

## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

### **PRESENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN BIOPSIAS CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA ESCAMOSO ESOFÁGICO**

### **PRESENCE OF THE HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN BIOPSIES WITH DIAGNOSIS OF ESOPHAGEAL SQUAMOUS CARCINOMA**

Autores: Evelyn Montalvo Salas,<sup>1</sup> Carlos Domínguez Álvarez,<sup>2</sup> Mónica Meunier,<sup>3</sup> Blanca del Rosario Peña Núñez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Doctora en Medicina. Especialista de I grado en MGI y Anatomía Patológica. Máster en Medios Diagnósticos. Profesora Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Salvador Allende. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. Salvador Allende. La Habana. Cuba. Correo electrónico: [evelsa@infomed.sld.cu](mailto:evelsa@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup>Doctor en Medicina. Especialista de II grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba. Correo electrónico: [telepatol@hha.sld.cu](mailto:telepatol@hha.sld.cu)

<sup>3</sup>Licenciada en Citohistopatología. Profesor Instructor. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba. Correo electrónico: [m.meunier@infomed.sld.cu](mailto:m.meunier@infomed.sld.cu)

<sup>4</sup>Licenciada en Microbiología. Doctor en Ciencias de la Salud. Máster en Microbiología Clínica. Investigador Agregado. Profesora Titular. Facultad de Ciencias Médicas Salvador Allende. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba. Correo electrónico: [charitorp@infomed.sld.cu](mailto:charitorp@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** el carcinoma escamoso es el tercero más frecuente de las neoplasias gastrointestinales malignas. En Cuba, se presentan unos 448 casos de cáncer de esófago por año y la incidencia es de 4,3 por 100 000 habitantes. **Objetivo:** identificar la presencia de virus del papiloma humano en biopsias de carcinoma escamoso de esófago. **Método:** estudio descriptivo transversal en 42 biopsias de esófago con diagnóstico microscópico de Carcinoma Escamoso Esofágico, procedentes del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Hermanos Ameijeiras, Enero/2014-Diciembre/2015, analizadas por la Reacción en Cadena de la Polimerasa e Inmunohistoquímica. Se exploraron variables demográficas e histopatológicas, se calcularon las frecuencias relativas y se evaluó la asociación entre variables mediante chi cuadrado. **Resultados:** predominaron los mayores de 60 años, masculinos (76.2%), blancos (54.8%) y los tumores moderadamente diferenciados (47.6%), el 45.25% se ubicó en el tercio medio del esófago. El Virus del Papiloma Humano se detectó en el 28.6% de las biopsias según Reacción en Cadena de la Polimerasa, el 19% expresó p16. No se encontró asociación entre la edad, el sexo con la localización del tumor, la Reacción en Cadena de la Polimerasa arrojó diferencias significativas respecto al grado de diferenciación tumoral. **Conclusiones:** en las muestras con diagnóstico de carcinoma escamoso esofágico se encontró la presencia del VPH en un bajo porcentaje, con predominio del sexo masculino, mayores de 60 años, blancos.

**Palabras clave:** Reacción en Cadena de la Polimerasa, Carcinoma escamoso esofágico, Inmunohistoquímica



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

### ABSTRACT

*Introduction:* squamous cell carcinoma is the third most common malignant gastrointestinal neoplasm. In Cuba, there are about 448 cases of esophageal cancer per year and the incidence is 4.3 per 100 000 inhabitants. *Objective:* to identify the presence of human papilloma virus in biopsies of esophageal squamous carcinoma. *Method:* descriptive cross-sectional study in 42 esophageal biopsies with microscopic diagnosis of Squamous Esophageal Carcinoma, from the Pathological Anatomy Service of Hermanos Ameijeiras Hospital, January / 2014-December / 2015, analyzed by the Polymerase Chain Reaction and Immunohistochemistry. Demographic and histopathological variables were explored, relative frequencies were calculated and the association between variables was assessed using chi-square. *Results:* those over 60 years old, male (76.2%), whites (54.8%) and moderately differentiated tumors (47.6%) predominated; 45.25% were located in the middle third of the esophagus. The Human Papilloma Virus was detected in 28.6% of the biopsies according to the Polymerase Chain Reaction, 19% expressed p16. No association was found between age, sex and tumor location. The Polymerase Chain Reaction showed significant differences regarding the degree of tumor differentiation. *Conclusions:* in the samples with esophageal squamous cell carcinoma, the presence of HPV was found in a low percentage, with predominance of males, over 60 years of age, whites.

