

El virus del papiloma humano en el carcinoma de célula escamosa anal: ¿un ángel en lugar de diablo?

Autores: Paola Simona Ravenda¹, Maria Giulia Zampino¹, Nicola Fazio¹, Massimo Barberis², Luca Bottiglieri² y Susanna Chiocca³.

¹ Unidad de tumores gastrointestinales y neuroendocrinos, Instituto Europeo de Oncología, Milán, Italia

² Unidad de histopatología y diagnóstico molecular, Instituto Europeo de Oncología, Milán, Italia

³ Departamento de Oncología Experimental, Instituto Europeo de Oncología, Milán, Italia

Autor para correspondencia:

Paola Simona Ravenda, Doctora en Medicina (M.D.)

Médica oncóloga

Unidad de tumores gastrointestinales y neuroendocrinos

Instituto Europeo de Oncología (IEO, por sus siglas en inglés), Via Ripamonti 435, 20141 Milán - Italia

E-mail: paolasimona.ravenda@ieo.it

RESUMEN

El cáncer anal es una enfermedad poco común cuya incidencia va en aumento en todo el mundo y aún hoy, infortunadamente, la comunidad científica cuenta con escaso conocimiento y opciones limitadas de tratamiento.

Más del 50% de los pacientes con cáncer anal que son diagnosticados con enfermedad locoregional, tienen buenas perspectivas de curación con quimio-radioterapia (CT-RT por sus siglas en inglés). Sin embargo, una vez que se ha producido una diseminación metastásica, el pronóstico es muy pobre. El virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés) está presente en más del 80% de los cánceres anales y debido a que las múltiples relaciones etiológicas entre la infección por HPV y el cáncer anal han sido bien elucidadas, su valor preventivo, el rol del pronóstico y de la predicción se encuentran en investigación, especialmente en los casos de pacientes inmunocompetentes que padecen esta enfermedad.

En una muestra institucional individual, hemos analizado datos clínicos, retrospectivamente, de 50 casos consecutivos tratados, homogéneamente, con CT-RT para las fases I-III del carcinoma de célula escamosa anal. En ellos hallamos que: los cánceres anales con HPV positivo, tuvieron una mejora estadísticamente significativa de cinco años en la supervivencia libre de enfermedad en comparación con el grupo HPV negativo. Estos resultados pueden explicarse por un aumento de la quimio/radiosensibilidad de los tumores HPV positivos. Deberían orientarse mayores esfuerzos hacia una mejor comprensión de la oncogénesis relacionada con el HPV y a diseñar estrategias novedosas a medida para el tratamiento de esta enfermedad, en cuanto a la prevención y al tratamiento.

Palabras claves: Carcinoma de célula escamosa, Cáncer Anal, Virus del Papiloma Humano, VPH-16

Antecedentes y análisis

El carcinoma anal (AC, por sus siglas en inglés) es una enfermedad poco frecuente en la población; se estima que existen 1.5 casos cada 100.000 personas en el mundo, pero con una incidencia cada vez mayor en las mujeres [1, 2].

Varios estudios biomoleculares y epidemiológicos han esclarecido con claridad una estrecha conexión etiológica entre el AC y los genotipos de alto riesgo del papiloma humano (HPV) [3, 4] y ciertamente, la infección por HPV se detecta entre un 86% y un 97% de todos los casos de AC [5].

Los factores que aumentan el riesgo de infección por HPV y/o modulan la respuesta del huésped y la persistencia de esta infección, parecen afectar la

epidemiología de este tumor. El coito anal y una alta tasa de parejas sexuales, aumentan el riesgo de una infección por HPV persistente en hombres y mujeres, lo que conduce, finalmente, a padecer enfermedades malignas. Otro de los factores de riesgo importante incluyen, el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), la inmunosupresión en receptores de trasplante, el uso de inmunosupresores, antecedentes de otros cánceres relacionados con el HPV, trastornos autoinmunes, privación social y el tabaquismo [6].

No sorprende que el AC ya no es una enfermedad poco frecuente dentro de las categorías epidemiológicas específicas, ya que entre los hombres con HIV seropositivo, la incidencia de AC aumenta de 75-135 por 100.000 y también es mayor entre mujeres con HIV seropositivo [6]. Por lo tanto, a este respecto, el AC es uno de los ejemplos más representativos de los cánceres humanos al destacar cuán inextricablemente unidos están el sistema inmune y los procesos de tumorigénesis.

Por otro lado, existen hasta ahora pocos estudios que hayan evaluado el rol del pronóstico o de la predicción del HPV en el AC, principalmente entre la población general y en los pacientes inmunocompetentes.

