

# CARCINOMA FARINGEO

“Dime con quién andas y te diré quién eres”

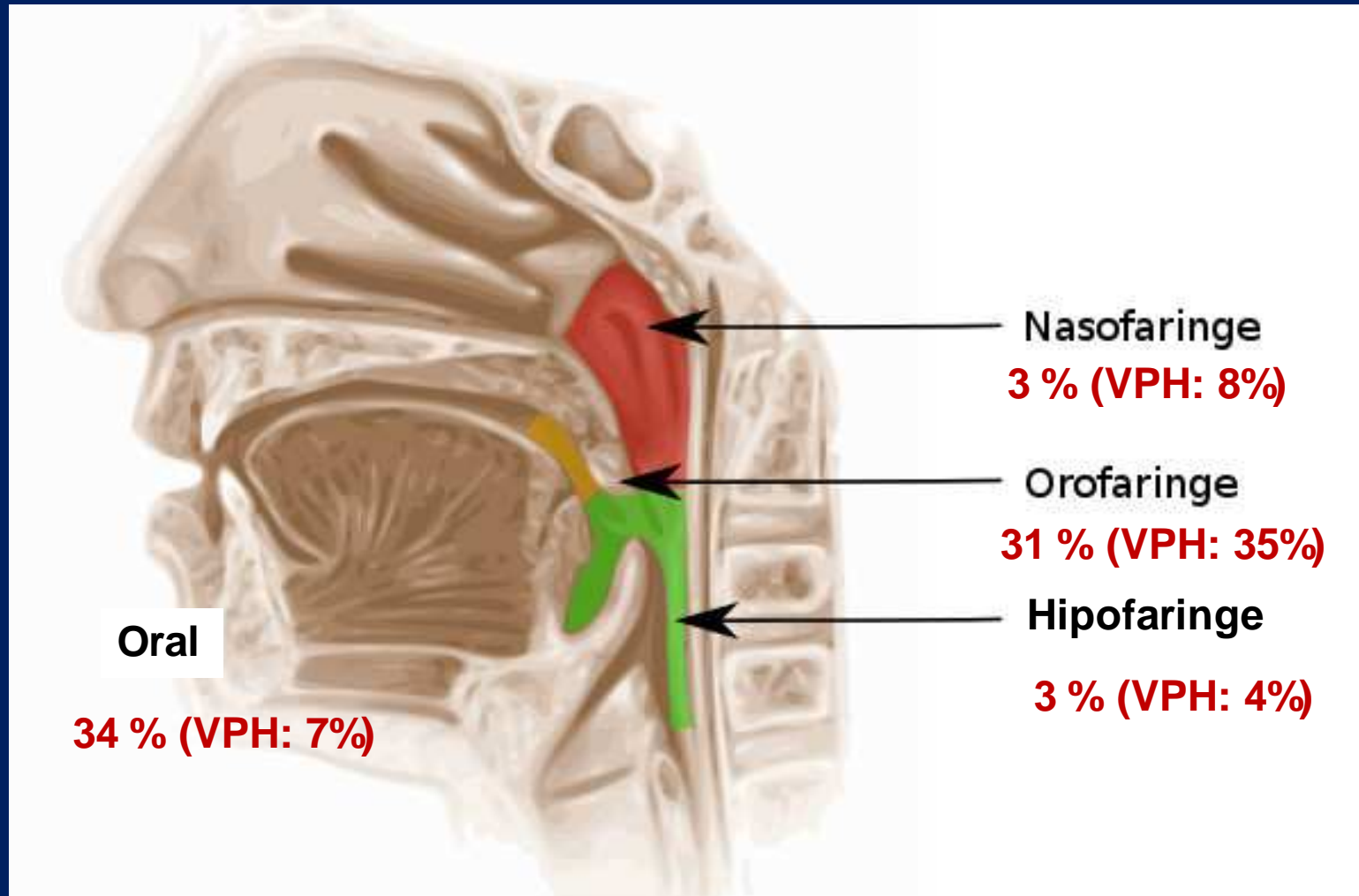
J. Sola<sup>\*</sup>, A. Moreno<sup>\*\*</sup>, G. Ruíz<sup>\*\*</sup> y JA. Ruíz<sup>\*</sup>

Laboratorio Anatomoclínico Romea <sup>\*</sup>

Servicios de Anatomía Patológica /Unidad de Virología <sup>\*\*</sup>

Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca

# CARCINOMA FARINGEO



3680 pacientes

X. Castellsagué et al. 2016  
J Natl Cancer Inst 2016; 108(6):djv403

# CARCINOMA FARINGEO



NO VIRAL



VIRAL

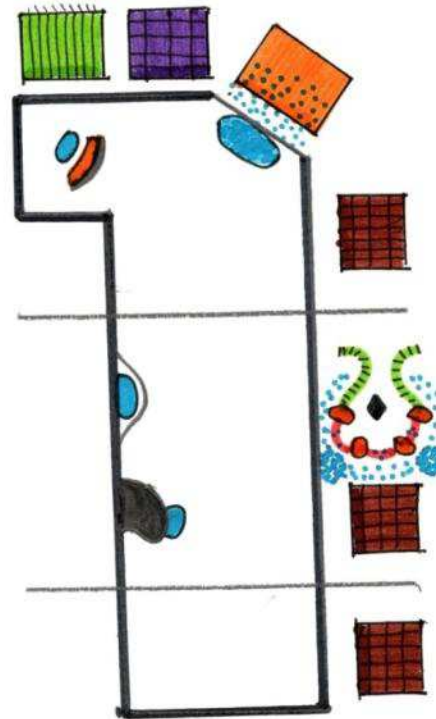
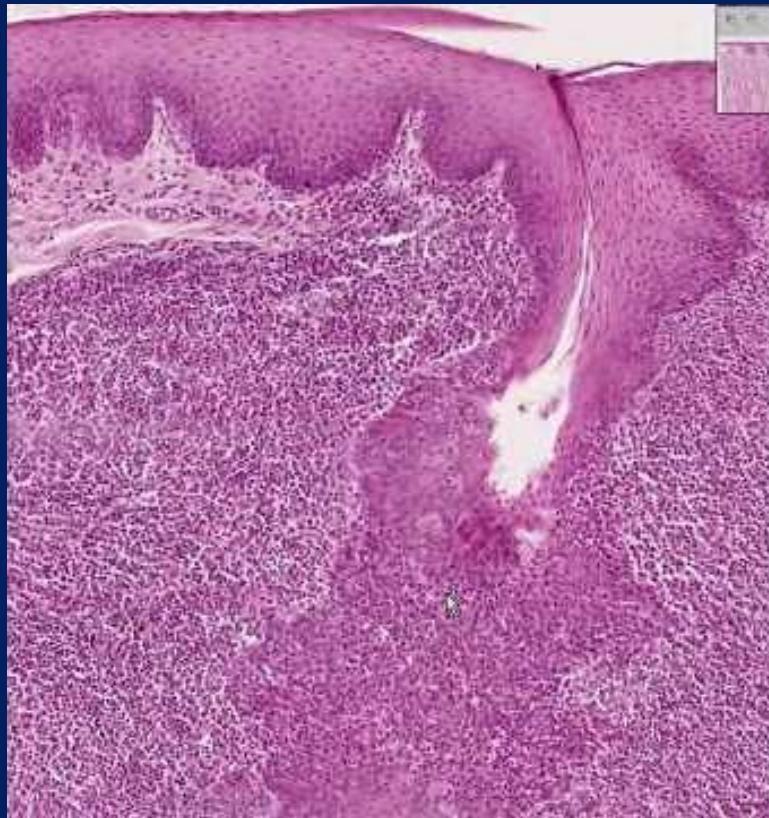


VPH



VEB

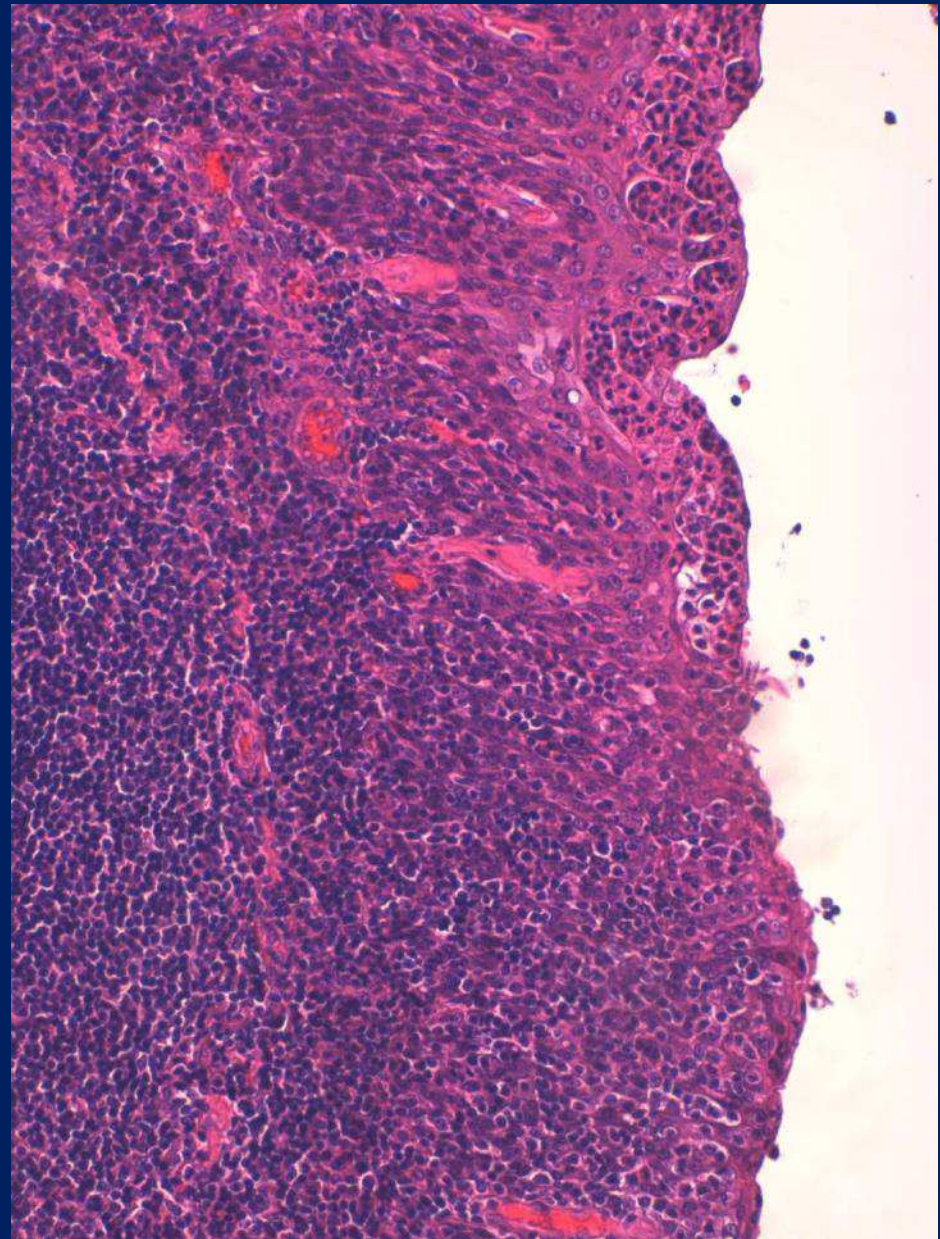
# Tipos de tejidos



Epitelial



# TIPOS DE EPITELIO



# CARC. NASO/OROFARÍNGEO

## Tipo 1. (tóxicos)

Carc. esc. Queratinizante  
(23%)

NF: 26%      OR: 24%

## Tipo 2. (virus)

Carc. esc. no queratinizante  
(70%)

2a. Forma diferenciada (basaloide)  
NF: 15%      OR: **75%**

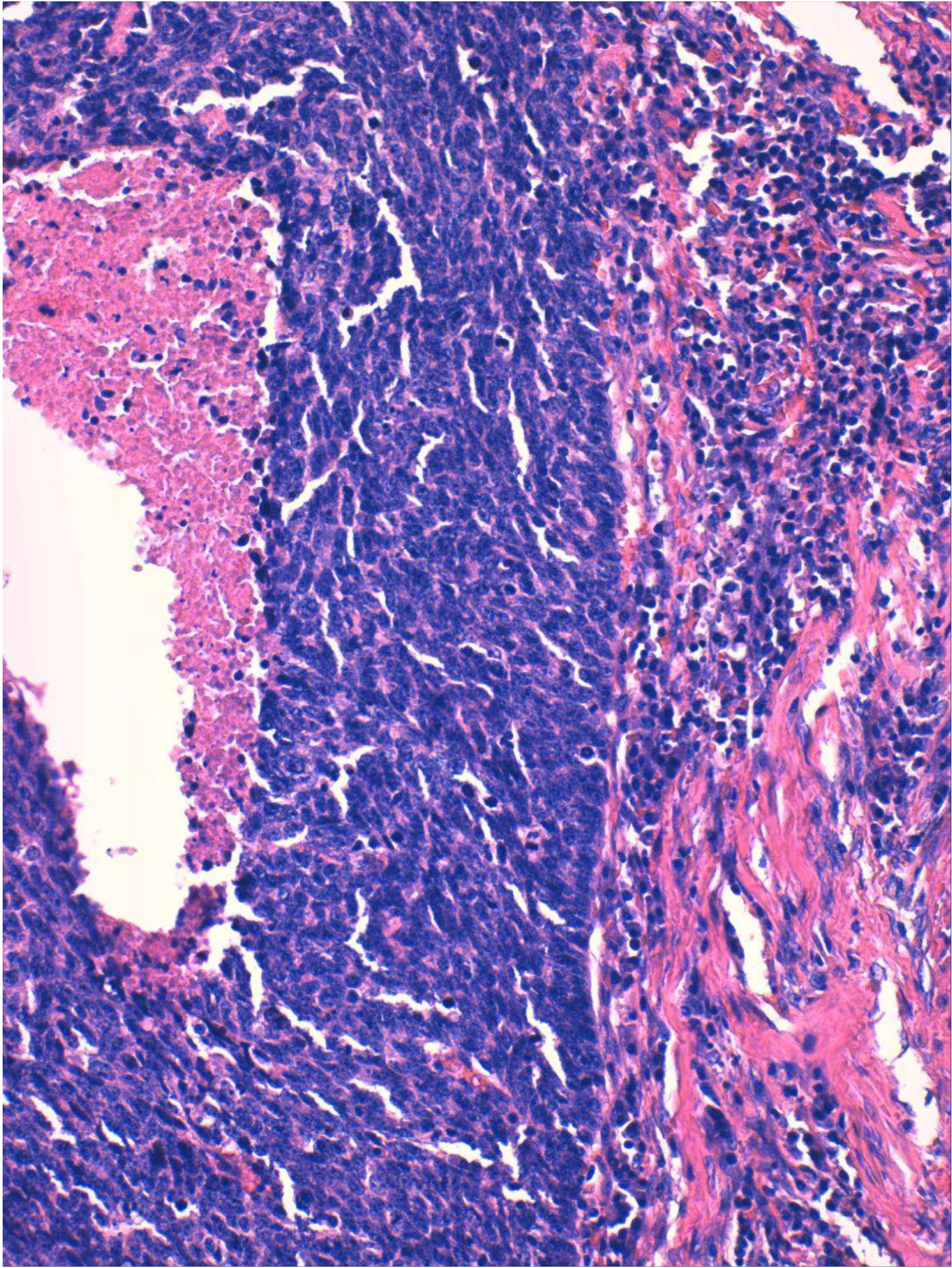
2b. Forma indiferenciada (linfoepitelial)  
NF: **70%**      OR: 15%

2c. Forma híbrida (3%)

## VARIANTES (4%)

(Basaloide, papilar, adc, células pequeñas, etc)



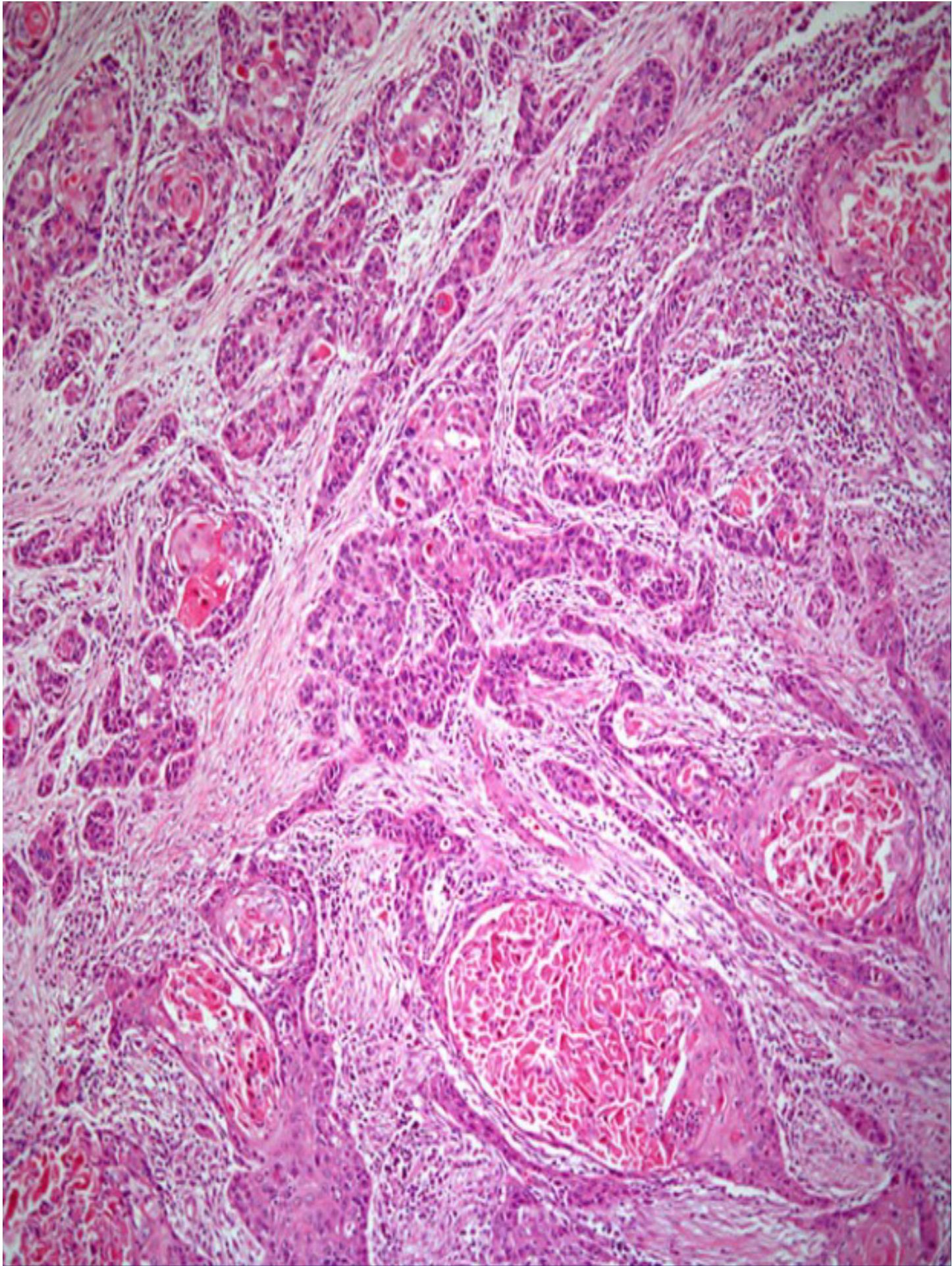




# NO VIRAL / CONVENCIONAL

- Epitelio de superficie
- Lesiones preneoplásicas
- Cordones y nidos queratinizantes
- Bien a pobremente diferenciado
- Reacción estromal desmoplásica
- Tabaco, alcohol, etc
- Mal pronóstico
- Metástasis ganglionares sólidas





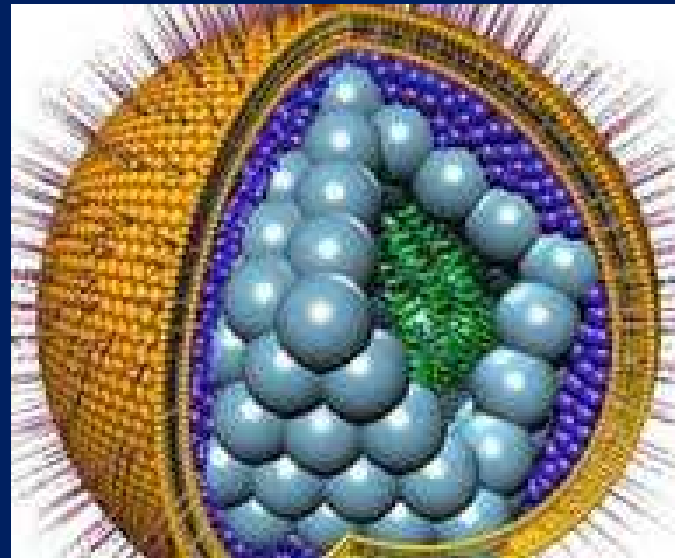


# CARCINOMA CONDUCIDO POR VEB

MA Epstein



Genoma



# Antecedentes VEB

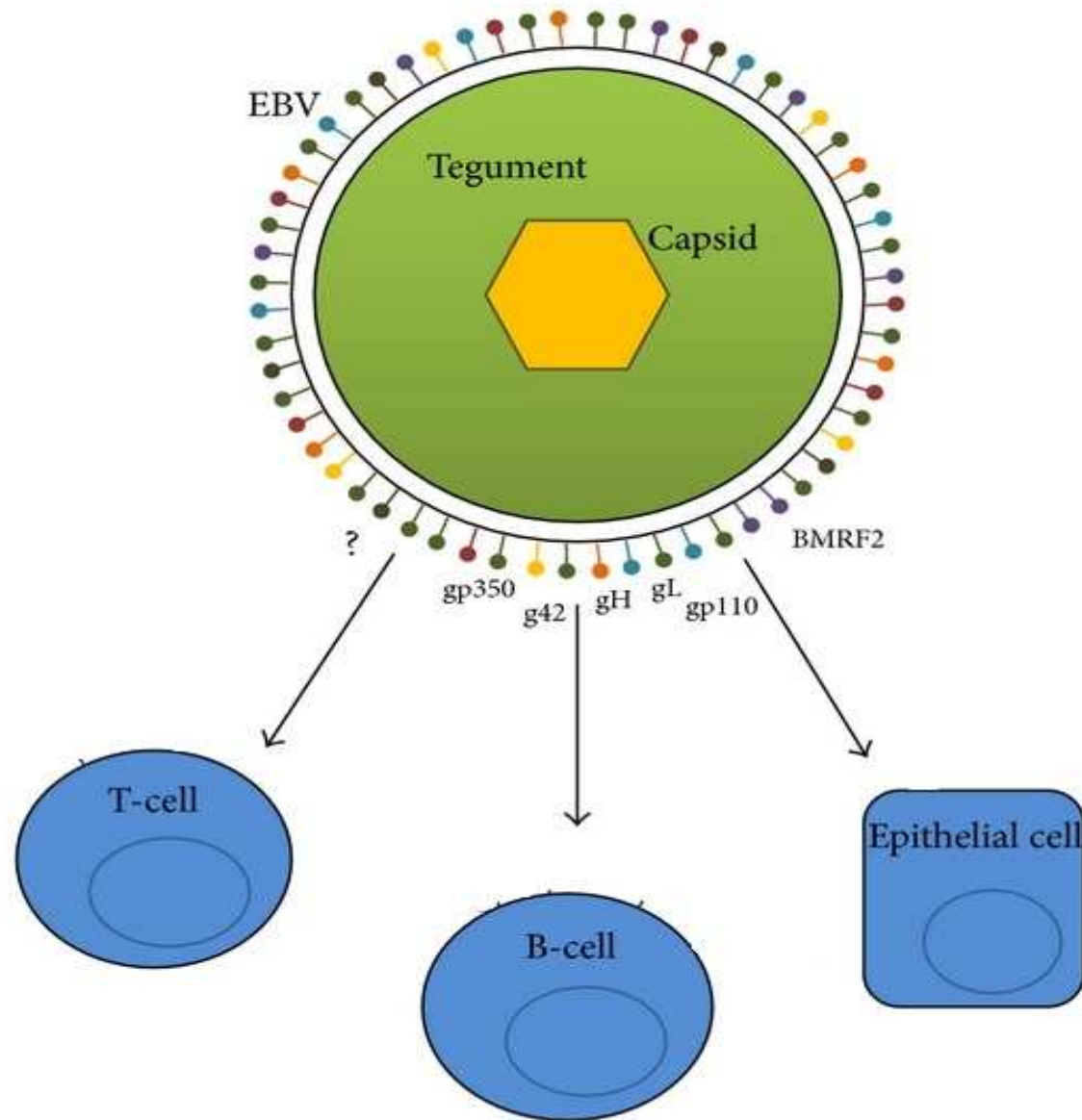
- MA Epstein and M Barr 1964 (linfoma)
- Herpesviridae
- Muy frecuente en población (90% episómico)
- Transmisión por saliva
- Relación carcinoma nasofaríngeo con VEB (1966 Old)
- Relación con alimentos ahumados y salados
- Susceptibilidad genética



