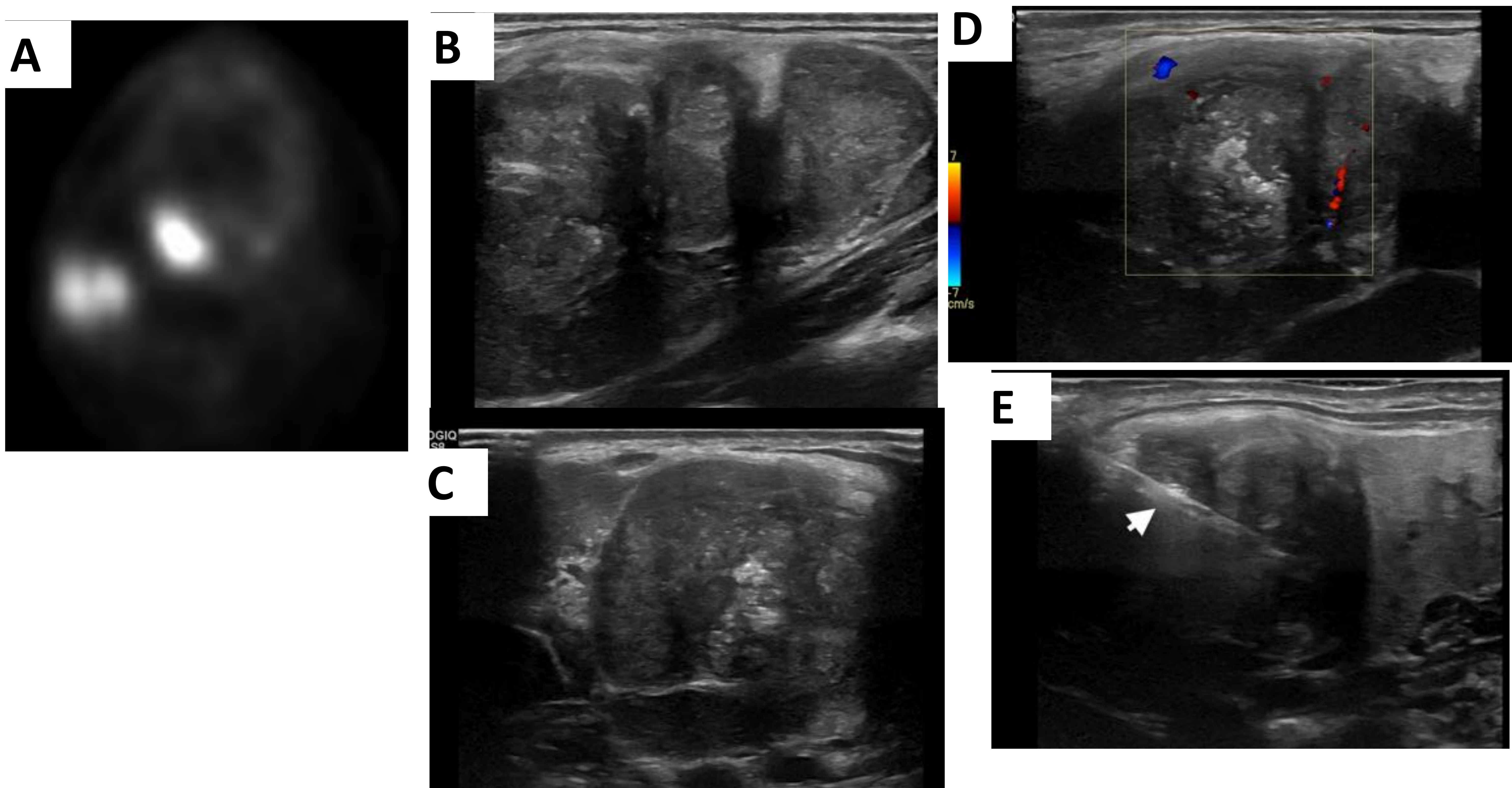
A. B. Secuencias potenciadas en T2 con saturación grasa. **A.** Gran masa heterogénea, sólida situada externamente al borde medial de la arteria carótida interna derecha (nivel IIA). Se ven focos hiperintensos en el interior del conglomerado, compatibles con áreas de necrosis (→). En **B**, el círculo blanco de línea discontinua, muestra la hipertrofia asimétrica de la amígdala palatina derecha, que además tiene una señal de resonancia más alta que la izquierda.

C. D. Secuencias de difusión (DWI y ADC). **Restricción de señal** en el mapa DWI (señal elevada) y señal homogéneamente baja en el mapa ADC tanto a nivel del conglomerado adenopático como en la amígdala.

E. Secuencia potenciada en T1 con saturación grasa y tras la introducción de Gadolinio. Significativo realce en la orofaringe (amígdala derecha) y del conglomerado adenopático yúgulo-digástrico, asimétrico respecto al contralateral (punta de flecha y ★ blancas).

REVISIÓN DEL TEMA

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS



Año 2017.

Se completó el estudio con PET-TC para descartar afectación a otros niveles a distancia al tratarse de un tumor primario desconocido / oculto.

A. El estudio **PET-TC** solo demostró captación en el cuello (región laterocervical derecha, nivel IIA) y en la orofaringe (amígdala). Dos hipermetabólicos (SUV 12.17 en la amígdala y SUV de 13,85 en la masa cervical). No hubo captaciones en otros niveles.