Basándose en estas consideraciones, hemos examinado los datos, retrospectivamente, de una serie de 50 casos consecutivos e inmunocompetentes tratados en nuestra institución, entre el 2000 y 2012. Estos pacientes provenían del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC, American Joint Committee on Cancer) y padecían carcinoma de célula escamosa anal, fase I-III demostrado histológicamente y habían sido sometidos a tratamiento estándar con CT-RT concomitante. En todos los pacientes, la presencia de infección por HPV, fue evaluada mediante una biopsia del tumor, realizando un análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) antes del tratamiento. Una muestra de ADN genómico fue extraído de tres secciones de parafina de 10 micras de espesor, utilizando un QIAamp DNA FFPE Tissue kit (Qiagen, Hiden, Germany), siguiendo las instrucciones del fabricante; luego 200 ng de ADN fueron amplificados utilizando cebadores L1 y GP5+/GP6+. Para todos los procedimientos de PCR, se proporcionaron controles positivos y negativos. Todos los casos que dieron positivo se confirmaron en una segunda ronda de amplificación. Los productos de la PCR fueron detectados por electroforesis con gel de agarosa al 2% y teñido con bromuro de etidio sobre la presencia de infección por HPV; se procedió a la determinación del genotipo mediante pruebas para la detección de HPV de alto riesgo -16, 18, 31, 33 y 45 utilizando cebadores específicos. Los criterios de inclusión y exclusión, como así también, los detalles de CT-RT concurrente son ampliamente informados en otra parte [7].

En nuestro estudio encontramos que el 84% de los pacientes eran HPV positivo y en entre esos, en el 90% de los casos se detectó HPV, genotipo 16. Los pacientes con HPV positivo presentaban una enfermedad más avanzada comparado con los pacientes con HPV negativo, en términos de compromiso ganglionar, afectando el estado clínico del TNM.

En particular, dentro del grupo de HPV positivo, el 2,4% de los pacientes se encontraban en el estadio I, el 23,8% se encontraba en el estadio II, el 45,2% en estadio IIIA, 28,6% en estadio IIIB y dentro del grupo de VPH negativos, 0% de los pacientes tenían el estadio I, el 62,5% estaba en estadio II, el 37,5% en estadio IIIA y 0% en estadio IIIB.

En este sentido, en el análisis estadístico, se decidió aplicar un ajuste para la fase clínica, en el análisis multivariante, ya que los pacientes VPH positivos presentaron una mayor tasa de afectación ganglionar [7].

Tras un seguimiento de 4 años por la mitad del tiempo, la supervivencia libre de enfermedad por 5 años (DFS), en pacientes HPV positivos y negativos, fue del 92,5% y 50,0%, respectivamente ($p < 0,01$).

La supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) a los cinco años, en pacientes VPH positivos y negativos, fue de 93,3% y 66,7%, respectivamente ($p = 0,12$).

En conclusión, los pacientes con AC, HPV positivo han demostrado mejoras estadísticas en (DFS), fuertemente significativas, en comparación con la de los pacientes HPV negativos; se observó la misma tendencia para OS, pero no se alcanzó la significación estadística.

A pesar de que es una pequeña muestra y de su naturaleza retrospectiva, este estudio demuestra que la infección por VPH en AC es un factor de pronóstico positivo para DFS. Esto podría explicarse por la mejor respuesta al CT-RT del AC, HPV-positivo, como ya se ha mostrado en HPV positivo de un carcinoma de célula escamosa orofaríngea [8,9].

Desde luego, una muestra más grande del paciente y un seguimiento más prolongado, podría demostrar, en un futuro cercano, una diferencia significativa en OS, entre HPV positivo y negativo en AC.

Desde nuestra perspectiva, la pregunta más enigmática y desafiante es si VPH positivo en AC y el HPV negativo en AC, son dos tumores malignos completamente diferentes, sustentados por diferentes características biomoleculares y alteraciones genéticas. Mediante la adopción de un enfoque comparativo, otras investigaciones deberían llevarse a cabo para investigar, qué secuencias específicas se alteran selectivamente en los cánceres anales que son HPV positivo y negativo. Esto debería llevar a una mejor comprensión de la oncogénesis relacionada con el HPV y a diseñar estrategias novedosas y personalizadas para el tratamiento de esta enfermedad, tanto en términos de prevención como de tratamiento.

Los modelos preclínicos –como la forma más fiel posible para la verdadera biología de las células del tumor relacionado con el HPV-, deben ser los estudios experimentales en los que podrían embarcarse para su esclarecimiento.