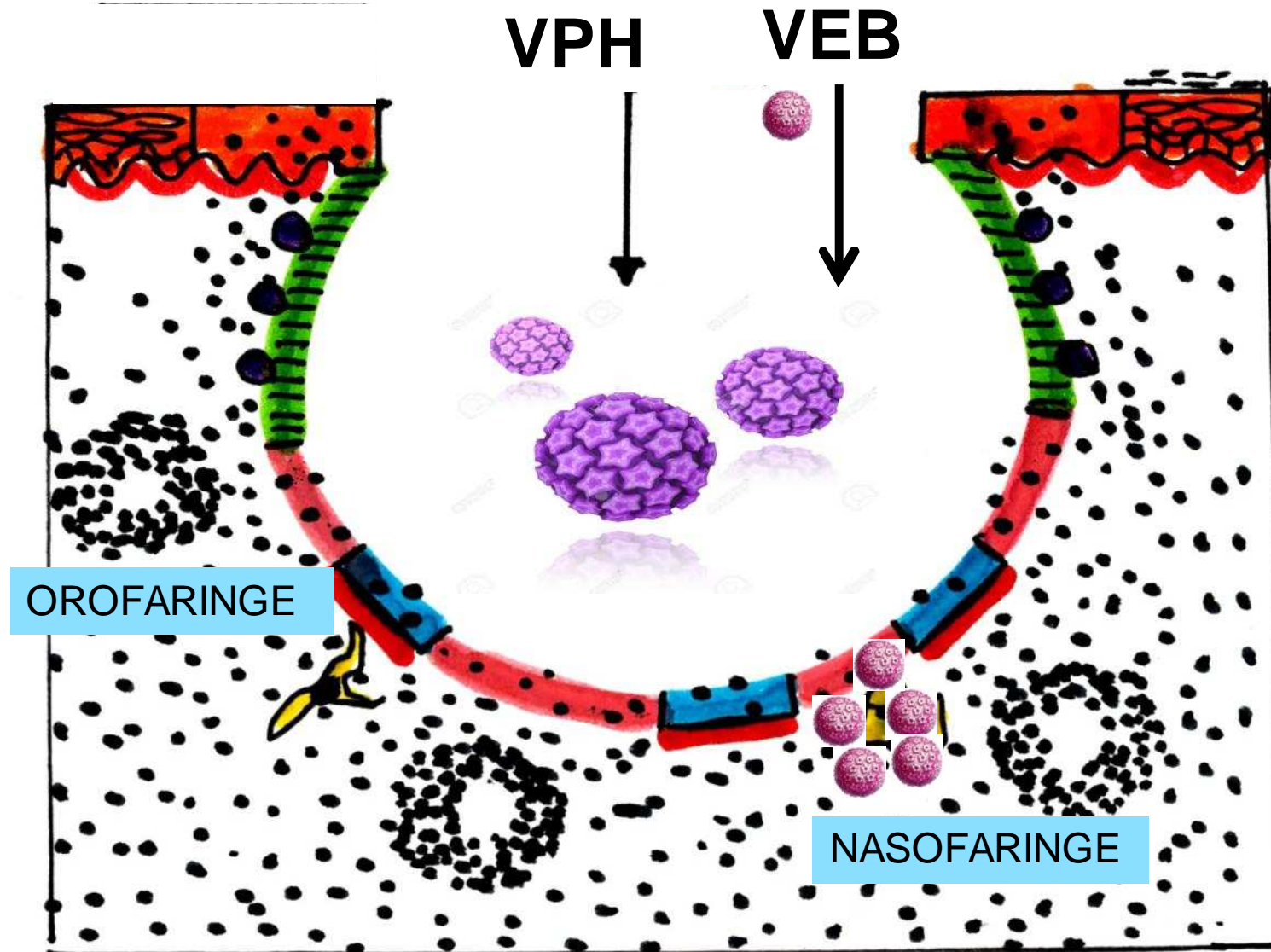
# CARCINOMAS - VEB

- 5-10 % carcinomas cabeza-cuello
- Edad 50-60 años y en hombres
- Factores ambientales y genéticos  
(*“tumor Canton”*)
- Localización más frecuente (Fosa de Rossemüller)
- Histología: carc.esc.no queratinizante  
(forma linfoepitelial)
- Tinción p16 -, p53 +, EBER +
- Buen pronóstico
- Metástasis ganglionares sólidas

# Genoma VEB

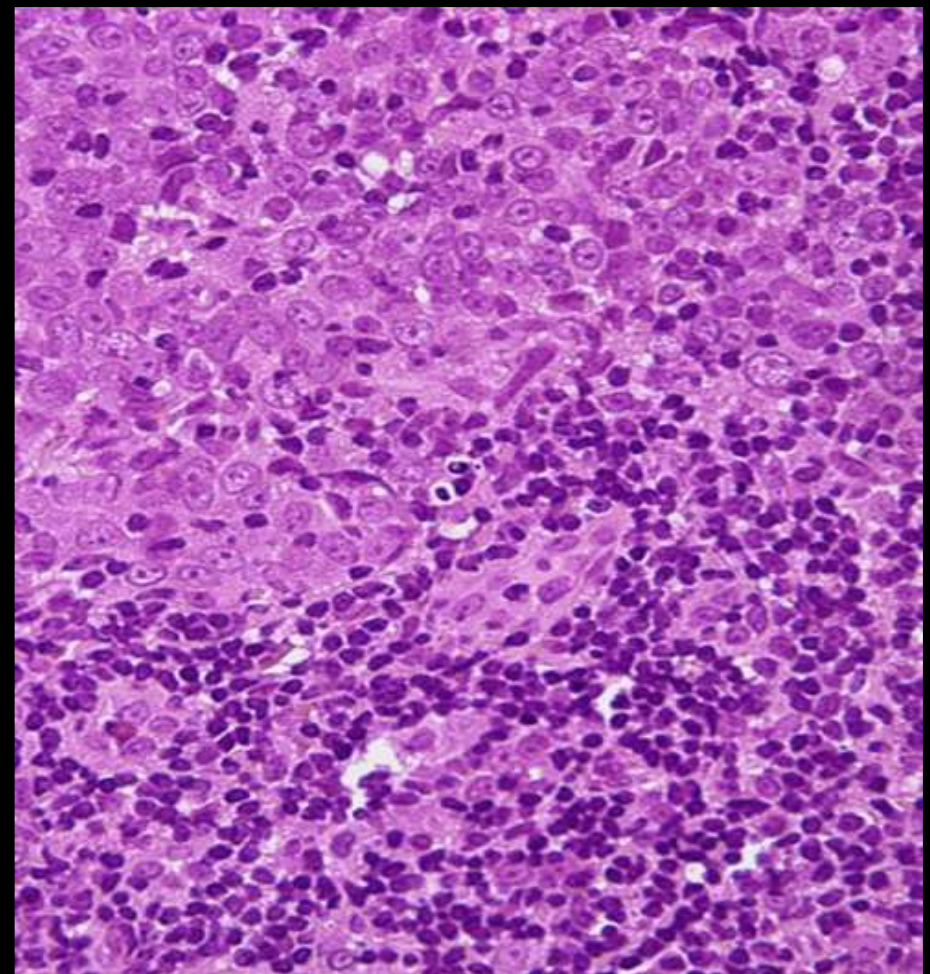
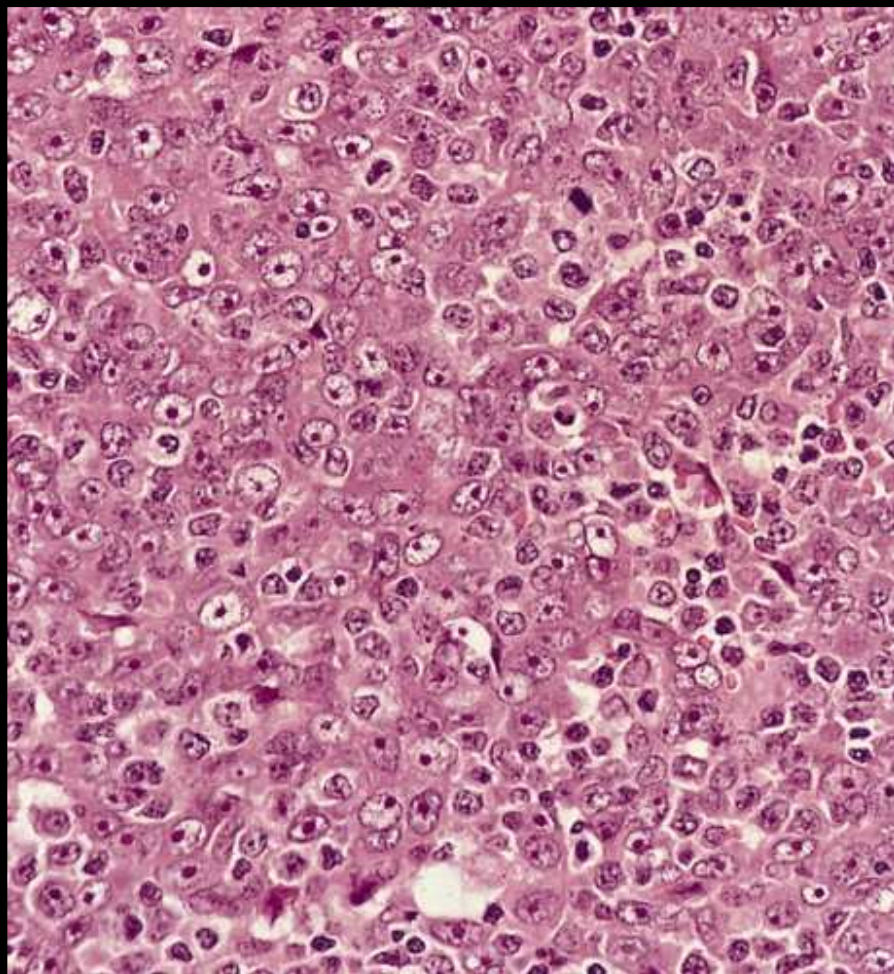


# Cripta amigdalas



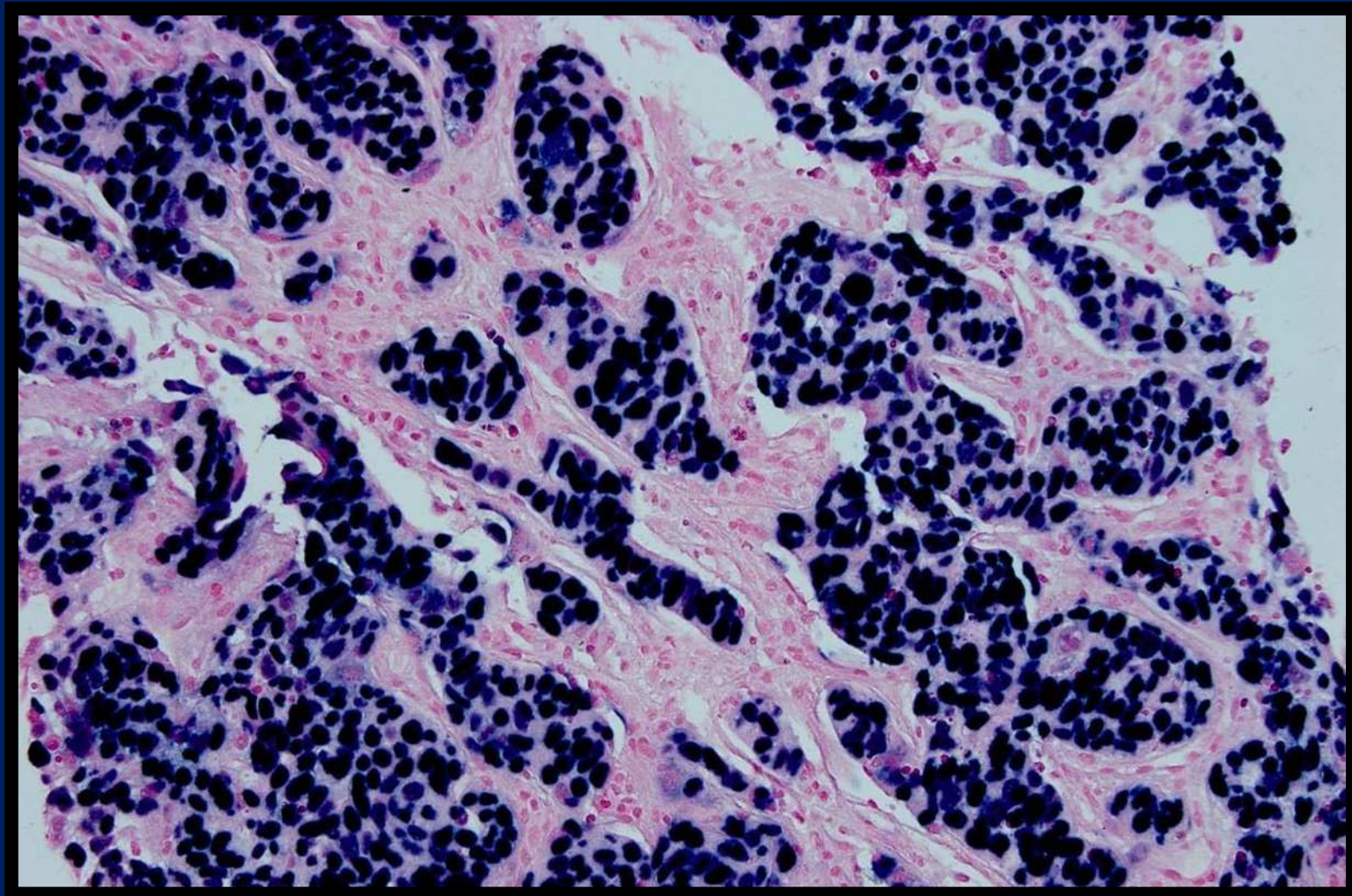


# CARCINOMA ESCAMOSO NO QUERATINIZANTE (forma linfoepitelial)





# Hibridación in situ (EBER)



# CARCINOMA NASOFARÍNGEO

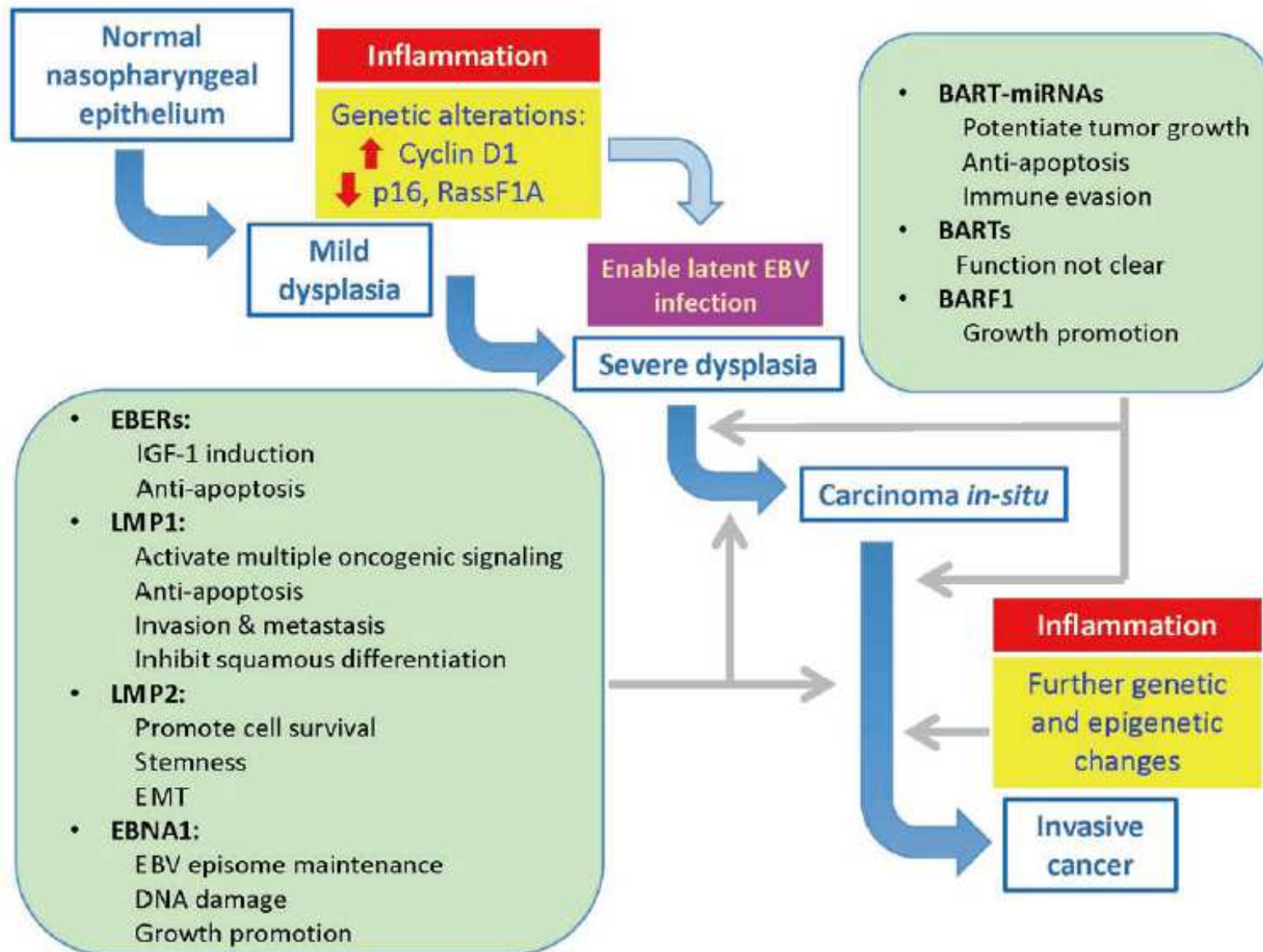
TIPO	QUERATINIZANTE	NO Q. DIFEREN.	NO Q. INDIFEREN.
Frecuencia	25 <sup>0</sup> %	15 <sup>0</sup> %	70 <sup>0</sup> %
Sexo	H>M	H>M	H>M
Edad	Raro <40 años	4 <sup>a</sup> -6 <sup>a</sup> década	4 <sup>o</sup> - 6 <sup>o</sup> década Niños
Asociación EBV	Débil	Estrecha	Estrecha
Tto	Rx	Rx	Rx
Pronóstico > 5 años	20- 40 <sup>0</sup> %	75 <sup>0</sup> %	75 <sup>0</sup> %

**EN CRIPTA:** Comportamiento epitelial especializado

- Mayor contacto de las células linfoides con los antígenos
- Transporte directo de los antígenos
- Contiene inmunoglobulinas



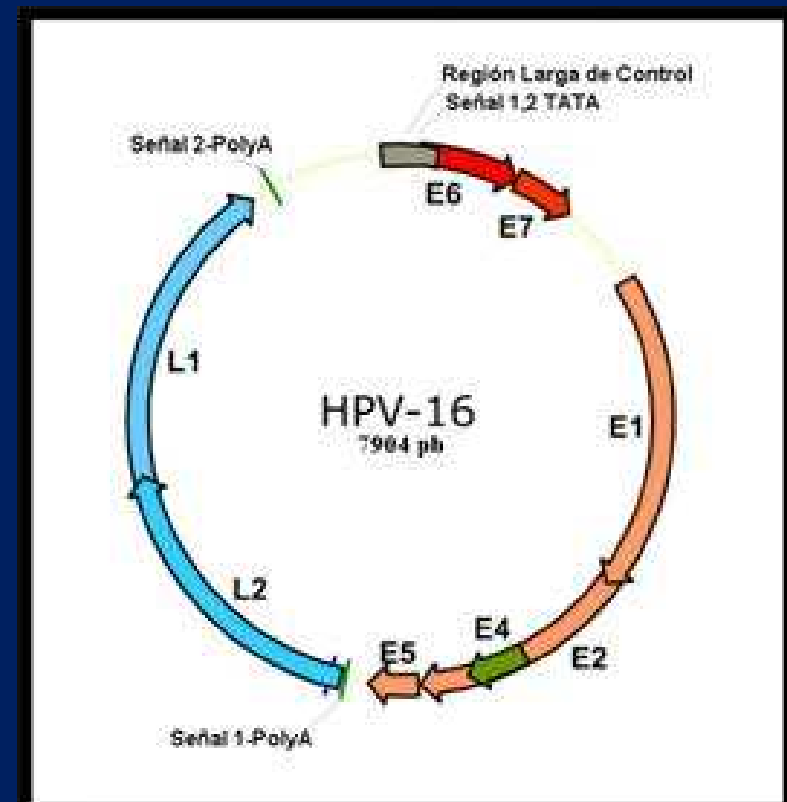
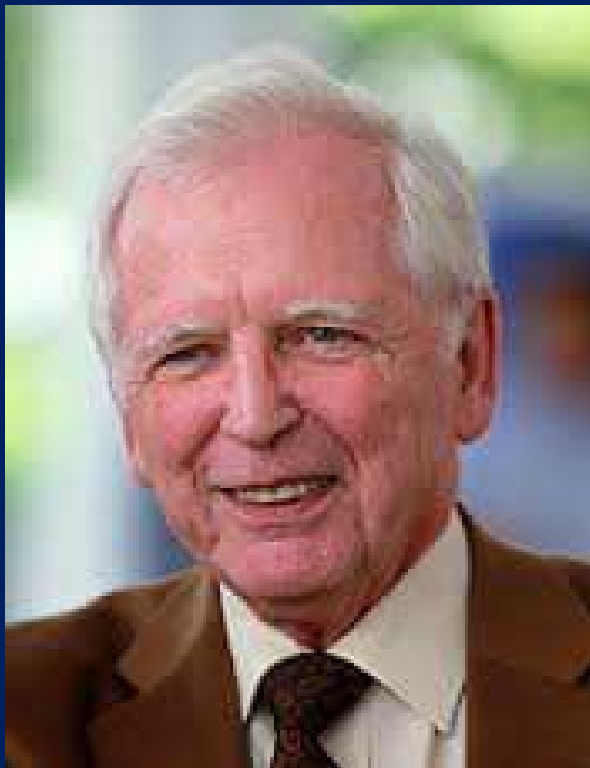
# Carcinogénesis VEB



