

Cáncer de esófago y papilomavirus humano 16 en un paciente trasplantado renal del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú: primer reporte latinoamericano de un caso y revisión de la literatura

Esophageal cancer and human papillomavirus-16 in a patient undergoing renal transplantation in Hospital Edgardo Rebagliati-Martins, Lima, Peru: first report in Latin America and literature review

Manuel Huamán Guerrero^{1*}, Brady Beltrán Gárate², Fernando Osoreo Plenge³, Américo Palomino Portilla⁴, Filomeno Jáuregui Francia¹

RESUMEN

Introducción: la multifactorialidad del cancer humano es claramente reconocida. Últimamente se viene asociando virus de la familia del papiloma virus humano (HPV) como condicionante de carcinoma epidermoide de esófago.

Caso clínico: describimos el primer caso a nivel de Latinoamérica de un cáncer de esófago con presencia de papilomavirus humano 16 en un trasplantado renal. La paciente de 59 años de edad fue sometida a un trasplante renal once años antes por un síndrome nefrótico de causa no determinada. Recibió inmunosupresores basados en ciclosporina, prednisona y micofenolato de manera ininterrumpida. Tres meses antes del diagnóstico la paciente empieza a presentar de manera progresiva disfagia a sólidos asociada a baja ponderal. El estudio endoscópico alto demostró la presencia de una lesión proliferativa ulcerada en tercio medio de esófago. La biopsia esofágica demostró un carcinoma epidermoide. El estudio por PCR para papilomavirus humano subtipo 16 en el tejido tumoral mostró positividad.

Palabras clave: cáncer de esófago, trasplantado renal, papiloma virus humano.

ABSTRACT:

Introduction: Being multifactorial is a clearly recognized feature of cancer in humans. Recently, some members of the human papillomavirus family have been associated as conditioning factors for the development of epidermoid esophageal carcinoma

Clinical case: This is the first case described in Latin America of an esophageal cancer with the presence of a human papillomavirus-16 in a patient undergoing renal transplantation. This patient, a 59-year old woman, had a renal transplant eleven years ago because of a nephritic syndrome with an unknown cause. She received immunosuppression using cyclosporine, prednisone and mycophenolate, never interrupting therapy. Three months before diagnosis, the patient presented with dysphagia to solid foods, associated to weight loss. An upper gastrointestinal endoscopy showed the presence of a proliferative ulcerated lesion in the middle third of the esophagus. A biopsy of this lesion showed an epidermoid carcinoma. A PCR study looking for human papillomavirus-16 performed in tumor tissue was reported as positive.

Keywords: Esophageal cancer, renal transplant, human papillomavirus

INTRODUCCIÓN

Una seria complicación del trasplante renal es el desarrollo de cáncer, siendo el riesgo 100 veces mayor que en la población general¹⁻³. Esta alta incidencia es atribuida al uso de inmunosupresores para prevenir el rechazo del injerto.

El incremento global en la incidencia de las malignidades después del trasplante es principalmente debido a tumores sólidos y linfomas⁴. Este hecho no afecta a todos los tipos de tumores de la misma manera sino que existe una predominancia de ciertas neoplasias.

Los pacientes trasplantados presentan un riesgo de 84 veces más de desarrollar un cáncer de piel de tipo no melanoma y 40 veces de desarrollar un linfoma no Hodgkin que la población general⁵. El cáncer de esófago(CE) se encuentra entre la neoplasias cuya frecuencia puede ser el doble de la prevalente en la población general en comparación con el grupo de trasplantados⁶.

El rol causal del papilomavirus humano (PVH) en cáncer de cérvix está bien establecido⁷ sin embargo en CE es aún controversial^{8,9}.

MATERIAL Y MÉTODO

Se describe el primer caso latinoamericano de un CE en un paciente trasplantado renal del Hospital Edgardo Rebagliati Martins(HERM).

Para la elaboración del reporte, se colectó la información de la historia clínica. La biopsia tomada por endoscopia alta fue evaluada por un panel de expertos anatomopatólogos.

Se empleó la prueba de reacción de cadena polimerasa (PCR) cualitativo para la detección del PVH en el taco de parafina de la biopsia esofágica, Dicha prueba permite la amplificación in vitro de segmentos de ADN genérico y tipo específico de los PVH 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 59 años sin antecedentes de tabaquismo alcoholismo ni cáncer familiar. Trasplantada renal hace once años por un síndrome nefrótico de causa no determinada. La paciente recibió inmunosupresores basados en ciclosporina, prednisona y micofenolato de manera ininterrumpida. Al octavo año desarrolló un rechazo agudo que fue controlado con corticoides. Al año siguiente desarrolló un herpes zoster severo a nivel torácico presentando como secuela un síndrome posherpético.

