



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Carcinoma epidermoide de orofaringe. Detección del virus del papiloma humano. Experiencia en el hospital universitario Marqués de Valdecilla.**

Squamous cell carcinoma of the oropharynx. Detection of the human papilloma virus. Experience at the Valdecilla university hospital.

**Autor:** Dña. Laura Menéndez Rato

**Director/es:** D. Fidel Ángel Fdez. Fdez.  
Dña. María Martino González

**Santander, Junio 2019**

## ÍNDICE

<b>1. Resumen</b> .....	pág.4
<b>2. Summary</b> .....	pág.4
<b>3. Introducción</b> .....	pág.5
3.1. Anatomía, función y vascularización.....	pág.5
3.2. Exploración clínica y mediante técnicas de imagen.....	pág.6
3.3. Tumores benignos de la orofaringe.....	pág.6
3.4. Tumores malignos de la orofaringe.....	pág.6
3.4.1. Linfoma.....	pág.7
3.4.2. Carcinoma epidermoide (CE).....	pág.7
3.4.2.1. Carcinoma epidermoide asociado al virus del papiloma humano(VPH).....	pág.8
<b>4. Objetivos</b> .....	pág.12
<b>5. Material y métodos</b> .....	pág.12
<b>6. Resultados</b> .....	pág.12
<u>6.1. Búsqueda bibliográfica</u> .....	pág.12
6.1.1. Epidemiología.....	pág.12
6.1.2. Características moleculares.....	pág.13
6.1.3. Formas clínicas.....	pág.15
6.1.3.1. Enfermedad anogenital.....	pág.15
6.1.3.2. Enfermedad dermatológica.....	pág.15
6.1.3.3. Otras formas.....	pág.16
6.1.3.4. Cáncer de cabeza y cuello.....	pág.16
6.1.3.4.1. Carcinoma epidermoide de orofaringe.....	pág.18
6.1.3.4.1. a. Carcinoma epidermoide de orofaringe VPH -.....	pág.18
6.1.3.4.1.b. Carcinoma epidermoide de orofaringe VPH + .....	pág.18
6.1.3.4.1.b.1. Infección subclínica y premaligna por VPH oral .....	pág.19

6.1.3.4.1.b.2. Actualización en el diagnóstico.....	pág.20
6.1.3.4.1.b.3.Actualización en el tratamiento.....	pág.26
6.1.3.4.1.b.4.Actualización en pronóstico y seguimiento.....	pág.31
6.1.3.4.1.b.5.Actualización en prevención.....	pág.32
<u>6.2. Estudio descriptivo retro y prospectivo de Carcinoma epidermoide de orofaringe (CEO) y VPH en el HUMV</u> .....	pág.35
<b>7. Conclusiones</b> .....	pág.39
<b>8. Bibliografía</b> .....	pág.40
<b>9. Agradecimientos</b> .....	pág.42

## **1. RESUMEN**

El **tumor maligno más frecuente de la orofaringe** es el carcinoma epidermoide (CE). Dentro de este, existen dos subtipos: uno asociado al consumo de alcohol y tabaco y otro al virus del papiloma humano, este último con frecuencia creciente (causa principal del aumento de carcinoma epidermoide de orofarínge en países desarrollados). El CE se caracteriza por presentar **odinofagia y disfagia progresivas**, sumado a tumoración de consistencia dura.

Los **subtipos** del virus del papiloma humano (VPH) de bajo riesgo (6,11) están implicados en lesiones benignas, mientras que los subtipos de VPH de alto riesgo (16,18) producen carcinogénesis.

Se suele transmitir por sexo oral y existen factores de riesgo para contraerlo (hombres, raza blanca, 40-60 años y tener varias parejas sexuales).

En cuanto al **diagnóstico**, se basa en la clínica y en la exploración física, una biopsia a la que se le aplicaran pruebas complementarias (p16, reconocimiento de ADN por PCR e hibridación "in situ" y reconocimiento de ARNm E6/E7). En cuanto a las técnicas de imagen, se utilizan ecografía, tomografía computarizada (CT) o resonancia magnética.

Para su **estadificación**, utilizamos la clasificación pTNM del AJCC.

En cuanto a su **tratamiento**, se suele usar cirugía, quimioterapia, radioterapia o una combinación de estos. En este tipo de pacientes se establecen ensayos de desescalada terapéutica, para reducir la toxicidad (reducción de dosis, cetuximab).

Palabras clave: Carcinoma epidermoide, orofaringe, VPH, subtipos, diagnóstico, tratamiento.

## **2. SUMMARY**

The most frequent malignant tumor of the oropharynx is **squamous cell carcinoma (SCC)**. Within this, there are two subtypes: one associated with the consumption of alcohol and tobacco and another one with the human papillomavirus, this last one with increasing frequency (main cause of the increase in squamous cell carcinoma of the oropharynx in developed countries).

The SCC is characterized by **progressive odynophagia and dysphagia**, in addition to a hard consistency tumor.

Low-risk human papilloma virus (HPV) subtypes (6, 11) are involved in benign lesions, while high-risk HPV subtypes (16, 18) produce carcinogenesis. It is usually transmitted by oral sex and there are risk factors to contract it (men, white race, 40-60 years and having several sexual partners).

Regarding the **diagnosis**, it is based on clinical and physical examination, in a biopsy, in which we use complementary techniques (p16, DNA recognition by

PCR and "in situ" hybridization and recognition of E6 / E7 mRNA). In terms of imaging techniques, ultrasound, computed tomography (CT) or magnetic resonance are used.

For its **statification**, we use the pTNM classification of the AJCC.

As for its **treatment**, it is usually used surgery, chemotherapy, radiotherapy or a combination of these. In this type of patients, therapeutic de-escalation tests are established to reduce toxicity (dose reduction, cetuximab).

Key words: Squamous cell carcinoma, oropharynx, HPV, subtypes, diagnosis, treatment.

### **3. INTRODUCCIÓN**

#### **3.1 Anatomía, función y vascularización**

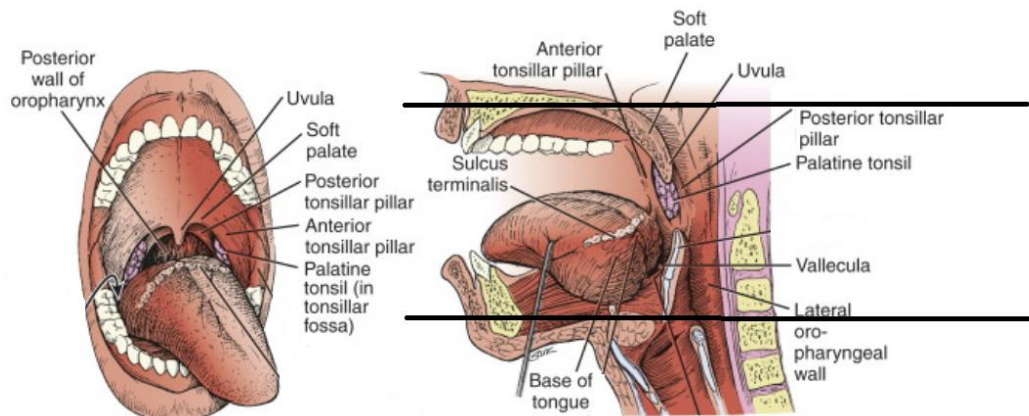
La orofaringe es una zona anatómica que junto a la rinofaringe e hipofaringe forman la faringe. Está comprendida entre el plano inferior de la rinofaringe y otro plano horizontal que pasa por el hioides. Por delante comunica con la cavidad oral a través del istmo de las fauces. Tiene una importante vascularización a través de las arterias faríngea, palatina ascendente, palatina descendente y ramas de arteria lingual. <sup>1</sup>

Está inervada por el trigémino (V par), facial (VII) a través de la cuerda del tímpano, glosofaríngeo (IX) y vago (X par), a través del nervio laríngeo superior, rama interna sensitiva y laríngeo inferior o recurrente. <sup>2</sup>

La orofaringe contiene varios elementos (Ilustración 1): Paladar blando, amígdalas palatinas, que se encuentran entre los dos pilares amigdalinos: anterior (músculo glosoestafilino) y posterior (músculo faringoestafilino); fosa amigdalina, pilares amigdalinos fauciales, úvula, base de la lengua (incluidas las amígdalas linguales), la vallécula y la pared posterior orofaríngea. En su parte más baja, el repliegue glosoepiglótico forma una encrucijada de gran interés en patología tumoral debido a su relación con la base de la lengua y el espacio preepiglótico. <sup>[1,2]</sup>

Esta zona anatómica tiene varias funciones: <sup>1</sup>

- **Inmunológica (órgano linfoepitelial):** En las amígdalas palatinas, linguales y pared posterolateral de la orofaringe se localiza tejido linfóide constituyendo el anillo linfático de Waldeyer, sistema que se constituye por las amígdalas ya mencionadas (y también tubárica y faríngea) y una



**Ilustración 1.** Anatomía de la orofaringe. Ilustración tomada de "Radiation Oncology" por James D. Cox and K. Kian Ang.<sup>3</sup>

red difusa linfática situada por debajo de la mucosa. El proceso fisiológico inminente por el que se ponen en contacto el antígeno y el tejido linfóide se denomina simbiosis linfoepitelial. La acción inmunitaria se basa en la producción de inmunidad humoral (linfocitos B) e inmunidad celular (linfocitos T). A los 7 años hay una marcada regresión de estos órganos linfoides, sustituidos por tejido fibroso.

- Función deglutoria, sobre todo en un segundo tiempo: La base de la lengua desciende para cubrir la laringe, empujando la epiglotis.
- Función fonatoria: Se centra en el aparato resonador.
- Función respiratoria, centrándose más en la función pasiva.

### **3.2 Exploración clínica y mediante técnicas de imagen**<sup>4</sup>

La orofaringe se explora mediante faringoscopia simple, utilizando un depresor lingual. En esta prueba, hay que tener en cuenta que no se puede pellizcar el labio inferior o la lengua contra los dientes incisivos inferiores, no se debe introducir excesivamente y es aconsejable utilizar anestésico tópico (en algunos pacientes) para evitar el reflejo nauseoso.

El tacto digital también es muy útil para lesiones amigdalinas. Los tumores malignos tienen palpación indurada.

La radiología simple tiene escasas indicaciones. **El TAC** es la técnica **de elección diagnóstica**.

### **3.3 Tumores benignos de la orofaringe**<sup>5</sup>

Los **papilomas** son los más frecuentes y tienen un origen viral-inflamatorio. Se localizan con mayor frecuencia en el borde libre de la arcada velopalatina y son asintomáticos. Su aspecto es pediculado. El **diagnóstico** debe ser confirmado por anatomía patológica y el **tratamiento** es la exéresis simple.

Otros tumores benignos menos frecuentes son los adenomas de glándulas salivales accesorias o fibromas.

### **3.4 Tumores malignos de la orofaringe**<sup>5</sup>

El más frecuente es el **carcinoma epidermoide**. Otro menos frecuente es el linfoma.

### **3.4.1 Linfoma**

La forma más frecuente es la unilateral de la amígdala palatina. Muy a menudo, las cadenas ganglionares del cuello también son tumorales. El diagnóstico definitivo es la biopsia (adenectomía o amigdalectomía). El tratamiento será administrado por el onco-hematólogo y el radioterapeuta.

### **3.4.2 Carcinoma epidermoide (CE)**

Centrándonos en el carcinoma epidermoide, la mayoría de veces es diferenciado o bien diferenciado. La mayoría de los pacientes, presentan en los siguientes años, un segundo tumor primario en la vía aerodigestiva superior.

Las regiones en las que se localiza este tipo de tumor son:

- La región palatina, que incluye pilares y amígdalas (la más frecuente) (Ilustración 2).
- El velo del paladar próximo a la región amigdalina, la pared lateral de la faringe, el surco amigdalogloso y la porción próxima de la lengua.

La **etiopatogenia** se basa fundamentalmente en el alcohol y el tabaco. Por otro lado, están los asociados al **virus del papiloma humano (VPH)**, con frecuencia creciente. Este último le dedicaremos un apartado a parte (epígrafe 3.4.2.1).

En cuanto a su clasificación, más adelante hablaremos de los dos tipos fundamentales que hay en la orofaringe respecto al VPH (negativo o positivo), pero también podemos hacer una **clasificación** atendiendo a la **anatomía patológica**:

- **Queratinizante:** El seno maxilar es el sitio más frecuente, seguido de la cavidad nasal y el seno etmoidal.
- **No queratinizante:** Más frecuente en seno maxilar o cavidad nasal.
- **De células escamosas:** En el tracto sinonasal
- **Basaloide:** Laringe (supraglotis) e hipofaringe.
- **Verrucoso:** Cavidad oral y luego laringe.
- **Papilar:** Tracto aerodigestivo superior.

Estos carcinomas se manifiestan en forma de **odinofagia y disfagia progresiva**. Cuando la tumoración aumenta considerablemente, aparece el dolor espontáneo o a la masticación y también tránsito progresivo y voz amigdalina. Si bien, la lesión está ulcerada, hay esputos hemoptoicos y el aliento es fétido debido a la necrosis tumoral. También en esta fase, incluso antes, aparece otalgia (conexiones entre nervio glossofaríngeo y plexo nervioso de Jacobson). La palpación muestra una tumoración **dura**.



*Ilustración 2. Carcinoma de región amigdalina. Ilustración tomada del libro "Otorrinolaringología y patología cervicofacial manual ilustrado" por Jorge Bateria Alegría. <sup>5</sup>*

Cuando este tumor se hace infiltrante, fijará la lengua y/o producirá parálisis del hipogloso. Las adenopatías metastásicas cervicales son duras, indoloras y con tendencia a fijarse en tejidos próximos.