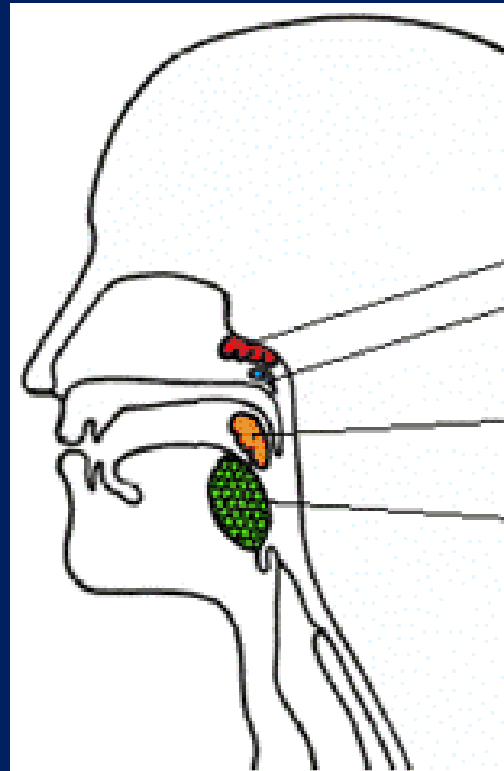
# CARCINOMA CONDUCCIDO POR VPH



Harald Zur Hausen (1936) VPH-16



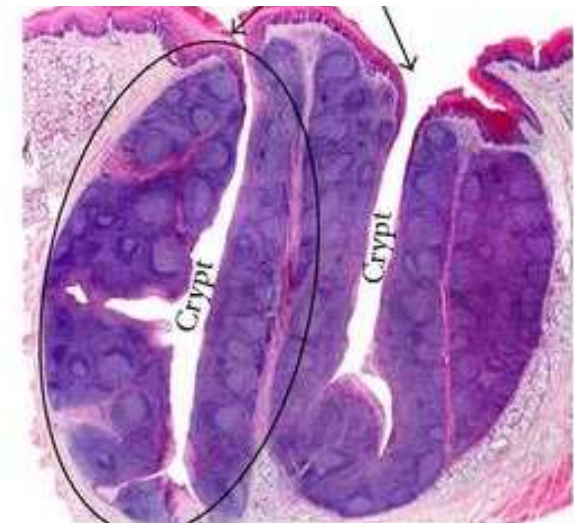
# Anillo de Waldeyer



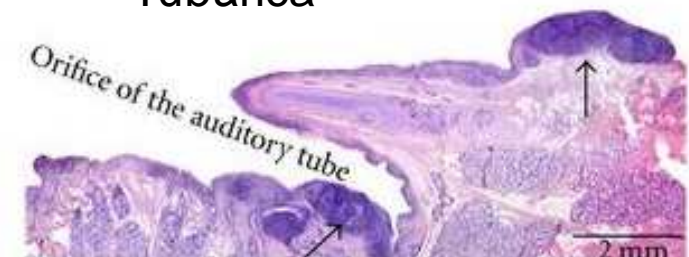
Nasofaríngea



Palatina

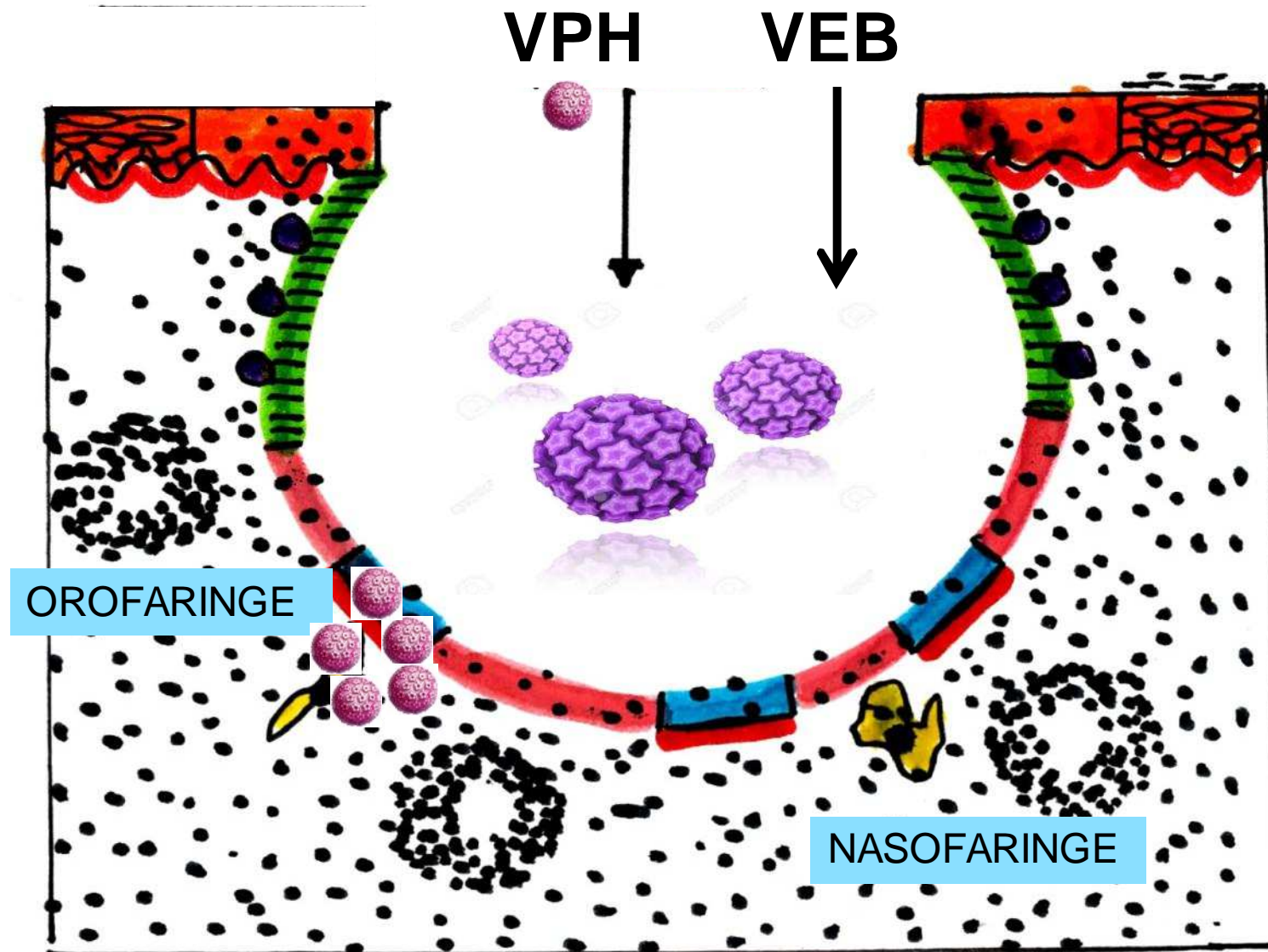


Tubárica

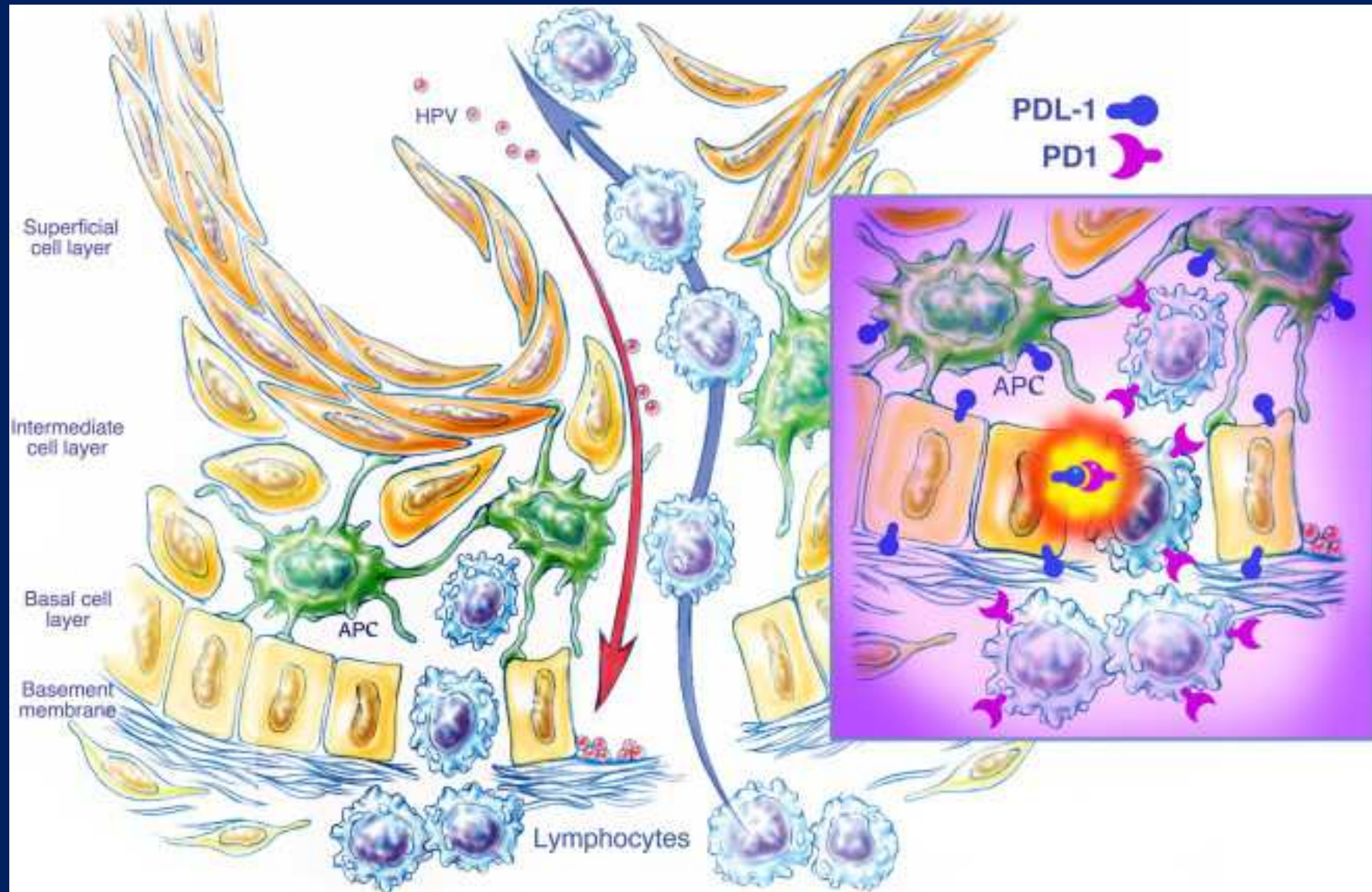




# Cripta amigdalas

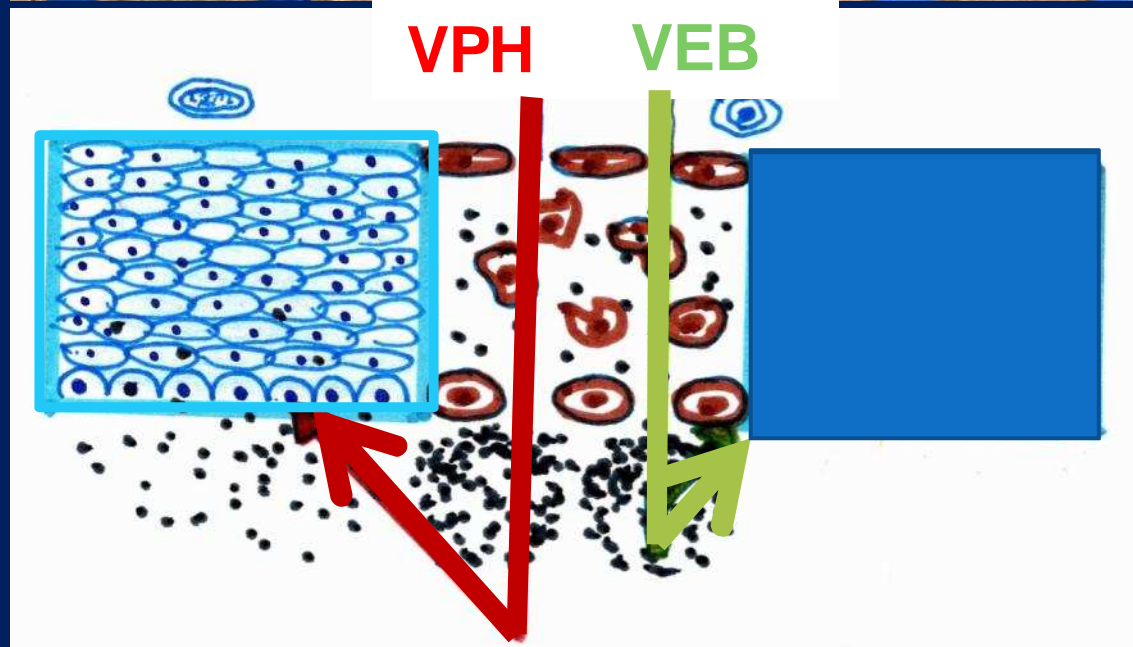


# Cripta amigdalar



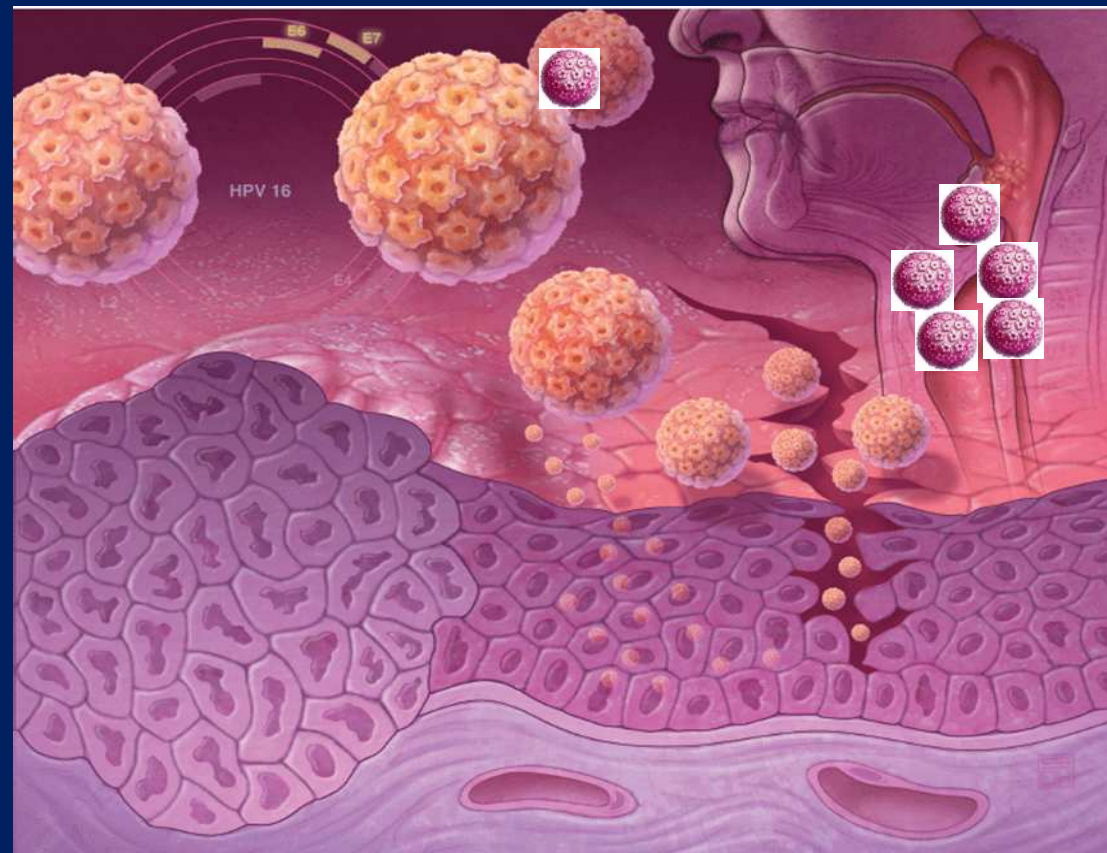


# Cripta amigdalar





# CARCINOMA OROFARÍNGEO POR VPH

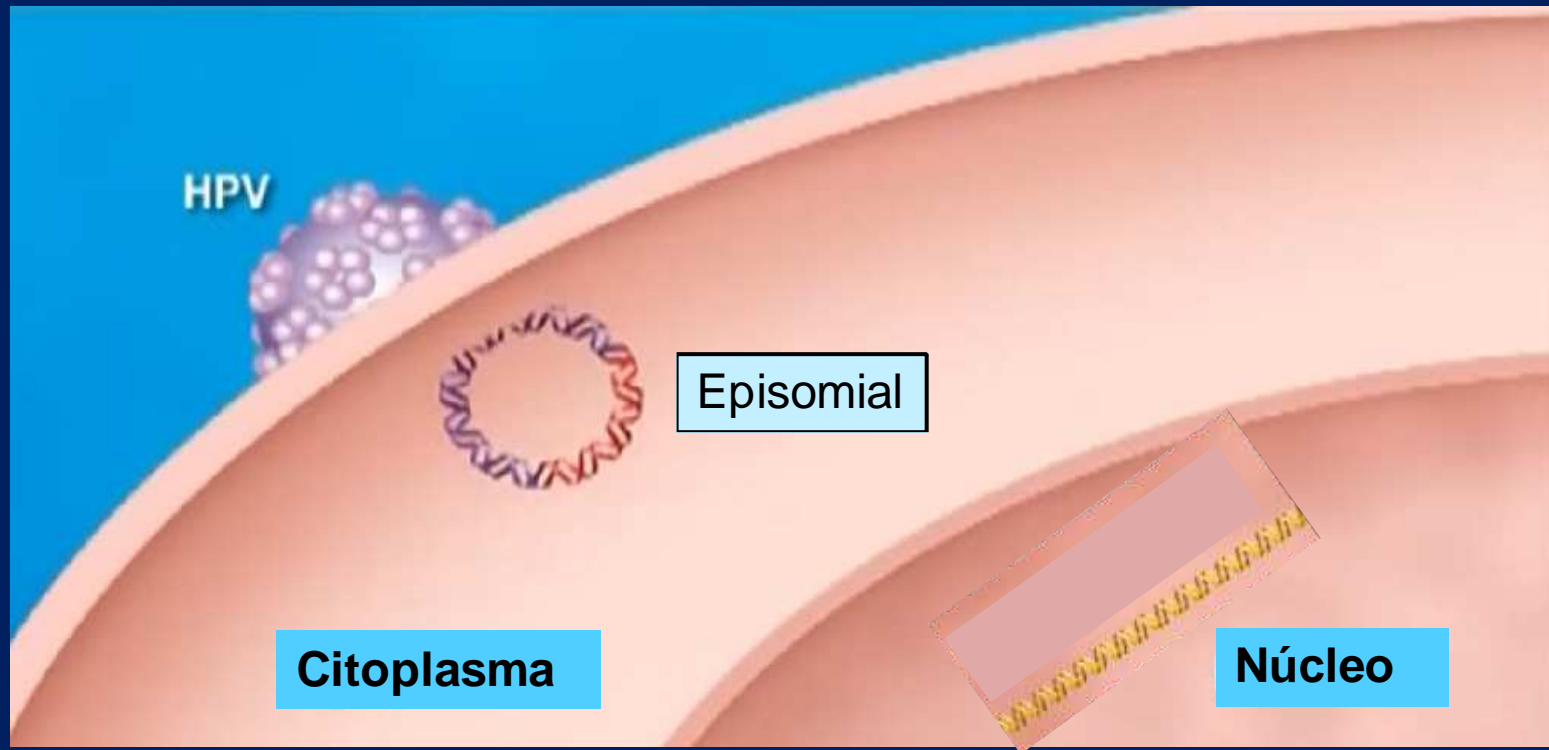


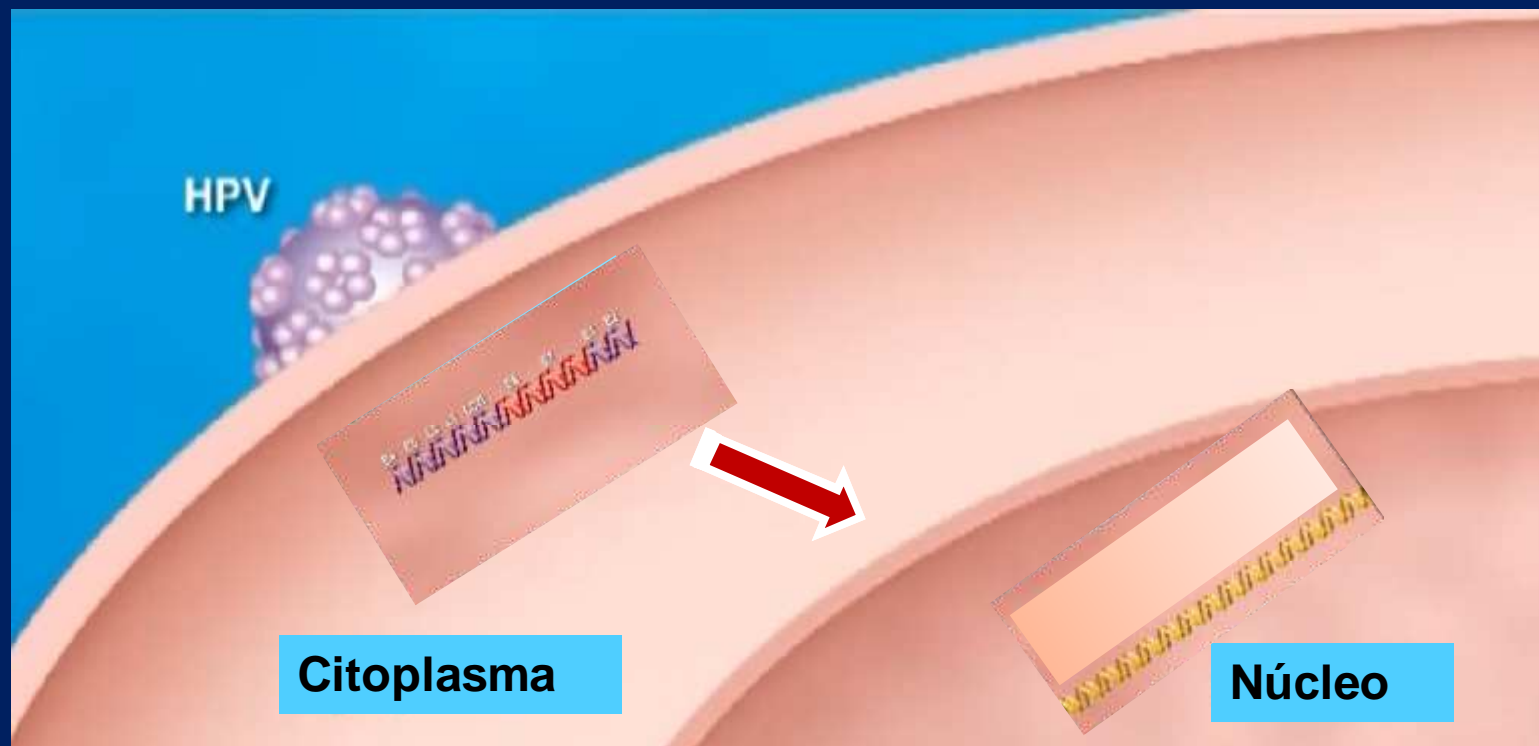
# *Mecanismos de replicación viral*

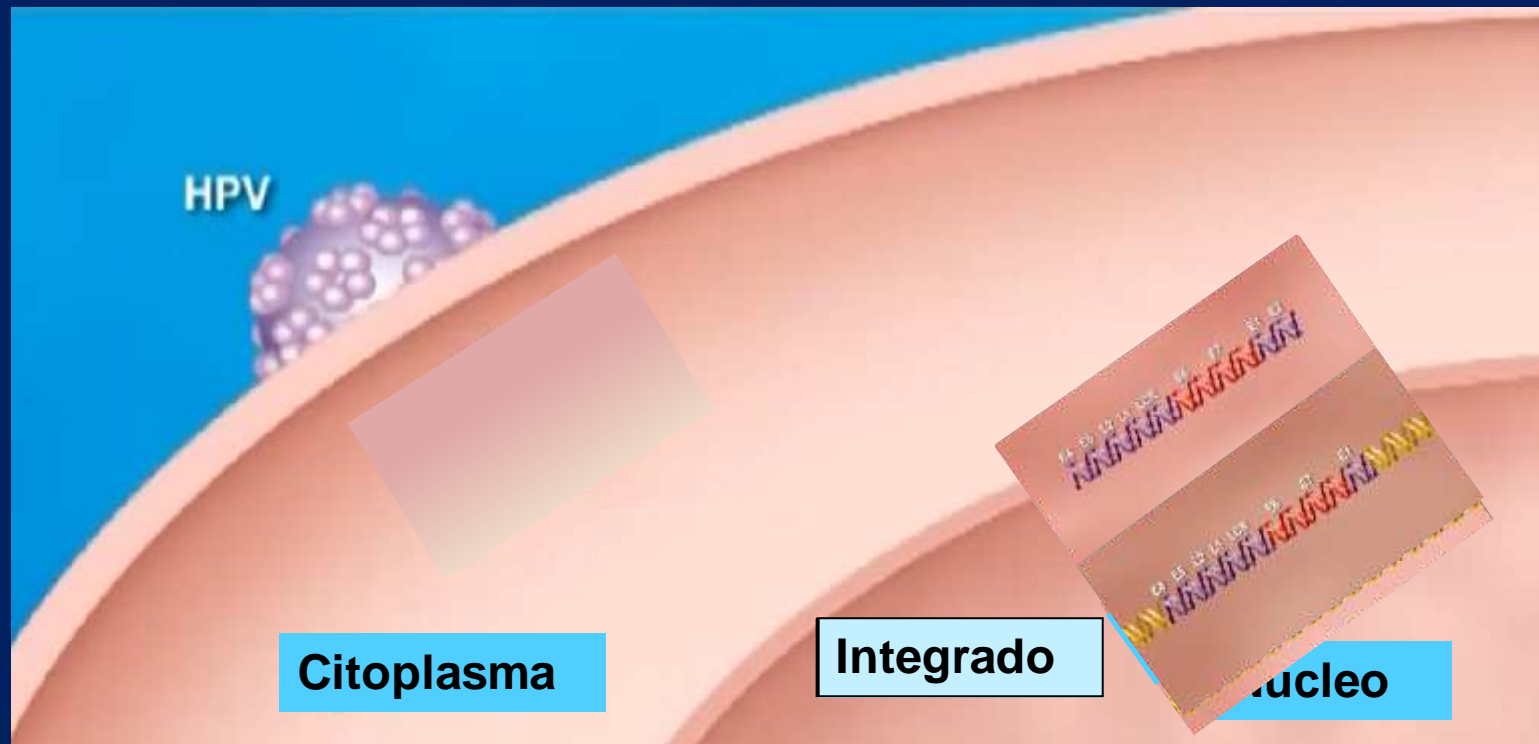
## *Carcinogénesis*



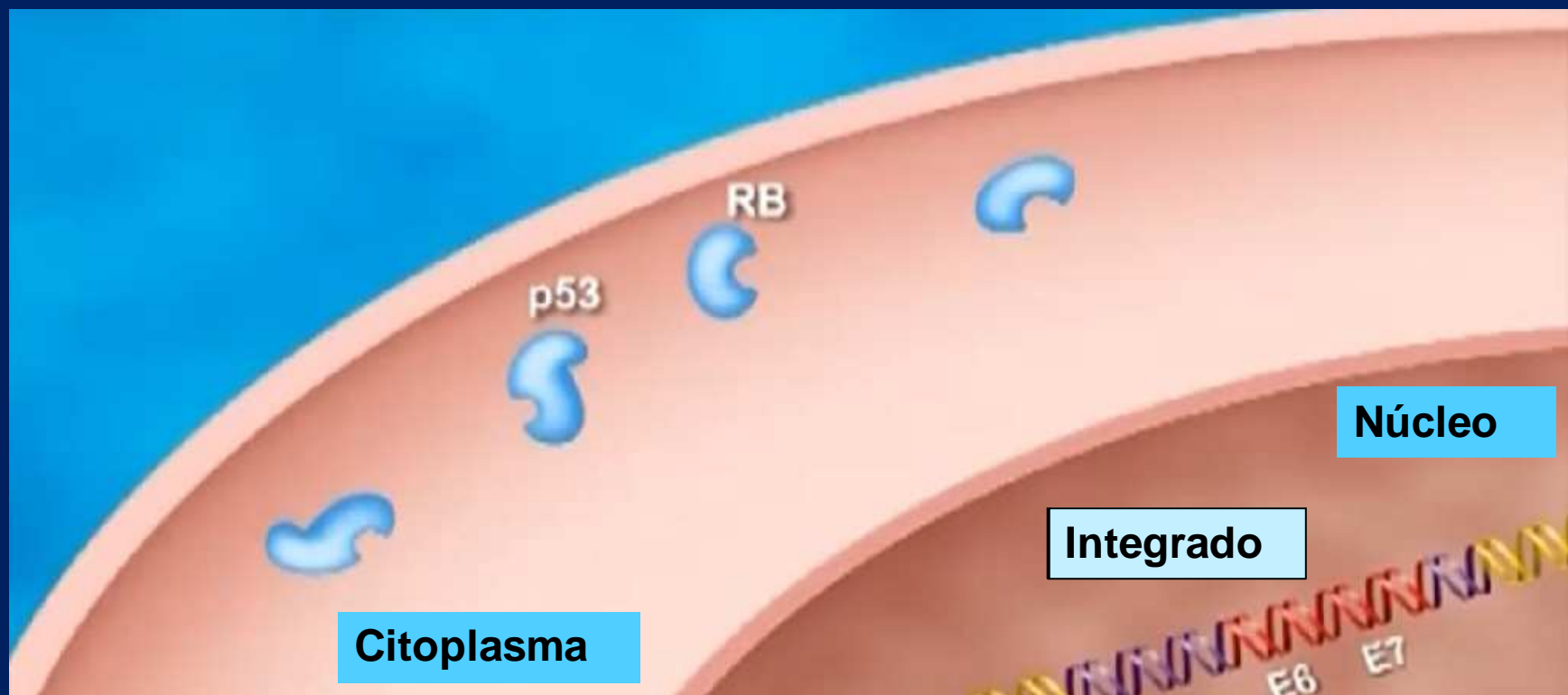


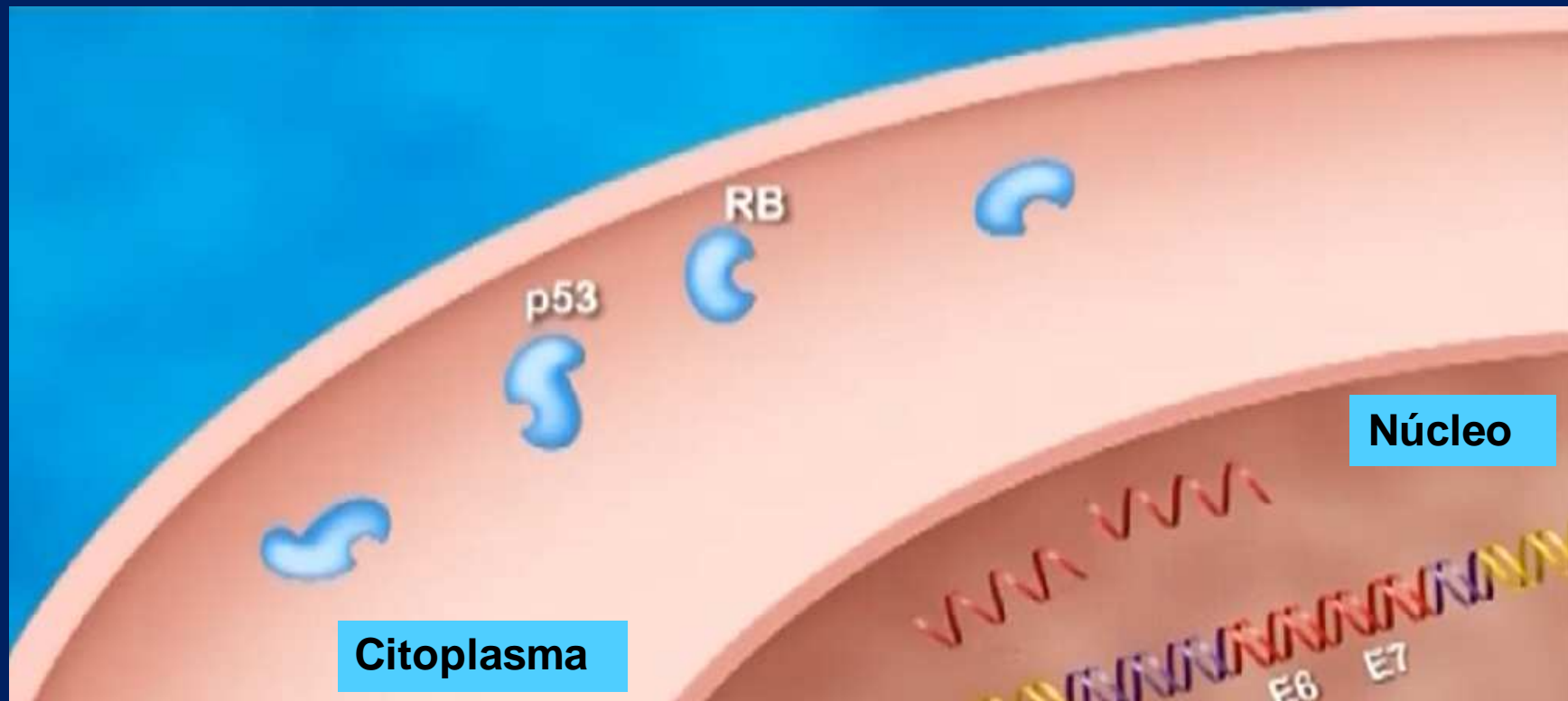


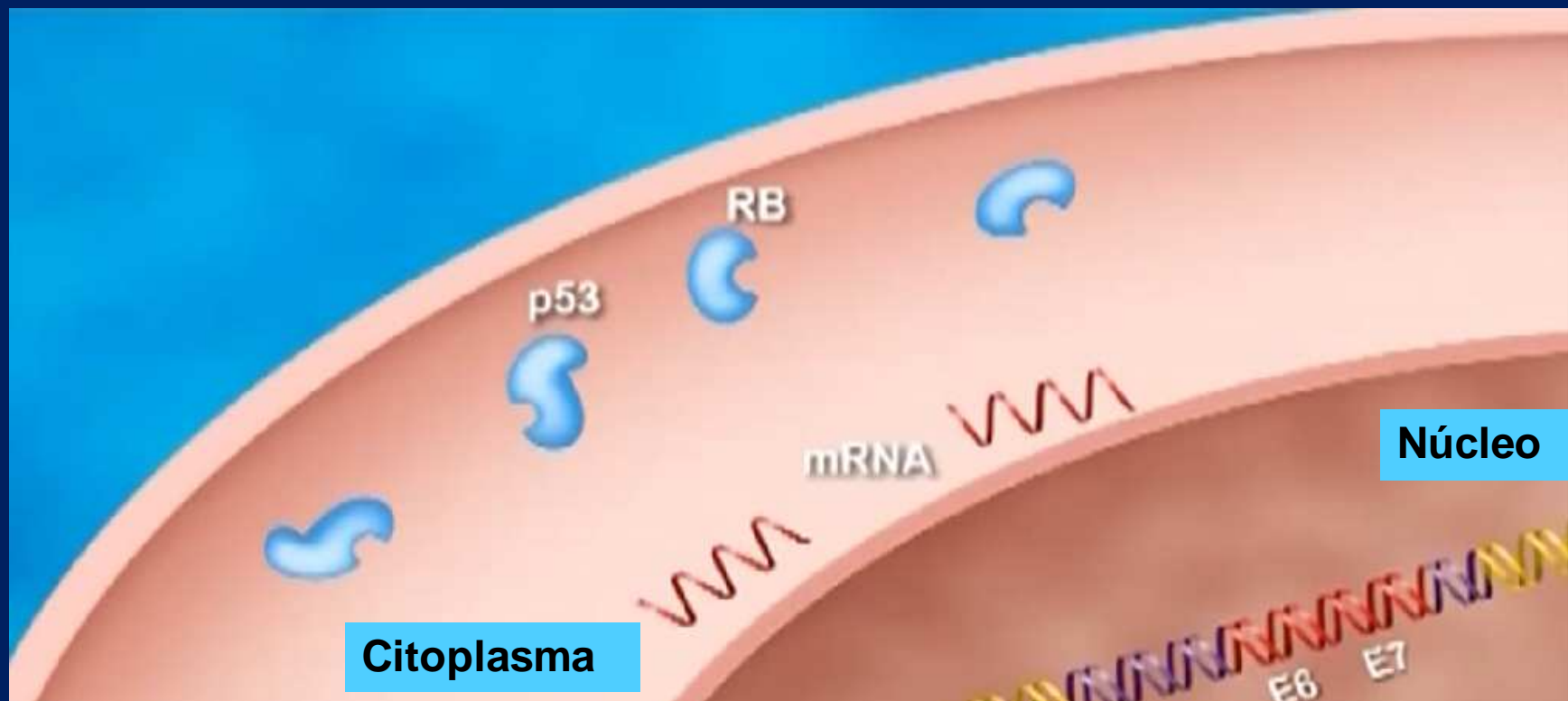




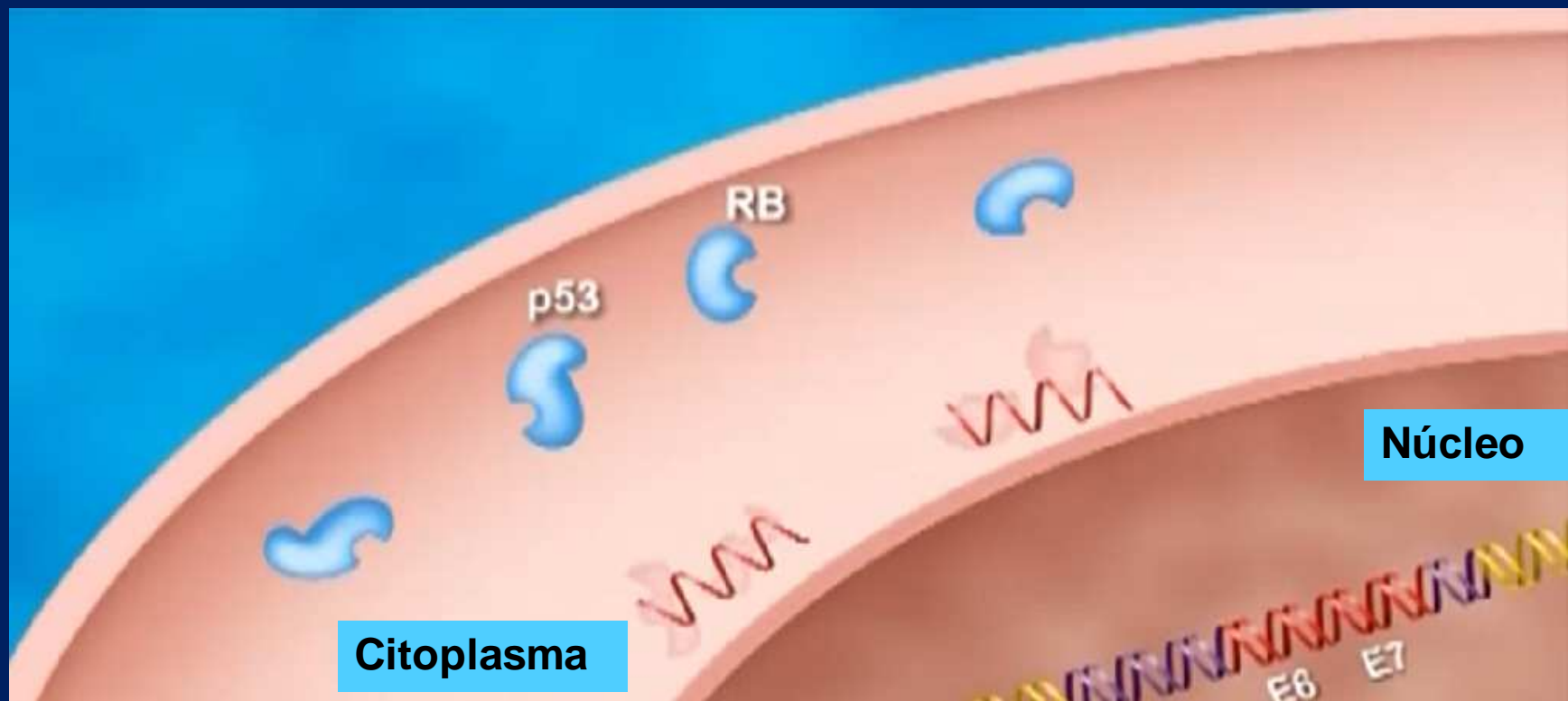