**Key words:** *Polymerase Chain Reaction, Squamous Carcinoma of the Esophagus Immunohistochemistry*

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es el tercero más frecuente de las neoplasias malignas gastrointestinales, y se ubica entre los diez cánceres más frecuentes 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> A nivel mundial cada año son diagnosticados 400 000 casos de cáncer esofágico; en la actualidad ocupa el octavo lugar en frecuencia; no obstante, debido a su naturaleza extremadamente agresiva y la pobre supervivencia del que la padece, se coloca como la sexta causa de mortalidad por cáncer.<sup>[3]</sup>

El Virus del Papiloma Humano (VPH), infecta el epitelio escamoso en individuos sanos donde produce verrugas y condilomas. También puede causar algunos tipos de cáncer como de cuello uterino, tumores de vagina, ano y pene; en la literatura se refiere su implicación en algunos tumores de esófago.<sup>[3]</sup> Este virus está relacionado con el cáncer de esófago en áreas de alto riesgo como China, Irán y África. La incidencia de cáncer de esófago varía ampliamente en relación con la zona geográfica o país determinado, de esta forma se describen 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>[4]</sup>

El genoma del VPH 16, es 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, sugiriendo que el papel del VPH en la carcinogénesis esofágica puede ser más pronunciado en áreas del mundo con una alta prevalencia de Carcinoma Escamoso.<sup>[5]</sup>

En Cuba, se presentan unos 448 casos de cáncer de esófago por año, y la incidencia es de 4,3 por 100 000 habitantes, esta entidad ocupa el lugar número 11 entre todas las neoplasias. A pesar de los adelantos en los medios diagnósticos actuales, la mayoría de estos enfermos se detectan en un estado localmente avanzado, cuando ya el 75 % tiene metástasis en los ganglios linfáticos regionales al momento del diagnóstico.<sup>[6]</sup> Esto condiciona que la supervivencia global a los 5 años sea inferior al 20 %.<sup>[7]</sup>

El VPH, en Cuba y otras regiones es conocido por su importancia en ginecología, en especial por su relación con las enfermedades de transmisión sexual y por su papel en las lesiones



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

precancerosas y cancerosas del cuello uterino. Estas, son detectadas por la presencia de colilocitos en los extendidos citológicos vistos al microscopio óptico, mediante la observación visual y colposcópica, y confirmadas en el estudio histológico.<sup>[8-11]</sup> Sin embargo, en la especialidad de gastroenterología se advierten menos estudios de las neoplasias por VPH en esófago.

Si bien el carcinoma de esófago (CE) está claramente asociado al tabaquismo y alcoholismo, la asociación con el VPH es aún controversial. En la literatura se reporta una incidencia promedio de más de 20% de infección por HPV en los carcinomas de esófago. Además, este virus se ha relacionado con otros tumores como los adenomas de colon y los adenocarcinomas colorrectales, encontrándose en el 31,9% y el 43% de estos respectivamente. Los VPH encontrados 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 específicamente circunscritos al esófago.<sup>[12]</sup>

La relación entre el carcinoma de células escamosas de esófago y el VPH, se sospecha desde los reportes iniciales por Syrjanen, et al; en 1982.<sup>[13,14]</sup> En el 2002, se reportó positividad al VPH 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 VPH fueron detectados en células normales, hiperplasias, metaplasias y displasias del epitelio que rodea el carcinoma.<sup>[12]</sup>

Actualmente los VPH son considerados factores predisponentes para el cáncer de esófago. Aunque los papilomas de esófago son poco frecuentes, constituyen un posible eslabón para el desarrollo del cáncer esofágico, cuando la infección por VPH es de los tipos de alto riesgo.<sup>[15]</sup>

Existen varios métodos de diagnóstico para detectar la infección por VPH: el examen físico u observación de la lesión a simple vista, la endoscopia, el estudio citopatológico, el estudio histopatológico, la microscopía electrónica de transmisión y estudios serológicos. Han sido utilizadas técnicas inmunohistoquímicas para determinar la presencia de VPH en el epitelio esofágico e intestinal normal, en papilomas y carcinomas esofágicos, en adenomas y adenocarcinomas de colon. Las más precisas y modernas son las técnicas de biología molecular, las cuales han sido utilizadas para detectar y subdividir los tipos de HPV en dos categorías: los de alta capacidad oncogénica y los de baja capacidad oncogénica.<sup>[15]</sup>

Entre las técnicas de biología molecular utilizadas para determinar la presencia de HPV se encuentran la RCP y la hibridación in situ.<sup>[16]</sup> Desde la introducción de la RCP como técnica para el diagnóstico, el estudio y el análisis del ADN, el diagnóstico de VPH sufrió un vuelco tanto a nivel clínico como investigativo. Este 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 VPH. 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>[16,17]</sup>

La detección del VPH en el carcinoma escamoso esofágico, constituye un factor determinante en el pronóstico de la enfermedad, ya que varios autores han demostrado que los casos positivos a este virus, tienen peor evolución clínica.<sup>[17,18]</sup> La realización de esta investigación se justifica por la disponibilidad de técnicas de biología molecular para demostrar la presencia de secuencias virales como agentes asociados a las lesiones neoplásicas antes referidas.