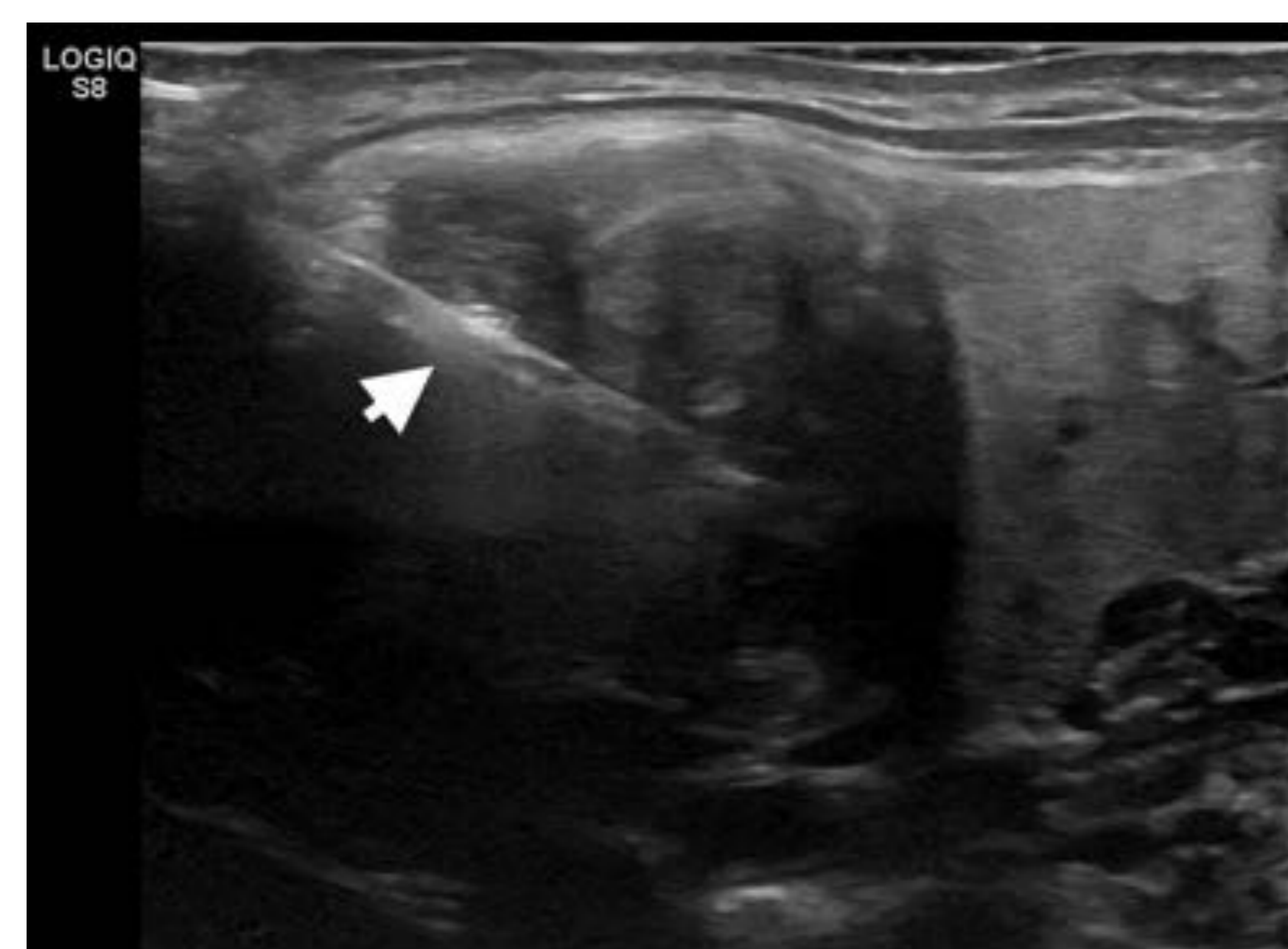
Con todos los hallazgos, finalmente se pidió biopsia con aguja gruesa (**BAG**) guiada por ecografía.

B. C. Planos longitudinal y transversal de la masa laterocervical. Se aprecia la naturaleza sólida de la lesión, heterogéneamente hipoeoica, con escasa señal doppler (**D**). **E.** Punta de la aguja en el centro de la lesión.

Bx: Carcinoma epidermoide no queratinizante p16 positivo.

REVISIÓN DEL TEMA

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS



Año 2017.

Bx: Carcinoma epidermoide no queratinizante p16 positivo.

Se comenta el caso en sesión multidisciplinaria de tumores de cabeza y cuello decidiéndose amigdalectomía y vaciamiento ganglionar ipsilateral en dos tiempos. Se ofreció amigdalectomía derecha que el paciente rechazó, por lo que se completó el tratamiento con QT + RT radical en amígdala y complementaria en el área cervical.

Bx de amígdala derecha: Carcinoma epidermoide queratinizante, infiltrante.

Vaciamiento cervical derecho (IIA y III): Metástasis por carcinoma epidermoide en más de 5 ganglios linfáticos (conglomerado adenopático) con rotura capsular e infiltración del tejido extranodal, con permeación vasculolinfática.

Se examinaron un total de 30 ganglios linfáticos.

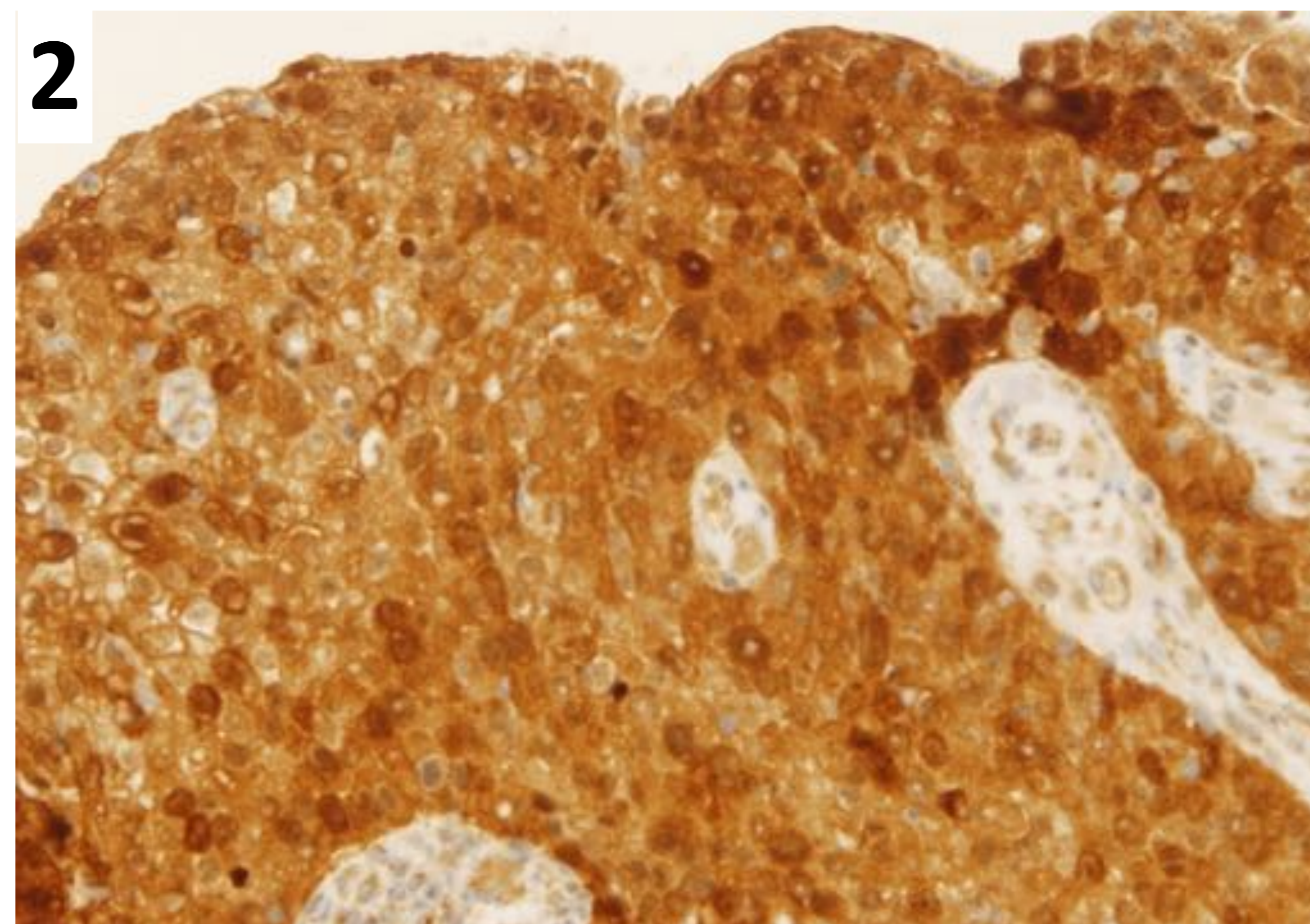
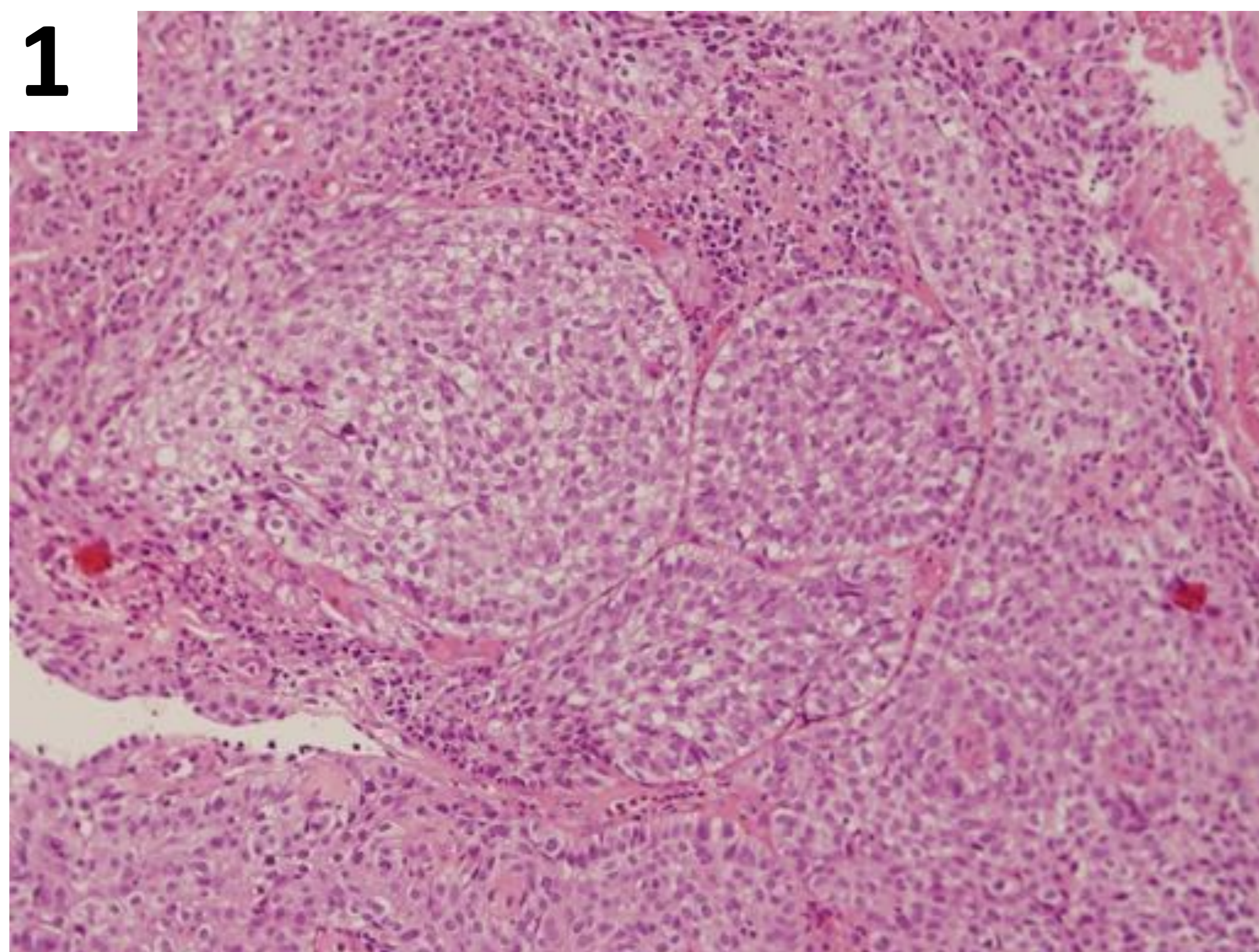


