



## Resultados clínicos relacionados con la infección por el virus del papiloma humano y la respuesta inmune en pacientes con adenocarcinoma de pulmón\*

- » Luis Leonardo Rojas<sup>1 2 3</sup>
- » Alejandro Ruiz Patiño<sup>1 2 3</sup>
- » Jorge Miguel Otero Bernal<sup>2 3</sup>
- » Carlos Alberto Vargas Baéz<sup>1 2 3</sup>
- » Andrés Felipe Cardona Zorrilla<sup>4 2 3</sup>
- » Hernán Carranza Isaza<sup>1 2 3</sup>
- » July Katherine Rodríguez Ariza<sup>2 3</sup>
- » Diana Carolina Mayorga<sup>2</sup>
- » Jenny Mireya Ávila Coy<sup>2 3</sup>
- » María del Pilar Archila Gómez<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> Clínica Colsanitas
- <sup>2</sup> Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer - FICMAC
- <sup>3</sup> Grupo de Investigación OncolGroup, Universidad El Bosque
- <sup>4</sup> Clínica del Country

**Introducción:** el cáncer de pulmón en quienes nunca han fumado es responsable de entre 17.000 y 26.000 muertes anuales en los Estados Unidos y también es la séptima causa principal de mortalidad por cáncer en este país. La incidencia de cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado parece estar aumentando. El cáncer de pulmón (CP), es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, es una enfermedad compleja y muy heterogénea. Además, una parte de los pacientes con CP no ha fumado nunca, población que estamos comenzando a explorar de forma exhaustiva. Se han relacionado varios factores de riesgo con el CP en personas que nunca han fumado entre los cuales encontramos la exposición al radón, al humo del combustible doméstico, las infecciones por Mycobacterium tuberculosis y el virus del papiloma humano, resaltando el papel importante de estos factores en la carcinogénesis. La coinfección por VPH en el cáncer de pulmón favorece la inclusión de la oncoproteína E5 y, por tanto, altera la señalización mitogénica downstream de RAS, EGFR y proteína quinasa-C (PKC), y la activación constitutiva de AP-1, que a través de c-jun pueden promover la supervivencia de las células tumorales. Aún hace falta conocer la asociación entre el estado de infección por VPH y la respuesta terapéutica.

**Objetivos:** nuestro estudio tiene como objetivo establecer la influencia de la infección por VPH en la expresión de PDL1/PD1 y conteo de TILs en pacientes con adenocarcinoma de pulmón y su efecto

\* Artículo completo aceptado el 19 de abril de 2022 en la revista ESMO open (esmoopen-2021.002166.R1)

**Autor para correspondencia:** Luis Leonardo Rojas, Clínica Colsanitas, Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer - FICMAC Grupo de Investigación OncolGroup, Universidad El Bosque. **Correo electrónico:** Irojaspuentes@gmail.com  
Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

potencial sobre el pronóstico a largo plazo y la predicción de respuesta. Nuestra hipótesis es que los pacientes con un estado positivo de infección por VPH tendrán diferencias en términos de perfil molecular del tumor, respuesta al tratamiento y resultados de supervivencia.

**Materiales y métodos:** se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte que incluyó a 208 pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado, tratados en un centro de referencia en Bogotá, Colombia. Los pacientes se estratificaron según la presencia o ausencia de drivers oncogénicos, incluyendo las mutaciones de EGFR, la translocación de ALK y también de acuerdo con los niveles de expresión de PD-L1. Entre los pacientes revisados solo se incluyeron aquellos cuyo tamaño de muestra de tejido fuese suficiente para realizar microdissección de tejido, extracción de ácido nucleico (ADN y ARN) e inmunohistoquímica. Para determinar la relación entre el estado de infección por VPH y los resultados clínicos, se utilizaron análisis estadísticos inferenciales.

**Resultados:** de los 208 pacientes solamente 133 cumplieron con todos los criterios de inclusión, de los cuales el 51.1 % correspondían al género masculino, la mayoría tenía una escala de rendimiento de Karnofsky (KPS) superior a 80 y solo el 19.6 % (n= 26) estuvo expuesto al humo del cigarrillo. Todos los pacientes de la cohorte, excepto uno, tenían adenocarcinoma, mientras que el caso restante presentaba una configuración adenoescamosa. El estado de positividad para VPH se identificó en el 24.8 % de los pacientes (n= 33 casos, [IC del 95 %: 17.5-32.2 %]), la infección por VPH fue más prevalente en pacientes con mutaciones positivas para EGFR (37,99.2 % [IC 95 % 21.1-57.4%]), ALK (37.5 % [IC 95 % 3.9-71 %]) y PD-L1 (345.7 % [IC 95 % 17.9 %-53.5 %]) en comparación con el grupo de enfermedad triple negativo (14.9 % [IC 95 % 6.4-23.5 %]), (p: 0.0387). Al clasificar a los pacientes según el esquema de tratamiento y el estado del VPH, se observó una tasa de respuesta general del 80 % para el grupo tratado con VPH + ICI, en comparación con los pacientes VPH negativos que recibieron ICI y tuvieron una respuesta general tasa del 44.4 %.

**Conclusiones:** para nuestra población la presencia de VPH se encuentra en el 25 % de la población analizada, es más frecuente en pacientes con mutaciones de EGFR y especialmente en pacientes PD-L1 positivos. La presencia de VPH mejoró la respuesta al tratamiento con inmunoterapia y se asoció con un mejor pronóstico en estos pacientes.

#### **Palabras Clave**

Carcinogénesis; virus del papiloma humano; adenocarcinoma de pulmón.