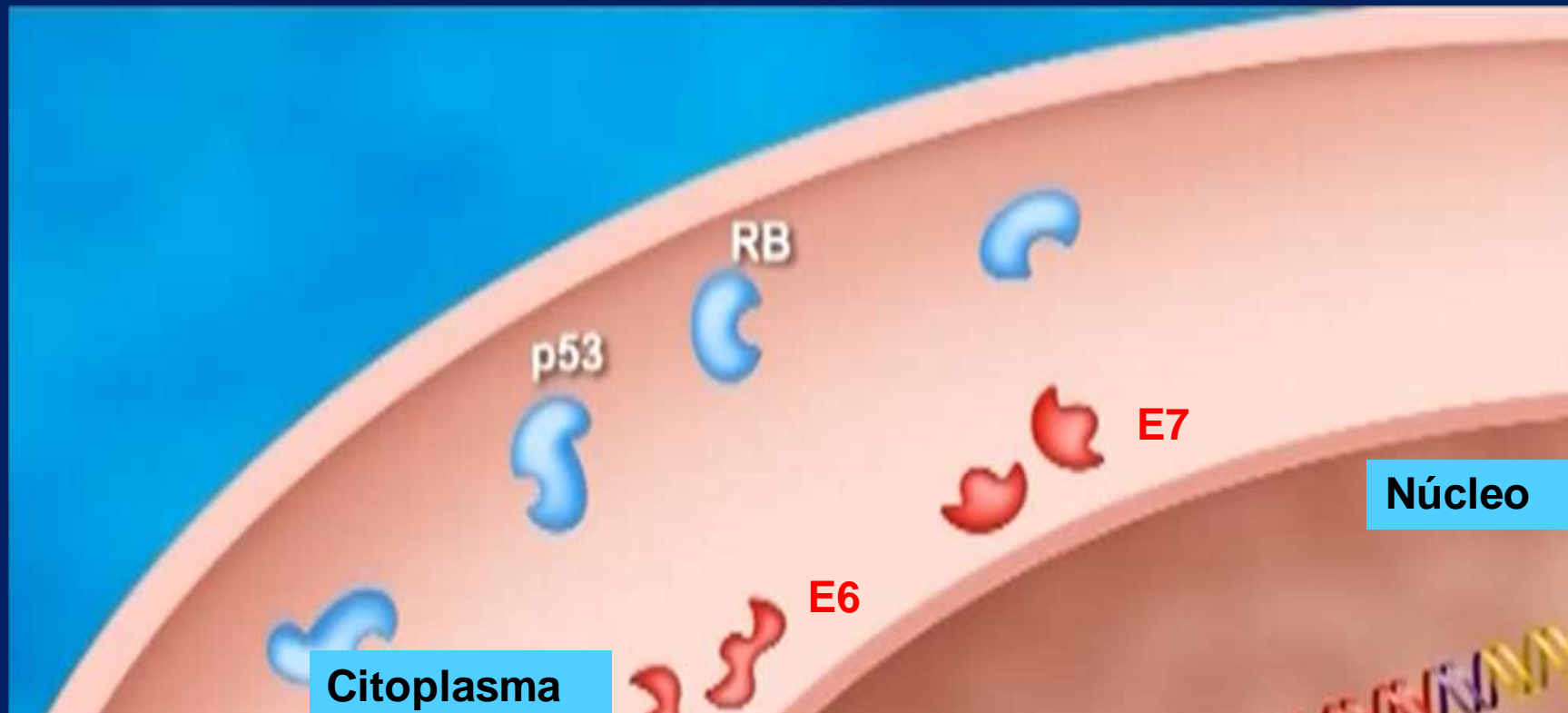




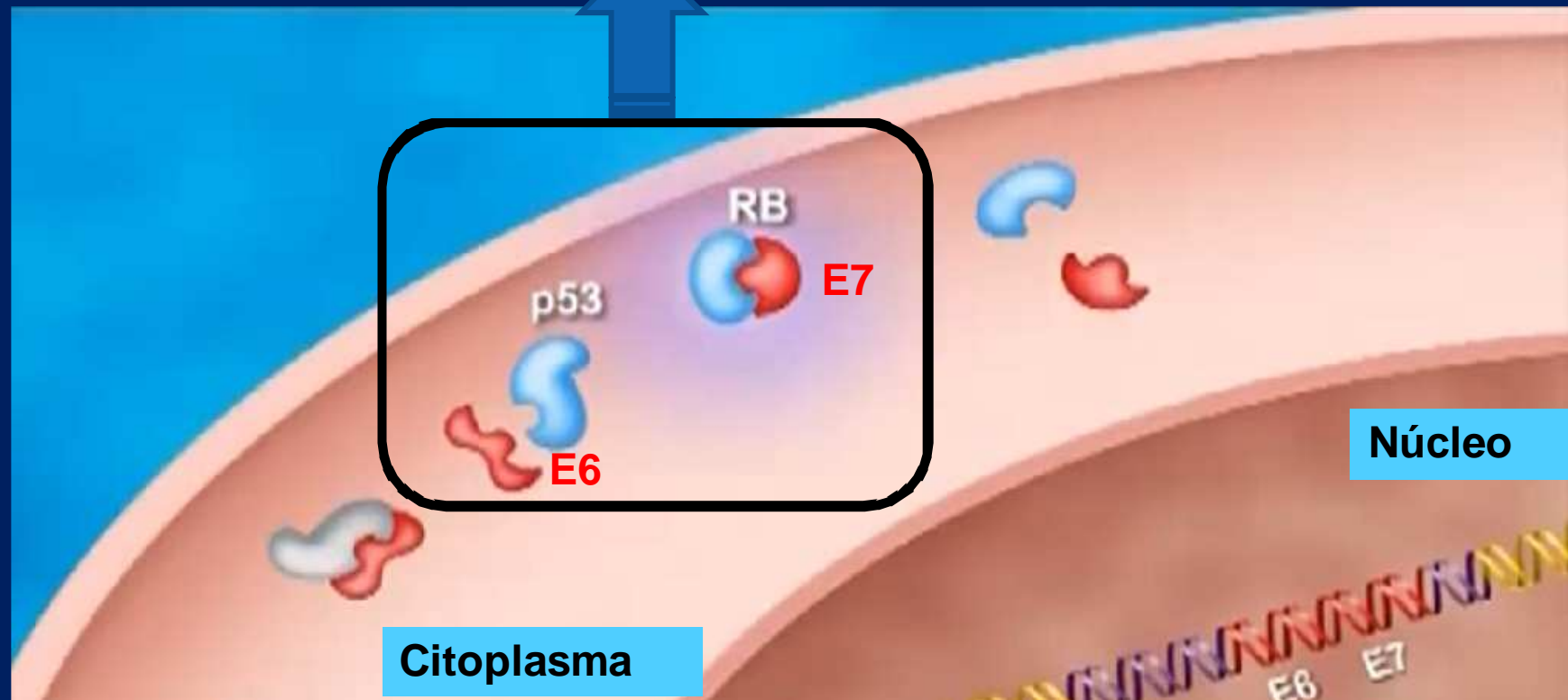








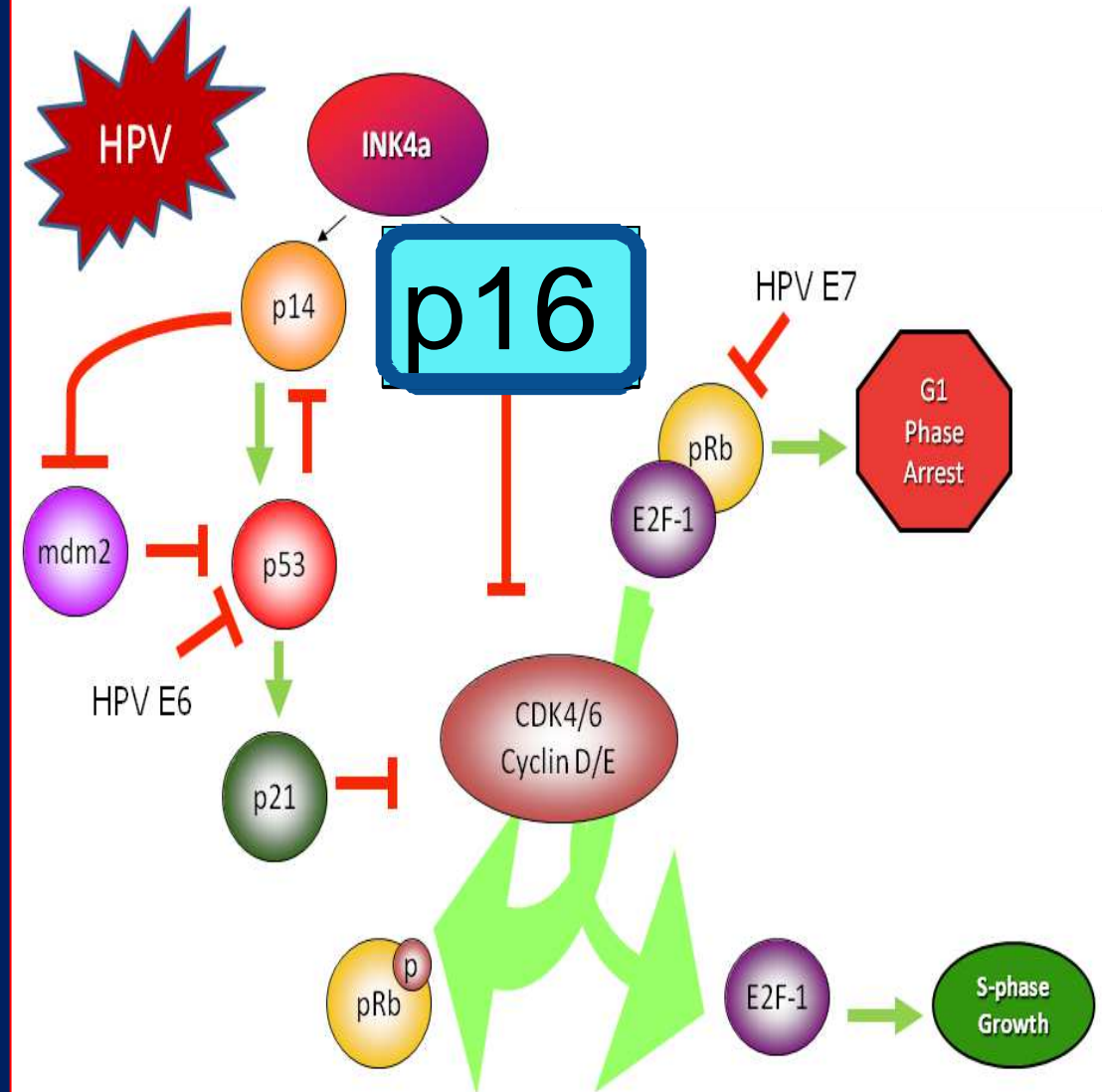
Interferencia en el  
ciclo celular





# Test inmunohistoquímico de Halec

- p16 ↑↑↑↑↑
- pRb ↓↓↓↓↓
- p53 —
- ciclina D1 ↓↓↓↓↓



# Carcinomas VPH

## Generalidades

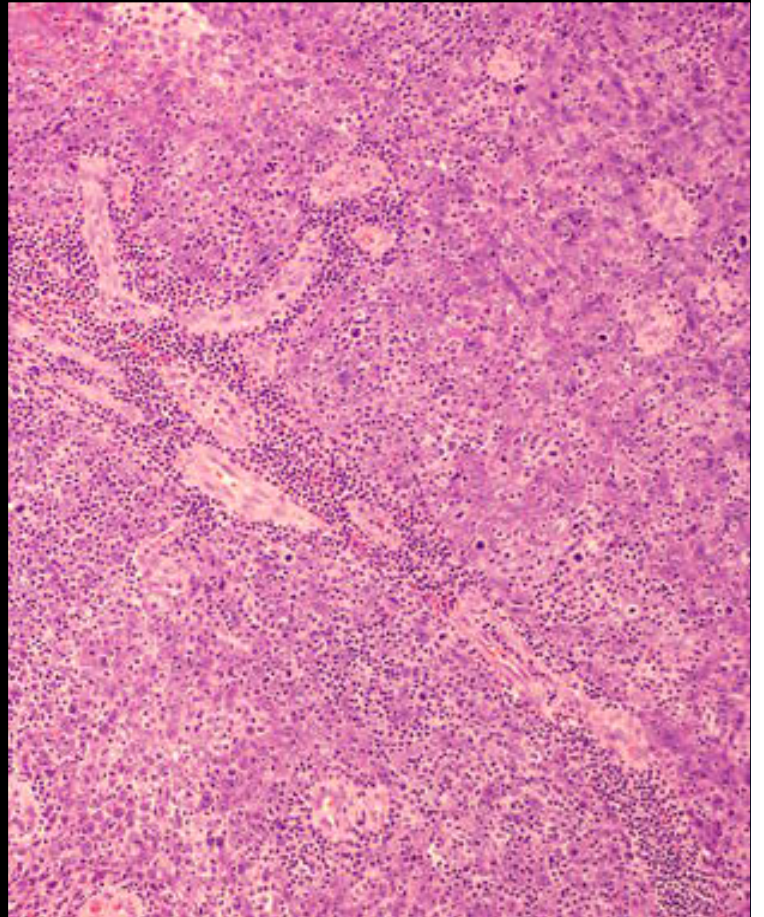
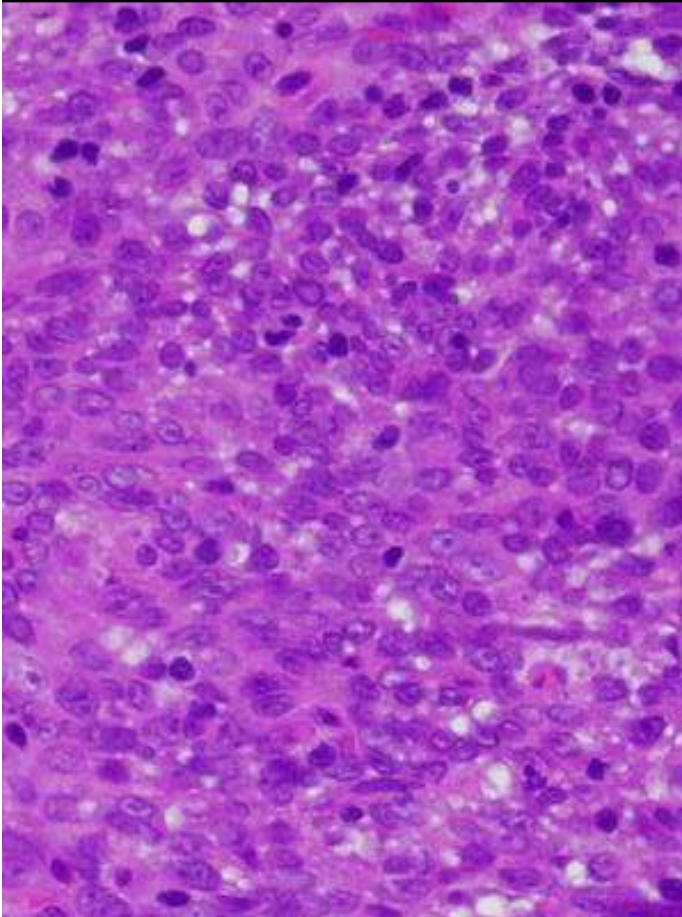
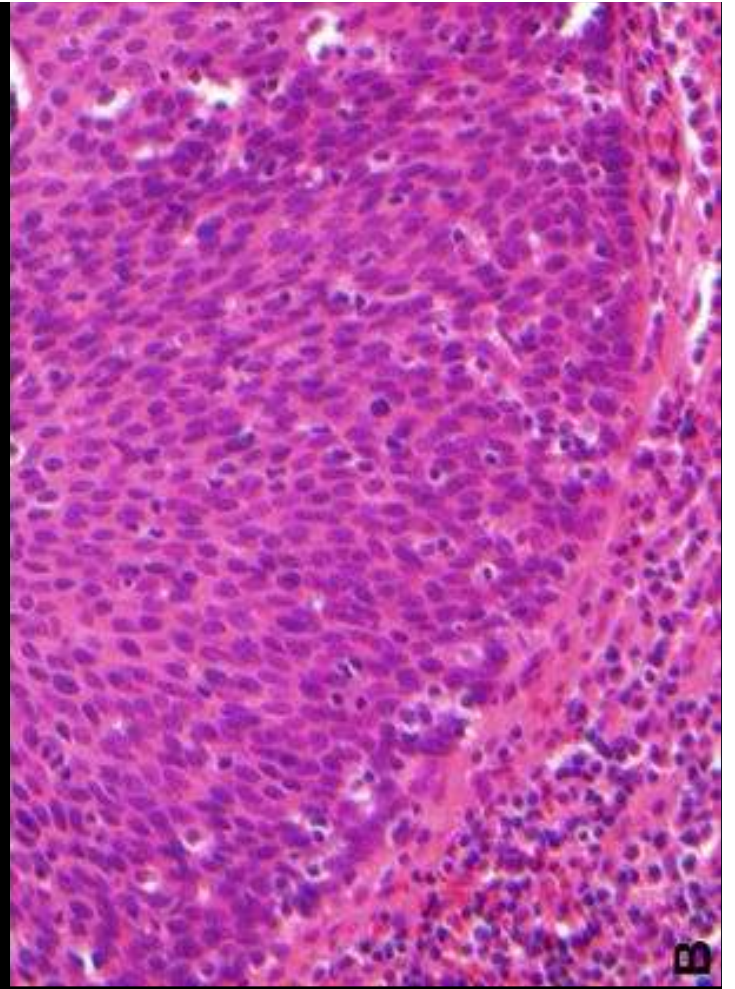
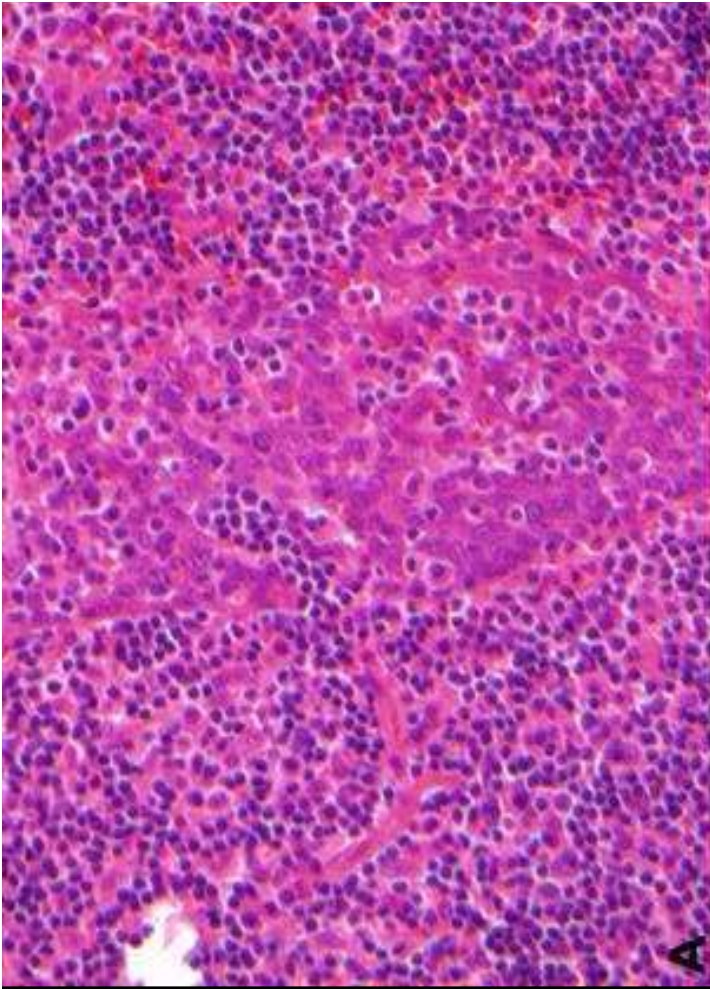
- Jóvenes (< 50 años). No fumadores. Hombres
- Frecuencia del 20%. Prácticas sexuales
- Epitelio críptico tonsilar no reticulado
- VPH-16 (75% casos)
- Metástasis quísticas
- Buen pronóstico
- Buena respuesta a quimio-radioterapia
- Casos asociados a EGFR

# Carcinomas VPH

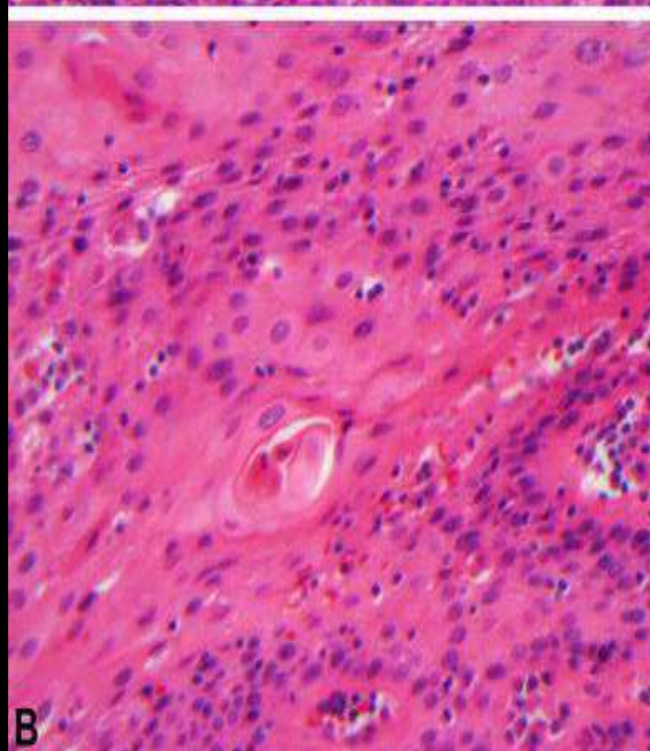
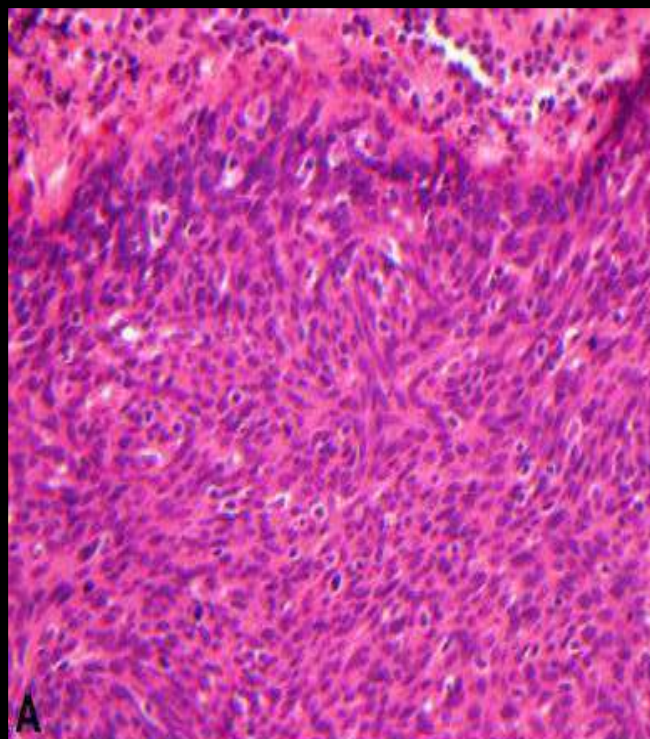
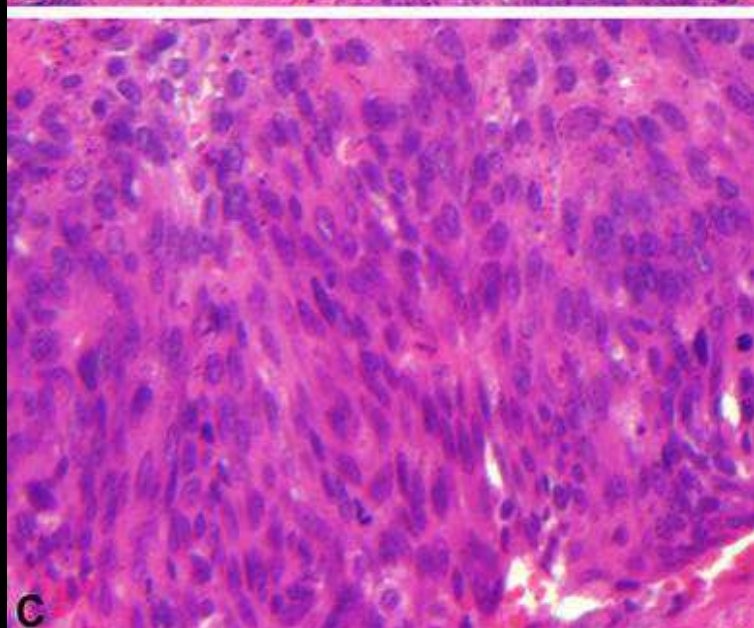