Objetivo: identificar la presencia de virus del papiloma humano en biopsias de carcinoma escamoso de esófago.

### MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal en biopsias de pacientes procesadas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, con diagnóstico histológico de carcinoma escamoso esofágico durante el periodo Enero/2014-Diciembre/2015. Se trabajó con un universo de 42 pacientes, pues se excluyeron aquellos cuyas biopsias no contaban



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

con los requisitos pre-analíticos necesarios para realizarle los estudios pertinentes. Se trabajó con las variables:

Sexo: femenino y masculino; edad: según años cumplidos; grado de diferenciación tumoral (bien, moderado y pobre); presencia de VPH<sup>+</sup> por RCP (positivo, negativo, no útil); expresión del p16 por IHQ( sí, no); localización del tumor (tercio superior, medio inferior, no precisado).

Procedimientos, recolección y manejo de datos.

Protocolo RCP: detección del ADN viral

Se utilizó un juego diagnóstico (Master Diagnostica kit HPV Screening; Granada, España) para detectar la presencia de ADN del VPH, que posee cebadores consenso para conocer si la muestra es positiva o no a VPH (6,11,13,16,18,30,31,33,35,39,40,42,45,51,59,61,66 y otros tipos no identificados).

Material de partida: ADN extraído de tejidos incluidos en bloques de parafina.

Primera etapa: extracción del ADN de los tejidos incluidos en parafina: se tomaron de 2-6 secciones de tejido de 10µm de grosor. Se colocaron en un tubo de micro centrifuga, se añadieron 600µl de aceite mineral, se agitó en vortex, se calentó en termociclador (95°C, 2 min). Se centrifugó 2 min a 2000 rpm en centrifuga eppendorf, Sakura. Se eliminaron 480µl de aceite mineral, se repitieron los pasos 2 y 3 anteriores. Al precipitado resultante, se le añadió 50µl de solución de lisis y 1µl de solución de proteasa preparada previamente y descongelada. La muestra se calentó a 95°C en un termociclador (8-10 min) para inactivar la proteasa. Se centrifugó nuevamente 5 min, 2000 rpm. El sobrenadante con el ADN se colectó, se tomaron 5µl de este para amplificar el ADN. La muestra se almacenó a -20 °C.

Segunda etapa: reacción de amplificación: Incluye dos reacciones: amplificación que detecta la presencia/ausencia de ADN de VPH. Por cada muestra de ADN (dos reacciones de amplificación), para determinar la positividad para VPH ("S" MIX), la otra como control de calidad del DNA ("C" MIX). Se descongeló un tubo muestra y un tubo control por cada muestra, se mantuvo en baño hielo, se añadió 0,5µl de ADN-polimerasa y 5 µl de la muestra de ADN/tubo. Se mezclaron los contenidos de cada tubo y se le añadió 50µl de aceite mineral, según tipo de termociclador. Se centrifugó durante 5 segundos en micro centrifuga eppendorf, Sakura. Se colocaron todos los tubos en el termociclador, se programaron las condiciones de amplificación: 94°C, 5 min, 30 ciclos; 94°C, 45 sg; 45 °C, 45 sg; 72°C, 30 sg; 72 °C, 4min. Las muestras se almacenaron a -20°C .

Tercera etapa: electroforesis en gel de agarosa de los productos amplificados. Se utilizó el tampón de electroforesis TBE 0,5X en cantidad suficiente para que el gel quedara completamente sumergido dentro de la cubeta. Se tomó 20µl del producto amplificado, se pasó a un tubo eppendorf, se añadió 4µl de tampón de carga. Se aplicaron las muestras y se colocó 10µl del marcador de peso molecular. Condiciones de corrida: 120 voltios, 1 h. Control interno de la corrida: 50 tubos con la mezcla de reacción para amplificar un fragmento de 102 pb del ADN del tejido esofágico sano.

Cuarta etapa: interpretación de los resultados.

Control interno: "C" MIX: en todos los casos debe aparecer una banda intensa de 102 pares de bases, indicativo que el proceso de manipulación de la muestra y la extracción del ADN fueron correctos.

Criterio de lectura:

Resultado positivo de la amplificación: una banda de 150 pb, visible mediante electroforesis en geles de agarosa, tinción con Bromuro de Etidio.



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

Resultado negativo: ausencia de banda, indicará que la muestra es negativa para VPH, si el control es positivo.