La **biopsia** es la técnica confirmatoria que se suele hacer. La RNM y el TAC son las dos técnicas de diagnóstico complementario más útiles.

**El diagnóstico diferencial** se debe hacer con ulceraciones amigdalinas (amigdalitis de Plaut-Vincent) y el chancro luético. También hay que diferenciarlos de los linfomas y carcinomas de otras estirpes.

Los tumores pequeños y localizados se pueden tratar con **radioterapia**, o preferentemente con **cirugía** (amigdalectomía o amigdalectomía ampliada). En cuanto a los tumores más grandes se tratan quirúrgicamente con orofaringuectomía y a continuación con radioterapia.

Los carcinomas de la pared posterior tienen un pronóstico peor (infiltración prevertebral y vertebral) que los restantes orofaríngeos. Su tratamiento es quirúrgico o quimio-radioterápico.

#### **3.4.2.1 Carcinoma epidermoide asociado al VPH**

El VPH ahora se reconoce como la causa principal del aumento de las tasas de incidencia de carcinoma epidermoide de orofarínge (CEO) sobre todo en países desarrollados. <sup>6</sup>

Según una revisión sistemática y un metanálisis de los artículos publicados hasta principios de 2013, la estimación global del cáncer epidermoide orofaríngeo atribuible al VPH de alto riesgo fue cercana al 40%. <sup>7</sup>

La prevalencia de subtipo 16 global estimada en el carcinoma epidermoide en cavidad oral es del 14,9%, mientras que en CEO es del 40,6%. Por otro lado, las estimaciones para el subtipo 18 son 5.9% en carcinoma epidermoide en cavidad oral y 0.2% en CEO. <sup>7</sup> (Otros subtipos de riesgo son VPH-31 y VPH-33). <sup>6</sup>

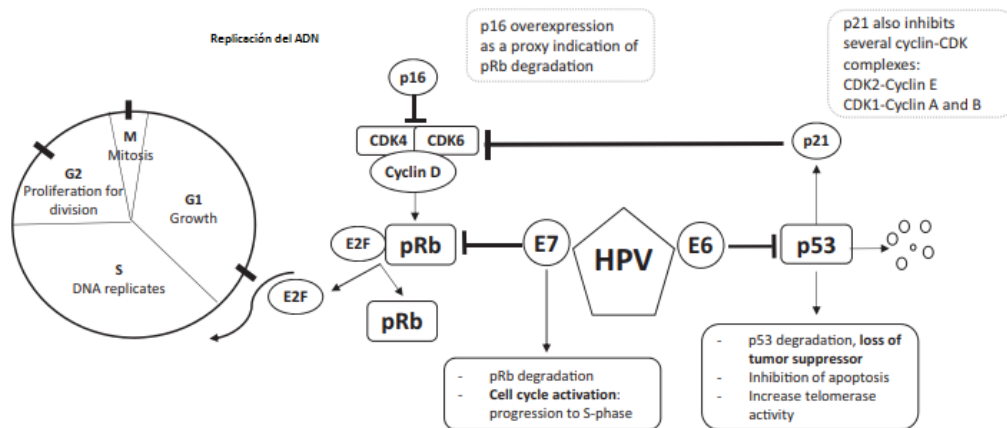
Los subtipos de VPH de bajo riesgo (6,11) están implicados en lesiones benignas, mientras que los subtipos de VPH de alto riesgo son aquellos implicados en la carcinogénesis y, por lo tanto, se denominan oncogénicos. <sup>7</sup>



- **Patogenia:** <sup>6</sup>

Este virus tiene un ADN de doble cadena que tiene afinidad por el epitelio escamoso cutáneo-mucoso del cuello uterino, región anogenital, y un grupo de cánceres epidermoides de cabeza y cuello (entre ellos, otros carcinomas de la cavidad oral). Se suele transmitir por sexo oral y los factores de riesgo para contraer dicho virus se asocian al consumo de tabaco y alcohol (mínimamente o nada), género masculino, raza blanca, edad media entre 40-60 años y tener varias parejas sexuales.

En la mayoría de los sujetos inmunocompetentes la infección se suele eliminar pero en aquellas personas con la inmunidad deprimida, el ADN se integra en sus células, produciendo unas oncoproteínas E6, que degrada proteína p53 supresora de tumores y E7, que degrada la proteína del retinoblastoma supresora de tumores (Rb), produciendo la transformación maligna por la siguiente vía (Ilustración 3):



**Ilustración 3.** Oncoproteínas E6 y E7 y su papel en la activación del ciclo celular y la pérdida de la proteína supresora de tumores p53 y la proteína del retinoblastoma. Ilustración sacada de "Annals of oncology" por M. Taberna, M. Mena, M. A Pavón, L. Alemany, M. L. Gillison & R. Mesí. <sup>8</sup>

- **Pruebas diagnósticas:**

- **Histología:** La mayoría de estos carcinomas son de tipo no-queratinizantes. A veces tienen una arquitectura papilar y las células malignas tienen características basaloideas. Aunque se han considerado como poco diferenciados, es probable, como hemos dicho, que estén bien diferenciados, ya que se parecen mucho al epitelio de la cripta amigdalina reticulada del que derivan. <sup>7</sup>
- **Técnicas de inmunohistoquímica** para detectar el p16, una proteína supresora de tumores, cuya función es inhibir el ciclo celular mediante la supresión de la ciclina –kinasa dependiente, se sobreexpresa en este tipo de cáncer en respuesta a la degradación de p53 y pRb. Es la primera prueba que se suele hacer ante sospecha de este cáncer. <sup>8</sup>

[Tenemos que tener en cuenta que "p16" no se refiere al subtipo 16 del VPH. En algunas publicaciones, la positividad de p16 se ha confundido e interpretado como positiva a VPH 16. Sin embargo, se debe tener en cuenta que "VPH16-positivo" simplemente se refiere a la presencia del

subtipo 16 del virus del papiloma humano en un cáncer dado, mientras que p16-positivo se refiere a la expresión inmunohistoquímica de la proteína p16 en las células cancerosas. En la gran mayoría de los cánceres epidermoides de cabeza y cuello, la expresión de p16 se pierde por mutación o eliminación.

Además, p16 puede sobreexpresarse en tejido no canceroso sin infección oncogénica por VPH, así como en cánceres epidermoides de orofaringe negativos. Por lo tanto, la inmunohistoquímica para p16 no refleja con precisión el estado del VPH oncogénico y tiene un valor limitado en el reconocimiento de la infección oncogénica por VPH.] <sup>7</sup>

- **Reconocimiento de ARNm de E6/E7:** Es el “gold standard” ya que tiene una alta sensibilidad y especificidad, aunque es difícil reproducirla en el entorno clínico.<sup>8</sup>
- **Reconocimiento de ADN viral mediante:** <sup>8</sup>
  - **PCR:** Esta prueba sólo nos dice si es positivo o negativo. Sin embargo, existe otra variante de esta prueba (**PCRq**) que nos informa de la cantidad que existe de ADN del virus. El inconveniente es que tienen baja especificidad y son pruebas de fácil contaminación.
  - **Hibridación “in situ”.** Esta prueba tiene una alta especificidad, es simple y accesible, permite distinguir entre ADN episomal o integrado en el material cromosómico. El único inconveniente es que cuando existe poca carga viral la sensibilidad disminuye.

La estadificación del carcinoma epidermoide de orofaringe VPH (+) se basa en la clasificación pTNM del AJCC (*American Joint Committee on Cancer*): <sup>9</sup>

#### ***Estadificación tumor primario (pT):***

- pT0: No tumor primario identificado.
- pT1: Tumor de 2 cm o menos.
- pT2: Tumor entre 2 cm- 4cm.
- pT3: Tumor mayor de 4 cm o extensión en superficie lingual o epiglotis.
- pT4: Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, los músculos pterigoideos mediales, el paladar duro o la mandíbula o más allá.

#### ***Estadificación nodal (pN):***

- pNX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- pN0: Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- pN1: Metástasis en 4 nódulos o menos.
- pN2: Metástasis en > 4 nódulos.

Es importante tener en cuenta que en este carcinoma, la metástasis en los ganglios linfáticos es un evento temprano y, a menudo, la principal característica de presentación.<sup>6</sup>

- **Diferencias entre el carcinoma epidermoide VPH – / VPH +<sup>8</sup>**

	HNSCC HPV-non related	HNSCC HPV-related
Risk factor	Alcohol, tobacco	Number of oral sex partners
Age	Older	Younger
Incident trends	Mostly decreasing	Increasing
Head and neck tumor location	Anyone	Base of the tongue, tonsil
Stage	Anyone	Small T, large N involvement
Radiological image	Anyone	Cystic nodal involvement
Histopathological features	Keratinising	Baseloid, Non-keratinising
Tumor differentiation	Anyone	Undifferentiated
Biology and genetic alterations:		
CDKN2A	Common	Rare
p16 <sup>INK4a</sup> overexpression	Rare	Common
EGFR	Common (amplification)	Rare
p53	Common	Rare (p53 degradation by E6)
pRb	Rare	Rare (pRb degradation by E7)
PIK3CA	Common	Common (APOBEC)
TRAF3	Rare	Common
Outcomes	Worse OS and PFS	Better OS and PFS
Metastatic dissemination	Yes	Rarely
Comorbidity	Yes	No
Second primary tumors	Yes	No
Prevention strategies	Quitting smoking and drinking	Vaccination (in development)

HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; HPV, human papillomavirus; OS, overall survival; PFS, progression free survival.

**Ilustración 4.** Diferencias entre Carcinoma epidermoide VPH-/VPH+. Ilustración sacada de "Annals of oncology" por M. Taberna, M. Mena, M. A Pavón, L. Alemany, M. L. Gillison & R. Mesía.<sup>8</sup>

- **Tratamiento:<sup>8</sup>**

Dado que los pacientes con este cáncer relacionado con el VPH tienen una edad media más joven, la morbilidad asociada con los tratamientos actuales (xerostomía, necrosis, disfagia, hipotiroidismo, traqueotomías, problemas dentales y auditivos) puede tener un gran impacto desde el punto de vista clínico, social y económico. Esto, junto con el hecho de que esos pacientes muestran un mejor pronóstico, ha resultado en el interés de establecer ensayos de **desescalada terapéutica**, que buscan mantener el sistema operativo al mismo tiempo que reducen la toxicidad aguda y tardía de dichos tratamientos. Se describieron 4 estrategias principales de desescalada:

1. Pensar en **cetuximab** como alternativa al cisplatino cuando se administra al mismo tiempo que la radioterapia de intensidad modulada (RTIM), para evitar los efectos secundarios tardíos del cisplatino, como neuropatía, nefropatía y ototoxicidad.
2. **Reducción de la dosis de radiación** administrada en combinación con quimioterapia como tratamiento primario.
3. **Dosis reducida de RTIM** con o sin cisplatino en carcinoma epidermoide positivo para VPH de bajo riesgo (historial del tabaco <10 paquetes por año y estadio clínico T1 – T2, N1 – N2b o T3, N0 – N2b).
4. **Reducción de la dosis de quimioterapia o radioterapia** adyuvante después del tratamiento primario con cirugía.

## **4. OBJETIVOS**

Analizar, mediante revisión exhaustiva de la literatura disponible, el manejo del carcinoma epidermoide de orofaringe, en la prevención, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y el papel que está tomando la infección por el VPH. Por último, exponemos un estudio retrospectivo y prospectivo de los casos de carcinoma epidermoide de orofaringe y virus del papiloma humano en el hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó la siguiente búsqueda y lectura de literatura disponible:

**A)** Comparativa con búsqueda bibliográfica en la literatura médica de lo siguiente en cuanto al carcinoma epidermoide de orofaringe:

- Actualización en métodos diagnósticos.
- Actualización en la detección del VPH.
- Actualización en el tratamiento.
- Actualización en el seguimiento.
- Actualización en la prevención

**B)** Estudio descriptivo retro y prospectivo del carcinoma epidermoide de orofaringe y el VPH entre el 2015 y 2018 en el HUMV.

## **6. RESULTADOS**

### **6.1: BÚSQUEDA BILIOGRÁFICA:**

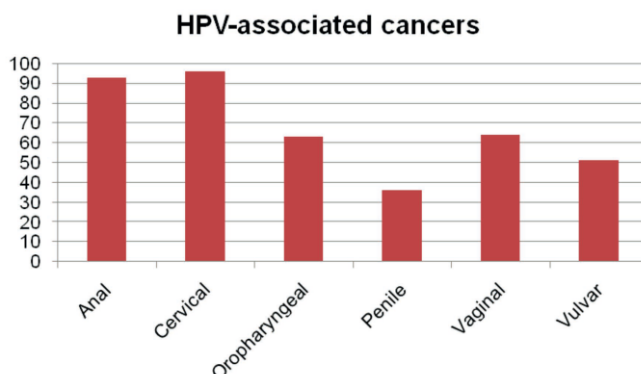
#### **6.1.1. Epidemiología:** <sup>10</sup>

El Virus del papiloma humano (VPH) es el agente etiológico más común de las enfermedades dermatológicas y de transmisión sexual, aunque generalmente se cura espontáneamente.

Se promedia que se han diagnosticado 26.900 cánceres asociados con VPH por año entre los años 2004 y 2008 en los Estados Unidos, de los cuales aproximadamente 4.100 mujeres mueren de cáncer cervical.

Según los datos del *National Program of Cancer Registries (NPCR)* y del programa de *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*, se diagnostican anualmente un promedio de 33.369 cánceres asociados al VPH, incluidos 12.080 entre los hombres (8,1 por 100.000) y 21.290 entre las mujeres (13,2 por 100.000).

Se cree que el VPH es responsable del 7-8% de todas las neoplasias malignas humanas y está asociado con el 96% de los **cánceres cervicales**, el 93% de los **cánceres anales**, el 64% de los **cánceres vaginales**, el 51% de los **cánceres de vulva**, el 36% de los **cánceres de pene** y el 63% de **carcinomas orofaríngeos**. (Ilustración 5).