Figura 1: Tinción Hematoxylina y Eosina : carcinoma epidermoide queratinizante, infiltrante de la amígdala derecha.

Figura 2: p16 IHC-positivo. Tinción inmunohistoquímica con p16.

Numerosos núcleos y citoplasmas en más del 70% de las células de la pieza.

Además se completó el estudio anatomopatológico con análisis molecular de virus del papiloma humano → Análisis de Identificación Genómica por métodos de amplificación genómica (**PCR**) e hibridación específica en array de baja densidad en microplaca (Clart HPV. Genomica SAU. IVD), resultando **POSITIVA PARA VPH DE TIPO 58. ALTO RIESGO.**

REVISIÓN DEL TEMA

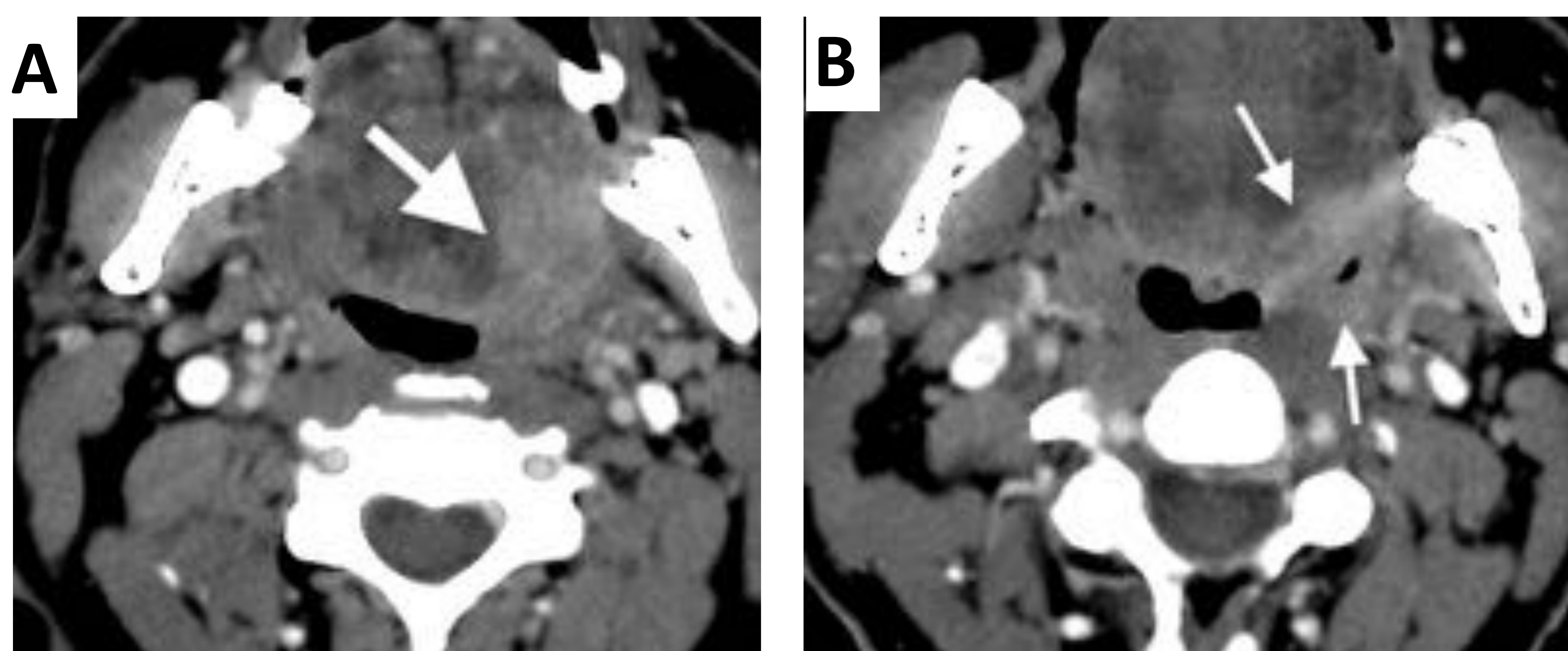
HALLAZGOS RADIOLÓGICOS



Varón, 50 años. Ex-fumador desde hace 15 años. Bebedor moderado. No otros antecedentes personales ni familiares.