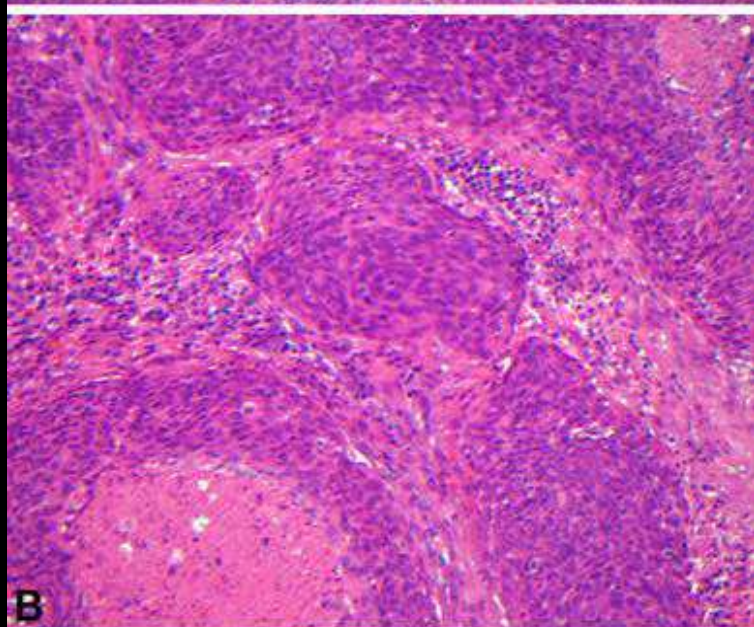
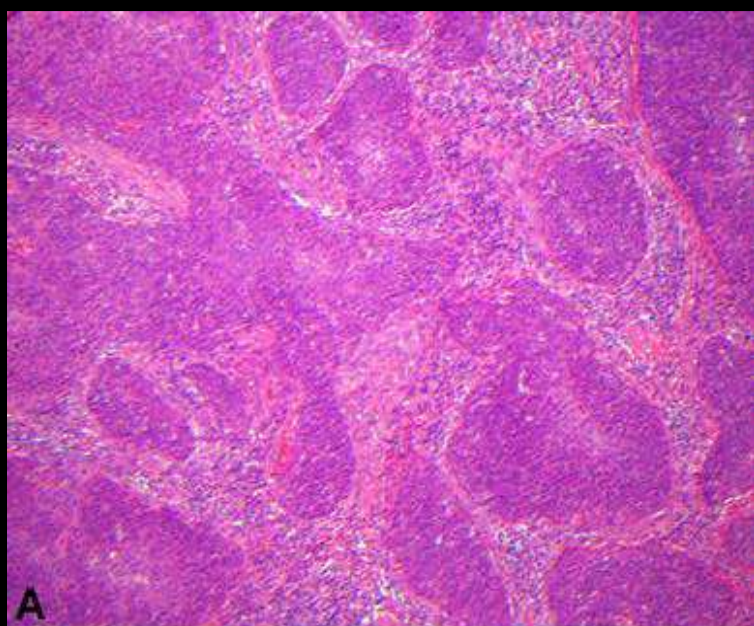
## Histología

Considerado como una  
entidad clínicopatológica  
dentro de los carcinomas de  
cabeza y cuello

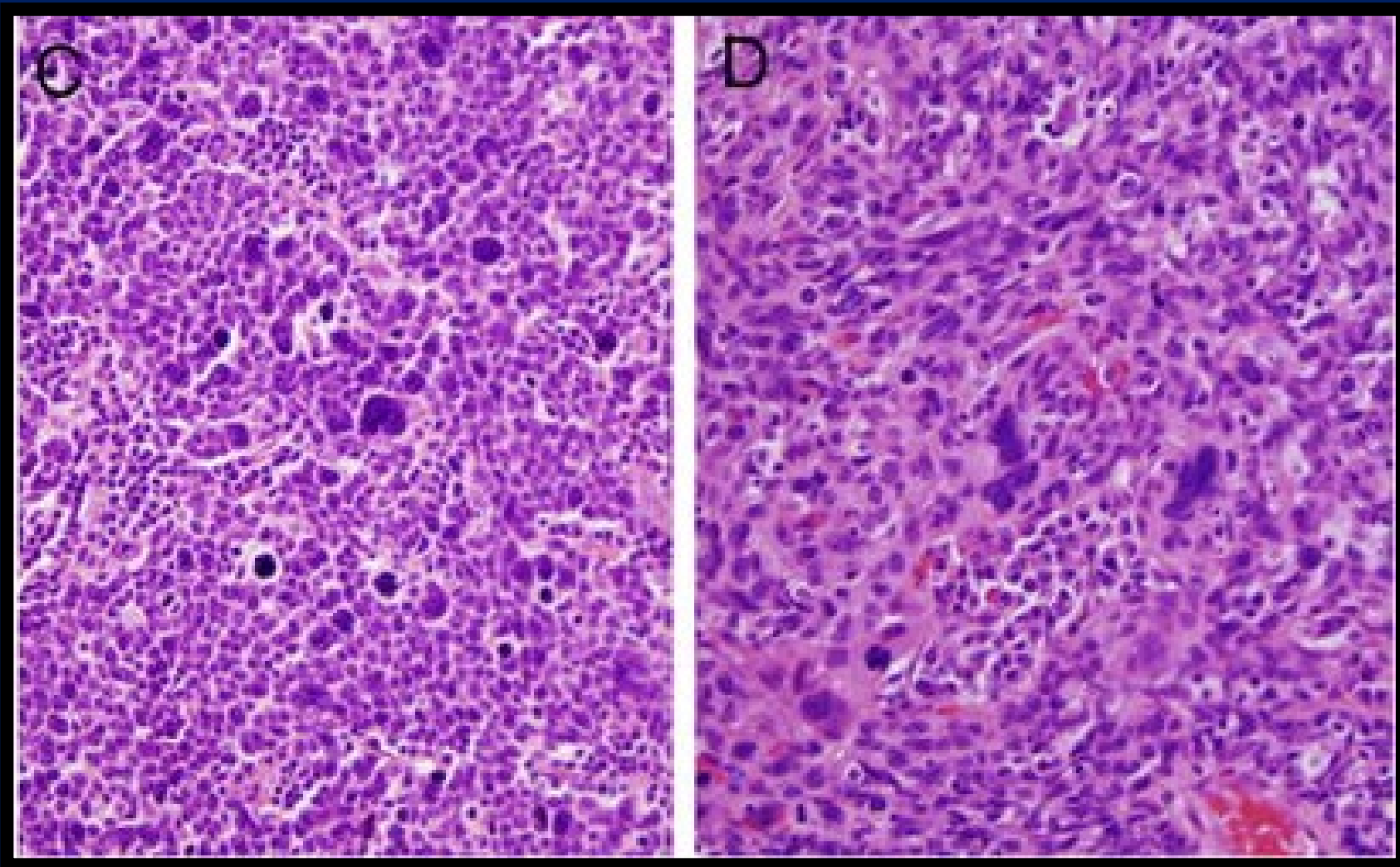








# Anaplasia





# Tipos histológicos carcinoma VPH

	TOTAL (%)	VPH +	VPH -
QUERATINIZANTES	10	4	96
NO QUERATINIZANTES	70	72	28
HÍBRIDO	16	64	36
<b>VARIANTES</b>			
BASALOIDE	2	100	0
PAPILAR	1	67	33
INCLASIFICABLE	1	50	50

# CARCINOMAS FARÍNGEOS RELACIONADOS CON VIRUS

## VEB

- Posterolateral de la nasofarínge (Rosenmuller)
- Lesiones preneoplásicas
- Gente mayor
- 60%
- Buen pronóstico
- Tipo linfoepitelial no queratinizante

## VPH

- Epitelio críptico reticular tonsilar, palatinas y lengua
- No preneoplásicas
- Gente joven
- 40%
- Buen pronóstico
- Tipo linfoepitelial no queratinizante ó queratinización “paradójica”