IHQ: protocolo para la expresión del p16

Para la IHQ se empleó un producto CINtecHistology Kit, España. Para procesar la muestra, se realizaron cortes por parafina de 3 a 5 micras, se eliminó ésta se hidrató utilizando 80 grados de alcohol (orden descendente), agua corriente, agua destilada y bloqueo de la peroxidasa endógena, 5 minutos. Se enjuagó con agua destilada. Para el desmascaramiento del antígeno, las muestras se embebieron en Citrato de Sodio, 95 a 99°C baño María, 40 min. Se enfrió a entre 25 a 27°C. Se enjuagó con agua destilada y luego con Tris ácido (pH 7,6) tres veces. Se secó el tejido, se aplicó anticuerpo primario proteína de ratón p16, 30min, 1 hora. Se procedió a lavar con Tris ácido (pH 7,6) tres veces, se aplicó el anticuerpo secundario (revelador). Se lavó con Tris ácido (pH 7,6) tres veces. Se reveló con Solución Sustrato-Cromógeno (DAB), 1 mL de Sustrato-Cromógeno 1 gota de DAB, 10 min. Se interrumpió con agua, se procedió al contraste con Hematoxilina Krasí. Se sometió a deshidratación en Alcohol Xilol y medios de montaje acuoso. Lectura de los resultados.

Criterio de lectura:

Positivo: Patrón de tinción difuso hasta 2/3 o todo el epitelio.

Negativo: Patrón de tinción focal o no tinción.

Procesamiento de los datos: se utilizó una hoja de Excel y el programa estadístico SPSS versión 21. Se analizaron las variables seleccionadas mediante el cálculo de números absolutos y porcentajes (%) como medidas de resumen para variables cualitativas además de la prueba estadística Chi-cuadrado de Pearson ( $X^2$ ) como método de análisis para evaluar la asociación entre variables. Se utilizó un nivel de significación de 0.05 y una confiabilidad del 95%.

Aspectos éticos: la investigación se sustentó en los principios de la ética, registrados en la declaración de Helsinki de 1964, enmendados en Brasil, 2013. Se resguardó el derecho de los sujetos a proteger su integridad y la información obtenida sólo se empleó para los fines de esta investigación.

### RESULTADOS

Se encontró un predominio del sexo masculino con el 76,2% del total de pacientes, los mayores de 60 años fue el grupo más numeroso (50%), seguido en frecuencia del grupo comprendido entre 41 y 60 años de edad. Se mantuvo este comportamiento respecto a la edad en ambos sexos (ver tabla 1).

Tabla 1. Distribución de casos según edad y sexo

Grupos de edades	Sexo				Total
	Femenino		Masculino		
	No.	%	No.	%	
<b>18-40</b>	2	4,8	1	2,4	<b>3</b>
<b>41-60</b>	3	7,1	15	35,7	<b>18</b>
<b>Más de 60 años</b>	5	11,9	16	38,1	<b>21</b>



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>23,8</b>	<b>32</b>	<b>76,2</b>	<b>42</b>
<b>Edad:</b> <i>Media 58,6 años; mediana 60,5 años y Desviación Estándar 3,4</i>					

Según el color de la piel, el predominio correspondió a los blancos con el 54,8%; el 23,8, % a los de color de piel negra, el 16,7% a los mestizos y en el 4,8% no se obtuvo el dato. En los mayores de 40 años, la localización más frecuente resultó el tercio medio del esófago, específicamente en los individuos comprendidos entre 41 y 60 años y cerca de la mitad de la muestra superó los 60 años. En los individuos menores de 40 años, la localización se distribuyó equitativamente entre el tercio medio e inferior. Las diferencias encontradas respecto a la localización del tumor entre los diferentes grupos de edades no fueron estadísticamente significativas. (Tabla 2)

Tabla 2 Distribución de casos según localización y edad

Grupos de edades	Localización						Total
	Tercio superior		Tercio medio		Tercio inferior		
	No.	%	No.	%	No.	%	
<b>18-40</b>	0	0,0	1	50,0	1	50,0	<b>2</b>
<b>41-60</b>	2	12,5	11	68,7	3	18,7	<b>16</b>
<b>más de 60</b>	6	37,5	7	43,7	3	18,7	<b>16</b>
<b>Total*</b>	<b>8</b>	<b>23,5</b>	<b>19</b>	<b>55,8</b>	<b>7</b>	<b>20,6</b>	<b>34</b>

\* En 8 casos no se recogió la localización

En el grupo estudiado, la localización más frecuente fue el tercio medio, con independencia del sexo. En el caso de las féminas, se reportó en el 75% y en los hombres en el 50%. No se encontraron diferencias significativas entre los sexos respecto a la localización.