Tres meses antes del diagnóstico la paciente empieza a presentar de manera progresiva disfagia a sólidos asociada a baja ponderal de cinco kilogramos. El estudio

1 Médico Cirujano. Servicio de Cirugía General C, Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
* Decano de la Facultad de Medicina Humana y Director del Instituto de Investigaciones Biomédicas INICIB de la Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.
2 Médico Oncólogo, Departamento Oncología-Radioterapia, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú. Profesor de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma, Lima Perú.
3 Médico Investigador. Mg. Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Coordinador del curso de Biología Celular y Molecular, Profesor en Microbiología Clínica, Coordinador del Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas INICIB, Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.
4 Médico Patólogo, Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Profesor de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma, Lima Perú.

endoscópico alto demostró la presencia de una lesión proliferativa ulcerada a 25 cm del marco dental que no permitió el pasaje del instrumento. La radiografía esófago contrastada identificó una lesión neofomativa en tercio medio de esófago. El estudio de tomografía espiral multicorte selectiva a esófago confirmó la presencia de una lesión neofomativa en tercio medio de esófago de 10,9 x 4,3 x 3cm con efecto mecánico a carina sin infiltrarla, envolviendo grandes vasos y ausencia de adenomegalias locales y regionales. Los estudios de extensión de enfermedad fueron negativos para metástasis. La biopsia esofágica demostró un carcinoma epidermoide medianamente diferenciado.

El PCR cualitativo demostró la presencia del PVH subtipo 16 en el tejido tumoral. Ningún otro subtipo fue encontrado. El caso se catalogó como un estadio clínico III (T3 N0 M0). La paciente recibió tratamiento sólo con radioterapia.

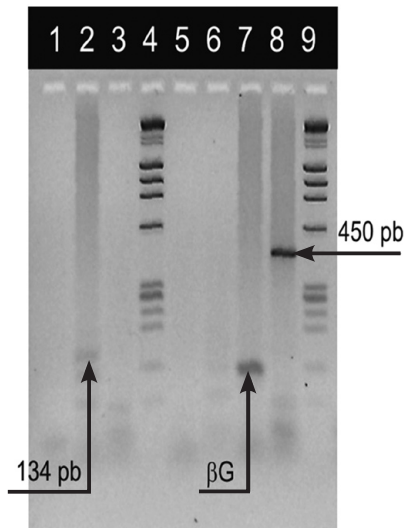


Figura 1. Prueba de PCR cualitativo para PVH

DISCUSIÓN

Este caso representa el primer reporte latinoamericano de un CE escamoso con presencia del PVH 16 por PCR en el tejido tumoral, en un trasplantado renal después de once años con un curso rápido y agresivo.

El único estudio peruano sobre neoplasias en trasplantados renales la hizo Beltrán¹⁰, que describe en 1 050 pacientes trasplantados de dos hospitales del Perú, 46 neoplasias en 42 pacientes. La investigación fue hecha siguiendo un intervalo de 34 años (1972-2006). La prevalencia de neoplasias fue de 4,3%. Los cánceres más frecuentes fueron los cánceres de piel de tipo no melanona (13 casos) y luego el sarcoma de Kaposi con 10 casos. Los cánceres del tubo digestivo detectados fueron: tres cánceres de colon, dos hepatocarcinomas, un cáncer pancreático y un adenocarcinoma de intestino delgado. Ningún caso fue primario de esófago.