**Ilustración 5.** Representación del porcentaje de cánceres asociados al VPH en función del tipo de cáncer. Ilustración sacada de "Review of HPV-related diseases and cancers" por Pina Brianti, Eduardo De Flammoneis, Santo Raffaele Mercuri. <sup>10</sup>

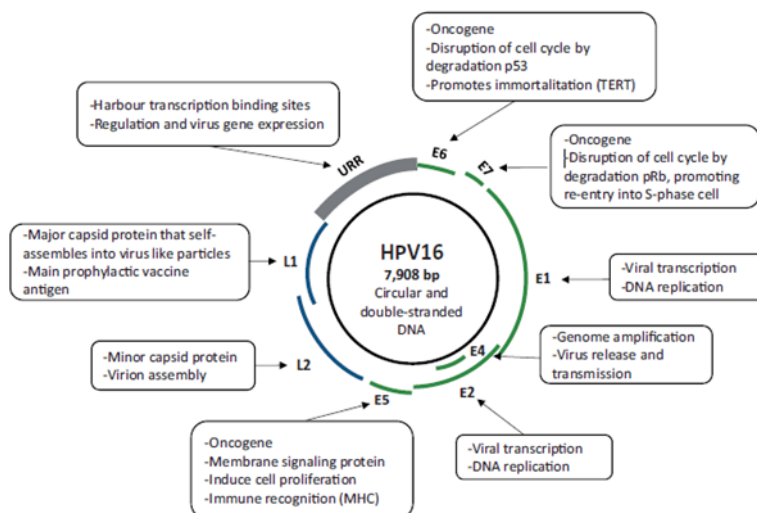
Más de 600.000 cánceres se atribuyen a la infección por VPH en todo el mundo. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estiman la incidencia de nuevos cánceres asociados al VPH en los Estados Unidos en 26.800 por año.

### **6.1.2. Características moleculares:** <sup>10</sup>

Los genomas de Papilomavirus (PV) comprenden 8 kb de ADN circular de doble cadena con 8 genes codificantes de proteínas (**L1 y L2** que codifican proteínas de la cápside y **E1, E2, E4, E5, E6 y E7** que codifican proteínas involucradas en la replicación, la transcripción y transformación) y una región larga reguladora de control no codificante. (Ilustración 6).

Más de 200 tipos diferentes de VPH han sido identificados y clasificados en 5 géneros ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$  y  $\nu$ ). El género  $\alpha$  es el más frecuente y más estudiado.

Los PV infectan los queratinocitos de la piel y la mucosa de diferentes especies de vertebrados, incluidos los humanos, pero específicamente, el VPH infecta solo a los humanos.



**Ilustración 6.** Función principal de los genes del virus del papiloma humano. Genoma del VPH, separado en tres regiones principales: la región reguladora ascendente (URR), una región temprana que codifica seis genes (E1, E2, E4, E5, E6, E7) y una región tardía que codifica las proteínas de la cápside L1 y L2. Ilustración sacada de *Annals of oncology* por M. Taberna, M. Mena, M. A Pavón, L. Alemany, M. L. Gillison & R. Mesía.<sup>8</sup>

En cuanto a su **ciclo de vida**, el VPH se transmite por contacto de piel a piel o de mucosa a mucosa e ingresa al cuerpo a través de un traumatismo cutáneo o mucoso. El VPH infecta las células epiteliales a través de la interacción con los receptores de la superficie celular, como la integrina  $\alpha 6$ , que es abundante en las células basales y en las células epiteliales.

El VPH se integra en el genoma del huésped y produce el tumor maligno insertando las variaciones estructurales genómicas (translocaciones cromosómicas, deleciones, inversiones y reordenamientos intracromosómicos).

Sin embargo, el VPH solo no es suficiente para transformar las células epiteliales, aunque desempeña un papel importante en el mantenimiento del cáncer. A continuación, se producen los eventos genéticos y epigenéticos necesarios para la transformación celular y el desarrollo del cáncer.

En las células infectadas y en las lesiones premalignas, la mayoría del genoma del VPH permanece en un estado episomal. Se cree que el VPH infecta y permanece latente, suprimido por el sistema inmunológico. Los frotis de Papanicolaou pueden ser normales. El virus inactivo tampoco será transmisible hasta que el paciente esté inmunodeprimido, momento en el cual puede causar la diferenciación de las células epiteliales basales del huésped infectado. Por tanto, la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y subclínicas con la posterior eliminación del sistema inmunitario.

El VPH generalmente inhibe la detección inmune humoral y sanguínea, pero se elimina a través de una respuesta inmune celular. Las estimaciones de la duración de la infección por VPH son alrededor de 8 meses. En concreto, la infección para los tipos oncogénicos se estima en 13 meses y en 8 meses para los tipos de VPH no oncogénicos y el tiempo para el aclaramiento se ve afectado

de manera similar (8 meses para los tipos oncogénicos y 5 meses para los tipos no oncogénicos).

Aproximadamente el 90% de las infecciones y la enfermedad por VPH no oncogénica de bajo grado desaparecen en un plazo de 2 años, y solo el 1% progresa hacia un cáncer invasivo. De todos los tipos de VPH, aproximadamente el 60% causa neoplasias benignas (verrugas) en lugares como las manos y los pies, y el 40% infecta las superficies de la mucosa, incluidos los genitales, el ano y la orofaringe, generalmente por actividad sexual.

### **6.1.3. Formas clínicas**

Un estudio estimó que el 4.5% de todos los cánceres en el mundo (630.000 nuevos casos de cáncer por año) son atribuibles al VPH: 8.6% en mujeres y 0.8% en hombres. En el cuello uterino representa el 83% del cáncer atribuible al VPH (dos tercios en países menos desarrollados). También se consideraron otros cánceres anogenitales (8.500 en vulva, 12.000 en vagina, 35.000 en ano y 13.000 en pene). En la cabeza y el cuello, los cánceres atribuibles al VPH representan 38.000 casos, de los cuales 21.000 son cánceres de orofaringe que ocurren en países más desarrollados. Según los resultados de este estudio, las contribuciones relativas de VPH 16 / 18 y VPH 6 / 11/16/18/31/33/45/52/58 en todos los cánceres del mundo son del 73% y 90%, mientras que en cánceres de cabeza y cuello específicamente (mayoritariamente en orofaringe), son del 85 % y del 90%, respectivamente. <sup>11</sup>

#### **6.1.3.1. Enfermedad anogenital**

Como hemos dicho, este virus se conoce como la causa de verrugas anogenitales (lesiones benignas) que pueden aparecer en niños y adultos, y cáncer cervical y anogenital (vulva, pene y vagina) (tumores malignos) que aparecen solo en adultos (El riesgo de infectarse al menos una vez en la vida entre hombres y mujeres es del 50%). <sup>10</sup>

[Los tipos vinculados a la carcinomatosis más comunes en todo el mundo son VPH 16 y 18, que se pueden prevenir mediante la vacunación. En cuanto a los tipos de bajo riesgo más comúnmente encontrados son el VPH 6, 11 y 53 (verrugas anogenitales o condilomas).

En las **mujeres**, los tipos 16 y 18 del VPH, causan aproximadamente el 70% de todos los cánceres de cuello uterino en todo el mundo, y los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH, causan un 20 % adicional. Los tipos 16 y 18 del VPH también causan casi el 90 % de los cánceres anales y una proporción sustancial de los cánceres vaginales, vulvares y orofaríngeos. En los **hombres**, los tipos 16 y 18 del VPH causan casi el 90 % de los cánceres anales y una proporción sustancial de los cánceres de la orofaringe y el pene.] <sup>12</sup>

#### **6.1.3.2 Enfermedad dermatológica** <sup>10</sup>

Los tipos cutáneos infectan el epitelio escamoso de la piel y producen verrugas comunes, verrugas plantares, verrugas filiformes y verrugas planas, que están asociadas a los tipos 1, 2, 3, 4, 27 y 57 (bajo riesgo) aunque los tipos de alto

riesgo, miembros de la familia del género  $\alpha$  de la mucosa (16, 18) también se han aislado en dichas lesiones.

Este virus ha sido implicado en varios cánceres de piel no melanocítico (CPNM), que agrupan carcinomas de células basales (CCB) y carcinomas de células escamosas (CCE). Estos virus también se pueden encontrar en lesiones premalignas, como la **queratosis actínica**, y también en la piel normal, en **áreas vitiligoides** en tratamiento y vellos depilados de cejas.

### **6.1.3.3 Otras:** <sup>13</sup>

Otros cuadros causados por este virus son la **papilomatosis respiratoria recurrente** (tumor de laringe benigno más común en niños), la **enfermedad de Bowen** (neoplasia intraepitelial de alto grado, genital o extragenital) y la **epidermodisplasia verruciforme** (lesiones similares a verrugas con malignización en el 50%).

*Tabla 1. Tipos de virus del papiloma humano asociados con diversas condiciones patológicas. Tabla sacada de "Review of HPV-related diseases and cancers" por Pina Brianti, Eduardo De Flammineis, Santo Raffaele Mercuri. <sup>10</sup>*

<i>Disease</i>	<i>HPV type associated</i>
Cutaneous warts	1, 2, 3, 4, 27, 57
Anogenital warts	6, 11, 53
Mucosal cancers	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82
NMSCs	1, 5, 8, 9, 17, 20, 23, 38
Bowen disease	16, 18, 31, 32, 34
Epidermodysplasia verruciformis	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 46, 47, 49, 50

### **6.1.3.4 Cáncer de cabeza y cuello**

[El cáncer de cabeza y cuello es el sexto cáncer más común en todo el mundo. 45.000 pacientes fueron diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello en los Estados Unidos en 2015, lo que representa aproximadamente el 3% de todas las neoplasias malignas.

Históricamente, los factores de riesgo más comunes para el cáncer de cabeza y cuello eran el consumo de tabaco y alcohol. Aunque los dos hábitos a menudo están vinculados, su asociación independiente con el cáncer de cabeza y cuello se ha confirmado. Existen claras relaciones de dosis para la frecuencia, la duración y la cantidad de años de paquete de cigarrillos, y para la cantidad y duración del consumo de alcohol.

Una posible asociación entre el VPH y el cáncer orofaríngeo se sugirió ya en 1992, y se confirmó en 2007. Los carcinomas orofaríngeos de células escamosas (CEO) se clasifican clínicamente como VPH positivo o VPH negativo.

La incidencia de cánceres de cabeza y cuello con VPH negativo disminuyó en un 50% entre 1988 y 2004. Es probable que esta disminución sea atribuible a los



esfuerzos por dejar de fumar en los últimos 40 años. Los estudios que comparan diferentes naciones de todo el mundo han mostrado una disminución menor en el carcinoma de células escamosas negativo de VPH en cabeza y cuello en países en desarrollo, donde aún no se han implementado programas para dejar de fumar.

La prevalencia del carcinoma de células escamosas orofaríngeo positivo al VPH en los Estados Unidos aumentó de 20% en la década de 1980 a más del 70% en 2014. Si esta tendencia continúa, la prevalencia del CEO positivo para el VPH superará a la del cáncer cervical relacionado con el VPH en 2020.]<sup>14</sup>

La carcinogénesis relacionada con el virus del papiloma humano se ha atribuido a cánceres que comprenden el carcinoma epidermoide (carcinoma de células escamosas) y se presentan principalmente en la orofaringe, especialmente en las amígdalas. Este virus también se ha aislado en los cánceres nasofaríngeos y de cavidad oral (incluidos los tumores de la lengua, el piso de la boca, la encía, la encía, el paladar, la mucosa de los labios y otros sitios de la boca), pero su vínculo oncogénico en estas zonas no orofaríngeas no está claro. Para tener una idea aproximada, el 12% de los casos se localizan en la faringe, el 3% en la cavidad oral y el 30–60% en la orofaringe. En la cavidad oral, el subtipo 16 es el más comúnmente identificado. [15,16]

Por tanto, el carcinoma epidermoide también se encuentra en hipofaringe, laringe y nasofaringe pero no es frecuente que se asocie al VPH, como ya hemos comentado. Los factores de riesgo más frecuentes de estas zonas anatómicas son el alcohol, el tabaco, el virus de Epstein-Barr (sobre todo en nasofaringe).<sup>5</sup>

Un estudio propuso que el VPH se encontró más frecuentemente en los tejidos “linfoepiteliales” (amígdalas y base de la lengua) en comparación con los tejidos “no linfoepiteliales” (“otros” CEO) de la orofaringe. La prevalencia total de VPH en la zona linfoepitelial fue del 56%, IC 95%: 55–57% (59%, IC 95%: 58–60% solo para amígdalas) en comparación con el 19%, IC 95%: 17–20% en el área no linfoepitelial.<sup>17</sup>

En la última década, ha habido un cambio en la distribución del sitio primario, con un aumento constante del carcinoma de células escamosas orofaríngeos (CEO) y una disminución en los cánceres de laringe e hipofaringe. Este cambio se ha observado en paralelo con la disminución del consumo de cigarrillos y la identificación de la exposición al virus del papiloma humano oncogénico de alto riesgo (VPH) como un factor de riesgo para el desarrollo de CEO. En particular, la prevalencia del VPH parece ser significativamente mayor en los hombres que en las mujeres. [6,15]

Actualmente, hay dos tipos de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (**queratinizado o no queratinizado**). El primero ocurre con mayor frecuencia en hombres de edad avanzada y se asocia con el hábito de fumar y el consumo de alcohol, pero el VPH no está involucrado. Por el contrario, el carcinoma de células escamosas no queratinizante ocurre con mayor frecuencia entre los 40 y los 55 años en hombres con poca exposición al tabaco y al alcohol, y el ADN del VPH se detecta como el rasgo más característico.<sup>16</sup>

**6.1.3.4.1 Carcinoma epidermoide de orofaringe:** Dividiremos este carcinoma en **VPH negativo y VPH positivo:**

**6.1.3.4.1. a. VPH negativo:** <sup>18</sup>

Los pacientes con este tipo de carcinoma son de mayor edad. El **tabaco** es la causa más importante de este tipo de cáncer. Hay un aumento en el riesgo dependiente de la dosis, y el riesgo disminuye después de dejar de fumar. El consumo de **alcohol** interactúa de forma sinérgica con el hábito de fumar, lo que resulta en un riesgo aditivo.