Consulta por odinofagia izquierda y disfagia desde hace tres meses.

Al examen físico, el ORL describe una lesión ulcerada y excavada que afecta a fosa amigdalina izquierda. La base de la lengua está indurada y la lesión adherida a tejidos profundos y fija la fascia bucofaríngea por lo que se toma biopsia → carcinoma epidermoide infiltrante. ▶▶ **TAC + CTE**

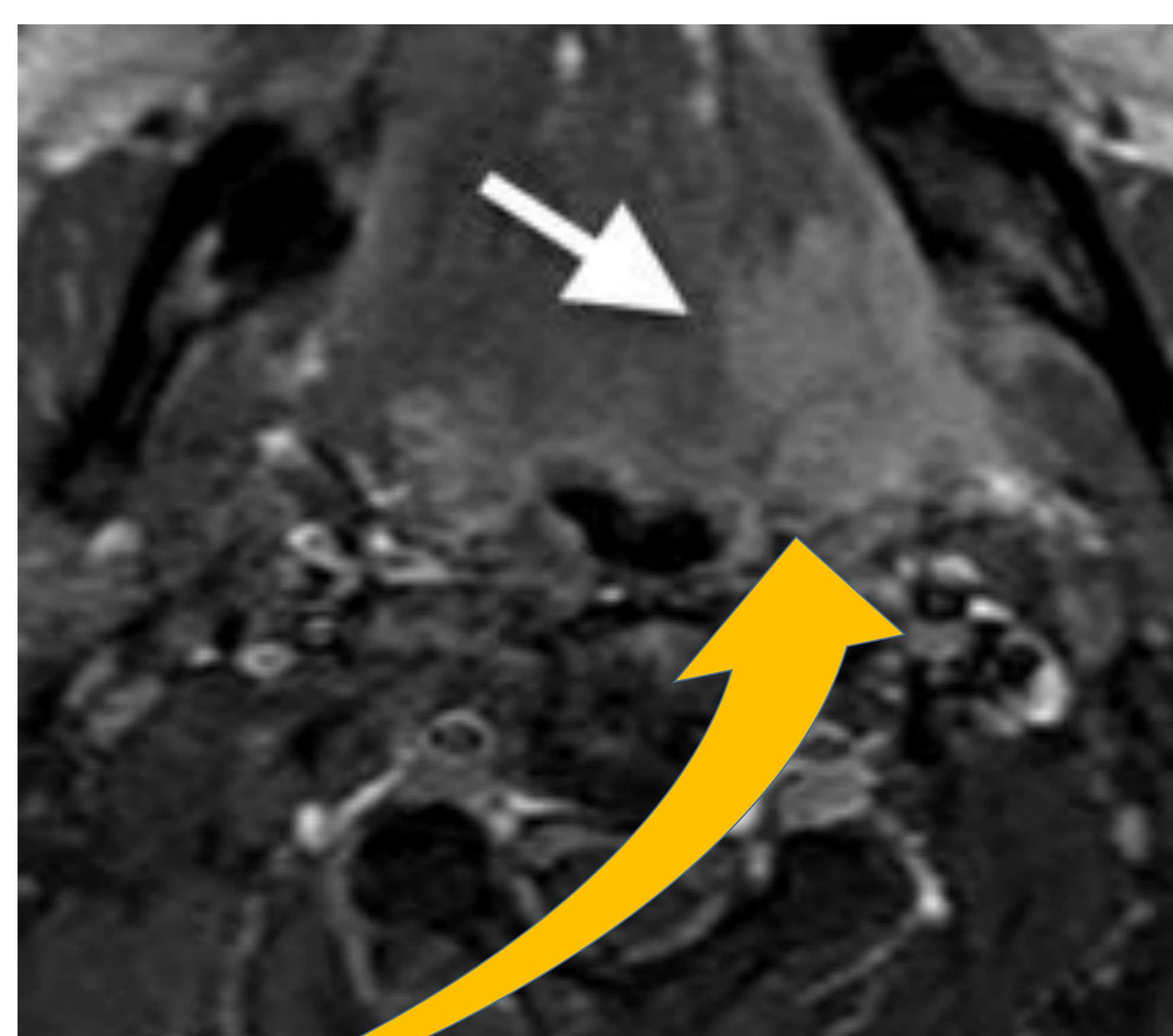


A. B. TC + cte.

Lesión hipercaptante y foco ulcerado (→) en la pared lateral de la orofaringe (fosa amigdalina). Contacta con la base de la hemilengua.