Respecto al grado de diferenciación del tumor, predominaron los catalogados como bien diferenciados y moderadamente diferenciados, los tumores pobremente diferenciados, representaron menos de la mitad de los casos. (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución de casos según grado de diferenciación del tumor

Grado de diferenciación	No.	%
<b>Bien diferenciado</b>	10	<b>23,8</b>
<b>Moderadamente diferenciado</b>	20	<b>47,6</b>
<b>Pobremente diferenciado</b>	12	<b>28,6</b>
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>

## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

En los métodos utilizados para la identificación del VPH en las células tumorales, se detectaron 12 casos positivos mediante la RCP en la muestra estudiada. Por inmunohistoquímica sólo 8 casos expresaron p16, en 5 de ellos no fue posible realizar este proceder.

En los casos positivos de VPH estudiados por RCP, la localización del tumor menos representada fue el tercio superior, sólo 1 caso; en los sujetos negativos, la localización menos frecuente resultó el tercio inferior del esófago, 4 pacientes (17,4%). En ambos grupos, la localización más frecuente fue el tercio medio, 63,6% VPH positivos y el 52,2% negativos. No se encontraron diferencias significativas entre estos grupos. (Tabla 4)

Tabla 4. Distribución de casos según localización y presencia del HPV confirmada por PCR

Papiloma virus	Localización						
	Tercio superior		Tercio medio		Tercio inferior		
	No.	%	No.	%	No.	%	
<b>Positivo</b>	1	9,1	7	63,6	3	27,3	<b>11</b>
<b>Negativo</b>	7	30,4	12	52,2	4	17,4	<b>23</b>
<b>Total*</b>	<b>8</b>	<b>23,5</b>	<b>19</b>	<b>55,8</b>	<b>7</b>	<b>20,6</b>	<b>34</b>

\* En 8 casos no se recogió la localización p. 0,37

En los casos positivos, se distribuyeron por igual los tumores moderadamente y pobremente diferenciados. En los casos negativos a VPH por la RCP, 10 pacientes (33,3%) tenían tumores bien diferenciados y 13 pacientes (46,7%) presentaban tumores moderadamente diferenciados. Estas diferencias en relación al grado de diferenciación del tumor resultaron estadísticamente significativas, para una  $p < 0,05$ . (Tabla 5)

Tabla 5. Distribución de casos según grado de diferenciación y presencia del HPV confirmada por PCR

Papiloma virus	Grado de diferenciación						Total
	Bien diferenciado		Moderadamente diferenciado		Pobremente diferenciado		
	No.	%	No.	%	No.	%	
<b>Positivo</b>	0	0,0	6	50,0	6	50,0	<b>12</b>
<b>Negativo</b>	10	33,3	14	46,7	6	20,0	<b>30</b>
<b>Total*</b>	<b>10</b>	<b>23,8</b>	<b>20</b>	<b>47,6</b>	<b>12</b>	<b>28,6</b>	<b>42</b>

p.0.035

## DISCUSIÓN

En esta investigación, la edad media encontrada resultó ser algo inferior a los 60,7 años encontrados por Cándido et al,<sup>[19]</sup> y el predominio de los casos positivos en el sexo masculino, concuerda con lo hallado por Ortega y colaboradores,<sup>[20]</sup> quienes describieron que el carcinoma escamoso de esófago, constituye una neoplasia fundamentalmente de varones (6:1), en la quinta y



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

sexta década de la vida. Ellos encontraron 26 hombres por cada 5 mujeres, para una edad media de 58,6 años. En concordancia con esto último, en otro estudio consultado,<sup>[21]</sup> el carcinoma escamoso esofágico resultó más frecuente en varones.

Con respecto a esto, se piensa que el predominio masculino se deba a los hábitos y estilos de vida menos saludables de esta población con respecto a la femenina, a pesar de que en los últimos años existe una tendencia a incrementarse estos hábitos en las mujeres como alcoholismo y tabaquismo. Además, se encontró que este tumor suele diagnosticarse entre la sexta y séptima década de la vida, aunque puede aparecer a cualquier edad. Según este estudio, la incidencia es igual en ambos sexos en poblaciones de alto riesgo.<sup>[21]</sup>

En contraste con los resultados de la serie que aquí se presenta, en un estudio poblacional en China, que abarcó registros de cáncer de 85 470 522 pacientes, se refirieron porcentajes inferiores para el sexo masculino, al informar un 50,6% de casos positivos para este sexo.<sup>[22]</sup>

Resulta interesante, que el mayor número de pacientes de raza blanca aquí encontrados, similar a lo referido por investigadores en Estados Unidos de América, quienes encontraron un incremento de cáncer de esófago en varones de raza blanca.<sup>[23]</sup> A diferencia de ello, la literatura refiere que las personas de raza negra poseen un riesgo tres veces superior al que presentan los individuos blancos.<sup>[21]</sup>

La clasificación más reciente del cáncer de esófago, tiene en cuenta el grado de diferenciación del tumor, lo que también indica la velocidad con la que el cáncer puede desarrollarse.<sup>[24]</sup> Aquí, predominaron los individuos con tumores moderadamente y pobremente diferenciados.