**Clínicamente**, se presenta con odinofagia, disfagia y masa en el cuello.

**Macroscópicamente**, son tumores infiltrativos firmes, con una superficie de color canela o blanquecino y la **localización** más frecuente es en el paladar blando.

En cuanto a la **citología**, los aspirados de lesiones metastásicas suelen mostrar características de carcinoma de células escamosas queratinizante, con láminas y pequeños grupos de células escamosas malignas con queratinización intracelular y extracelular. Casos ocasionales tienen características citológicas idénticas a las de los tumores positivos a VPH (no queratinizante).

En cuanto a la **histología**, presenta características escamosas diferenciadas (queratinización, reacción del estroma desmoplásico y displasia de la superficie). La clasificación histológica es similar a la utilizada para el carcinoma de células escamosas en otros sitios de cabeza y cuello.

**Genéticamente**, el gen TP53 es el comúnmente mutado, en contraste con el TP53 de tipo salvaje que se encuentra en el asociado al VPH. Este tipo puede surgir como parte de un síndrome de cáncer más general, como en pacientes con síndrome de Li-Fraumeni o anemia de Fanconi.

**6.1.3.4.1. b. VPH positivo:**

El cáncer de orofaringe positivo para VPH se considera una entidad independiente relacionada con la infección por VPH y tiene un buen pronóstico. [15,18]

Aproximadamente 85.000 casos de cáncer orofaríngeo se registraron en todo el mundo en 2008, y al menos 22.000 (23%) de ellos fueron positivos para el VPH. <sup>19</sup>

[Suele ser más frecuente en hombres, de raza blanca, y con alto nivel económico. El virus frecuentemente identificado es el **tipo 16**, y el factor de riesgo es el sexo oral. El tabaco y el alcohol están más relacionados con el carcinoma de VPH negativo, pero sí que puede producir una mayor progresión desde la infección hasta la carcinomatosis.

La **localización** más frecuente es en la base de la lengua y las amígdalas palatinas.

Generalmente se presenta en una etapa clínica avanzada, a menudo como una pequeña afectación nodal primaria. La linfadenopatía cervical, que puede ser quística, es la **presentación clínica** más frecuente. Suelen ser de pequeño tamaño y pasan desapercibidos a la exploración.

En cuanto a la **citología**, existen láminas y agrupaciones cohesivas y con núcleos hiper cromáticos, pleomórficos y superpuestos. Es infrecuente la presencia de diferenciación escamosa y queratinización

La **histología** el VPH surge del epitelio de las criptas y crece por debajo del revestimiento epitelial de la cubierta en forma de nidos y lóbulos, a menudo con necrosis central. La queratinización está ausente o es poco visible en la mayoría de los casos, aunque un pequeño subconjunto de casos muestra queratina. Este carcinoma incluye variantes con características de sarcomatoide, de células pequeñas, linfopiteliomas-like, papilar y adenoescamoso.

En cuanto al **perfil genético**, las oncoproteínas E6 y E7 inactivan p53 y RB. Las mutaciones somáticas en TRAF3 (regulador inmunitario), en PIK3CA y ampliaciones de otros genes son exclusivas de este tipo de cáncer.]<sup>18</sup>

#### **6.1.3.4.1. b.1. INFECCIÓN SUBCLÍNICA Y PREMALIGNA POR VPH ORAL:** <sup>15</sup>

En el tracto genital, el VPH infecta exclusivamente las células basales del epitelio, donde el virus puede permanecer latente. Respecto a la cavidad oral, la bolsa periodontal se agranda durante la progresión de la periodontitis como resultado de procesos inflamatorios crónicos.

En presencia de inflamación crónica, el aumento de la proliferación de células basales conduce a una mayor carga viral en la saliva, así como a un mayor riesgo de transmisión del VPH. En un hospital se hizo un estudio de casos y controles con casos de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) confirmados histológicamente, y se vio que la periodontitis se asocia con más de 4 veces de probabilidades de CECC. La fuerza de asociación fue mayor en la cavidad oral, seguida de orofaringe y laringe. Esto condujo a la hipótesis de que la **inflamación crónica y la proliferación epitelial** podrían favorecer la replicación del VPH y podría ser un reservorio importante para el VPH en la mucosa oral.

En lesiones orales premalignas, se describió un aumento de la positividad del ADN del VPH de 20 a 64%. En un informe reciente de McCord et al. (2013), la combinación de la hibridación in situ y la tinción inmunohistoquímica para detectar p16, reveló un 17,5% de positividad para los VPH de alto riesgo en las displasias epiteliales orales.

A continuación, hablaremos del **diagnóstico, tratamiento, seguimiento y prevención** del carcinoma epidermoide de orofaringe VPH+.

### **6.1.3.4.1. b.2. ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO**

Dividiremos este proceso en **tres pasos**:

#### **1. PRIMER PASO:**

En este primer punto, se hará una exploración física. Es común que los pacientes presenten una queja principal por una **masa** en el cuello y, en los mayores de 40 años, esto a menudo conduce al diagnóstico de un cáncer metastásico. Otros síntomas comunes de presentación incluyen **odinofagia, disfagia, sensación de globo y otalgia referida**.<sup>[14,20]</sup>

[Una historia completa y un examen físico en esta población, como lo recomiendan las directrices de la NCCN (*National comprehensive cancer network*), a menudo identificarán un sitio de tumor primario en > 90% de los casos.

El historial médico debe incluir la evaluación de los factores de riesgo (consumo de tabaco o alcohol), neoplasias malignas previas (ya que aquellos con un cáncer de cabeza y cuello previo en el período antecedente de 5 años pueden tener una recurrencia regional) y cualquier historial de lesiones o cáncer de la piel.

Ante estos hallazgos, se debe hacer un estudio diagnóstico adicional y una derivación a un otorrinolaringólogo donde se le hará un examen físico completo, que debe incluir una **nasolaringoscopia de fibra óptica** con visualización de la nasofaringe, orofaringe, laringe e hipofaringe. La palpación de las amígdalas y la base de la lengua proporciona información adicional al examen de fibra óptica y siempre debe realizarse en esta población.

Durante este examen, una variedad de **maniobras** puede ayudar a visualizar las capas mucosas plegadas: Pedirle al paciente que saque la lengua puede permitir una mejor visualización de la base de la lengua y la vallécula, mientras que pedirle al paciente que infle sus mejillas permite una mejor visualización de los senos piriformes.

Ninguna de estos procesos anteriores mencionados es tan bueno como la visualización durante la **endoscopia directa** en la sala de operaciones y además, son maniobras valiosas que pueden mejorar el rendimiento del examen físico en el consultorio.]<sup>20</sup>

#### **2. SEGUNDO PASO:**<sup>20</sup>

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es un paso crítico en la evaluación de tumores primarios ocultos del cuello después de la historia clínica y el examen físico.

Se debe evitar la biopsia abierta, ya que pueden interferir o cambiar el manejo posterior y aumenta el riesgo de sembrar tumores a lo largo del tracto de biopsia. Para mejorar el rendimiento de la BAAF, se puede utilizar de guía la ecografía, particularmente para los ganglios linfáticos parcialmente quísticos en los que el acceso al componente sólido es de importancia crítica.

Si se requiere una biopsia abierta, el paciente debe estar preparado para el tratamiento definitivo en el momento de ese procedimiento, incluida una disección formal del cuello.

La muestra de BAAF o de biopsia abierta (disección de cuello) debe revisarse para ver si hay p16 y ARN del virus Epstein-Barr. La calcitonina también se puede evaluar si se sospecha un cáncer medular de tiroides. El factor de transcripción de la tiroides también se puede analizar para distinguir entre el carcinoma de células escamosas de pulmón para el cual es positivo en comparación con el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello para el cual generalmente es negativo.

Los cánceres primarios de origen desconocido (CPOD), que son positivos para p16, se clasifican como T0 y la clasificación N se basa en las agrupaciones clínicas y patológicas orofaríngeas (tablas 2 y 3). Para los pacientes con COD positiva para p16 con información limitada a la **estadificación clínica**, la clasificación N dicta la etapa general (clasificación I de cN1; clasificación II de cN2 y clasificación III de cN3). De manera similar, para aquellos con **estadificación patológica**, la clasificación N dicta la etapa general (clasificación I, pN1 y clasificación II, pN2).

**Tabla 2.** Estadificación **nodal clínica** primaria y de orofaringe desconocida positiva para p16. Tabla sacada de "AHNS Series: Do you know your guidelines? Guideline recommendations for head and neck cancer of unknown primary site" por Antoine Eskander MD, ScM, FRCS(C), Tamer Ghanem MD, PhD2, Amit Agrawal MD3 y The Education Committee of American Head and Neck Society (AHNS) <sup>20</sup>

N classification	N criteria
cN1	One or more ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm
cN2	Contralateral or bilateral lymph nodes, none larger than 6 cm
cN3	Lymph node(s) larger than 6 cm

**Tabla 3.** Estadificación **nodal patológica** primaria y de orofaringe desconocida positiva para p16. Tabla sacada de "AHNS Series: Do you know your guidelines? Guideline recommendations for head and neck cancer of unknown primary site" por Antoine Eskander MD, ScM, FRCS(C), Tamer Ghanem MD, PhD2, Amit Agrawal MD3 y The Education Committee of American Head and Neck Society (AHNS) <sup>20</sup>

N classification	N criteria
pN1	Metastasis in 4 or fewer nodes
pN2	Metastasis in >4 lymph nodes

Dentro de este apartado, debemos analizar las distintas **pruebas moleculares** que hay para el diagnóstico del VPH:

En la mayoría de los individuos, la infección desaparece espontáneamente. Sin embargo, en aquellos individuos infectados que no tienen una respuesta inmune adecuada para eliminar el virus, el ADN viral se integra en el genoma del hospedador, las oncoproteínas **E6 y E7** del VPH alteran la función de la proteína tumoral **p53** y la proteína de bolsillo del **retinoblastoma Rb**, lo que resulta en una transformación maligna.<sup>6</sup>

La unión de la oncoproteína E7 a la proteína Rb da como resultado la sobreexpresión de **p16 INK4A** codificada por CDKN2A en el tejido infectado por VPH. Para ser indicativo de una infección oncogénica por VPH en CEO, IHC debe mostrar una reacción nuclear y citoplásmica a p16 en el 70% o más de las células cancerosas. <sup>[6,7]</sup>

**El gold estándar** actual para detectar con precisión la infección oncogénica por VPH es la hibridación in situ del ARNm E6 / E7. Es muy específico y muy sensible e indica la presencia o ausencia de ARNm de E6 y E7 y la transcripción de proteínas resultantes que bloquean los genes supresores de tumores. Por lo tanto, nos muestra el papel oncogénico en la patogénesis, pero puede ser técnicamente difícil de realizar.<sup>7</sup>

**[El análisis inmunohistoquímico (IHC)** del tejido tumoral para p16 INK4A se usa ahora en patología de cabeza y cuello como la prueba inicial de elección y un marcador sustituto para identificar la infección por VPH de alto riesgo en el tejido tumoral.]<sup>6</sup>[La expresión inmunohistoquímica de p16 es un indicador altamente sensible de la infección oncogénica por VPH pero tiene un valor predictivo positivo bajo (41.3%) en CEO.

En revisiones y metaanálisis publicados en 2017, se objetivó una sensibilidad y especificidad de p16 de 94% y 83%, respectivamente. Estas cifras aumentaron al 93% de sensibilidad y al 96% de especificidad cuando se combinaron p16 y PCR.

Además, debe tenerse en cuenta que la expresión p16 no es específica del carcinoma asociado al VPH y que p16 no se refiere al subtipo 16 de VPH. Sin embargo, se debe tener en cuenta que "VPH 16-positivo" simplemente se refiere a la presencia de VPH16 en un cáncer dado, mientras que p16-positivo se refiere a la expresión inmunohistoquímica de la proteína p16 en las células cancerosas.]<sup>7,21</sup>

Los patrones de inmunoexpresión p16 se definen como fuerte (expresión fuerte y difusa en el citoplasma y núcleo en > 70% de las células tumorales), marginal (expresión restringida a los márgenes tumorales), mosaico (expresión irregular, discontinua), nuclear (expresión en el núcleo solamente), y ausente (sin expresión). El patrón fuerte se encuentra más comunmente en la orofaringe, y el patrón marginal se observó solo en la cavidad oral. Se observaron patrones mosaicos y nucleares en sitios variables. En los análisis de supervivencia general y sin enfermedad, el patrón fuerte mostró el pronóstico más favorable, mientras que el patrón nuclear tuvo el peor pronóstico.<sup>22</sup>

[Junto con la detección de p16, están disponibles métodos para identificar directamente el ADN: La reacción en **cadena de la polimerasa (PCR)** y la **hibridación in situ (ISH)**.

La reacción en cadena de la polimerasa es un método altamente sensible y rentable que utiliza un cebador para detectar un amplio espectro de tipos de VPH. Sin embargo, la PCR tiene una baja especificidad para distinguir entre el ADN del VPH episomal e integrado (este último aparece cuando existe infección). Esta desventaja se supera con la ISH del tejido tumoral, que puede detectar el ADN del VPH con una alta sensibilidad y distinguir el ADN del VPH integrado por señales puntiformes y el ADN del VPH episomal por señales difusas.