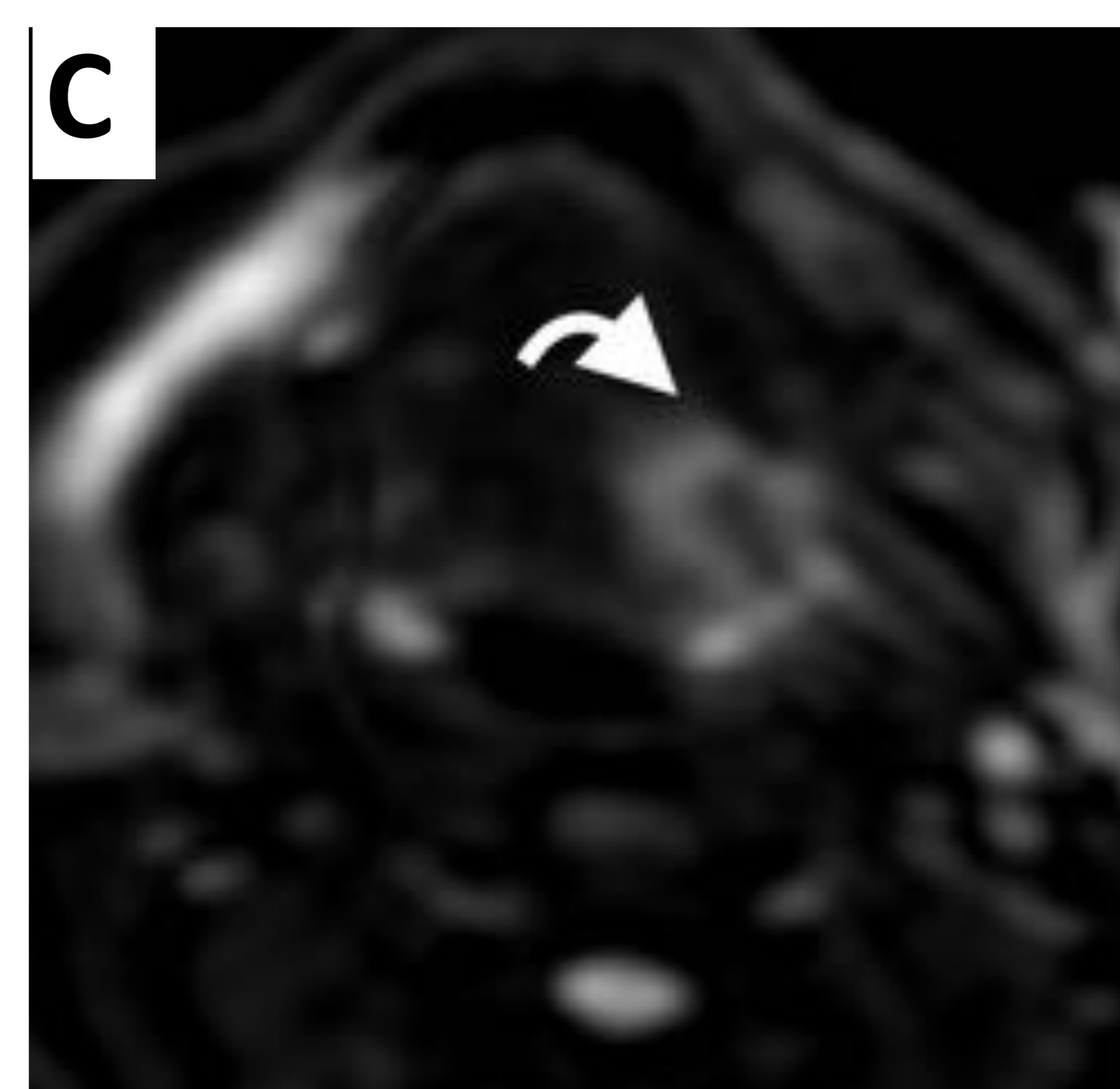
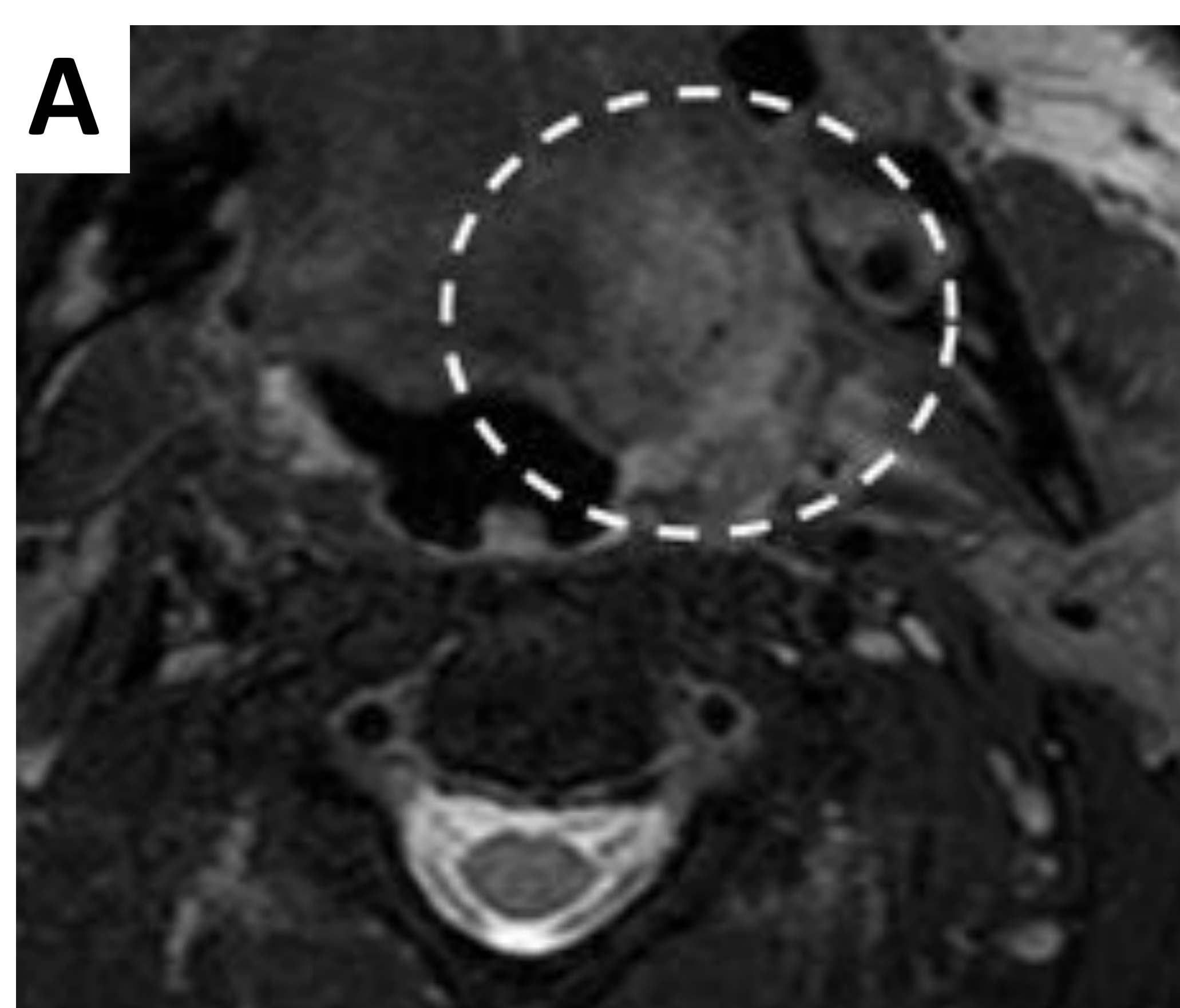
👍 Correlación clínico-radiológica.

Se presentaron los hallazgos radiológicos (TC) y al paciente en el comité multidisciplinar de tumores de cabeza y cuello y se decidió completar con RM para descartar infiltración submucosa