El principal factor que determina la aparición de nuevas neoplasias y su porcentaje de distribución en los trasplantados renales es principalmente la inmuno-

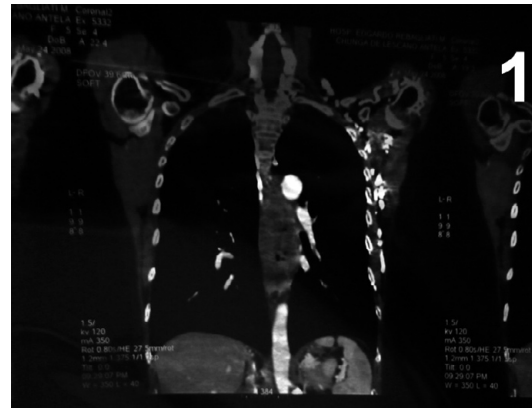


Figura 1. Tomografía espiral multicorte reconstruido de tórax muestra enorme lesión en tercio medio de esófago, envolviendo a grandes



Figura 2. Radiografía de esófago contrastada muestra lesión en tercio medio de esófago.

supresión Este concepto es aceptado para el cáncer de piel (excluyendo melanoma), el Linfoma no Hodgkin y el sarcoma de Kaposi y puede ser debatible para otros tipos de cáncer. Otras causas de neoplasias del *novo* en trasplantados renales (NTR) asociadas y/o amplificadas por la inmunosupresión son las infecciones virales algunas transmitidas por el órgano trasplantado; causas genéticas y medio ambientales.

Se estima que el CE se encuentra con una frecuencia del doble en los trasplantados renales comparados con la población general⁶.

Si bien el CE está claramente asociado al tabaquismo y alcoholismo¹¹, la asociación con el PVH es aún controversial^{8,9}.

El primer reporte sobre la asociación del PVH y CE la hizo en 1988, el Dr Syrjanen¹². El PVH es un virus DNA epiteliotrópico cuyo ciclo de vida está inseparablemente ligado al proceso de diferenciación del epitelio pluriestratificado de la piel y membranas mucosas.

Las infecciones por PVH pueden ser asintomáticas y producir proliferaciones benignas o estar asociadas con neoplasias malignas o premalignas. La asociación con el PVH subtipos 16, 18 31, 33, y 45 y carcinogénesis anogenital está bien definida en el 90-100% de los cánceres cervicales de cuello uterino⁷.

Tabla 1 : Distribución de neoplasias en trasplantados renales 1972-2006, Perú

Cáncer	No	%
Sarcoma Kaposi	10	21
Carcinoma epidermoide	7	14,7
Carcinoma basocelular	6	12,6
Cérvix	4	8,4
Colon	3	6,3
Mama	3	6,3
Hepatocarcinoma	2	4,2
Otros	11	23,1
Total	46	100

Su relación con cáncer de pulmón, canal anal y cánceres de cabeza y cuello esta aún bajo intensa investigación^{13,14,15}. El subtipo 16 es el más frecuentemente detectado en cánceres de cabeza y cuello¹⁶.

Oncoproteínas virales del PVH como E6 y E7 interactúan con la proteínas regulatorias del crecimiento del huésped permitiendo una pérdida del control del ciclo celular , pérdida de la apoptosis e inestabilidad cromosómica^{17,18}.

El mecanismo de carcinogénesis del PVH involucra la inactivación de la proteína del gen supresor tumoral Rb (pRb) por los productos E7 del virus como también la proteína E7 del PVH-16 correlaciona con reducidos niveles de pRB en biopsias cervicales¹⁹. Los genes E6/E7 del PVH de alto riesgo pueden causar immortalización en células epiteliales esofágicas fetales en líneas celulares como también en queratinocitos esofágicos humanos de cultivos primarios ^{20,21}. La proteína E6 del PVH se enlaza al p53 in vivo inhibiendo la represión de la transcripción dependiente de éste²².

El PVH está implicado con el CE en áreas de alto riesgo como China, Irán y Africa. El DNA del PVH 16 fue el más frecuentemente detectado en China²³. En contraste, estudios usando similares métodos en Estados Unidos, Holanda, Hong Kong, Italia , Francia y Reino Unido detectaron una baja prevalencia de infección, sugiriendo que el papel del PVH en la carcinogénesis esofágica puede ser más pronunciada en áreas del mundo con una alta prevalencia de CE²³.

Un estudio chino²⁴ detectó en tejido normal , paranormal y en tejido tumoral de CE la presencia del PVH sin embargo la presencia de los subtipos de alto riesgo 16 y 18 fueron estadísticamente más prevalentes en la muestras de tejido tumoral.

Castillo²⁵ determinó en el único estudio latinoamericano de PVH y CE escamoso, la presencia del virus en el 29% de las muestras. Los casos evaluados fueron muestras de pacientes chilenos y colombianos. Los casos evaluados presentaron los subtipos 16 y 18 (subtipo 16 en las muestras de Chile y subtipo 18 en las muestras de Colombia).