Todos estos métodos se pueden realizar de rutina en muestras de biopsia integradas en parafina fijadas con formalina.

Actualmente, se recomienda hacer primero el examen de tejido tumoral con p16 (IHC) seguido por ISH o PCR.]<sup>6</sup>

Por otro lado, la PCR cuantitativa (qPCR) se puede usar para detectar la cantidad relativa de ADN de VPH de alto riesgo y reflejar su papel oncogénico. La ventaja de esta prueba es que los resultados pueden dar una indicación de la cantidad de ARNm E6 / E7 viral y pueden detectar mejor la infección oncogénica de VPH.<sup>7</sup>

[En cuanto al **fenotipo molecular**, los cánceres positivos al VPH tienen perfiles únicos de expresión génica y de metilación del ADN (Tabla 4). La secuenciación de todo el genoma ha identificado, además de la mutación TP53, mutaciones adicionales, que muestran la supervivencia del tumor (PIK3CA-AKT1-MTOR-PTEN, EGFR y MET), la proliferación del tumor (p16, RB, MET, CCND1, CDKN2A / CDKN2B), y rutas de diferenciación tumoral (NOTCH1).

Estos datos confirman la pérdida casi universal de la función por las mutaciones TP53 y la inactivación del gen CDKN2A en CECC negativo para VPH.

Entre los CECC positivos, se observaron deleciones y mutaciones con factor de necrosis tumoral asociado al factor 3 asociado (TRAF3), PIK3CA y amplificación del ciclo celular gen E2F1.

TRAF3 es importante para la respuesta antiviral innata y adquirida, y vincular este gen con los cánceres asociados al VPH es fundamental para comprender la biología de estos tumores. Las terapias dirigidas contra una o más de estas vías ya están en investigación.]<sup>6</sup>

### 3. TERCER PASO:

Si la BAAF demuestra un carcinoma y no se ha encontrado un sitio primario en el examen físico, deben realizarse estudios de imagen antes de hacer una endoscopia operatoria con biopsia.<sup>20</sup>

[Las **imágenes** de primera línea suelen consistir en **una ecografía, una tomografía computarizada (CT) o una resonancia magnética**. Sin embargo, la tomografía por emisión de positrones con fusión por TC (**PET-TC**) se recomienda en todos los pacientes si las imágenes convencionales no identifican el sitio primario, ya que a menudo puede detectar tumores ocultos de > 1 cm de tamaño. Esta última prueba de imagen sirve para detectar áreas de mayor actividad metabólica y delinear la morfología del tumor (Ilustración 7 y 8).<sup>[14,20]</sup>

**Tabla 4.** Fenotipo molecular de CECC sacada de "Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment" por Shanthi Marur, MD, and Arlene A. Forastiere, MD<sup>6</sup>

Deregulation of molecular pathway and transcription factor	HPV positive (%)	HPV negative (%)
<b>Cell cycle and survival</b>		
Receptor tyrosine kinases/ oncogenes/TSG		
TP53 mutation	3	84
PIK3CA	56	34
EGFR	6	15
FGFR1	0	10
PTEN	6	12
HPV E6/E7	100	9
MET	0	2
CCND1	3	31
CDKN2A	0	58
Let-7c	17	40
E2F1	19	2
MYC	3	14
<b>Cell death</b>		
TRAF3	22	1
CASP8	3	11
FADD	6	32
<b>Differentiation</b>		
NOTCH1	17	26
TP63	19	28
FAT1	3	32
AJUBA	0	7
<b>Oxidative stress</b>		
NFE2L2	0	14

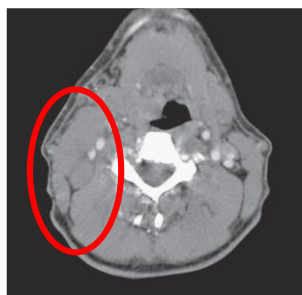
[Cabe destacar 3 estudios de referencia. *El primero*, publicado en 2007, resume 2 revisiones sistemáticas, que demuestran que la PET fue capaz de detectar el sitio primario en pacientes con COD, en el 30% de las situaciones que faltaron las imágenes convencionales. *Un segundo estudio* que comparó la PET-TC con la TC con contraste en el que solo se encontró una tasa mucho más alta de detección del sitio del tumor primario con la PET-TC. Por último, un *ensayo clínico prospectivo canadiense* demostró que los pacientes con metástasis cervicales de COD se beneficiaron de la PET-TC antes de la endoscopia y biopsia con mayores tasas de detección debido a biopsias más dirigidas. Además, se ha demostrado que este enfoque de tratamiento es rentable para la enfermedad N1 y N2.

En general, la PET-TC tiene una sensibilidad de 43% -88%, una especificidad de 33% -88% y una tasa de detección de 15% -50% en el manejo de COD.

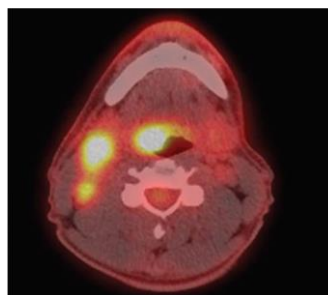
Esta modalidad de imagen debe hacerse antes de la endoscopia diagnóstica (nasofaringoscopia, laringoscopia directa, esofagoscopia y broncoscopia) ya que la manipulación de los tejidos en el tracto aerodigestivo superior con biopsia puede dar lugar a falsos positivos en la PET-CT por la inflamación en el sitio de la biopsia, y además, tener estos resultados antes de la endoscopia operatoria permite al cirujano concentrarse en sitios particulares de alto riesgo.

La PET-CT ha mejorado las tasas de detección. Un beneficio adicional esta prueba es la detección de metástasis a distancia no diagnosticadas previamente en el 11% de los casos y enfermedad regional en el 15% de los casos.

Además de todas las imágenes de cabeza y cuello mencionadas anteriormente, las pautas de NCCN también recomiendan obtener imágenes de tórax, abdomen y pelvis con TC (o PET-TC) en aquellos pacientes con nódulos metastásicos de nivel IV y nivel V, ya que estos sitios pueden albergar el sitio primario.]<sup>20</sup>



**Ilustración 7.** Imagen axial de TC que muestra un tumor en la base derecha de la lengua y linfadenopatía metastásica cervical (círculo). Imagen sacada de "HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma" por Timothy J. Smith, PA-C, MS; Anthony Mendez, PA-C; Carlene Donald, PA-C; Thomas Harold Nagel, MD<sup>14</sup>



**Ilustración 8.** PET-CT que muestra actividad hipermetabólica en la base derecha del tumor de la lengua y ganglios linfáticos del cuello. Imagen sacada de "HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma" por Timothy J. Smith, PA-C, MS; Anthony Mendez, PA-C; Carlene Donald, PA-C; Thomas Harold Nagel, MD<sup>14</sup>



#### 4. OTRAS PRUEBAS: <sup>20</sup>

Para aquellos pacientes con nódulos metastásicos de estadio IV o bajo nivel del V, además de las recomendaciones de imagen mencionadas anteriormente, las pautas recomiendan la laringoscopia directa, la esofagoscopia y la broncoscopia bajo anestesia.

Por otro lado, para pacientes con nódulos de estadio I, II, III o V, las guías recomiendan la nasolaringoscopia, la inspección y la palpación de la cavidad oral y la orofaringe, el examen bajo anestesia con biopsias de áreas de interés clínico, y finalmente, si no se identifica el tumor primario en los pasos anteriores, una amigdalectomía con o sin amigdalectomía lingual

La amigdalectomía es más ventajosa que las biopsias profundas de amígdalas, lo que aumenta la probabilidad de encontrar un tumor primario en las amígdalas en un 30%, probablemente debido a la morfología de las criptas amigdalares, lo que hace que algunos de estos cánceres no sean visibles en el examen físico.

Una **amigdalectomía** contralateral identifica el tumor primario en 15% -25% de los casos y, la amigdalectomía bilateral aumenta la tasa de detección. Esto es razonable dada la mínima morbilidad adicional de amigdalectomía bilateral respecto a la unilateral. Además, la realización de una amigdalectomía unilateral puede producir confusión y aumentar la ansiedad en el examen de seguimiento en los pacientes.

Una revisión sistemática sobre el beneficio adicional de la amigdalectomía lingual en la evaluación de pacientes con COD, que incluyó un total de 8 estudios y 139 pacientes, demostró una tasa de detección del 56% cuando se realizó una amigdalectomía lingual. Por lo tanto, una amigdalectomía lingual unilateral está indicada cuando no se puede identificar el tumor primario. Algunos han abogado por una amigdalectomía lingual bilateral, ya que el 6% de las muestras de amigdalectomía lingual contralateral fueron positivas para carcinoma. Sin embargo, esto conlleva un mayor riesgo adicional de estenosis orofaríngea (complicación rara).

El manejo de la **base de la lengua** es más controvertido: Las pautas de la NCCN ofrecen la opción de realizar una amigdalectomía lingual sin especificar si esto se puede realizar de manera unilateral o bilateral. Esta técnica ha aumentado en popularidad debido a avances en técnicas operativas que incluyen una mejor visualización e instrumentación con **microcirugía transoral con láser y cirugía robótica transoral**. Un estudio demostró una identificación del 90% del tumor con la cirugía robótica transoral de la resección de la lengua cuando la PET-CT, la endoscopia formal y la amigdalectomía bilateral resultaron negativas.

[En comparación con el **proceso diagnóstico de cáncer de cérvix**, donde se utiliza la prueba de Papanicolaou para el cribado del cáncer cervical, no se han desarrollado pruebas de rutina para el CEO debido a los desafíos que presenta el tejido amigdalino. Es probable que sea posible un cepillado o frotis de la amígdala palatina, pero para tomar muestras confiables de las amígdalas linguales menos accesibles se requiere un examen más especializado por parte de un otorrinolaringólogo. Además, el epitelio cervical es relativamente plano, lo que permite un muestreo confiable de la superficie. Las amígdalas contienen

criptas e invaginaciones, y el crecimiento tumoral probablemente se encuentra en la capa epitelial basal de estas criptas. Un hisopo o cepillo de la superficie de la amígdala puede pasar por alto un cambio premaligno o maligno.

Se puede encontrar una variedad de pruebas diagnósticas de laboratorio disponibles en el mercado para la **cavidad bucal y la detección orofaríngea**. Estas pruebas se utilizan como complemento del examen oral y no están probadas como pruebas de detección. Además, ningún análisis de sangre puede identificar el carcinoma de células escamosas.

Las serologías de anticuerpos contra el VPH pueden usarse para rastrear infecciones actuales o pasadas con el VPH, pero como el VPH provoca una fuerte respuesta inmune, la serología puede no ser completamente fiable.]<sup>13</sup>

#### **6.1.3.4.1. b.3. ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO**

[Históricamente, los tumores del tracto aerodigestivo se trataban con cirugía seguida de radioterapia adyuvante. Sin embargo, el paradigma de tratamiento para los cánceres de cabeza y cuello comenzó a evolucionar cuando los grandes ensayos prospectivos mostraron que la radioterapia condujo a resultados de supervivencia similares y a una menor morbilidad que la cirugía primaria.

Respecto al cáncer de orofaringe, la perspectiva ha evolucionado desde entonces para incorporar **radioterapia y quimioterapia con cisplatino**, siendo el tratamiento estándar para el cáncer localmente avanzado. La decisión de utilizar estas terapias se debe principalmente a la relación entre la respuesta terapéutica y la mortalidad relacionada con el tratamiento.

Un metaanálisis de 50 ensayos demostró que la adición de quimioterapia concomitante a los regímenes de radiación en pacientes no tratados previamente en cáncer de cabeza y cuello redujo el riesgo de muerte en un 19% (índice de riesgo 0,81; IC del 95%: 0,78 a 0,86), lo que resultó en un beneficio absoluto en la supervivencia general de 6.5% en 5 años. No obstante, a pesar de los mejores resultados de supervivencia, la terapia de combinación se acompaña del costo del aumento de la toxicidad a largo plazo y disminución de calidad de la vida.

Como veremos más adelante, en cuanto al carcinoma de orofaringe positivo para VPH, hay varios ensayos clínicos que evalúan la **desescalación** de la terapia multimodal en el VPH positivo con la esperanza de mitigar las toxicidades terapéuticas y mejorar la calidad de vida, mientras se mantiene una alta eficacia terapéutica.

**La cirugía robótica transoral (TORS) y la microscopía láser transoral (TLM)** han surgido como herramientas potenciales en este tipo de cáncer en lo que se refiere a enfermedad primaria y recurrente.]<sup>23</sup>

#### **1. CIRUGÍA:**<sup>20</sup>

La cirugía primaria (disección del cuello) se prefiere a la radioterapia para los pacientes con **enfermedad N1**.

Existen 2 razones principales para esta clara preferencia en el tratamiento primario: La primera, porque la disección del cuello proporciona información

pronóstica importante que puede ayudar a determinar el tratamiento adyuvante y la segunda, porque la cirugía brinda la mejor oportunidad de controlar la enfermedad regional sin perder un número significativo de tumores primarios.

La **extensión extracapsular (EEC)**, el predictor patológico más importante para el uso de la terapia sistemática, no se diagnostica con precisión en el TAC de cuello, lo que hace que la cirugía sea el método principal y mejor para diagnosticar la ECE.

La disección del cuello a menudo identifica una enfermedad más extensa en aproximadamente un tercio de los pacientes con más de 1 ganglio linfático o EEC en la presentación clínica de N1.

Comparando la cirugía y la radioterapia solas, la cirugía es más barata, más rápida y tiene menos morbilidad, especialmente en lo que se refiere a la disfunción de la deglución.