# Carcinomas VPH-AR

## Métodos de detección

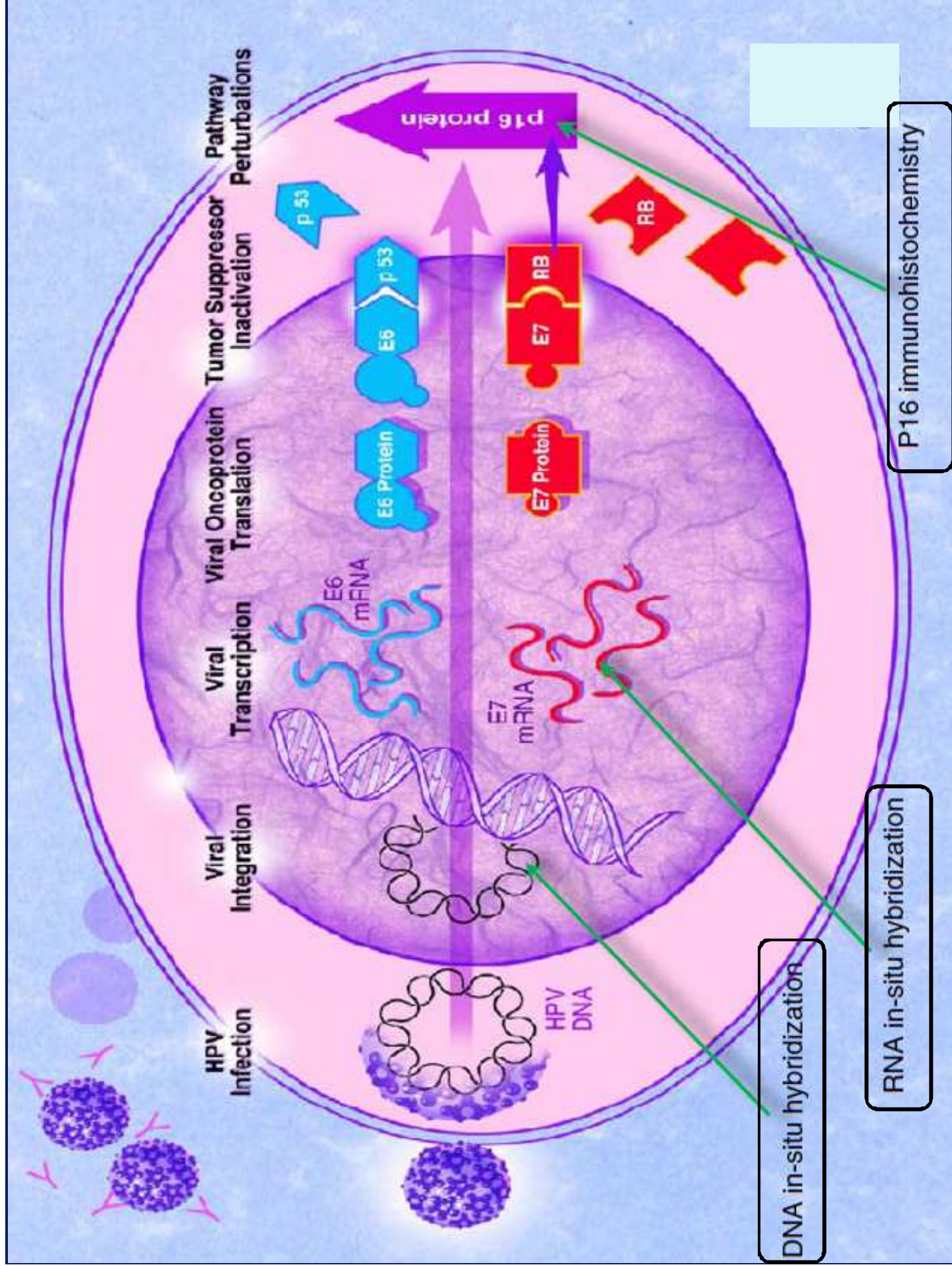


# MÉTODOS

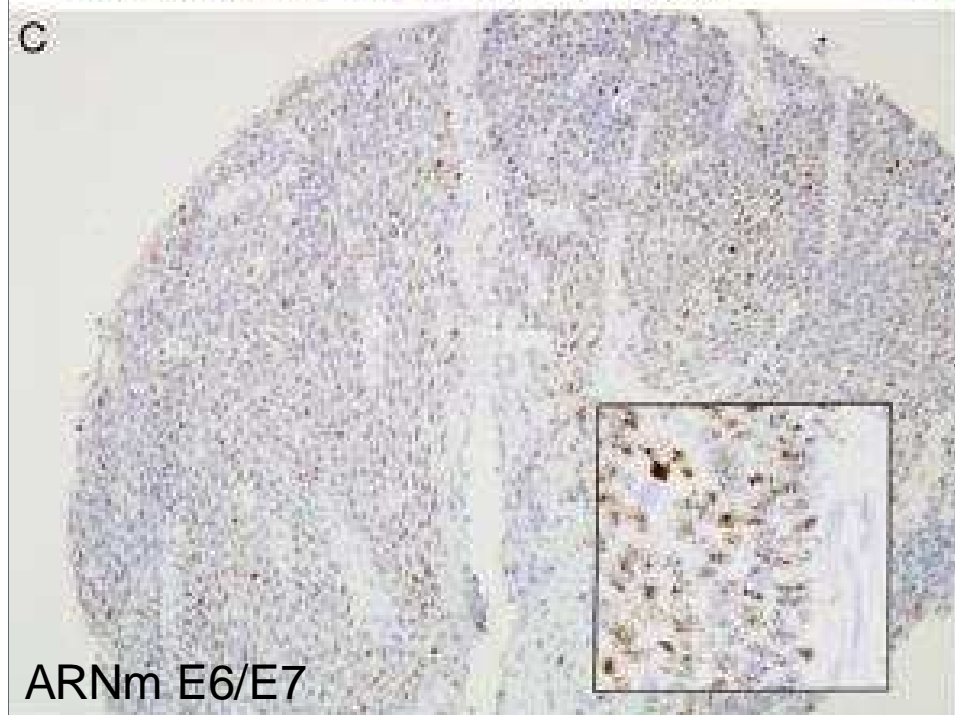
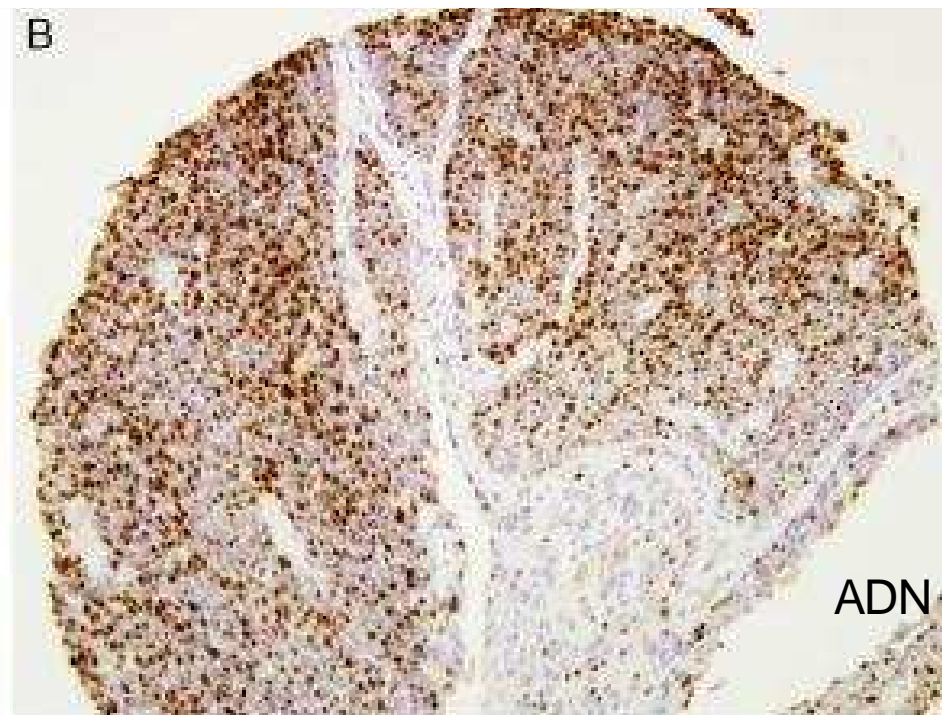
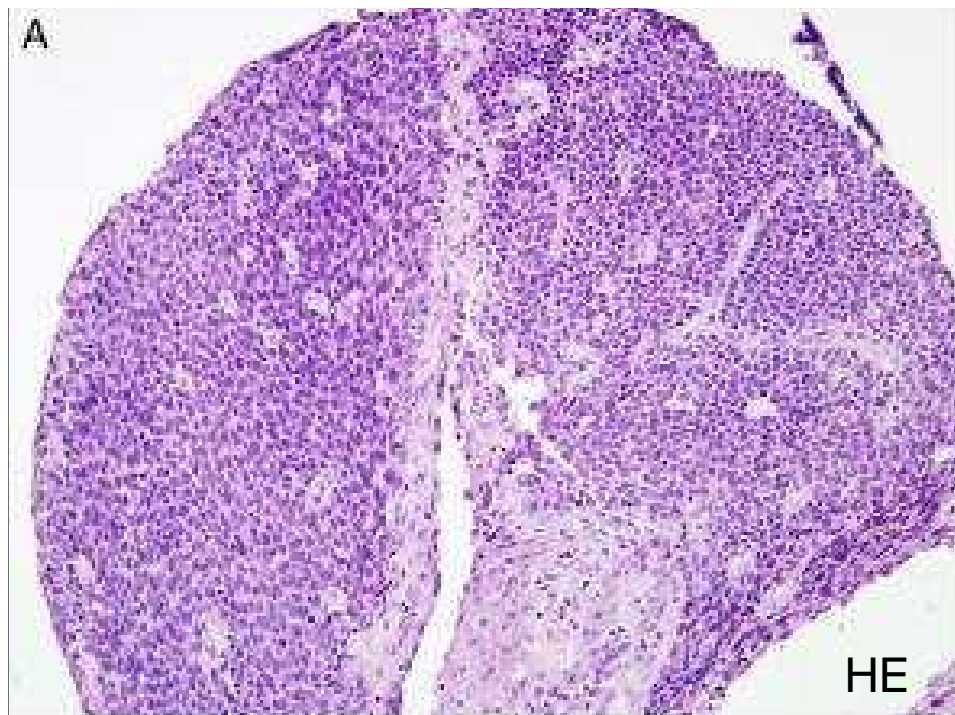
- TINCIÓN P16 INMUNOHITOQUÍMICA
- DETECCIÓN ADN HIBRIDACION IN SITU
- ARNm HIBRIDACIÓN IN SITU

# Test detección VPH-AR

MÉTODOS	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
P16-IHQ	96 %	75 %
ADN-HIS	76 %	94 %
ARN-E6/E7 HIS	96 %	94 %



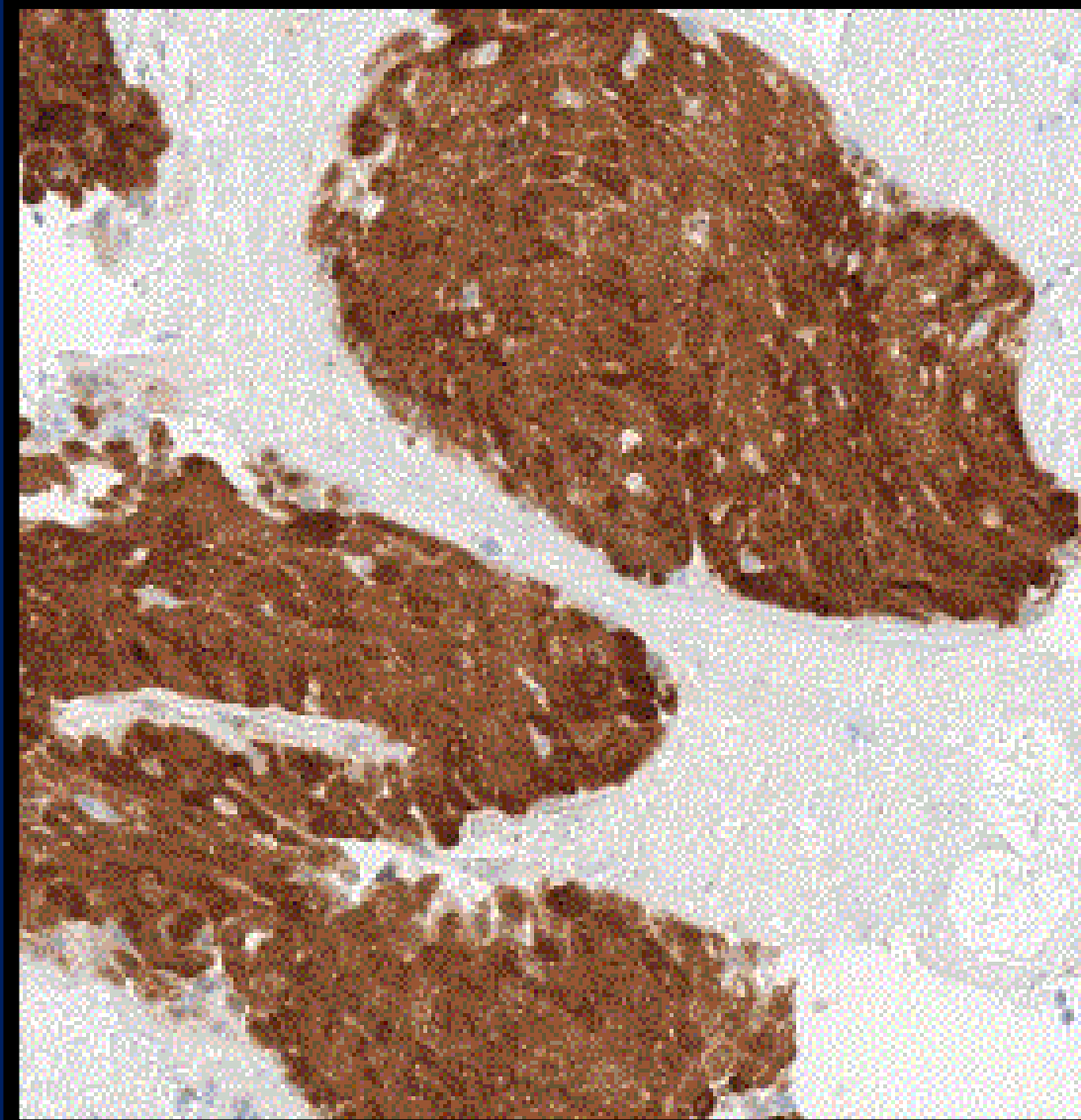




# P16-IHQ

La tinción p16 IHQ es el mejor predictor de la presencia de VPH. Punto de corte  $\geq 70\%$  con tinción citoplásmica y nuclear

# P16 VPH inmunohistoquímica

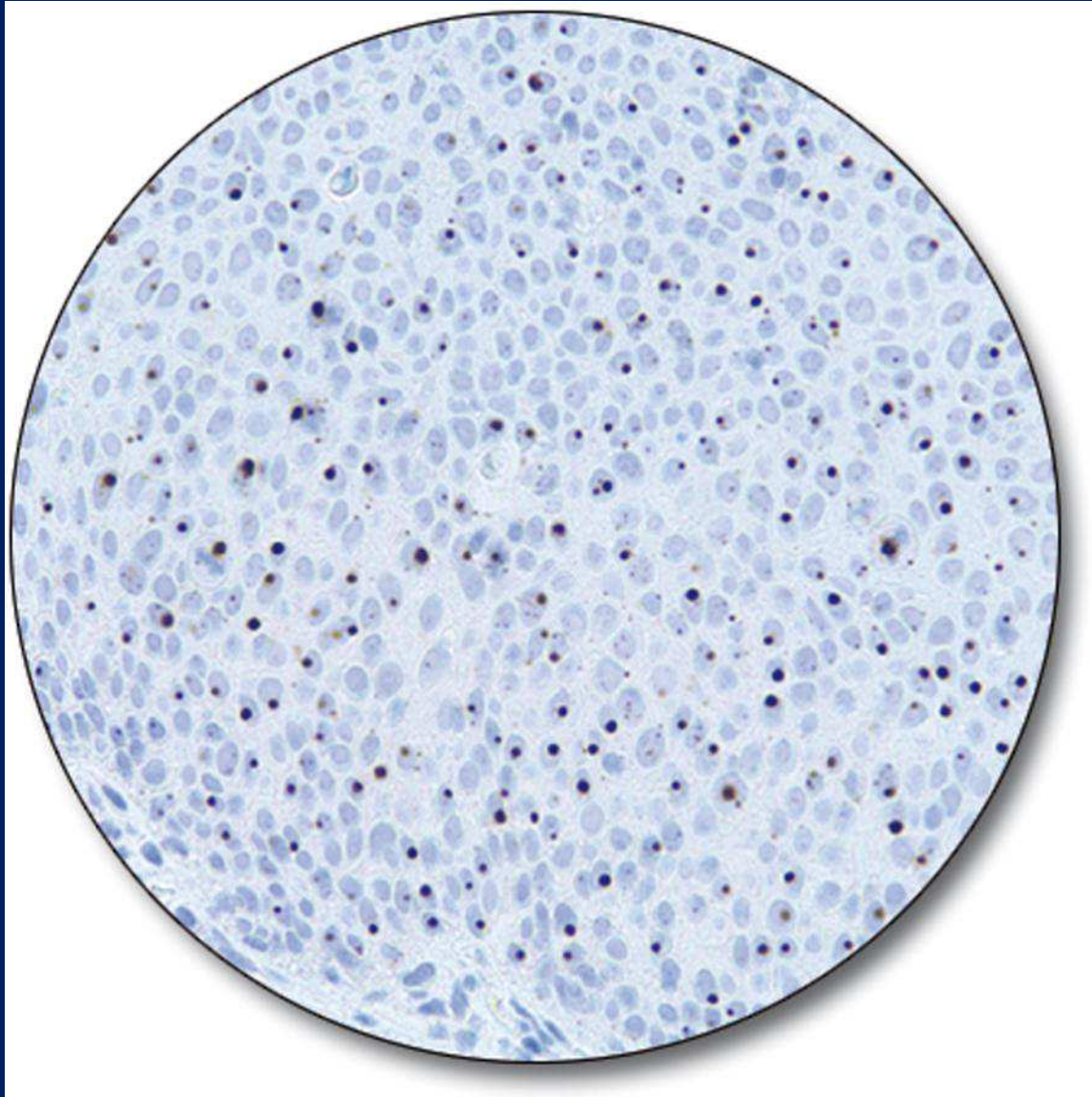


# ADN Hibridación in situ

Es muy específica para la visualización directa del virus dentro del núcleo de la célula tumoral



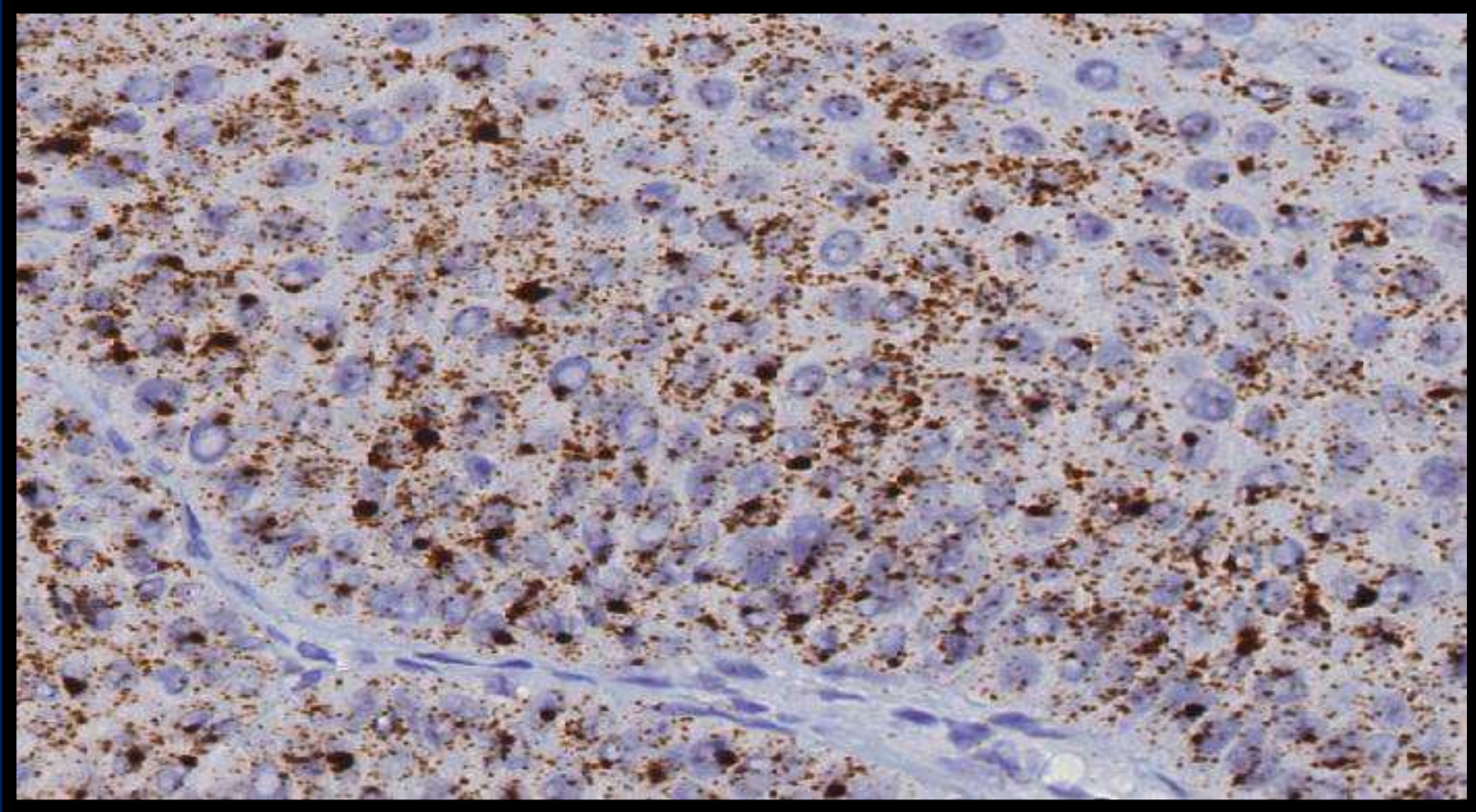
# ADN VPH hibridacion in situ



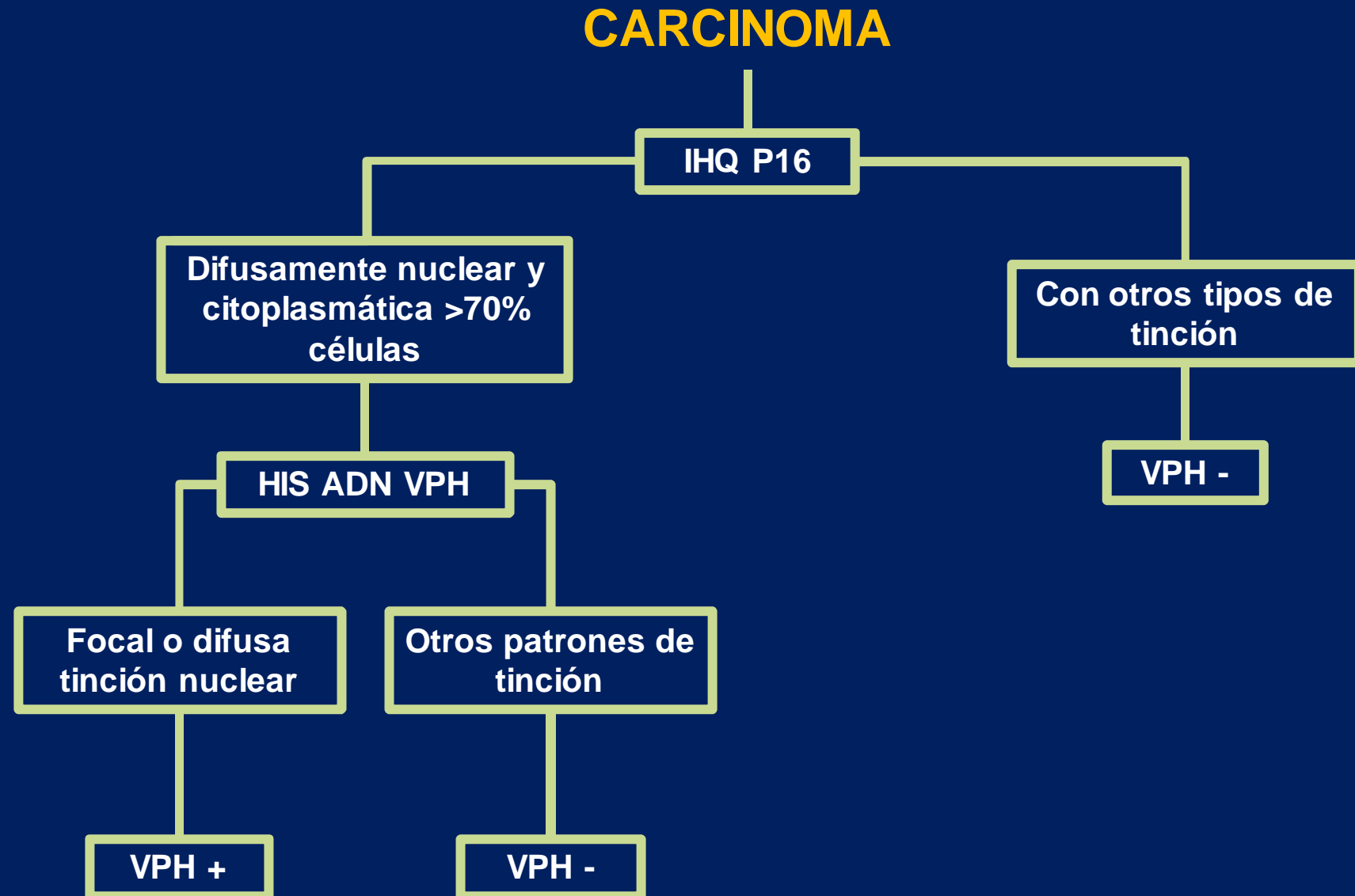
# ARNm Hibridación in situ

Es muy específica para la  
visualización directa del  
virus activo  
transcripcionalmente

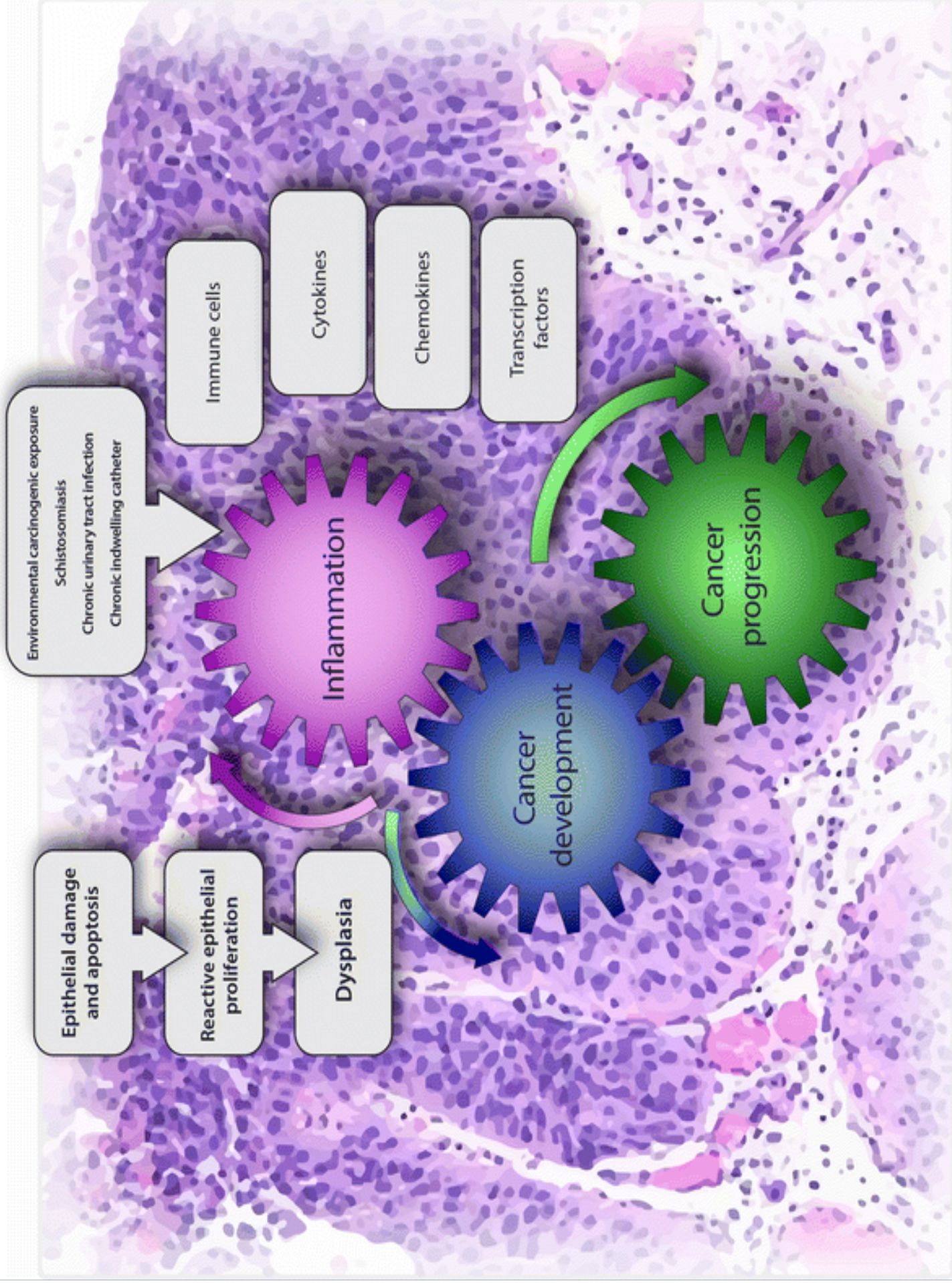
# ARNm E6/E7 hibridacion in situ



# ALGORITMO PARA DETERMINACIÓN DE VPH-AR







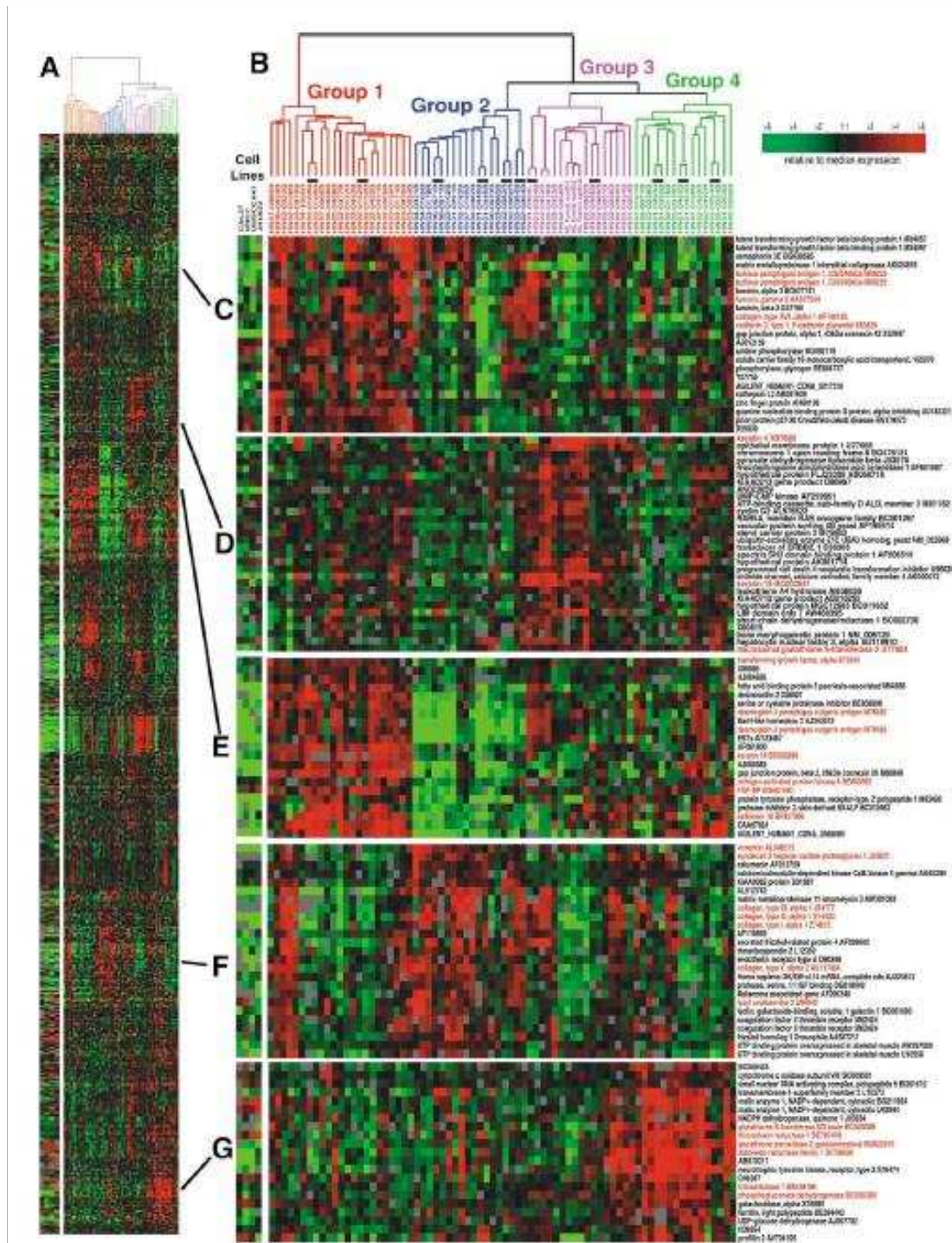
# NUEVAS TAREAS EN PATOLOGÍA

- LINFOCITOSIS INTRATUMORAL
- VIAS DE SEÑALIZACION PD-1:PD-L1
- FIRMAS MOLECULARES EGFR/VPH
- CLASIFICACIÓN MOLECULAR SEGÚN EXPRESIÓN GÉNICA