El valor pronóstico del PVH en pacientes con CE fue evaluado por varios autores ^{26,27,28}. Furihata²⁷. demostró que los pacientes PVH positivos tienen peor pronóstico

que los PVH negativo. Sin embargo Hippelainen et al. no confirmó estos hallazgos²⁶. Otro estudio determinó diferencia en sobrevida cuando se correlacionaba la carga viral del PVH 16²⁸.

Recientemente un nuevo estudio²⁹ determinó una relación entre el status PVH y la sobreexpresión de p53 y p73 en CE, lo que plantea mecanismos compartidos en la carcinogénesis del CE.

Las neoplasias asociadas al PVH tienen una mayor incidencia en trasplantados renales que en la población general^{30,31}. El tratamiento con ATG/ALG u OKT3 incrementa el riesgo de cáncer de cérvix, vagina y vulva en pacientes trasplantados renales³².

En el presente reporte encontramos la presencia de un subtipo de VPH de alto riesgo como es el 16 en una paciente con CE escamoso y postrasplantado lo que plantea la posibilidad de que la inmunosupresión del paciente pudo favorecer la infección crónica del PVH y el desencadenamiento de mecanismos de señalización intracelular con el desarrollo subsecuente de la neoplasia tal como ocurre en los cánceres anogenitales en trasplantados.

Futuros estudios deberán clarificar el verdadero rol del PVH en el desarrollo del CE en pacientes trasplantados renales.

Con respecto al tratamiento de esta entidad, los estudios demuestran que la estrategia trimodal (quimioradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía) es la terapia aceptada para los pacientes con CE localizado³³. Los pacientes con enfermedad localmente avanzada como el caso reportado, la quimiorradiación es apropiada y ocasionalmente puede adicionarse la resección quirúrgica en casos seleccionados.. No existen estudios que valoren la quimiorradiación en pacientes que reciben inmunosupresores.

CONCLUSIÓN

Este reporte muestra la coexistencia de un CE escamoso y el PVH 16 con curso rápido y agresivo en un paciente trasplantado renal . Este reporte se constituye en el primer caso descrito en Latinoamérica. El rol del PVH como agente etiológico en el contexto de inmunosupresión por trasplante es aún controversial.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente reporte de casos se llevo a cabo de acuerdo a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que han actualizado los referidos postulados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Penn I: The changing patterns of post transplant malignancies. *Transplant Proc* 1991; 23:1101.
2. Glover MT, Niranjana N, Kwan JT, et al: Non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. The extent of the problem and a strategy for management. *Br J Plastic Surg* 1994; 47:86.