En los últimos años la incidencia del adenocarcinoma del tercio distal del esófago y de la unión gastroesofágica se ha incrementado de forma paralela a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, especialmente en personas con alto índice de masa corporal. La localización tumoral se designa como: superior, media o inferior, en función del lugar en el que se encuentre el borde superior del tumor. En este estudio, el tercio medio del esófago, fue el asiento de la mayoría de los tumores, al igual que otros autores encontraron en un estudio de 28 pacientes, que los tumores estudiados se localizaron en: esófago cervical el 10,7%; en tercio torácico superior el 17,9%; en el tercio medio del esófago torácico el 35,7%; en el tercio bajo del esófago torácico el 14,3% y abdominal el 21,4%.<sup>[25]</sup> Sin embargo, en otra investigación, la localización tumoral fue más frecuente en el tercio inferior (45,3%), seguido del tercio medio (36,8%) y del tercio superior (17,9%).<sup>[24]</sup>

Otros estudios revelan que los tumores localizados en el tercio distal evolucionan con más manifestaciones clínicas y complicaciones y conllevan a un pronóstico más favorable que los situados en el tercio proximal.<sup>[26,27]</sup> Ortega et. al, refieren que en su serie, la localización preferente fue en esófago distal (71%).<sup>[20]</sup> Sin embargo, en este trabajo, el tercio medio fue la localización más encontrada, como se refiere frecuentemente en la literatura.

Una investigación similar por la RCP, realizada en China, se demostró la presencia del virus en 20 de 117 casos (17,1 %),<sup>[28]</sup> resultados que se asemejan a los aquí mostrados. Otro estudio similar, con un total de 129 muestras, concluyó que el VPH no está asociado con la carcinogénesis de esófago en ese país.<sup>[4]</sup>

En China, un estudio enfocado a la génesis del carcinoma de células escamosas de esófago por hibridación *in situ*, inmunohistoquímica y la RCP y el papel del VPH, demostró alta incidencia del cáncer de esófago por VPH 16, concluyéndose que: "la infección de VPH 16, se debe considerar como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en esófago".<sup>[28]</sup>

Similar al resultado de la serie que aquí se presenta, es un estudio latinoamericano de CEE y su relación con el VPH, donde se determinó la presencia de este virus en el 29% de las muestras. Los casos procedieron de pacientes chilenos y colombianos, que presentaron los subtipos 16 y 18 respectivamente.<sup>[17]</sup>

## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

Al revisar la literatura se verifica que existen grandes diferencias en los resultados de la posible relación causal entre el VPH y el carcinoma escamoso del esófago, así como en la presencia o no del genoma viral en los tumores estudiados. Existe consenso internacional, que el VPH puede constituir un factor de riesgo en el desarrollo del carcinoma escamoso de esófago. El bajo porcentaje de positividad al VPH en la población aquí estudiada, pudiera estar relacionado con la presencia de otros factores de riesgo descritos en la literatura para el desarrollo del CEE, tales como el hábito de fumar y el alcoholismo, que tienen alta incidencia en la población cubana.