Actualmente, la gran mayoría de los estudios modernos, incluyendo el análisis de E6 y E7 mRNA [10,11], las mutaciones PIK3CA [12,13] y la inhibición de la traducción anormal de la proteína caperuza dependiente [14,15], se aplican, principalmente, a los cánceres de cabeza, cuello y cuello uterino. Sin embargo, nosotros creemos que debido a la biología subyacente en el HPV, hay una oportunidad para el desarrollo de estrategias de investigación colaborativas

entre los investigadores de todo el espectro de tumores malignos, relacionados con el HPV.

Conclusión

A pesar del pequeño tamaño de la muestra y su naturaleza retrospectiva, este estudio muestra que la infección del VPH en cáncer anal es un factor de pronóstico positivo para la supervivencia libre de enfermedad. Esto puede ser explicado por la mejor respuesta del cáncer anal VPH – Positivo a la Quimio-Radioterapia, como se demostró en el carcinoma de célula escamosa orofaríngeo en VPH – positivo.

Desde nuestra perspectiva, la pregunta más intrigante y retadora es si el cáncer anal VPH – Positivo y el cáncer anal VPH – Negativo, son dos malignidades completamente diferentes con características moleculares distintas y alteraciones genéticas. Futuras investigaciones deberían ser dirigidas a indagar cuales vías específicas son alteradas de forma selectiva en cánceres anales que sean VPH – Positivo y aquellos que son VPH – Negativo, adoptando un enfoque comparativo. Esto conllevaría a un mejor entendimiento de VPH – relacionados con oncogénesis y a un diseño de estrategias adaptadas y personalizadas para el manejo de esta enfermedad en cuanto a prevención y tratamiento.

Referencias

1. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004; 101(2):281-8.
2. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, Ehemann C, Saraiya M, Bandi P, Saslow D, Cronin KA, Watson M, Schiffman M, Henley SJ, Schymura MJ, Anderson RN, Yankey D, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(3):175–201.
3. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, Goldman S, Svensson C, Adami HO, Melbye M. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337(19):1350-8
4. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101(2): 270-80.

5. Human papillomavirus-associated cancers – United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61(15):258-61.
6. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, Arnold D. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *EJSO* 2014; 40:1165-1176.
7. Ravenda PS, Magni E, Botteri E, Manzotti M, Barberis M, Vacirca D, Trovato CM, Dell'Acqua V, Leonardi MC, Sideri M, Fazio N, Zampino MG. Prognostic value of human papillomavirus in anal squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74(5): 1033-8.
8. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(1): 24–35.
9. Rischin D, Young RJ, Fisher R, Fox SB, Le QT, Peters LJ, Solomon B, Choi J, O'Sullivan B, Kenny LM, McArthur GA. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4142–8.
10. Rampias T, Sasaki C, Weinberger P, Psyrris A. E6 and E7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(6):412-423.
11. Sima N, Wang S, Wang W, Kong D, Xu Q, Tian X, Luo A, Zhou J, Xu G, Meng L, Lu Y, Ma D. Antisense targeting human papillomavirus type 16 E6 and E7 genes contributes to apoptosis and senescence in SiHa cervical carcinoma cells. *Gynecol Oncol* 2007; 106(2):299-304
12. Nichols AC, Palma DA, Chow W, Tan S, Rajakumar C, Rizzo G, Fung K, Kwan K, Wehrli B, Winkquist E, Koropatnick J, Mymryk JS, Yoo J, Barrett JW. High frequency of activating PIK3CA mutations in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139(6):617-622.
13. Lui VWY, Hedberg ML, Li H, Vangara BS, Pendleton K, Zeng Y, Lu Y, Zhang Q, Du Y, Gilbert BR, Freilino M, Sauerwein S, Peyser ND, Xiao D, Diergaarde B, Wang L, Chiosea S, Seethala R, Johnson JT, Kim S, Duvvuri U, Ferris RL, Romkes M, Nukui T, Kwok-Shing Ng P, Garraway LA, Hammerman PS, Mills GB, Grandis JR. Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers. *Cancer Discov* 2013; 3 (7):761-769.
14. Spangle JM, Munger K: The human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein activates mTORC1 signaling and increases protein synthesis. *J Virol* 2010; 84(18):9398-9407.

15. Spangle JM, Ghosh-Choudhury N, Munger K: Activation of cap-dependent translation by mucosal human papillomavirus E6 proteins is dependent on the integrity of the LXXLL binding motif. J Virol 2012; 86(14):7466-7472.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los pacientes por su inspiración de este artículo original.