# Carcinomas de cabeza-cuello

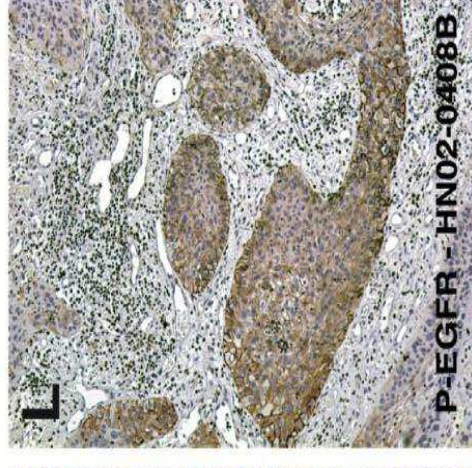
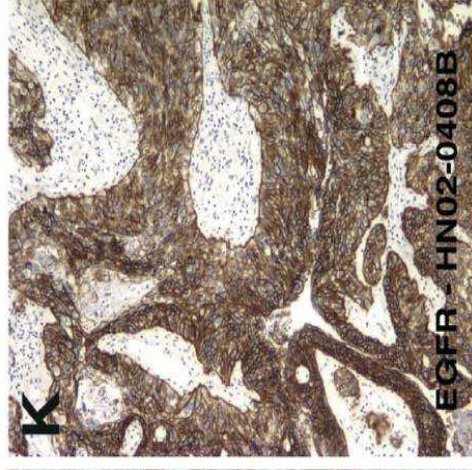
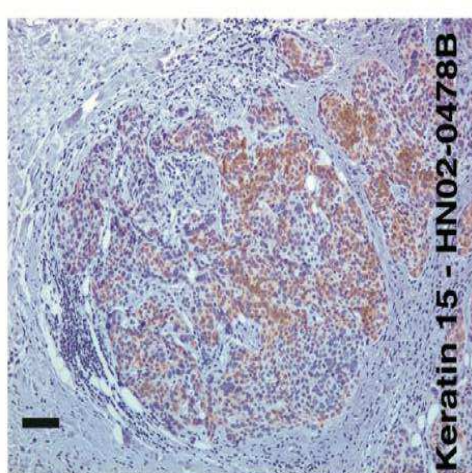
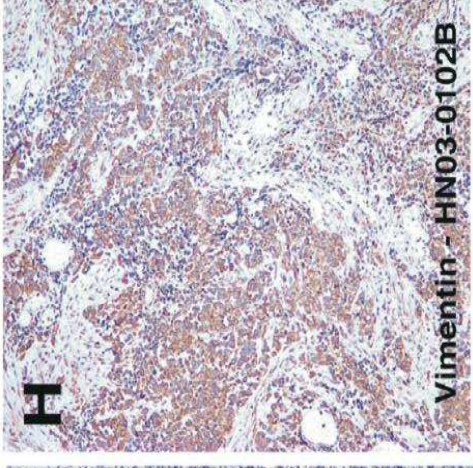
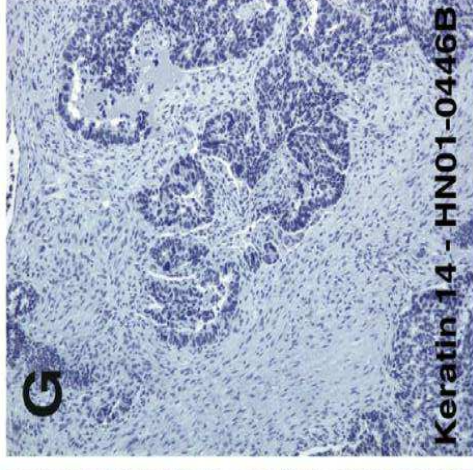
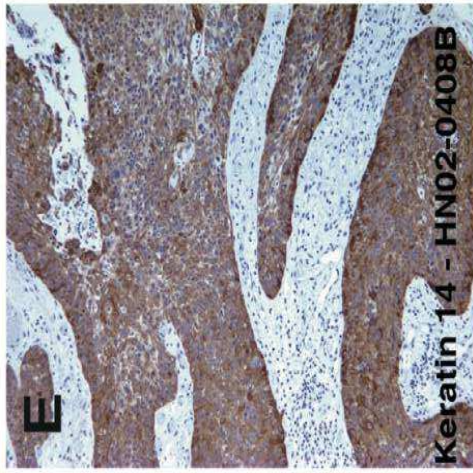
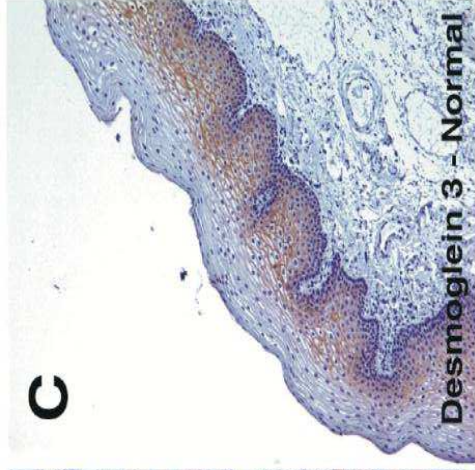
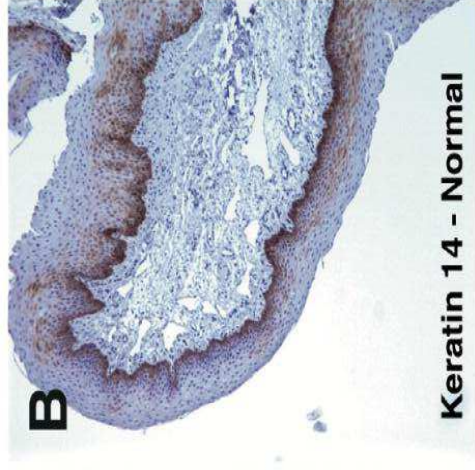
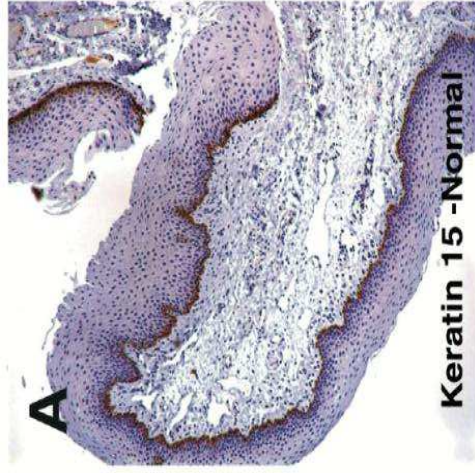
Clasificación molecular  
según  
patrones de expresión génica





# DENDOGRAMA







## CLASIFICACION MOLECULAR

Libre enfer.  
150 meses

Tipo 1. BASAL (CK14, EGFR, Desmogleína)

0 %

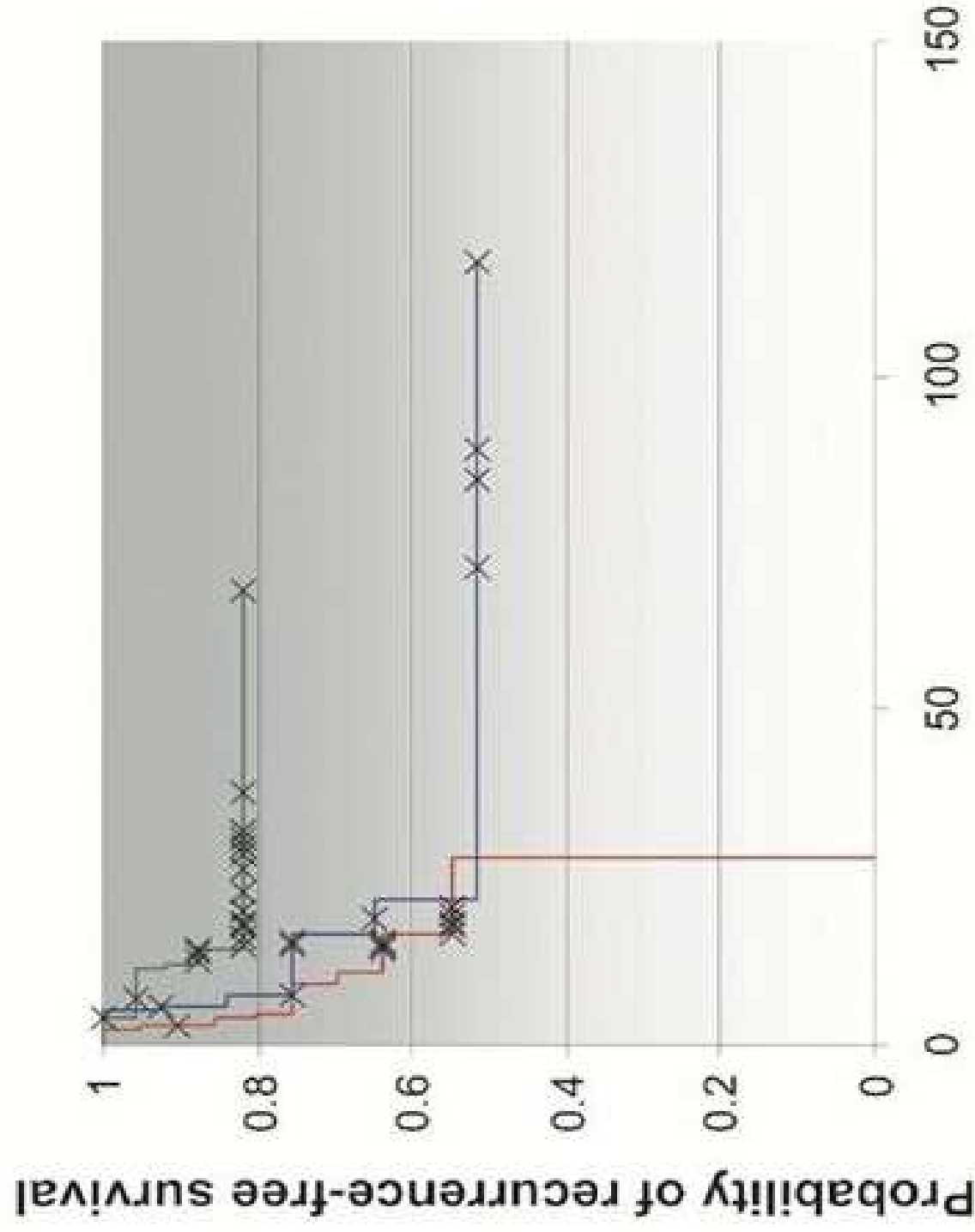
Tipo 2. MESENQUIMAL (VIM, Desmogleína)

50 %

Tipo 3. ATIPICO (CK14, CK15)

85 %

Tipo 4. CLASICO (Enzimas antioxidantes)



recurrence-free survival

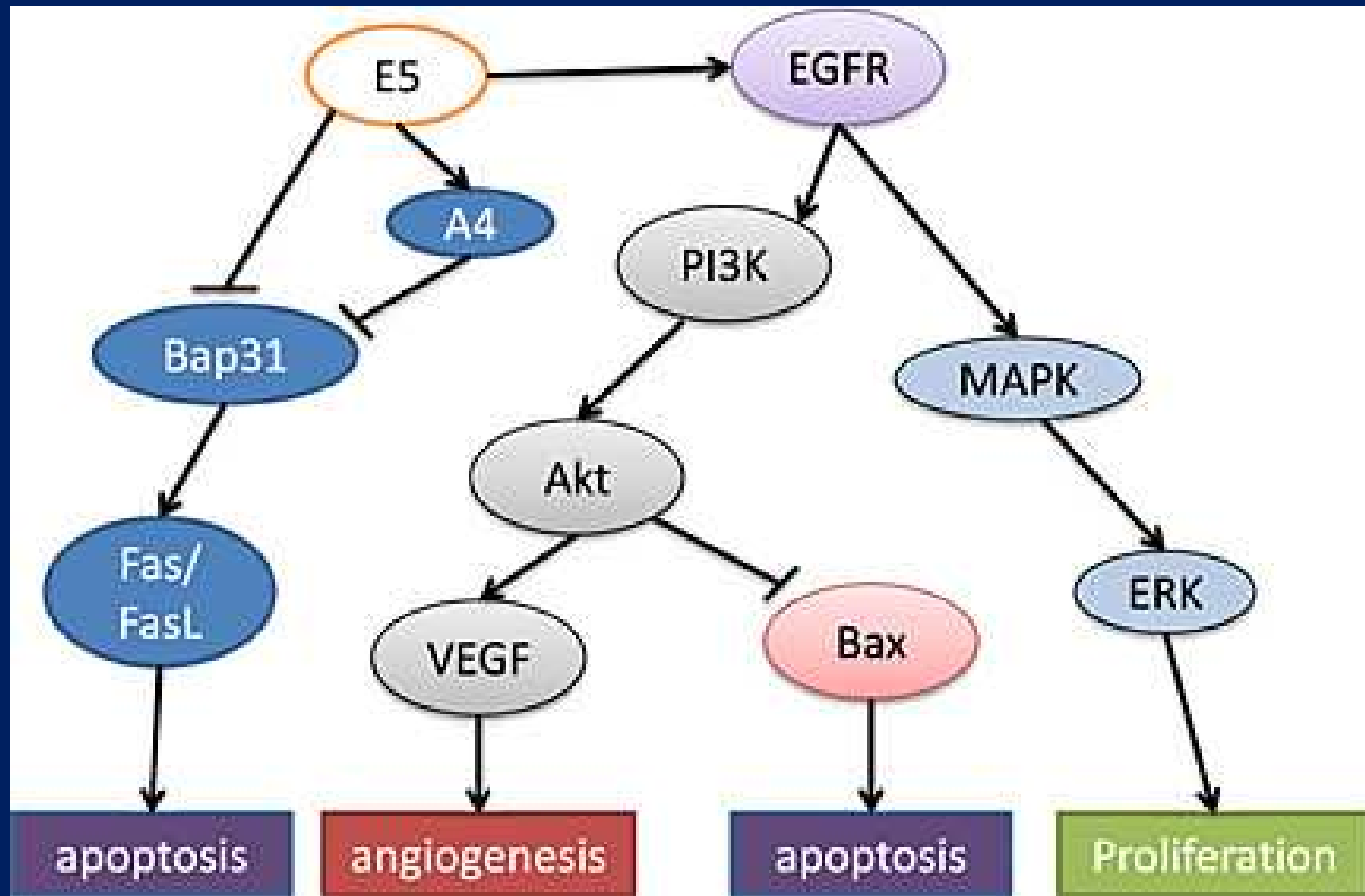
$p = 0.04$



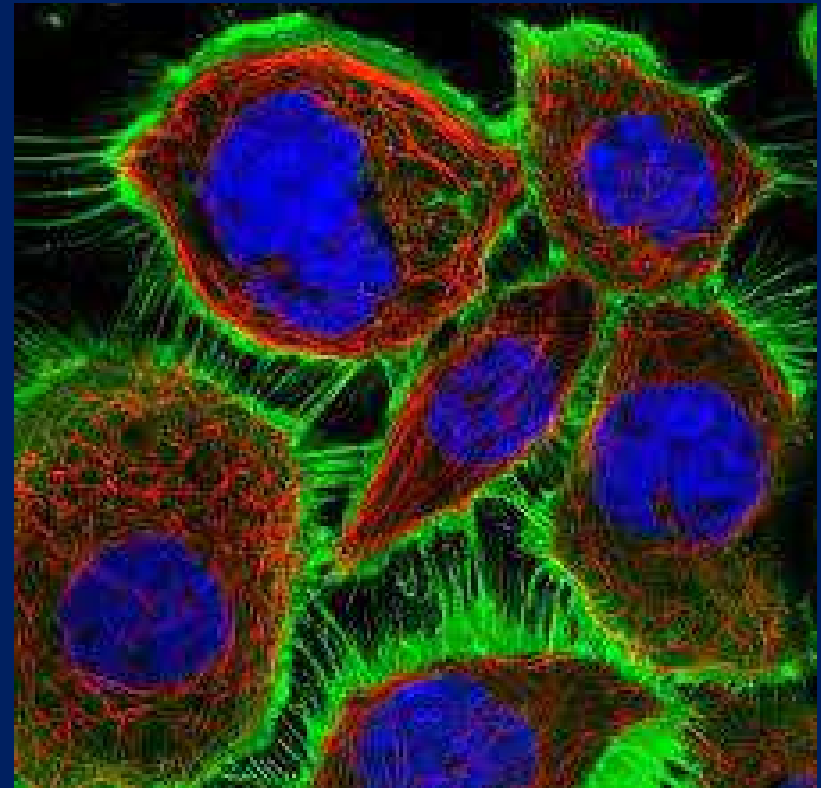
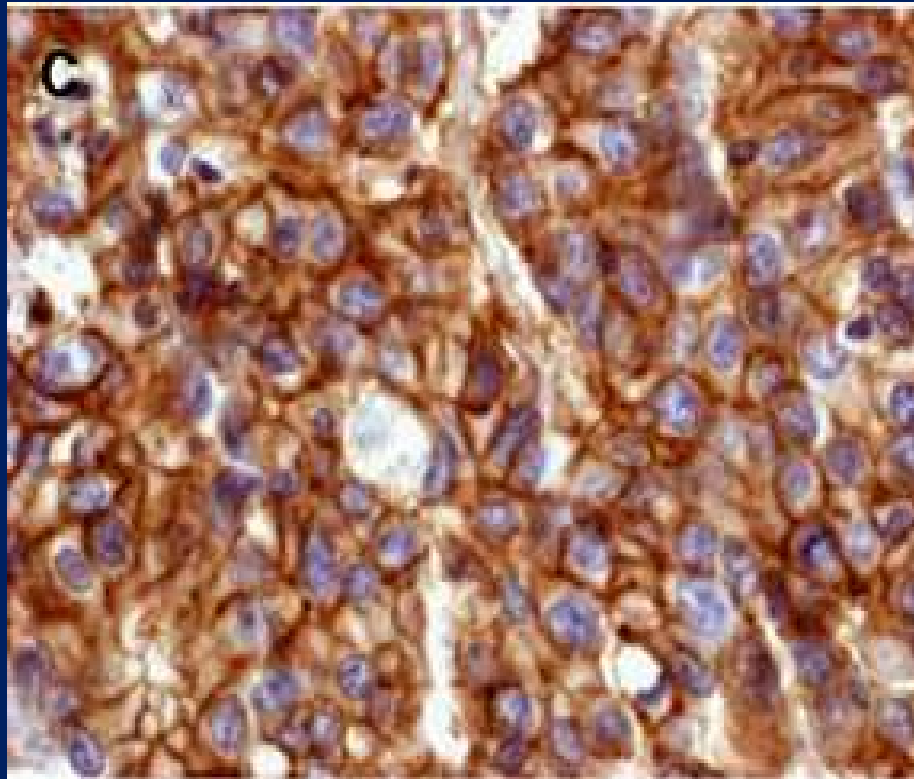
# Carcinomas de cabeza-cuello

Subclasificación molecular en  
carcinomas orofaríngeos VPH  
según estado de EGFR

# VPH E5-EGFR



# EGFR





# VPH / EGFR

TIPOS	FRECUENCIA	Superviv. 100 meses
<b>Tipo 1</b> VPH+ / EGFR -	53 %	80%
<b>Tipo 2</b> VPH - / EGFR -	34%	75%
<b>Tipo 3</b> VPH -/ EGFR+	13%	0% (cetuximab)

# Carcinomas de cabeza-cuello

Los linfocitos intratumorales  
(LIT) predicen el comportamiento  
de los carcinomas orofaríngeos