### CONCLUSIONES

En las muestras con diagnóstico de carcinoma escamoso esofágico se encontró la presencia del VPH en un bajo porcentaje, con predominio del sexo masculino y una propensión a la aparición de este tumor en individuos jóvenes, menores de 50 años de edad. Esto último pudiera estar relacionado con hábitos tóxicos y otros factores desconocidos en este grupo poblacional, lo que sugiere continuar estudiando la población cubana con respecto a este problema de salud.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yutong H, Rongshou Z, Siwei Z. Esophageal cancer incidence and mortality in China, 2009. J ThoracDis. [revista en la Internet]. 2013 [citado 2015 Jul 20]; 5(1): 19–26 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm>
2. Martínez M A, Baldiris A R, Díaz C A. Infección por papiloma virus humano y carcinoma escamocelular bucal: diversas técnicas moleculares para detectar su presencia. Av Odontoestomatol [Internet]. 2014 [citado 2018 Sep 11]; 30(2): 69-78 Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852014000200003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852014000200003&lng=es).
3. Encinas de la Iglesia J, Corral de la Calle M A, Fernández G C, Ruano P R, Álvarez D A. Cáncer de esófago: particularidades anatómicas, estadificación y técnicas de imagen. Radiología. 2016; 58(5): 352-365.
4. Roesch-Dietlen F, Cano-Contreras A D, Sánchez-Maza Y J, Espinosa-González J M, Vázquez-Prieto M A, Valdés-de la O, et al. Frecuencia de infección por virus del papiloma humano en pacientes con cáncer del aparato digestivo. Revista de Gastroenterología de México. 2018; 83(3): 253-258.
5. Pereira M G, Francisco L G, Adriana M P, Jane T. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestacoes clínicas. An Bras Dermatol. 2011; 86(2):306-17.
6. Garcés HH. Manual de endoscopia digestiva superior diagnóstica. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014.
7. Liu X, Wang X, Lin S, Yuan J, Yu I. Dietary patterns and oesophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2014; 110(11):2785-2795.
8. Hoffstetter R, Andana A, Guzmán P, Ili C, Retamal J, Mora B et al. Frecuencia de Virus Papiloma Humano en Tumores no Ginecológicos de la Región de la Araucanía, Chile. Int. J. Morphol. [revista en la Internet]. 2014. Dic [citado 2015 Jul 09]; 32(4): 1254-1260 Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-95022014000400021&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022014000400021&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022014000400021>
9. Zelada V A, Fando R A. La pandemia subvalorada del siglo XXI: el virus del papiloma humano. Su repercusión en la patogenia del cáncer cervicouterino. [Internet]. 2013 Disponible en:



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

<http://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/articulos/la-pandemia-subvalorada-del-siglo-xxi-el-virus-del-papiloma-humano-su-repercusion> en la patogenia del cáncer cervicouterino.

10. Sun F, Yuan P, Chen T. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2014; 9:78.
11. Herrera-Martínez EY, Aguilar-Sánchez JA, Torres-Poveda KJ, Madrid-Marina V. Tipificación del virus del papiloma humano en lesiones del epitelio respiratorio. *An Orl Mex.* 2013; 58:207-211.
12. Díaz F J, Echavarría M E, Matos L E, Pereira D O. Carcinoma de esófago asociado a Papilomavirus en una paciente de mediana edad. *MEDISAN.* 2015; 19(6):122-125.
13. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer [internet]. 2013 [citado 20 jul 2015]; 19(34): 5598–5606 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769895/>
14. Nakajima M, Kato H. Treatment options for esophageal squamous cell carcinoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(10):1345-1354.
15. Arantes V, Espinoza-Ríos J. Manejo del carcinoma de células escamosas de esófago precoces a través de la disección endoscópica submucosa. *Revista de Gastroenterología de México.* 2018; 83(3): 259-267.
16. Reinoso Q S, Maldonado V D, Alemán I J. Papiloma invertido masivo recurrente: abordaje osteoplástico frontal, orbitoplastia y técnica endoscópica. *Revista Latinoamericana de Cirugía.* 2014;4(1): 6517
17. Vignesh S, Hoffe S E, Meredith K L. Endoscopic therapy of neoplasia related to Barrett's esophagus and endoscopic palliation of esophageal cancer. *Cancer Control.* 2013; 20(2):117-129.
18. Dreilich M, Bergqvist M, Moberg M, Brattstrom D. High-risk human papilloma virus (HPV) and survival in patients with esophageal carcinoma: a pilot study. *BMC Cancer.* 2006; 6:94.
19. Candido AC, Lima JL, Brunaska GM, Maciel CM, Vieira JR, Ferraz AA. Association of human papillomavirus genomic sequences by polymerase chain reaction in gastric carcinoma in Brazil. *Analytical and Quantitative Cytopathology and histopathology [revista en la Internet].* 2013 [citado 2015 Jul 20]; 35(1) Disponible en: [http://www.aqch.com/toc/auto\\_article\\_process.php?year=2013&page=1&id=23213&sn=0](http://www.aqch.com/toc/auto_article_process.php?year=2013&page=1&id=23213&sn=0).
20. Ortega I, Delgado MA, Hernández A, Bertomeu A, Sanz P, Ramos B, et al. Estudio retrospectivo del cáncer de esófago en un hospital de segundo nivel [revista en la Internet]. 2007 [citado 2015 Jul 20]; 6 Disponible en: <http://www.sc.ehu.es/scrwwwsr/kirurgia/20076/caesofago.htm>.
21. Villalobos PJ, Bourlon M T, Loeza del Castillo A, Torres V G. Variaciones en la frecuencia de cáncer del aparato digestivo en el transcurso de 35 años en cuatro instituciones de la Ciudad de México de distinto nivel socioeconómico [revista en Internet]. 2014 [citado 2015 Jul 20]; 150:49-57 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2014/gm141g.pdf>
22. Liyanage S S, Li Q, Zheng Y. The relationship between human papillomavirus and oesophageal squamous cell carcinoma in China. A review of the evidence *Epidemiology.* 2013; 45: 1-18