REVISIÓN DEL TEMA

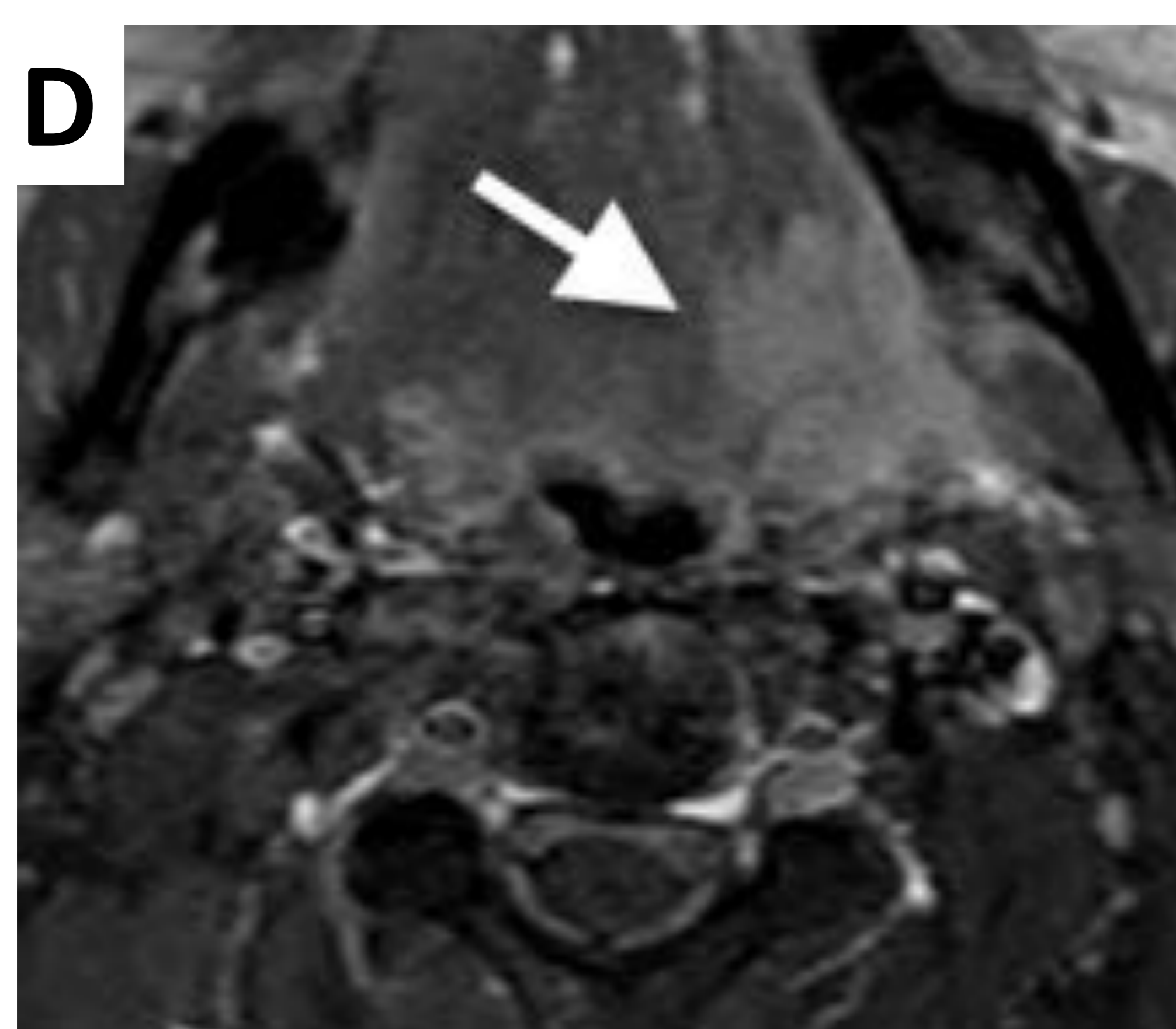
HALLAZGOS RADIOLÓGICOS



A. B. Secuencias potenciadas en T2, con saturación grasa. Planos axial y coronal.

Asimetría orofaríngea (círculo blanco de línea discontinua) con alteración en la señal que tiene el epicentro en la amígdala palatina izquierda con extensión a la base de la lengua (**B**, →).

C. Diffusion-weighted image (DWI). La flecha blanca curva señala zona de **restricción** con alta señal de resonancia, homogénea, en la fosa amigdalina, base de lengua (trígono retromolar).



D. Secuencia potenciada en T1 con saturación grasa y tras la administración de gadolinio (15 ml).

Masa de márgenes lobulados, que realza ávidamente tras la introducción de contraste (→). Se demuestra además la implicación de la base de la lengua y la musculatura extrínseca, músculo milohioideo, medial al trígono retromolar. La cortical ósea mandibular estaba intacta.

REVISIÓN DEL TEMA

La biopsia ORL confirmó el diagnóstico: Carcinoma epidermoide infiltrante, moderadamente diferenciado(G2). El estudio anatomopatológico fue completado con análisis molecular de virus del papiloma humano → Análisis de Identificación Genómica por métodos de amplificación genómica (**PCR**) e hibridación específica en array de baja densidad en microplaca (Clart HPV. Genomica SAU. IVD), resultando **POSITIVA PARA VPH DE TIPO 16. ALTO RIESGO.**