Por lo tanto, la cirugía se usa sola en pacientes con enfermedad N1 seguida de una observación es razonable y suficiente y está incluida en la lista de opciones de tratamiento según las pautas de la NCCN cuando no hay EEC. Sin embargo, la evidencia histórica demuestra que los pacientes que se someten a cirugía solo, tienen una mayor tasa de descubrimiento de tumores en el período posterior al tratamiento que si hubieran recibido radioterapia y, por lo tanto, la mayoría de los pacientes con tumores primarios N1 desconocidos sin EEC posterior a la disección del cuello sí que se tratan con **radioterapia adyuvante**.

## 2. RADIOTERAPIA: <sup>20</sup>

La radioterapia primaria (con quimioterapia) es el principal tratamiento utilizado para los cánceres primarios de origen desconocido de cabeza y cuello porque trata las superficies de la mucosa al mismo tiempo que la enfermedad regional y se ha demostrado que disminuye la tasa de descubrimiento de tumores primarios en el período posterior al tratamiento.

Por lo tanto, las directrices de la NCCN recomiendan la **radioterapia postoperatoria** para pacientes con enfermedad **N1, N2 y N3** (sin EEC) y también sugieren "considerar" la terapia sistémica pero se debe tener en cuenta que no se han realizado ensayos que comparen la disección del cuello seguida de radioterapia versus quimioradioterapia simultánea en pacientes con COD mayor o igual a N2.

Cuando se usa la radioterapia, los volúmenes de tratamiento incluyen superficies mucosas bilaterales y ambos lados del cuello. Esto se asocia con una mejor supervivencia libre de enfermedad, un descubrimiento tumoral primario más bajo y una recurrencia menor de la enfermedad contralateral del cuello en comparación con los pacientes tratados con radioterapia unilateral.

Las pautas de la NCCN recomiendan una dosis de **70 Gy** para los niveles de la enfermedad nodal primaria, **50 Gy** para los sitios del cuello de menor riesgo (cuello contralateral y niveles no involucrados, incluidos los nódulos retrofaríngeos), y **60-66 Gy** para sitios de mucosa en riesgo.

[Se han propuesto varios mecanismos para explicar la **radiosensibilidad** de este cáncer en relación a la infección del virus:

- Una teoría es que el VPH puede inhibir los mecanismos de reparación de daños en el ADN (RDA) para facilitar su propia replicación. Esto puede comprometer la RDA del huésped normal en respuesta a las dosis terapéuticas de radiación y por tanto es más radiosensible.
- Otra teoría, es que la expresión de E6 aumenta la radiosensibilidad de las líneas celulares de este tipo de cáncer dependiente de la concentración. Además, se ha demostrado que p16 perjudica a la RDA a través de la interrupción del reclutamiento de RAD51.
- También se puede explicar por las diferentes etiologías de estas enfermedades. Debido a que el carcinoma negativo para VPH es predominante por los tumores con mutaciones de p53, la mayoría de las células tumorales son incapaces de provocar la apoptosis mediada por p53, que normalmente se activa cuando las células experimentan daño genómico por radiación. Por eso, en el tipo VPH positivo, la mejor supervivencia puede atribuirse a niveles bajos de p53 de tipo salvaje.
- Y por último, se ha postulado que la hipoxia tumoral contribuye a la sensibilidad para el carcinoma positivo para VPH a la radiación ionizante. De hecho, los tumores en condiciones hipóxicas son hasta tres veces más sensibles a la radiación en comparación con los tumores normotóxicos. Sin embargo, según un estudio, no hubo diferencias significativas en la hipoxia tumoral entre el VPH positivo y el VPH negativo, lo que implica que las condiciones hipóxicas pueden no desempeñar un papel importante en la radiosensibilización, aunque las mediciones directas de estos tumores son difíciles de determinar y además, el consumo de tabaco durante la radioterapia también se cree que influye directamente en el nivel de hipoxia] <sup>23</sup>

### 3. QUIMIOTERAPIA:

[La quimioterapia está indicada para pacientes con EEC, en conjunto con la radioterapia. Además, se puede utilizar además de la radioterapia en el entorno postoperatorio para pacientes con enfermedad N2 / N3 sin ECE]. <sup>20</sup>

[La literatura actual que explora la **quimiosensibilidad** secundaria al estado del VPH tiene un alcance bastante limitado. Las primeras investigaciones sobre la quimiosensibilidad en CEO VPH positivo demostraron que el estado de alto riesgo del VPH (16 y 18) se correlaciona con una sensibilidad dependiente de la dosis del tratamiento con cisplatino.

La inactivación de p53 y el aumento de p16 parecen ser posibles mecanismos para la quimiosensibilidad. Sin embargo, como hemos dicho, estas investigaciones están bastantes limitadas.

La desintensificación de la quimioterapia en el tratamiento está motivada por la reducción de toxicidades potenciales que la quimioterapia puede agregar a la radioterapia. Está bien establecido que la toxicidad aumenta exponencialmente con la terapia multimodal. Por lo tanto, una de las estrategias para la intensificación del tratamiento es la sustitución de **cisplatino con cetuximab**.

Este enfoque se basa en un ensayo que demostró una mejoría de la supervivencia general a los 3 años en pacientes tratados con cetuximab y radioterapia en comparación con la radioterapia sola (46 y 37%, respectivamente).

Como hemos visto antes la amplificación del gen EGFR está más presente en VPH negativo (15% en VPH negativo versus 6% en CECC positivo para VPH) (Tabla 4). Esta diferencia sugiere que el cetuximab y otros inhibidores de EGFR tienen una función terapéutica disminuida en el OPC positivo al VPH.] <sup>23</sup>

#### **4. DESESCALACIÓN DEL TRATAMIENTO:**

Se ha creado un normograma en el cuál se estadifica a los pacientes en niveles de riesgo. Este normograma ([www.predictcancer.org](http://www.predictcancer.org)) tiene en cuenta el estado del VPH, la etapa T, la etapa N2b-N3, el puntaje de comorbilidad, el historial de tabaquismo y el sexo para predecir la supervivencia sin progresión y para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo específicos.

Para los ensayos iniciales de desescalada, todos los pacientes deben estar estratificados por riesgo utilizando los datos anteriores y solo los pacientes de bajo riesgo deben ser considerados para dicho proceso. A medida que haya más evidencia disponible, los grupos de riesgo intermedio podrían ser considerados.

También hay que tener en cuenta qué es lo que prefieren los pacientes, una mayor supervivencia, o des-escalar el tratamiento para tener una mejor calidad de vida pero sin alargar tanto la esperanza de vida. Un estudio reciente de Brotherston et al. evaluó esta cuestión: Sus resultados demostraron que el 35% de la cohorte de pacientes no estaría dispuesto a arriesgarse a ninguna reducción en la supervivencia y solo el 34% estaba dispuesto a aceptar una reducción de la supervivencia inferior al 5%. <sup>24</sup>

#### *¿En qué consiste la des-escalación?*

##### **A) Sustitución de Cisplatino por Cetuximab:** <sup>25</sup>

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal diseñado para atacar el dominio de unión al ligando extracelular EGFR. Ha sido aprobado por las agencias de los Estados Unidos y Europa para el tratamiento de pacientes con CECC localmente avanzado.

En un estudio, Bonner et al. Informó sobre un mejor control de la enfermedad locorregional, la supervivencia sin progresión y la supervivencia general con la adición de cetuximab a la radiación en pacientes con CECC localmente avanzado. Este estudio indica un gran beneficio añadiendo cetuximab a la radioterapia en pacientes con CEO (mejoría significativa en la supervivencia con una relación de riesgo de 0,62), en etapa T temprana (T1–3), etapa N avanzada (N1– N3), puntaje alto de Karnofsky (90-100) y menores de 65 años.

Debido a que el análisis del estado del VPH, o su marcador sustituto p16, no se realizó en las muestras de tumores en este ensayo, las conclusiones definitivas siguen siendo especulativas. Sin embargo, los resultados de este estudio, la

menor toxicidad a largo plazo del cetuximab y el hecho de que los pacientes positivos al VPH se desenvuelven bien con los tratamientos estándar han contribuido a la justificación del uso del cetuximab en este tipo de carcinoma.

### **B) Reducción de la dosis total de radioterapia** <sup>24</sup>

Se establece que la morbilidad asociada con la radioterapia en el tratamiento del CEO depende de la dosis.

El grado de disfagia, la estenosis, dependencia de la sonda de alimentación y aspiración puede reducirse si la dosis total de radiación en los constrictores faríngeos se limita a 52-55 Gy y aumenta sustancialmente si más del 50% del constrictor faríngeo superior y el 30% del medio han sido sometidos a 70 Gy o más.

La respuesta del tumor a la quimioterapia de inducción se considera como un indicador claro de la respuesta futura a la radioterapia y la mayoría de los ensayos actuales que evalúan la reducción de la dosis total de radioterapia (70Gy→54→56 Gy) utiliza este enfoque.

Actualmente se están llevando a cabo tres ensayos para evaluar más a fondo esta estrategia y los resultados de uno de estos ensayos (ECOG 1308) se presentaron recientemente y parece respaldar dicha hipótesis. Se incluyeron 80 pacientes con CEO relacionados con el VPH en estadio III / IV (p16 e ISH positivo) y se les administró quimioterapia de inducción (cisplatino, cetuximab y paclitaxel). Solo aquellos pacientes que demostraron una respuesta completa (78% de la cohorte) recibieron tratamiento sin escalas (54 Gy combinados con Cetuximab). El grupo de escalada demostró una supervivencia libre de progresión de un año del 91% en comparación con el 87% en el grupo de respuesta no parcial tratado con tratamiento estándar. Estos resultados son prometedores, ya que solo el 17% del grupo desescalado desarrolló alguna disfagia posterior al tratamiento.

### **C) Radioterapia sola:** <sup>25</sup>

La radioterapia sola podría representar una opción alternativa para el CEO positivo para el VPH. Aunque estos cánceres tienen un control locorregional más favorable y mejores resultados de supervivencia en comparación con los negativos para el VPH, varios autores han informado que las tasas de metástasis a distancia son similares para ambas y que las metástasis a distancia parecen ser la principal causa de muerte en pacientes VPH positivos. Por lo tanto, debería considerarse un protocolo de desintensificación que reduzca la intensidad de la quimioterapia y podría restringirse mejor a los subgrupos con menos probabilidades de desarrollar metástasis a distancia.

No hay ningún ensayo en curso que compare la radioterapia sola con otros estándares de tratamiento, pero esto debe estudiarse, ya que se sabe que la quimioterapia concomitante es responsable de un aumento significativo de las toxicidades agudas y tardías.

### **D) Dosis nodal electiva de desescalada:** <sup>25</sup>

La Universidad de Virginia está liderando un ensayo de fase II con el objetivo de estudiar la efectividad de 39.6 Gy en lugar de la dosis estándar (50Gy) en el

control nodal en el cuello clínicamente no afectado (cN0) de pacientes con CEO p16 positivo.

#### **E) Técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas como la cirugía robótica trans-oral (TORS):**<sup>24</sup>

Los beneficios de la TORS son de morbilidad significativamente reducida, mejor acceso, visión en 3D dentro del campo con una mejor evaluación de los márgenes visuales y filtración por temblor.

El factor limitante de esta técnica es el costo y la disponibilidad limitada. Esto se puede evitar mediante el uso de otras técnicas mínimamente invasivas, como la microcirugía trans-oral, disponible en la mayoría de los hospitales.

#### **6.1.3.4.1. b.4. ACTUALIZACIÓN EN EL PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO:**

[El CEO convencional (VPH negativo) es agresivo, con una propensión a la invasión local y metástasis precoz de los ganglios linfáticos.

Los **factores pronósticos** más importantes son el tamaño del tumor, el estado ganglionar y la metástasis a distancia. La clasificación histológica convencional se correlaciona pobremente con los rasgos clínicos. Los factores de riesgo **histológicos** asociados con un peor pronóstico incluyen un patrón de invasión no cohesivo, invasión perineural y linfovascular, invasión ósea y grosor > 4 mm. La displasia de alto grado en el margen de la mucosa se correlaciona con la recidiva local y los segundos tumores primarios. Además, la extensión extracapsular de metástasis en el cuello, dos o más ganglios positivos y la participación de los niveles IV y V se correlacionan con un resultado adverso.

En general, el carcinoma orofaríngeo positivo para el VPH es altamente susceptible a los tratamientos y tiene un mejor pronóstico en comparación con el cáncer negativo al VPH.]<sup>4</sup> [Es decir, el riesgo de recurrencia del tumor y del desarrollo de segundas neoplasias malignas primarias es menor con CEO positivos para VPH que con casos negativos para VPH. Pero hay que tener en cuenta que este pronóstico puede verse atenuado por el efecto adverso del consumo de cigarrillos.

Concretamente, el pronóstico se basa en una tasa de supervivencia global a los 3 años del 57% en el VPH negativo, mientras que es del 82% en el VPH positivo.]<sup>14</sup>

[La identificación temprana de la recurrencia de la enfermedad puede permitir el tratamiento de una enfermedad clínica menos extensa y la reducción de la morbilidad relacionada con el tratamiento. Desafortunadamente, la identificación actual de la enfermedad recurrente se basa en su **detección clínica**.

La recurrencia de la enfermedad en pacientes con VPH positivo es a menudo subclínica y se detecta más comúnmente mediante imágenes. Esto subraya la necesidad de una identificación más temprana de la enfermedad.