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

23. Prakash P U, Fernandes D J, Vidyasagar M S, Singh A, Sharan K. Detection of human papillomavirus in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus planned for definitive chemo-radiotherapy, and a study of their clinical characteristics. J Cancer Res Ther. 2016; 12(2): 871-875.
24. Bernabe-Dones R D, Gonzalez-Pons M, Villar-Prados A. High prevalence of human papillomavirus in colorectal cancer in Hispanics: A case-control study. Gastroenterol Res Pract. 2016; 10:11-55.
25. Zandberg D P, Bhargava R, Badin S. The role of human papillomavirus in nongenital cancer. CA Cancer J Clin. 2013; 63: 57-81
26. Ortiz A P, Unger E R, Muñoz C. Cross-sectional study of HPV-16 infection in a population-based subsample of Hispanic adults. BMJ Open. 2014; (4): 42.
27. Roesch D F, Cano C A, Sánchez M Y. Frequency of human papillomavirus infection in patients with gastrointestinal cancer. Revista de Gastroenterología de México. 2018; 83(3):253-258
28. Cao F, Han H, Zhang Z. HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship to the prognosis of patients in Northern China. Scientific World J. 2014; 10:54-60.

## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

### Carta de declaración del autor o de los autores

La Habana, 24, Diciembre, 2018

Dirigido a: Editora Ejecutiva de la RCTS

A continuación le anexamos los datos relacionados con la declaración del autor o los autores del trabajo titulado: Presencia del virus del papiloma humano en biopsias con diagnóstico de carcinoma escamoso esofágico.

Enviado a la sección de la revista: Artículo original cuantitativo

El trabajo no ha sido enviado simultáneamente a otra revista: Si___ No <input checked="" type="checkbox"/>	El trabajo es original e inédito: Si <input checked="" type="checkbox"/> No___
Los autores ceden los derechos de publicación a la Revista Cubana de Tecnología de la Salud: Si <input checked="" type="checkbox"/> No___	Existe <b>conflicto de interés</b> entre los autores: Si___ No <input checked="" type="checkbox"/>
<b>Novedad científica, aporte a la ciencia o importancia</b> de esta publicación: La importancia de este estudio radica en su contribución al diagnóstico en muestras de carcinoma escamoso esofágico con técnicas de biología molecular, las que permiten confirmar la presencia o no de VPH, asociadas a este tipo de cáncer, con vistas a mejorar el pronóstico y futuro manejo de estos pacientes, que muchas veces son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad.	
Cuál es la <b>contribución</b> de esta publicación a las bases epistémicas de <b>Tecnología de la Salud</b> ? Se profundiza en el conocimiento de la presencia del virus en muestras de pacientes cubanos con técnicas diagnósticas de avanzada.	
<b>Esta investigación es una salida de proyecto de investigación:</b> Si <input checked="" type="checkbox"/> No___	
<b>Contribución como autoría</b>	<b>Nombre de los Autores</b>
Contribuciones sustanciales para la concepción o el diseño del trabajo.	Carlos Domínguez Álvarez
Adquisición, análisis o interpretación de datos.	Evelyn Montalvo Salas
Creación de nuevo software utilizado en el trabajo.	Evelyn Montalvo Salas
Ha redactado el trabajo o ha realizado una revisión sustancial.	Evelyn Montalvo Salas, Blanca del Rosario Peña Núñez
Aprobó el envío de la versión presentada (y cualquier versión sustancialmente modificada que implica la contribución del autor para el estudio).	Carlos Domínguez Álvarez, Blanca del Rosario Peña Núñez
Traducción de título y resumen	Evelyn Montalvo Salas
Otras contribuciones (Cuál) :Asistencia técnica	Mónica Meunier
Todos los autores están de acuerdo con ser personalmente responsables de las propias contribuciones y las de los autores y garantizan que las cuestiones relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del trabajo, incluso en las cuales el autor no estuvo personalmente involucrado, fueron adecuadamente investigadas, resueltas y la resolución fue documentada en la literatura: Si <input checked="" type="checkbox"/> No___	
Todos los autores están de acuerdo con la versión final de la publicación: Si <input checked="" type="checkbox"/> No___	
Todos los autores garantizan el cumplimiento de los aspectos éticos de la investigación y de publicación científica, así como de la bioética: Si <input checked="" type="checkbox"/> No___	



## ARTÍCULO ORIGINAL CUANTITATIVO

**Fecha de recibido:** 5 de noviembre de 2018

**Fecha de aprobado:** 26 de diciembre de 2018



Este obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).