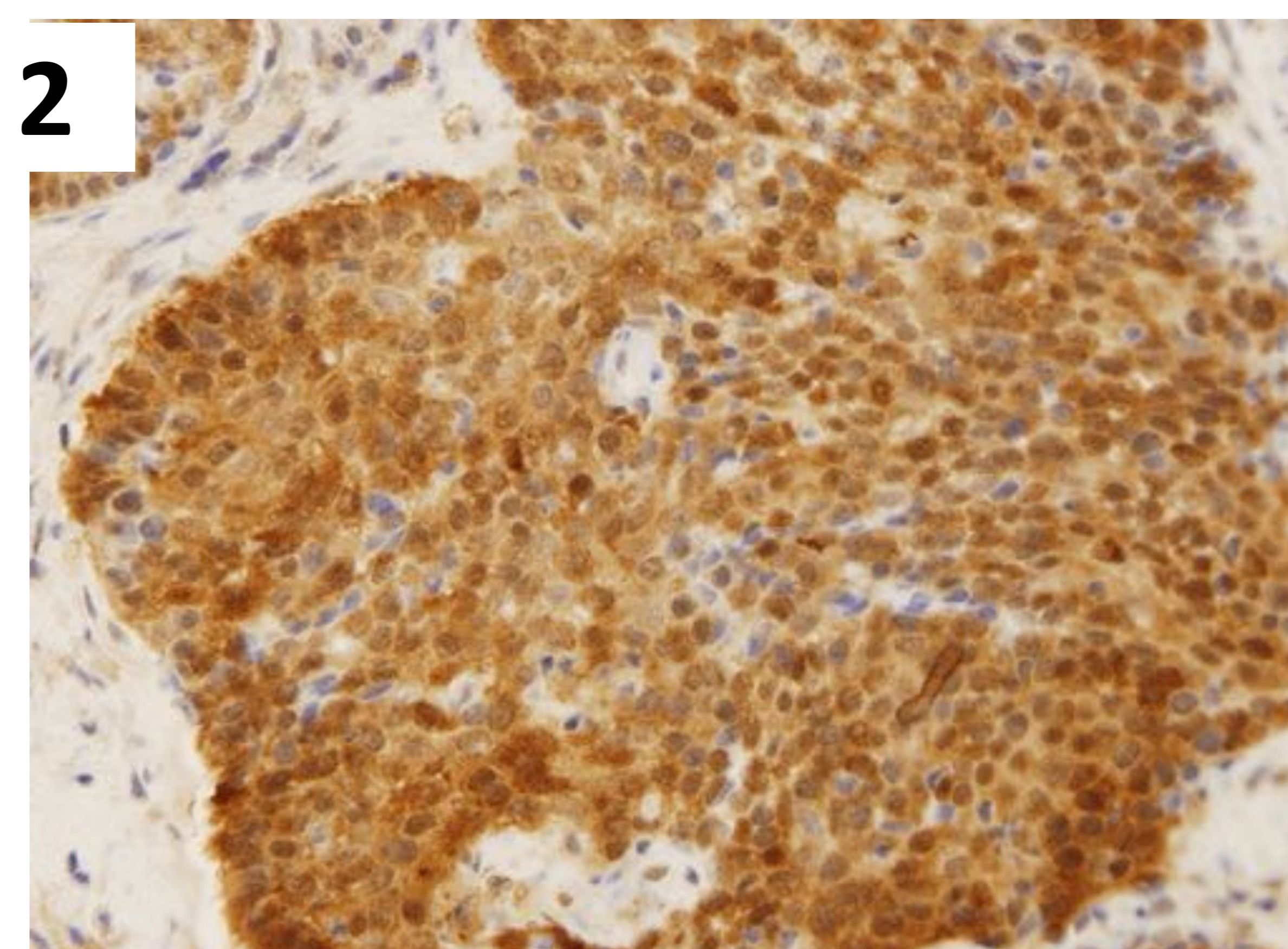
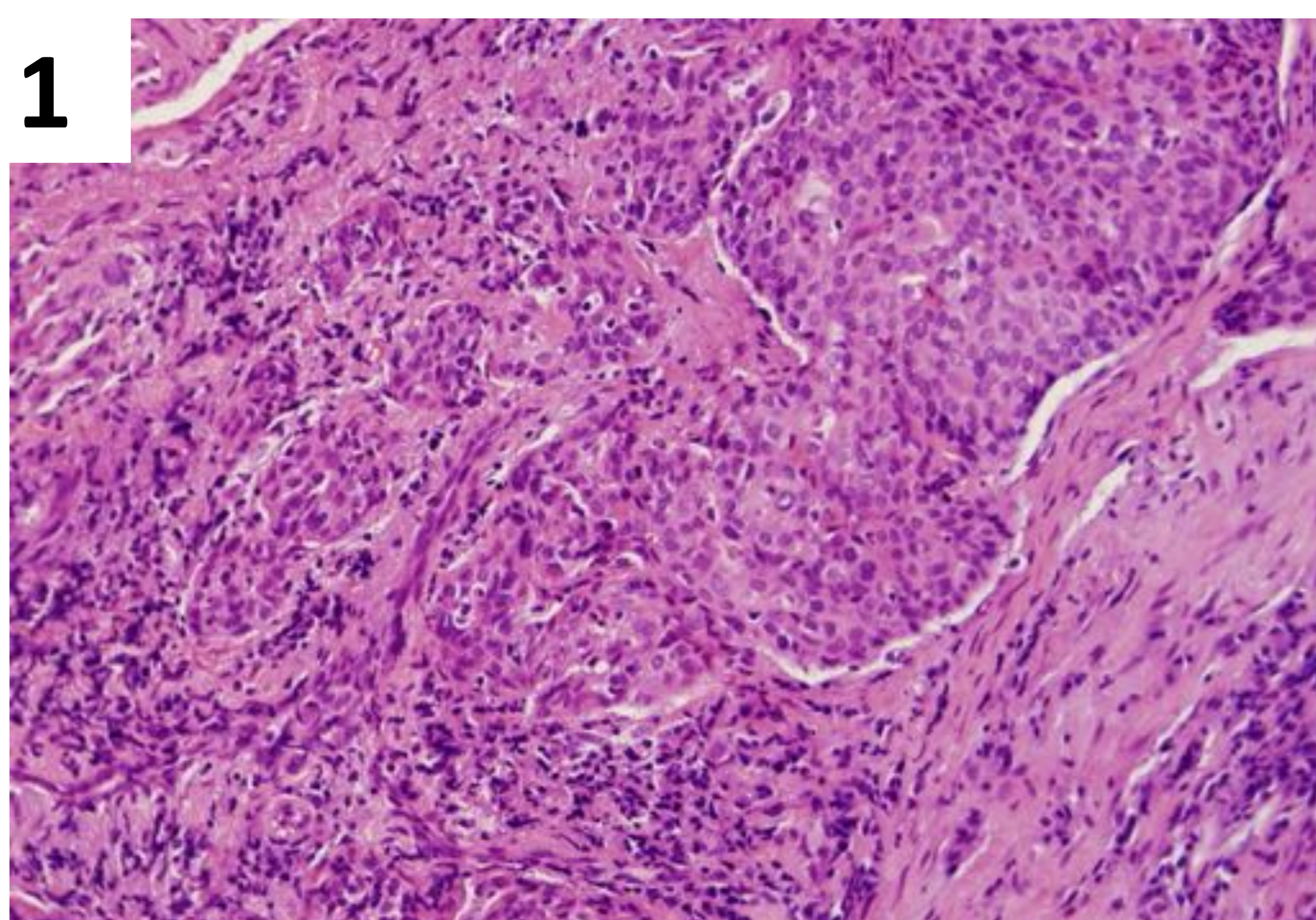
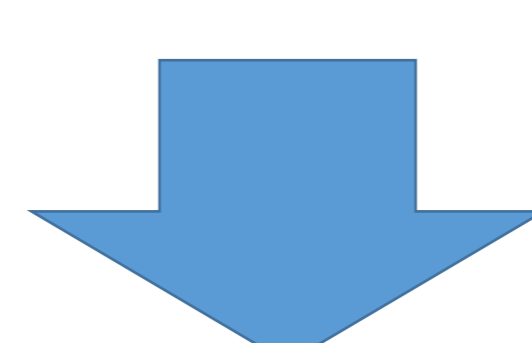
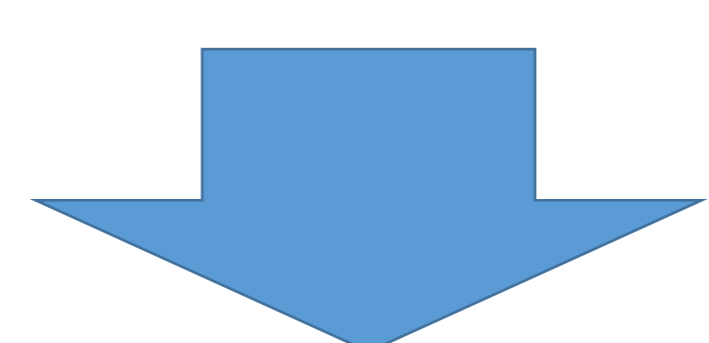


Figura 1. **Tinción H&E** (hematoxilina y eosina) de carcinoma epidermoide en la base de la lengua.

Figura 2. p16 IHC-positivo. Tinción inmunohistoquímica con p16. Numerosos núcleos y citoplasmas > 70% de las células de la pieza.



Con el resultado de la RM, se presentó el caso en el Comité Multidisciplinar de Tumores de Cabeza y Cuello y se decidió tratamiento radical con quimioterapia (**QT**) y radioterapia (**RT**). La cirugía radical no era posible con márgenes libres.

REVISIÓN DEL TEMA

MANEJO CLÍNICO-TERAPEÚTICO (algunos apuntes básicos)

- Estadios precoces T1-T2 → CIRUGIA (IQ) O RADIOTERAPIA (RT).
- Enfermedad avanzada → QT-RT +/- VACIAMIENTO CERVICAL.
→ RESCCIÓN QUIRÚRGICA + QT

ADYUVANTE (post-IQ).

- ❖ **NO HAY DIFERENCIAS EN LA ACTITUD CLÍNICA Y TERAPEÚTICA** (pacientes VPH + = VPH -).