Se ha demostrado que la infección por VPH oral precede a la manifestación clínica de la enfermedad y la presencia de dicha infección después de completar la terapia primaria también se asocia con una supervivencia global significativamente peor. Actualmente, ningún biomarcador está listo para su uso clínico para permitir la detección temprana de enfermedades recurrentes aunque hay algunos biomarcadores alternativos bajo investigación que incluyen ADN del VPH en el plasma y anticuerpos dirigidos a oncoproteínas virales.]<sup>23</sup>

[En relación con esto último, se ha estimado que la seropositividad al E6 del VPH de tipo 16 confiere un riesgo entre 9 y 231 veces mayor de desarrollar CEO. Esta serología se ha identificado en dos grandes estudios como un marcador de detección predictivo prometedor para este cáncer. En un estudio, la seropositividad de E6 para el VPH tipo 16 estaba presente en muestras prediagnósticas en el 34,8% de los pacientes con CEO y en el 0,6% de los controles, con un OR de 274 (95% IC 110-681). Sin embargo, estas fuertes asociaciones pueden no ser necesariamente traducidas en una utilidad clínica, ya que la prevalencia del CEO es aún baja y, por lo tanto, incluso una especificidad de una prueba superior al 99% puede tener un valor predictivo positivo muy bajo.]<sup>8</sup>

#### **6.1.3.4.1. b.5. ACTUALIZACIÓN EN LA PREVENCIÓN:**

[En cuanto a la **prevención primaria**, la inmunización contra el VPH dirigida a las proteínas de la cápside L1 podría ser la herramienta más exitosa para la prevención primaria del CECC VPH positivo. En ensayos clínicos controlados, las vacunas profilácticas contra el VPH muestran una eficacia entre 90% y el 100% en la prevención de infecciones por VPH y las lesiones precancerosas anogenitales asociadas, y tienen un gran potencial para reducir la carga mundial de cáncer anogenital.

Sin embargo, solo un ensayo ha mostrado una reducción en la prevalencia de la infección oral por el VPH 4 años después de la vacuna contra el VPH en comparación con el placebo. Pero, recientemente se demostró que la vacunación de varones induce niveles de anticuerpos contra el VPH en la cavidad oral que se correlacionan con el nivel circulante y, además parece brindar protección contra la infección oral por VPH tanto en varones como en mujeres.]<sup>8</sup>

[En cuanto a la vacuna de este virus, se han desarrollado clínicamente tres vacunas diferentes, que varían en la cantidad de tipos de VPH que contienen y atacan:

- La vacuna **cuadrivalente (Gardasil)** fue aprobada en **2006** y evita la infección con los tipos **6, 11, 16 y 18** del VPH.
- La vacuna **bivalente (Cervarix)** se aprobó en **2009** y previene la infección con los tipos **16 y 18** del VPH.
- En **2014** se aprueba **Gardasil 9**, que previene contra los tipos **6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58** del VPH. Esta, solo está disponible en Estados Unidos. ]<sup>12,14</sup>



*The Advisory Committee on Immunization Practices (ACPI)* primero recomendó la vacunación para las niñas en 2007, y extendió esta recomendación a los niños en 2011. <sup>14</sup>

[En las **mujeres**, el efecto preventivo de la vacuna es más notable y se estudia mejor con el cáncer cervical. La vacunación con la vacuna cuadrivalente o 9-valente del VPH también protege contra las verrugas anogenitales. Estas, aunque son lesiones benignas, se asocian con morbilidad física y psicológica y tienen una alta tasa de fracaso del tratamiento.

Un estudio sugirió que la vacunación de toda la población de niñas de 12 años en los Estados Unidos evitaría anualmente más de 200.000 infecciones por VPH, 100.000 exámenes de citología cervical anormales y 3.300 casos de cáncer cervical. En entornos donde ha habido una alta aceptación de la vacuna entre las mujeres, también hay evidencia de inmunidad de rebaño entre los hombres de edad similar, reflejada por una reducción en las verrugas genitales.

La vacuna contra el VPH se recomienda de 11 a 12 años. Puede administrarse a partir de los 9 años de edad, y se recomienda la vacunación de recuperación para mujeres de 13 a 26 años que no hayan sido vacunadas previamente o que no hayan completado la serie de vacunas.

En cuanto a los **hombres**, la carga general de cánceres y precursores asociados con el VPH es menor que la carga del cáncer cervical en las mujeres. Sin embargo, a pesar de un beneficio más pequeño de la vacunación contra el VPH en los hombres respecto a las mujeres, el beneficio general de vacunar a estos supera sus riesgos potenciales debido a los beneficios adicionales de la población de la inmunidad del rebaño y la seguridad documentada de estas vacunas.

En un estudio en los Países Bajos, la carga de los cánceres asociados al VPH en los hombres podría reducirse en aproximadamente entre un 37- 66% si la aceptación de la vacuna entre las niñas y mujeres jóvenes alcanzara el 60 y el 90 %, respectivamente, pero la aceptación de la vacuna es de menos del 60% en muchos lugares. Además, incluso si la aceptación de la vacuna fuera suficientemente alta entre las mujeres para conferir protección contra los hombres, esto tendría un efecto mínimo en los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, que tienen tasas sustancialmente más altas de cáncer anal asociado al VPH y lesiones precursoras respecto a los hombres heterosexuales.

Entre los varones de 22 a 26 años de edad, se recomienda la vacunación de VPH para hombres que tienen relaciones sexuales con hombres o están inmunocomprometidos. Para el resto, se recomienda el "uso permisivo" de la vacuna contra el VPH para este rango de edad, esto significa que se recomienda la vacuna pero no se considera que tenga la prioridad suficiente para incluirla en los programas de vacunación de rutina.

En entornos con recursos limitados, se recomienda que los esfuerzos de salud pública se centren principalmente en vacunar a mujeres jóvenes. ]<sup>11</sup>

[Todas las vacunas contra el VPH se administran en un horario de tres dosis. La segunda y tercera dosis se administra 1 a 2 meses después de la primera dosis y 6 meses después de la primera dosis, respectivamente. El costo actual de cada dosis es de aproximadamente \$ 150 y un total de aproximadamente \$ 450 para la serie. [Los efectos adversos de la vacunación contra el VPH generalmente se limitan a reacciones locales leves.] <sup>14</sup>

[El Informe del Panel Presidencial sobre el Cáncer 2012-2013, publicado en febrero de 2014, recomienda centrarse en tres objetivos fundamentales:

1. Reducir las oportunidades clínicas perdidas para recomendar y administrar vacunas contra el VPH.
2. Aumentar la aceptación de la vacunación contra el VPH por parte de los padres, cuidadores y adolescentes.
3. Maximizar el acceso a los servicios de vacunación contra el VPH.] <sup>14</sup>

[Con respecto a la **prevención secundaria**, se han descrito algunas propuestas para una prueba de detección. La ecografía transcervical es factible para evaluar y visualizar la base de los cánceres de lengua, desempeñando un papel en individuos de alto riesgo. También se ha tenido en cuenta la detección de ADN de este virus en enjuagues orales, pero hay muy poca información disponible.

Otra herramienta es la detección de anticuerpos contra el VPH como anteriormente hemos mencionado.

Además, todavía no hay lesiones precancerosas identificables de la orofaringe en las que intervenir y no hay intervenciones comprobadas, incluso si se identificaron lesiones precancerosas, por lo que no existe una herramienta de detección preventiva validada para la población general.

Con respecto a la **prevención terciaria**, hay pocos datos disponibles sobre la infección persistente por VPH después de completar la terapia definitiva. En un estudio preliminar, se evaluó la detección oral del ADN de este virus por enjuagues orales después de 9, 12, 18 y 24 meses después del tratamiento. La infección persistente por el tipo 16 se asoció con una peor supervivencia: 5 de los 6 pacientes con detección persistente de ADN del VPH progresaron en comparación con 9 de los 62 pacientes sin detección persistente del ADN.

Se necesita más investigación sobre el papel de la infección persistente por VPH para usarla como una herramienta potencial de prevención terciaria. Sin embargo, se pueden tener en cuenta que la baja sensibilidad (la prevalencia de un enjuague oral positivo en el momento del diagnóstico fue de solo 54%), la baja confianza en el valor predictivo positivo y el alto número necesario para el tratamiento, excluyen la adopción clínica inmediata de la prueba.] <sup>8</sup>

## **6.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO RETRO Y PROSPECTIVO DE CEO Y VPH EN EL HUMV**

- **Introducción:**

Como se ha mencionado en los apartados anteriores de este TFG, es necesario determinar la relación del VPH con el carcinoma epidermoide de orofaringe (CEO). A continuación exponemos un estudio del CEO realizado con muestras recibidas en el HUMV y valoramos su relación con el VPH.

- **Material y métodos:**

Se trata de un estudio descriptivo retro y prospectivo de los casos de CEO recibidos en HUMV desde enero de 2015 hasta diciembre de 2018. Se revisan las muestras recibidas así como la información clínica en las historias de las pacientes. Para la determinación del VPH, se ha realizado la determinación inmunohistoquímica p16, considerándola positiva en aquellos casos con más del 70% de las células tumorales positivas (nuclear y citoplasma), y la determinación molecular con la técnica de detección y tipado de VPH por métodos de amplificación genómica (PCR) e hibridación tipo específica en array de baja densidad de microcapa. Se considera el caso positivo al VPH cuando uno de los dos es positivo.

- **Resultados:**

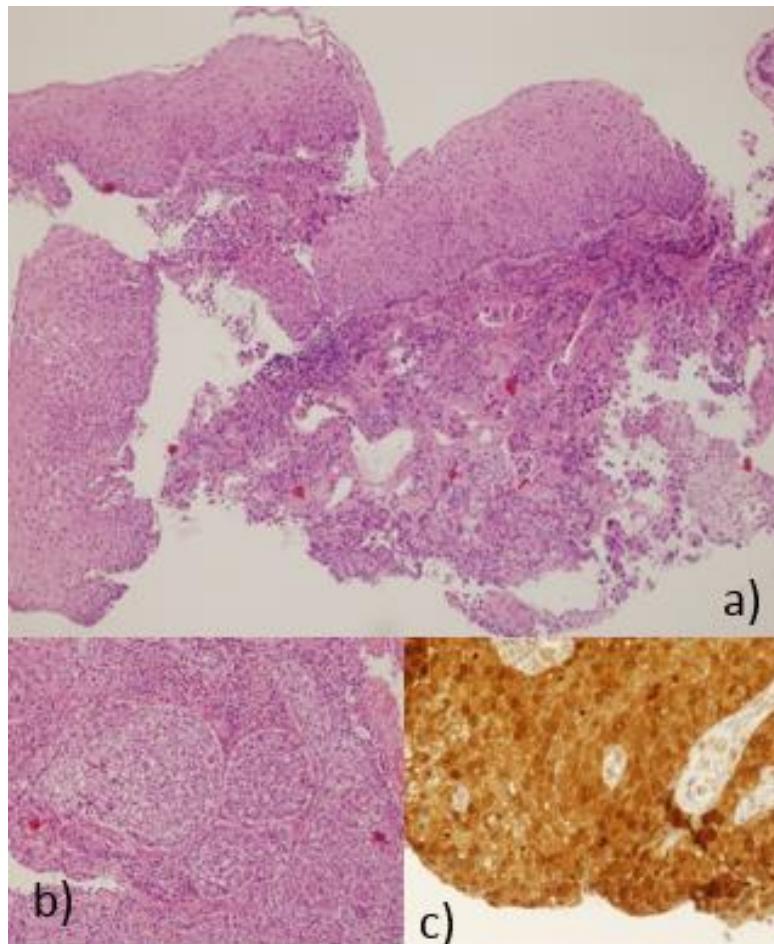
Se encontraron 115 muestras de 96 pacientes de carcinoma epidermoide de orofaringe. Entre ellos 74 (77%) eran varones y 22 (23%) mujeres con una media de 65 [39-88] años. Se hallaron las siguientes localizaciones: 34 (35,4%) casos en base de lengua, 27 (28,2%) en amígdala, 12 (12,5%) en pared posterior de orofaringe, 8 (8,3%) en paladar blando, 6 (6,2%) en vallécula, 5 (5,2%) en pared lateral de orofaringe, 2 (2,1%) en úvula y 2 (2,1%) en pilar palatofaríngeo. Los hábitos tóxicos fueron 85 (88,5%) pacientes fumaban, 67 (69,8%) beben y 60 (62,5%) fuman y beben. Carcinomas epidermoides queratinizantes fueron 35 (36,5%) y no queratinizantes 61 (63,5%) (Ilustración 9) (Tablas 5 y 6).

Se realiza la técnica inmunohistoquímica p16 en los 96 (100%) pacientes y resulta positiva en 19 (19,8%) y la técnica molecular en 42 (43,7%) pacientes y resulta positiva en 22 (52,3%) pacientes. Teniendo en cuenta que consideramos positivos para VPH cuando una de las dos técnicas es positiva, obtenemos del total de 96 pacientes, 30 (31%) positivos para VPH y 66 (69%) negativos para VPH (Tabla 7).

De los 30 casos positivos, 27 pacientes consumen tabaco, 20 alcohol y 19 ambos hábitos. La edad media son 63,5 (39-88) años. En cuanto al tipo histológico, 11 (37%) son queratinizantes y 19 (63%) no queratinizantes. La localización más frecuente es la base de la lengua con 11 casos y la segunda la amígdala con 10 (tabla 6). La técnica molecular (PCR) para HPV es positiva en 22 pacientes, de lo cuáles, 11 resultan positivos para 1 tipo de VPH, 11 para más de 1 tipo, 11 para el tipo 16, 12 para el tipo 16 y/o 18 y 10 para otros tipos diferentes de 16

y/o 18, siendo el virus 58 el más frecuente encontrándose en 8 pacientes. Otros virus encontrados son 6,31,33,35,39,51,53,54,59,66,68,70 y 84 (Tablas 8,9 y 10).