3. Barrett WL, First MR, Aron BS, et al: Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993;72:2186.
4. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A *et al.* The janus face of immunosuppression—*de novo* malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int* 2007; 71: 1271–1278.
5. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT *et al.* Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4: 905–913
6. Amado Andres. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Critical Reviews in Oncol/Hematol* 2005; 56: 71–85.
7. Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998; 153: 1741-1748.
8. Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. *Am Fam Physician* 2006;731.
9. Suzuk L, Noffsinger AE, Hui YZ, Fenoglio-Preiser CM. Detection of human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 704-710 .
10. Beltran B, Morales D, Medina M, Espejo J, Castillo R, Riva L, Hurtado de Mendoza F. et al. Cancer prevalence in kidney transplant recipients in two general hospitals from Peru. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 25, (18S), 2007: 2115.
11. Poljak M, Cerar A, Seme K. Human papillomavirus infection in esophageal carcinomas: a study of 121 lesions using multiple broad-spectrum polymerase chain reactions and literature review. *Hum Pathol* 1998; 29: 266-271 .
12. Syrjanen KJ. Histological changes identical to those of condylomatous lesions found in esophageal squamous cell carcinomas. *Arch Geschwulstforsch* 1982; 52: 283-292
13. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transplant* 1998;1:147–58.
14. Penn I. Posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1999;31:1260–1262.
15. Hibberd AD, Trevillian PR, Wlodarczyk JH, et al. Cancer risk associated with ATG/OKT3 in renal transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:1271–1272.
16. Pukkala E, Schiller JT, Youngman L, *et al.*: Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001, 344(15):1125-1131.
17. Sashiyama H, Shino Y, Kawamata Y, Tomita Y, Ogawa N, Shimada H, Kobayashi S, Asano T, Ochiai T, Shirasawa H. Immortalization of human esophageal keratinocytes by E6 and E7 of human papillomavirus type 16. *Int J Oncol* 2001; 19: 97-103.
18. Ralhan R, Mathew R, Arora S, Bahl R, Shukla NK, Mathur M. Frequent alterations in the expression of tumor suppressor genes p16INK4A and pRb in esophageal squamous cell carcinoma in the Indian population. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 655-660
19. Fiedler M, Muller-Holzner E, Viertler HP, Widschwendter A, Laich A, Pfister G, Spoden GA, Jansen-Durr P, Zwerschke W. High level HPV-16 E7 oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies. *FASEB J* 2004; 18:1120-1122
20. Sashiyama H, Shino Y, Kawamata Y, Tomita Y, Ogawa N, Shimada H, Kobayashi S, Asano T, Ochiai T, Shirasawa H. Immortalization of human esophageal keratinocytes by E6 and E7 of human papillomavirus type 16. *Int J Oncol* 2001; 19: 97-103
21. Ralhan R, Mathew R, Arora S, Bahl R, Shukla NK, Mathur M. Frequent alterations in the expression of tumor suppressor genes p16INK4A and pRb in esophageal squamous cell carcinoma in the Indian population. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 655-660
22. Lechner MS, Mack DH, Finicle AB, Crook T, Vousden KH, Laimins LA. Human papillomavirus E6 proteins bind p53 in vivo and abrogate p53-mediated repression of transcription. *EMBO J* 1992; 11: 3045-3052
23. Chang F, Syrjanen S, Shen Q, Cintonino M, Santopietro R, Tosi P, Syrjanen K. 2000. Human papillomavirus involvement in esophageal carcinogenesis in the high incidence area of China: a study of 700 cases by screening and type-specific in situ hybridization. *Scand J Gastroenterol* 35:123–130.
24. Zhong-Ying S, Sheng-Ping H, Li-Chun L, Chun-Zhi T, Zhong-Sheng K, et al. Detection of Human Papillomavirus in Esophageal Carcinoma. *J Med Virol*, 2002 68:412–416 .
25. Andres Castillo, Francisco Aguayo, Chihaya Koriyama, Miyerlandi Torres, Edwin Carrascal, Alejandro Corvalan, Juan P Roblero, Cecilia Naquira, Mariana Palma, Claudia Backhouse, Jorge Argandona, Tetsuhiko Itoh, Karem Shuyama, Yoshito Eizuru, Suminori Akiba Human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma in Colombia and Chile. *World J Gastroenterol* 2006 October 14;12(38): 6188-6192
26. Hippelainen M, Eskelinen M, Lipponen P, Chang F, Syrjanen K: Mitotic activity index, volume corrected mitotic index and human papilloma-virus suggestive morphology are not prognostic factors in carcinoma of the oesophagus. *Anticancer Res* 1993, 13(3):677-681.
27. Furihata M, Ohtsuki Y, Ogoshi S, Takahashi A, Tamiya T, Ogata T: Prognostic significance of human papillomavirus genomes (type-16, -18) and aberrant expression of p53 protein in human esophageal cancer. *Int J Cancer* 1993, 54(2):226-230.
28. Dreilich M, Bergqvist M, Moberg M, Brattström D, et al. High-risk human papilloma virus (HPV) and survival in patients with esophageal carcinoma: a pilot study. *BMC Cancer* 2006, 6:94
29. Matsha T, Donniger 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):182-190
30. Mork J, Lie AK, Glatte E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, Moller B, Pukkala E, Schiller JT, Youngman L, *et al.*: Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001, 344(15):1125-1131.
31. Roka S, Rasoul-Rockenschaub S, Roka J, Kirnbauer R, Muhlbacher F, Salat A: Prevalence of anal HPV infection in solid-organ transplant patients prior to immunosuppression. *Transpl Int* 2004,17(7):366-369.
32. Syrjanen KJ: HPV infections and lung cancer. *J Clin Pathol* 2002,55(12):885-891.
33. Tepper JE, Krasnz M, Niedzwiecki D et al. Superiority of trimodality therapy to surgery alone in esophageal cancer: results of CALGB)/(ASCO Meeting Abstracts 2006;24(18_ suppl):4012

CORRESPONDENCIA:

Manuel Huamán Guerrero

mhuaman@urp.edu.pe

Recibido: 01/08/08

Arbitrado: Sistema por pares

Aprobado: 01/11/08