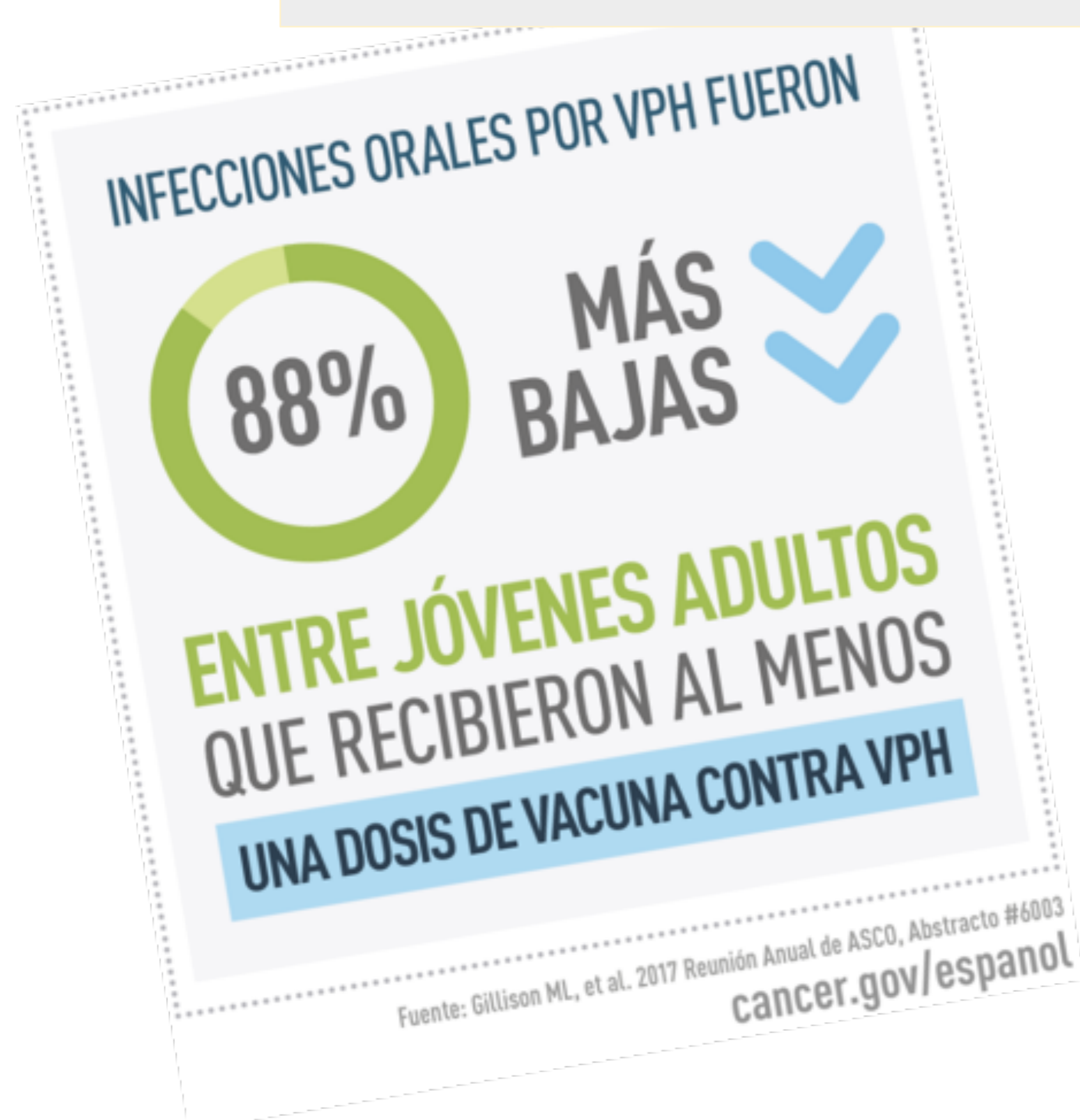
TARGETED THERAPIES → INMUNOTERAPIA

Enfermedad avanzada.

Interfieren en la expresión de oncoproteínas virales.

VACUNACIÓN APROBADA CONTRA EL VPH

Desencadenan una respuesta inmune citolítica → expresión notoria de las oncoproteínas en las células tumorales.



CONCLUSIONES

- ✓ Tabaco y alcohol → principales factores de riesgo en cáncer orofaríngeo.
- ✓ **La infección por VPH lidera ahora la lista de causas potenciales de cáncer en la orofaringe** → Primer causa de carcinoma de orofaringe en USA y Europa
- ✓ Varones
- ✓ Más jóvenes
- ✓ Buena salud y buenas condiciones socioeconómicas.
- ✓ **VPH subtipo 16**
- ✓ Detección a través de técnicas de hibridación in-situ y análisis de la PCR
- ✓ **TCMD** ► gold-standard en diagnóstico
- ✓ **Base de la lengua y amígdalas palatinas**
- ✓ Hallazgos radiológicos no específicos. **Adenopatías metastásicas VPH +: gran tamaño (conglomerados), quísticas y con niveles.**
- ✓ **Pequeños tumores o enfermedad localizada (T1-T2)** al diagnóstico
- ✓ VPH + → **marcador pronóstico para el intervalo libre de enfermedad.** ⬇ **recurrencias.**
- ✓ *Historia natural* de la infección por VPH es dudosa y con líneas de investigación abiertas
- ✓ IQ o RT → enfermedad localizada (T1-T2)
- ✓ Tumores orofaríngeos VPH + → ⬆ ⬆ QT y RT sensibles a

REFERENCIAS

- *P. BOSCOLO-RIZZO, G. (2019). New insights into human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. Retrieved 15 December 2019, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3665382/>.*
- *Corey, A., & Hudgins, P. (2019). Radiographic Imaging of Human Papillomavirus Related Carcinomas of the Oropharynx. Retrieved 15 December 2019.*
- *Sharma, A., Jaiswal, A., Umredkar, G., Barle, R., Sharma, N., Banerjee, P., Garg, A. and Membally, R. (2019). Lymph Node Central Necrosis on the Computed Tomography as the Predictor of the Extra Capsular Spread in Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.*
- *Cantrell, S., Peck, B., Li, G., Wei, Q., Sturgis, E., & Ginsberg, L. (2019). Differences in Imaging Characteristics of HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Cancers: A Blinded Matched-Pair Analysis. Retrieved 15 December 2019.*
- *S. Elrefaey, M. (2019). HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. [online] PubMed Central (PMC). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4299160/> [Accessed 15 Dec. 2019].*
- *Advances in Diagnosis and Multidisciplinary Management of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: State of the Art | RadioGraphics. (2019). Retrieved 15 December 2019, from <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rq.2019190007>.*
- *Chen, A., Felix, C., Wang, P., Hsu, S., Basehart, V., & Garst, J. et al. (2019). Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. Retrieved 15 December 2019, from.*
- *Massarelli, E., Ferrarotto, R., & Glisson, B. (2019). New Strategies in Human Papillomavirus-Related Oropharynx Cancer: Effecting Advances in Treatment for a Growing Epidemic. Retrieved 15 December 2019.*
- *L Mannarini, M. (2019). Human Papilloma Virus (HPV) in head and neck region: review of literature. Retrieved 15 December 2019, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2815356/>.*
- *Pierik, A., Zwanenburg, C., Moerland, E., Broer, D., Stapert, H. and van den Brule, A. (2019). Rapid Genotyping of Human Papillomavirus by Post-PCR Array-Based Hybridization Techniques.*
- *Contreras, W. and Venegas, B. (2015). Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaringeo: Revisión de la Literatura.*