De los 66 casos negativos, 58 pacientes consumen tabaco, 47 alcohol y 41 ambos hábitos. La edad media es 63 (53-82) años. En cuanto al tipo histológica, 25 (38%) son queratinizantes y 41 (62%) no queratinizantes. La localización más frecuente es la base de la lengua con 27 casos y la segunda más frecuente la amígdala con 15 casos (Tabla 8).



**Ilustración 9.** Carcinoma epidermoide no queratinizante p16 positivo en varón de 83 años, a) y b) Imagen histológica (H.E); se aprecia una proliferación epitelial escamosa con atipias que infiltra y c) imagen histológica (p16); se observa una tinción nuclear y citoplasmática (marrón) intensa en más del 70% de las células tumorales.

**Tabla 5.** Localizaciones y frecuencia de CEO.

LOCALIZACIÓN	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
Base de lengua	34	35,4
Amígdala	27	28,2
Pared posterior	12	12,5
Paladar blando	8	8,3
Vallécula	6	6,2
Pared lateral	5	5,2
Úvula	2	2,1
Pilar palatofaríngeo	2	2,1
Total	96	100

**Tabla 6.** Número y porcentaje de tipos de CEO.

TIPO C.E.	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
QUERATINIZANTE	35	36,5
NO QUERATINIZANTE	61	63,5

**Tabla 7.** Resultados del CEO y el VPH (p16 y/o PCR).

	RESULTADO VPH		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	
NÚMERO (%)	30 (31)	66 (69)	96 (100)

**Tabla 8.** Hallazgos clínicos y anatomopatológicos según resultado de VPH.

CLÍNICA	SEGÚN RESULTADO VPH	
	VPH POSITIVO (30) NÚMERO (%)	VPH NEGATIVO (66) NÚMERO (%)
TABACO	27 (90)	58 (87,8)
ALCOHOL	20 (66,7)	47 (71,2)
TABACO Y ALCOHOL	19 (63,3)	41 (62,1)
C.E. QUERATINIZANTE	11 (37%)	25(38%)
C.E. NO QUERATINIZANTE	19 (63%)	41(62%)
EDAD MEDIA (INTERVALO)	63,5 (39-88)	63 (53-82)
LOCALIZACIÓN:		
BASE DE LA LENGUA	11 (36,7)	27 (40,9)
AMÍGDALA	10 (33,3)	15 (22,7)

**Tabla 9.** Resultados de la PCR de VPH (tipos).

TIPO	Nº CASOS POSITIVOS PARA VPH POR PCR
UNO SOLO	11
MÁS DE UNO	11
TOTAL	22

**Tabla 10.** Resultados de la PCR de VPH (tipos).

TIPOS DE HPV POR PCR	Nº CASOS
16	11
16 y/o18	12
Otros no 16 ni 18	10

- **Conclusiones:**

En esta revisión de 4 años hemos encontramos que el 31 % de los carcinomas epidermoides de orofaringe son positivos para el VPH, que está ligeramente por debajo del 40% que atribuyen algunos estudios, y más de la mitad son no queratinizantes, como está dentro de lo descrito la mayor frecuencia de este tipo de carcinoma en los VPH relacionados. Las localizaciones más frecuentemente encontradas son la base de la lengua (36,7%) y la amígdala (33,3%) como está referido en la literatura. También destacar que dentro de los 22 pacientes con resultado de VPH por PCR, el tipo de virus más frecuente en nuestro estudio es el 16 que representa el 50%, dato que está dentro de lo descrito en la literatura.<sup>7</sup>

Al tener en cuenta los tipos 16 y 18, en nuestro caso representan el 54,5%, es decir, más de la mitad y el 45,5% está causado por otros virus distintos al 16 y/o 18 siendo el virus 58, el más frecuentemente encontrado.<sup>11</sup>

En cuanto a las diferencias clínicas y patológicas, encontradas entre los VPH positivos y negativos: El hábito tabáquico es ligeramente superior en VPH positivos respecto a los negativos, 90% y 87,8 %, respectivamente. El hábito de beber es ligeramente superior en VPH negativo y la combinación de ambos es ligeramente superior en VPH positivos. El C.E. queratinizante se encuentra ligeramente superior en VPH negativos y el no queratinizante en VPH positivos. En cuanto a la edad media, no hay mucha diferencia salvo que en los VPH positivos encontramos en el intervalo inferior pacientes más jóvenes.<sup>7</sup>

Nuestra serie es grande pero sería necesario un mayor número de casos para obtener resultados más significativos.

## **7. CONCLUSIONES**

- La orofaringe está comprendida entre el plano inferior de la rinofaringe y otro plano horizontal que pasa por el hioides y tiene una función inmunológica, fonatoria, deglutoria y respiratoria.
- El tumor benigno más frecuente de la orofaringe es el papiloma, mientras que el maligno más frecuente es el carcinoma epidermoide.
- El carcinoma epidermoide se puede clasificar anatomopatológicamente: Queratinizante, no queratinizante, de células escamosas, basaloide, verrucoso y papilar.
- Hay dos tipos de etiología: La más frecuente, el alcohol y tabaco y por otro lado, el virus del papiloma humano que actualmente está creciendo en frecuencia (63% de los cánceres orofaríngeos), es más, el aumento del carcinoma epidermoide se debe especialmente a este virus.
- Los factores de riesgo para contraer dicho virus son el sexo oral, género masculino, raza blanca, edad media entre 40-60 años y tener varias parejas sexuales.
- Además del carcinoma de epidermoide de orofaringe, este virus también se asocia a tumores anogenitales, cutáneos, papilomatosis respiratoria recurrente, la enfermedad de Bowen y la epidermodisplasia verruciforme.
- El Virus del papiloma humano (VPH) es el agente etiológico más común de las enfermedades dermatológicas y de transmisión sexual y en la mayoría de los casos se cura espontáneamente.
- Hay más de 200 tipos diferentes de VPH han sido identificados y clasificados en 5 géneros ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$  y  $\nu$ ). El género  $\alpha$  es el más frecuente y más estudiado.
- El diagnóstico se basa en la histología, las pruebas de imagen, técnicas inmunohistoquímica (p16), reconocimiento de ARN (E6/E7), reconocimiento de ADN (PCR e hibridación "in situ") y su estadificación se basa en la clasificación pTNM del AJCC.
- El tratamiento se basa en cirugía, quimioterapia, radioterapia o una combinación de estos. En este tipo de pacientes se establecen ensayos de desescalada terapéutica, para reducir la toxicidad (reducción de dosis, cetuximab).
- Las conclusiones de nuestro estudio en el HUMV fueron que un 31 % de CEO fueron positivos para VPH, que más de la mitad son no queratinizantes y localizaciones más frecuentemente encontradas son la base de la lengua y la amígdala. La mayoría corresponde a los tipos 16 y/o 18 y el resto, está causado por otros diferentes a estos últimos siendo el más común el 58. En cuanto a las diferencias clínicas y patológicas, encontradas entre los VPH positivos y negativos, el hábito tabáquico es

ligeramente superior en VPH positivos respecto a los negativos, el hábito de beber es ligeramente superior en VPH negativo y la combinación de ambos es ligeramente superior en VPH positivos. El C.E. queratinizante se encuentra ligeramente superior en VPH negativos y el no queratinizante en VPH positivos. En cuanto a la edad media, no hay mucha diferencia salvo que en los VPH positivos encontramos en el intervalo inferior pacientes más jóvenes.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Jorge Basterra Alegría. Cavidad oral y faringe: bases embriológicas, anatomía clínica y fisiología aplicada. Otorrinolaringología y patología cervifacial. 2ª Edición. Elsevier Masson. 2015; 211-221.
2. Fibroanestesia: OROFARINGE [Internet]. Fibroanestesia.com. 2013 [consultado en 2019]. Available from: <http://fibroanestesia.com/anatomia-aplicada/bloqueos-regionales-va/bloqueos-nerviosos/orofaringe/>
3. William H. Morrison, K. Kian Ang. Capítulo 11: The oropharynx. En: James D. Cox y K. Kian Ang. Radiation oncology. 9ª Edición. Elsevier. 2010; 224-249.
4. Jorge Basterra Alegría. Cavidad oral y faringe: exploración clínica y mediante técnicas de imagen. Otorrinolaringología y patología cervifacial. 2ª Edición. Editorial Elsevier Masson. 2015; 223-225.
5. Jorge Basterra Alegría. Tumores benignos y malignos de la rinofaringe, orofaringe e hipofaringe. Otorrinolaringología y patología cervifacial. 2ª Edición. Editorial Elsevier Masson. 2015; 257-263.
6. Shanthi Marur, MD, y Arlene A. Forastiere, MD. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Mayo clinic [Internet], 2016 [Consultado en 2019]; 386-396. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
7. Muhammed Yakin, Benedict Seo, Haizal Hussaini, Alison Rich, Keith Hunter. Human papillomavirus and oral and oropharyngeal carcinoma: the essentials. Australian dental journal [Internet], 2018 [Consultado en 2019]; 21 páginas. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
8. M. Taberna, M. Mena, M. A. Pavón, L. Alemany, M. L. Gillison y R. Mesía. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. Annals of Oncology [Internet], 2017 [Consultado en 2019]; 28; 2386–2398. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
9. Raja R. Seethala, MD; Ilan Weinreb, MD; Martin J. Bullock, MD; Diane L. Carlson, MD; Robert L. Ferris, MD, PhD; Louis B. Harrison, MD; Jonathan B. McHugh, MD; Jason Pettus, MD; Mary S. Richardson, MD; Jatin Shah, MD; Lester D.R. Thompson, MD; Bruce M. Wenig, MD. Protocol for the examination of specimens from patients with cancers of the pharynx. College of American pathologists. Junio 2017 [Consultado en 2019].



10. Pina Brianti, Eduardo De Flammineis, Santo Raffaele Mercuri. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiologica* [Internet], 2017 [Consultado en 2019]; 40; 2; 80-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
11. Catherine de Martel, Martyn Plummer, Jerome Vignat y Silvia Franceschi. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer* [Internet]. Año 2017 [Consultado en 2019];141;664–670. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
12. J Thomas Cox, MD Joel M. Palefsky, MD. Human papillomavirus vaccination [Internet]. UpToDate: Editores: Martin S Hirsch, MD y Allyson Bloom, MD. 2019 [Consultado en 2019]. Disponible en: <https://www-uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es>
13. Joel M Palefsky, MD. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations [Internet]. UpToDate: Editores: Martin S Hirsch, MD y Allyson Bloom, MD. 2018 [Consultado en 2019] Disponible en: <https://www-uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es>
14. Timothy J. Smith, PA-C, MS; Anthony Mendez, PA-C; Carlene Donald, PA-C; Thomas Harold Nagel, MD. HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Physician Assistants* [Internet] Enero 2017 [Consultado en 2019];30;1;14-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
15. Christian U Hübbers and Baki Akgül. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence* [Internet]. Abril 2015 [Consultado en 2019]; 6:3, 244-248; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
16. Kazuhiro Kobayashi ID, Kenji Hisamatsu, Natsuko Suzui, Akira Hara, Hiroyuki Tomita , ID y Tatsuhiko Miyazaki. A Review of HPV-Related Head and Neck Cancer. *Journal of clinical medicine* [Internet], 2018 [Consultado en 2019]; 7;241. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
17. Linnea Haeggloma, Torbjörn Ramqvista, Massimo Tommasinob, Tina Dalianisa y Anders Näsman. Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. *Papillomavirus Research* [Internet]. 2017 [Consultado en 2019];4;1–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
18. Adel K. El-Naggar, John K.C. Chan, Jennifer R. Grandis, Takashi Takata, Pieter J. Slootweg. *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. 4ª Edición. Lyon, 2017.
19. Kristen B. Pytynia, MD, MPH, Kristina R. Dahlstrom, PhD, y Erich M. Sturgis, MD, MPH. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *HHS* [Internet], Mayo 2014 [Consultado en 2019], 50(5), páginas 380-386. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

20. Antoine Eskander MD, ScM, FRCS(C), Tamer Ghanem MD, PhD, Amit Agrawal MD. AHNS Series: Do you know your guidelines? Guideline recommendations for head and neck cancer of unknown primary site. Wiley Periodical [Internet], 2017 [Consultado en 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
21. Tania Rodríguez-Santamarta, Juan Pablo Rodrigo, Juana M. García-Pedrero, Saúl Álvarez-Teijeiro, M. Ángeles Villaronga, Laura Suárez-Fernández, Marta E. Alvarez-Arguüelles, Aurora Astudillo y Juan Carlos de Vicent. Prevalence of human papillomavirus in oral squamous cell carcinomas in northern Spain. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology [Internet], 2016 [Consultado en 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
22. Hyang Joo Ryu, Eun Kyung Kim, Su Jin Heo, Byoung Chul Cho, Hye Ryun Kim y Sun Och Yoon. Architectural patterns of p16 immunohistochemical expression associated with cancer immunity and prognosis of head and neck squamous cell carcinoma. APMIS [Internet].2017 [Consultado en 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
23. Nicholas Fung, Farhoud Faraji, Hyunseok Kang y Carole Fakhry. The role of human papillomavirus on the prognosis and treatment of oropharyngeal carcinoma. Cancer metástasis Review [Internet], 2017[Consultado en 2019]; 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
24. J.C. Oosthuizen, J.B. Kinsella. Is treatment de-escalation a reality in HPV related oropharyngeal cancer? The surgeon[Internet], 2016 [Consultado en 2019];XXX;1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
25. H. Mirghani, F. Amen, P. Blanchard, F. Moreau, J. Guigay, D.M. Hartland J. Lacau St Guily. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: Ongoing trials, critical issues and perspectives. Int. Journal of Cancer [Internet], 2014 [Consultado en 2019]; 136;1494–1503. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

## 9. AGRADECIMIENTOS

Agradezco a María Martino González y a Fidel Ángel Fernández Fernández su ayuda, atención, apoyo y colaboración.