VPH+

# Método semicuantitativo de contaje de LIT

## TINCION HE y 2,5 X

ALTO

Difuso: presentes > 80% tumor/estroma

MODERADO

Parcheado: presentes > 20-80% tumor/estroma

BAJO

Débil/ausente < 20%

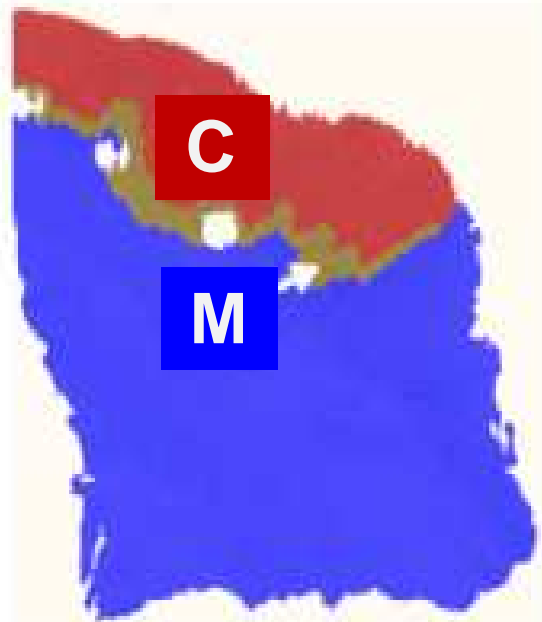




# Score Inmunológico

## *"Immunoscore"*

### Regiones tumorales (CyM)



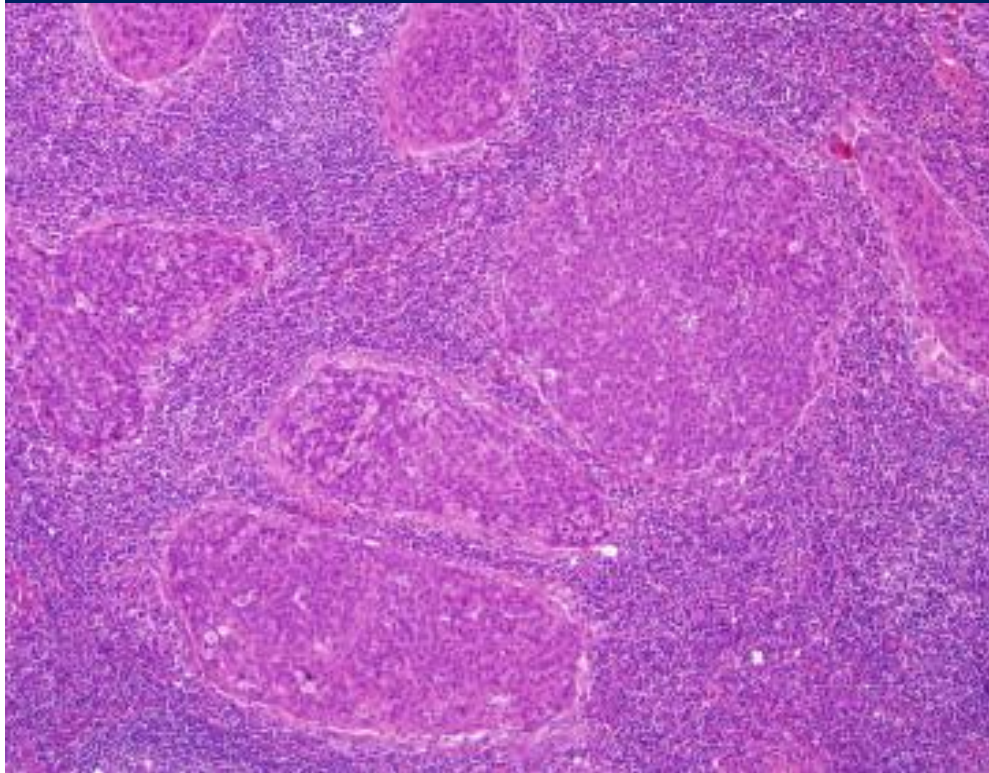
### Inmunotinción



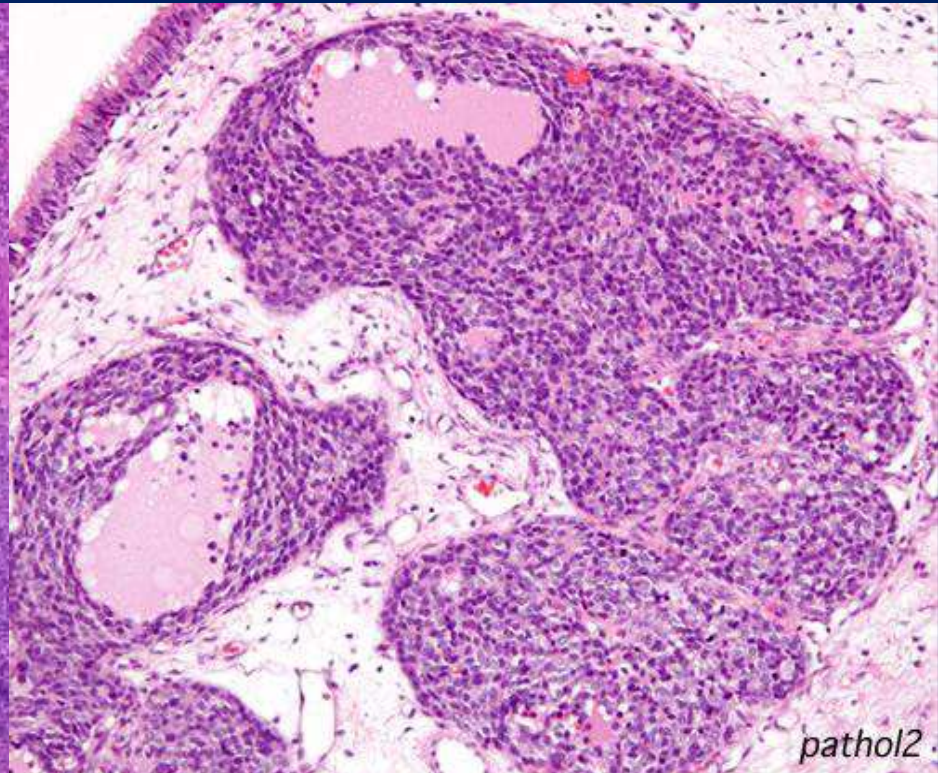
### Inmunoscore (CyM)

Hi	Hi	Hi	Hi	I 4
Hi	Hi	Hi		I 3
Hi	Hi			I 2
Hi				I 1
				I 0

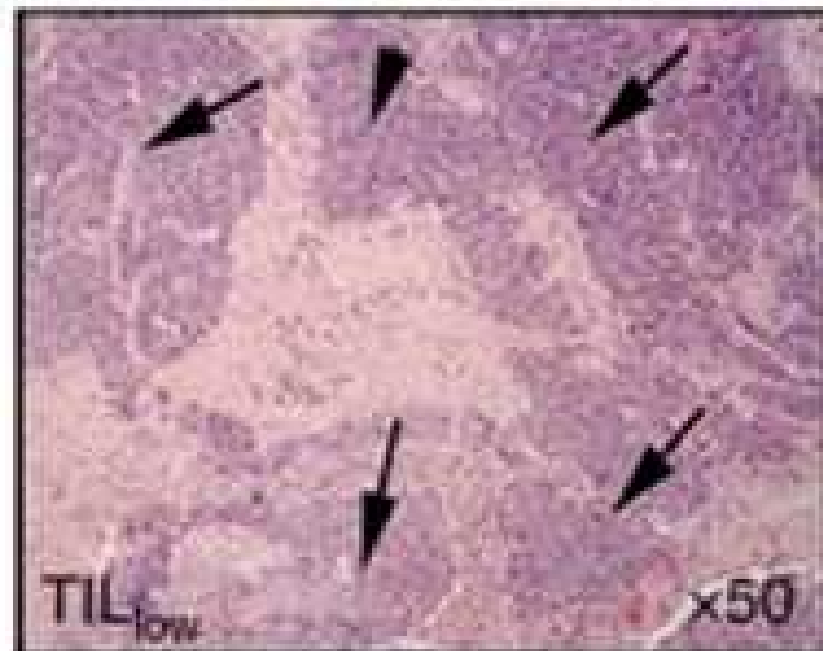
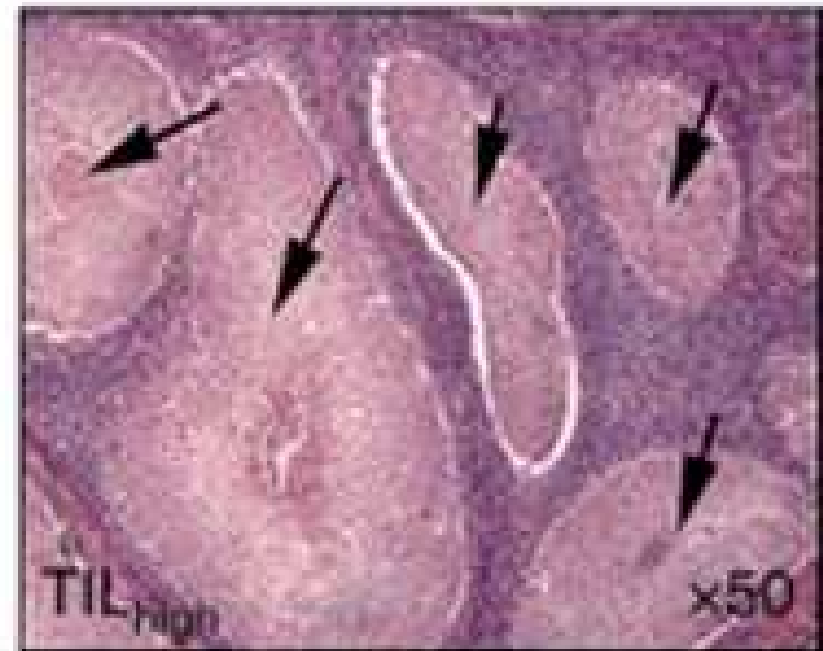
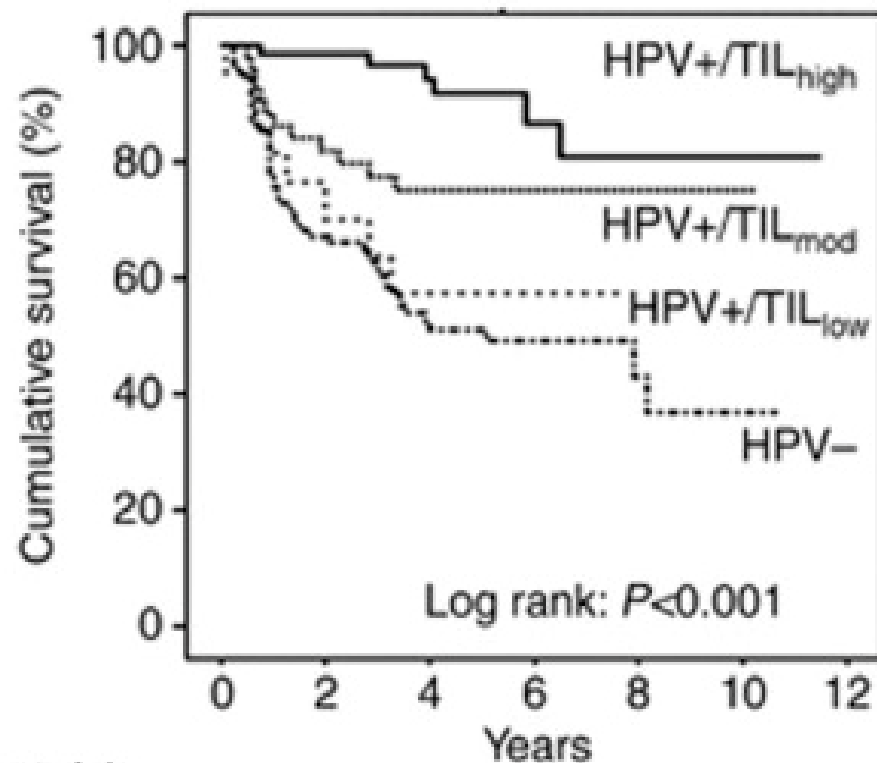
LIT ALTO



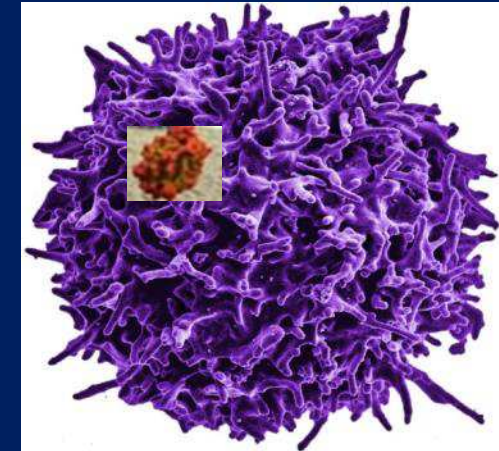
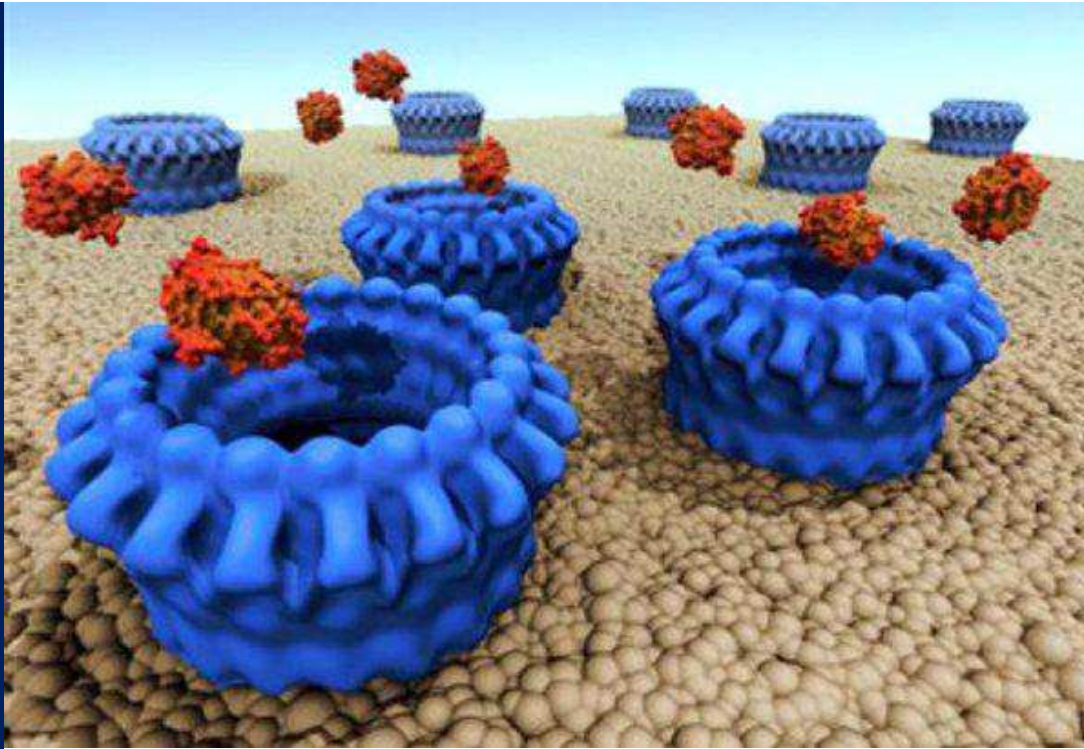
LIT BAJO



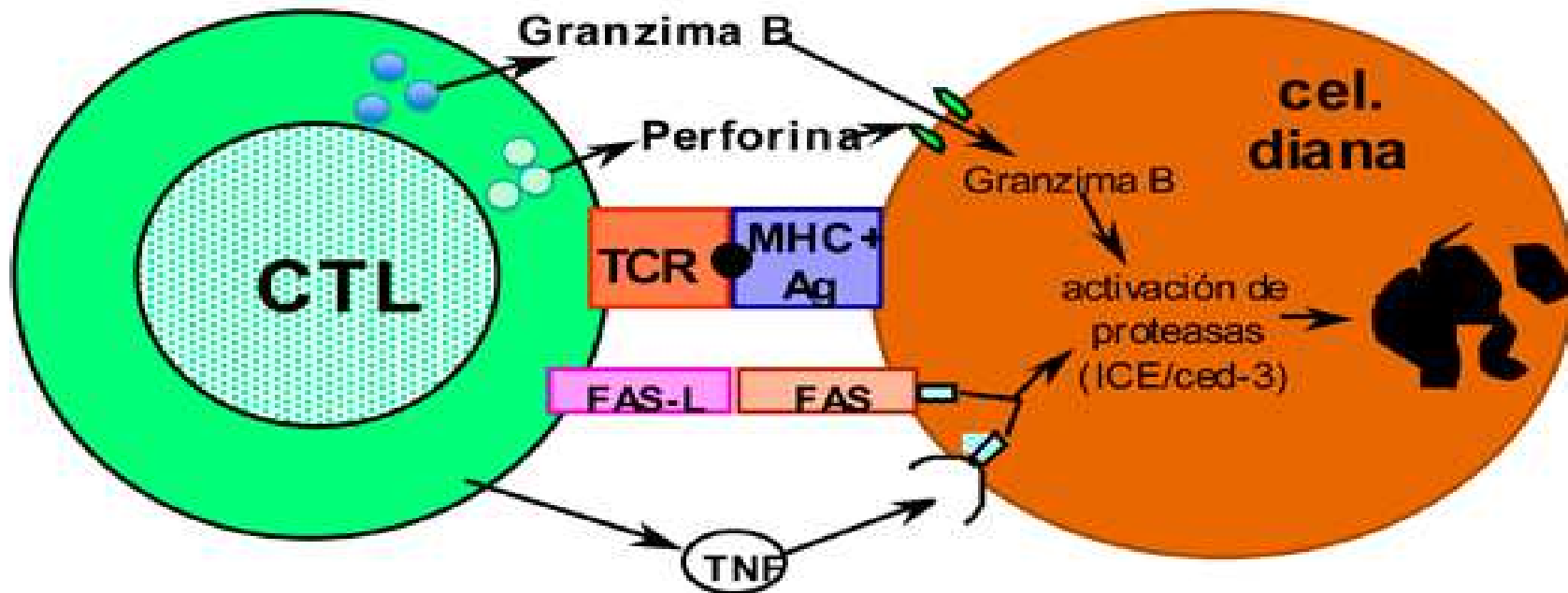
# VPH / LIT







CD8 T

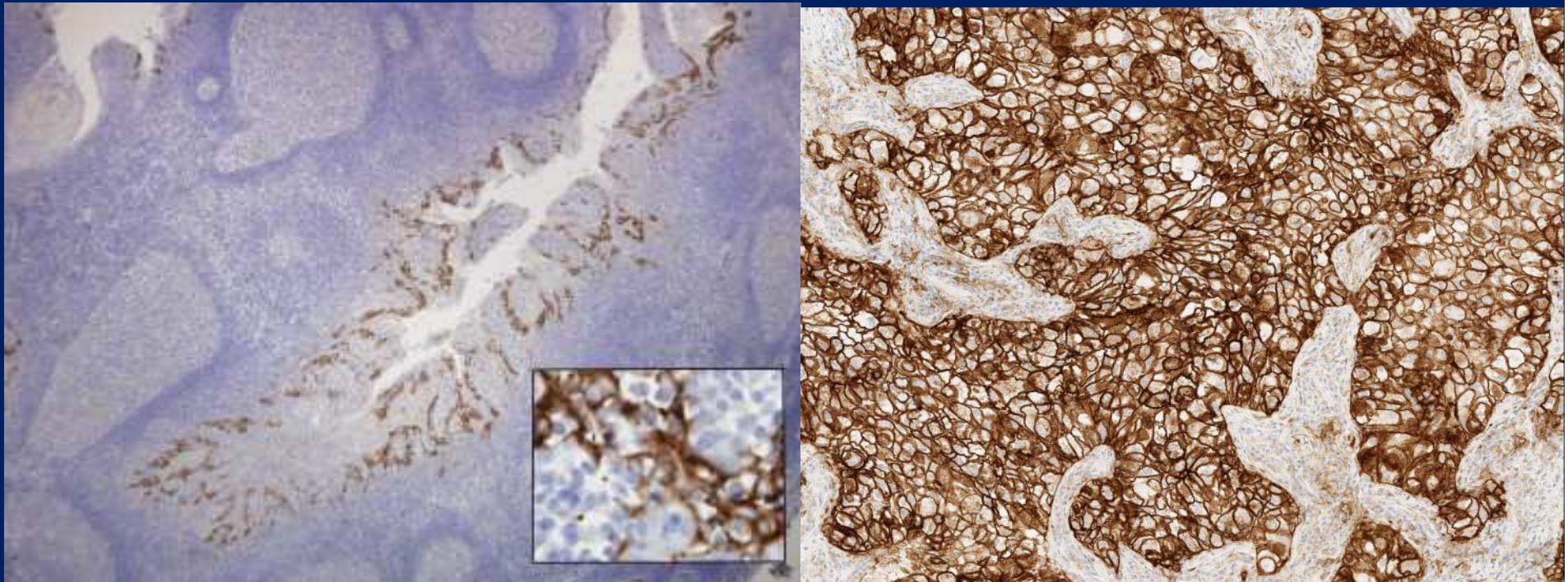




# VPH / LIT

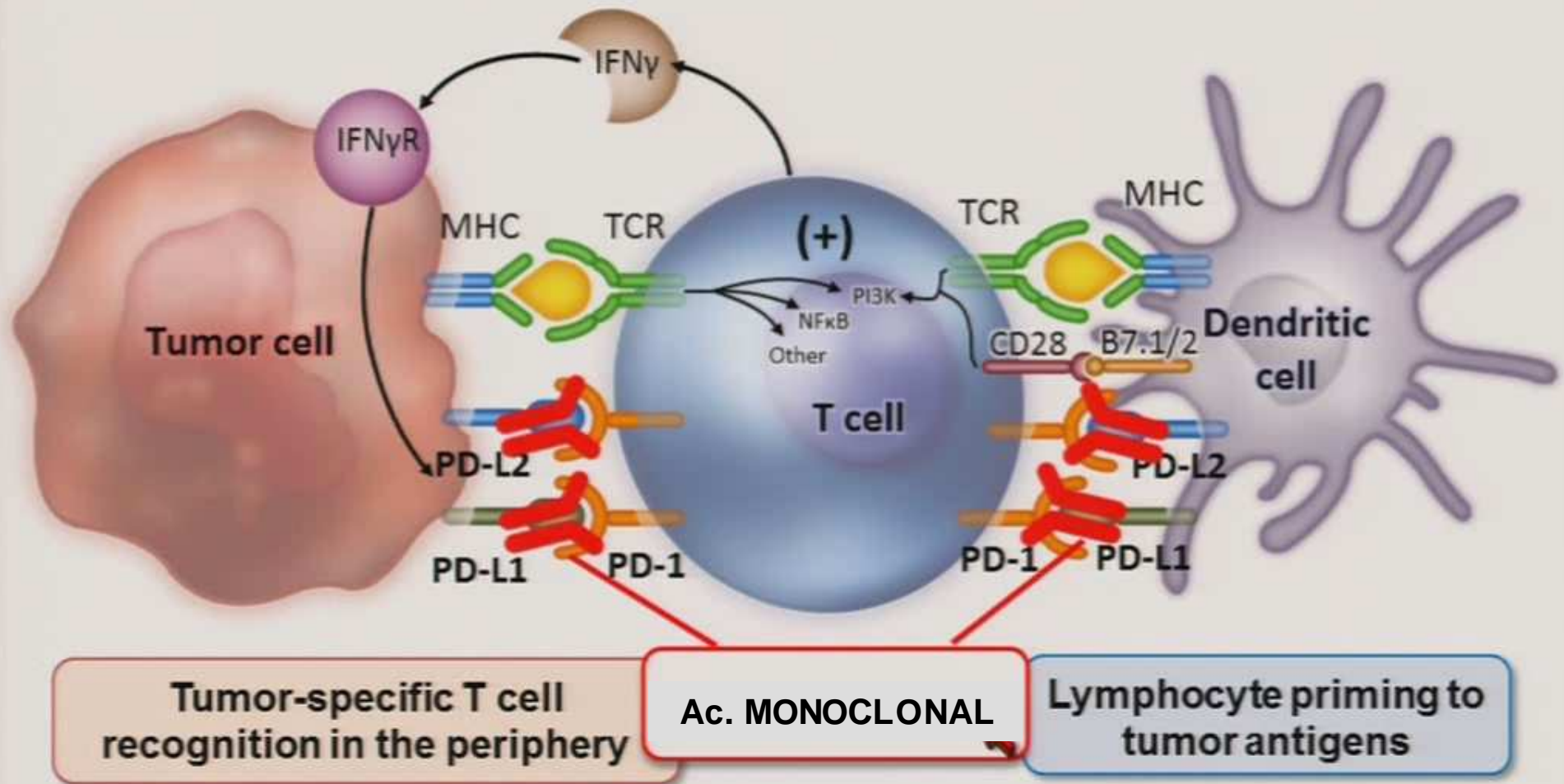
TIPOS	Superviv. 3 años
VPH+ / LIT ALTO	80%
VPH +/- LIT MODERADO	75%
VPH +/- LIT BAJO	55%

# Vía señalización PD-1: PD-L1



PDL1 + > 5% de las células teñidas

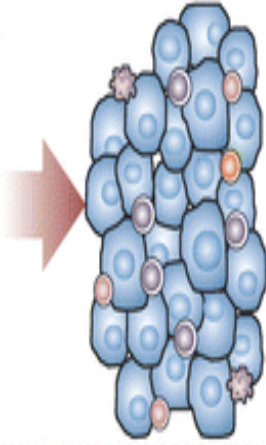
# Papel de la vía PD-1 en la supresión de la inmunidad antitumoral





## Cancer natural history

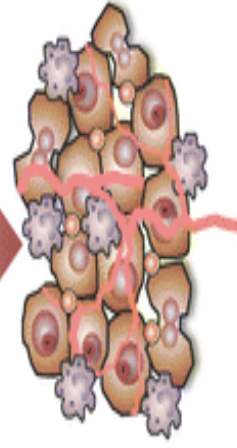
Chronic viral/bacterial  
Infection  
Chemical Exposure  
Chronic Inflammation



Selection of less  
immunogenic  
antigens

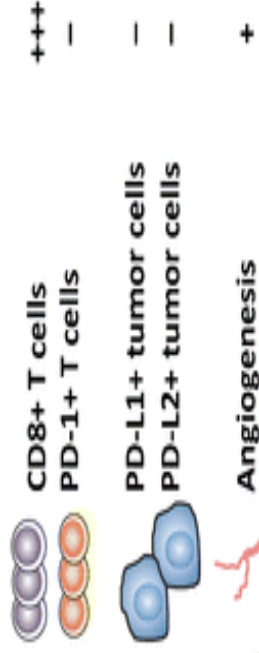


Selection of  
more aggressive  
tumor cells

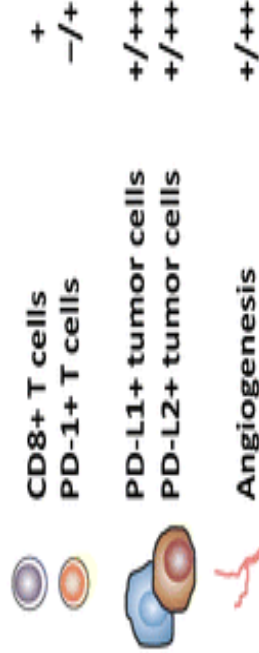


## Immune and pathological features

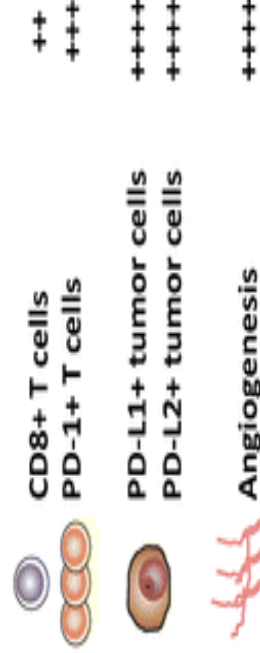
### Low-grade neoplasia



### Intermediate-grade neoplasia



### High-grade neoplasia



Tumor cell immunogenicity

## Clinical Relevance

Potential benefit of target and immune-based therapies

Prognosis





**ONDAS GRAVITACIONALES**