



Cáncer de Cabeza y Cuello asociado a Virus Papiloma Humano: Prevención, diagnóstico y tratamiento

Head and Neck Cancer related to Human Papilloma Virus: prevention, diagnosis and treatment

Pablo H. Montero^a✉

^a Cirujano Oncólogo de Cabeza y Cuello. Equipo de Oncología, Departamento de Cirugía Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Declaración de interés
No tengo nada que declarar.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 02 05 2018.
Aceptado: 03 07 2018.

Palabras clave:

Cáncer de cabeza y cuello, cáncer escamoso de cabeza y cuello, cáncer de orofaringe, Virus Papiloma Humano (VPH).

Key words:

Head and neck cancer; head and neck squamous cell carcinoma; oropharyngeal cancer; Human Papilloma Virus (HPV).

RESUMEN

Los cánceres escamosos de cabeza y cuello no son homogéneos como se pensaba. Un cambio en la epidemiología del cáncer de cabeza y cuello ha sido reportado consistentemente durante los últimos 20 años, afectando sobre todo al cáncer de la orofaringe. Ahora sabemos que los carcinomas orofaríngeos relacionados con el VPH son un subtipo único de los cánceres de cabeza y cuello, y tiene un perfil clínico y de pronóstico completamente diferente al cáncer no relacionado VPH (generalmente inducido por alcohol y tabaco).

ABSTRACT

Squamous cell carcinomas (SCC) of the head and neck are not homogeneous as previously thought. A shift in the epidemiology of head and neck cancer has been consistently reported during the last 20 years, especially affecting oropharyngeal cancer. We now know that HPV-related oropharyngeal carcinomas are a unique subtype of head and neck carcinomas, demonstrating that HPV-related squamous cell carcinoma is a different entity from the classic alcohol and tobacco induced SCC with a distinct clinical and prognostic profile.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello representa un área especialmente compleja de la oncología. En un espacio reducido conviven múltiples sitios y subsitios anatómicos, con distintas particulari-

dades en su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. El cáncer de cabeza y cuello corresponde al 5-10% de los cánceres en los países desarrollados¹. Según la *American Cancer Society* alrededor de 65000 estadounidenses desarrollarán

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: pmontero@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.07.001>

0716-8640/ © 2018 Revista Médica Clínica Las Condes. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



cáncer de cabeza y cuello durante el 2018, y 12000 de ellos morirán de la enfermedad².

Entre los sitios de la cabeza y cuello más comúnmente afectados por el cáncer se encuentra la cavidad oral y la orofaringe. El cáncer oral ha presentado un progresivo descenso, mientras que el cáncer de orofaríngeo ha aumentado en forma alarmante e inesperada durante los últimos 20 años. Alrededor de 10 -15% de todos los cánceres de cabeza y cuello se originan en la orofaringe. Actualmente se observan dos casos nuevos cada 100000 habitantes en países desarrollados y en vías de desarrollo. En Chile, las cifras estimadas son de 0.5 casos cada 100000 habitantes (0.1 y 1 casos por 100000 entre mujeres y hombres, respectivamente)³. El aumento sostenido en la incidencia de cáncer de orofaringe es un fenómeno esperable en los países en vías de desarrollo dentro de los próximos años⁴.

El cáncer de orofaringe es el cáncer de cabeza y cuello directamente relacionado con el virus papiloma humano (VPH), y es el objetivo de este artículo. Otros cánceres de la cabeza y el cuello, como el de cavidad oral y laringe, no tienen una relación directa con la infección por virus papiloma humano.

El cáncer de orofaríngeo corresponde en su gran mayoría a cáncer de tipo escamoso o espinocelular, comúnmente asociado al uso de tabaco y alcohol^{5,6}. Sin embargo, desde hace algunas décadas se ha observado un progresivo aumento de cáncer de orofaringe en pacientes que no tiene historia de consumo de tabaco ni alcohol. Por otro lado, en estos pacientes se ha detectado la presencia del VPH el cual ha sido reconocido como el principal factor etiológico de este tipo de cáncer de orofaringe. El cáncer de orofaringe relacionado a VPH, o VPH positivo (VPH +), ha mostrado un aumento meteórico en su incidencia en los últimos 20 años. La principal causante de este aumento es el cambio en las prácticas sexuales en la población general durante los últimos 40 años. En comparación con sus contrapartes negativas para VPH, estas neoplasias son más radiosensibles y tienen un mejor pronóstico, especialmente en los no fumadores.

DIAGNÓSTICO

La orofaringe es la porción de la faringe comprendida desde la papila circunvalada de la lengua hasta el inicio de la laringe. Se reconocen varios subsitios anatómicos: la base de la lengua (tercio posterior y fijo de la lengua, amígdalas, pared posterior de la faringe y paladar blando). Una de las características más importantes de la orofaringe es la extensa presencia de tejido linfático, formando lo que se conoce como el anillo tonsilar de Waldeyer. Este anillo participa directamente en la prevención de la invasión por micro-organismos patógenos de la vía aéreo-digestiva superior. Esta característica lo haría más susceptible a la invasión por el VPH.

La presentación habitualmente se da en un hombre joven, que presenta una masa en el cuello o un tumor en su amígdala (Figura 1). Otros signos de alarma son la odinofagia, disfagia, u otalgia. La evaluación clínica de los pacientes con cáncer de la orofaringe es similar a la de otros sitios de la cabeza y cuello, incluye una exhaustiva historia clínica, donde se debe identificar factores de riesgo como el uso y abuso de tabaco, alcohol y sustancias. Dado la importancia de la infección por VPH la historia sexual del paciente y su(s) pareja(s) cobra relevancia. La historia debe ser seguida por un acucioso examen físico que permita identificar la localización de la lesión, tamaño, y extensión local a sitios vecinos. El cáncer de orofaringe se presenta generalmente con metástasis linfáticas cervicales al momento del diagnóstico, entre un 40 y 70%, las cuales pueden ser unilaterales o bilaterales. La presencia de metástasis a distancia puede afectar hasta el 5% de los pacientes. Los pacientes con cánceres de cabeza y cuello requieren de estudios de visión directa como la nasofibrolaringoscopia y la laringoscopia directa bajo anestesia general para una correcta evaluación de la extensión de la enfermedad y la toma de biopsias. El estudio de imágenes completo de cabeza, cuello y tórax es recomendable en todo paciente con cáncer de orofaringe. El estudio de imágenes metabólicas (PET/CT con 18-FDG) está especialmente recomendado en pacientes con enfermedad local-regionalmente avanzada. La demostración histológica de una neoplasia maligna es condición imprescindible para continuar el tratamiento quirúrgico o médico en estos pacientes. Aunque cerca del 90% de los cáncer de orofaringe son del tipo escamoso, es posible identificar otras histología como adenocarcinomas de glándulas salivales, melanomas, sarcomas y especialmente linfomas de tipo no-Hodgkin, que pueden presentarse con características clínicas similares y tiene un tratamiento distinto al del cáncer escamoso.

Figura 1. Presentación clínica cáncer orofaríngeo VPH (+)

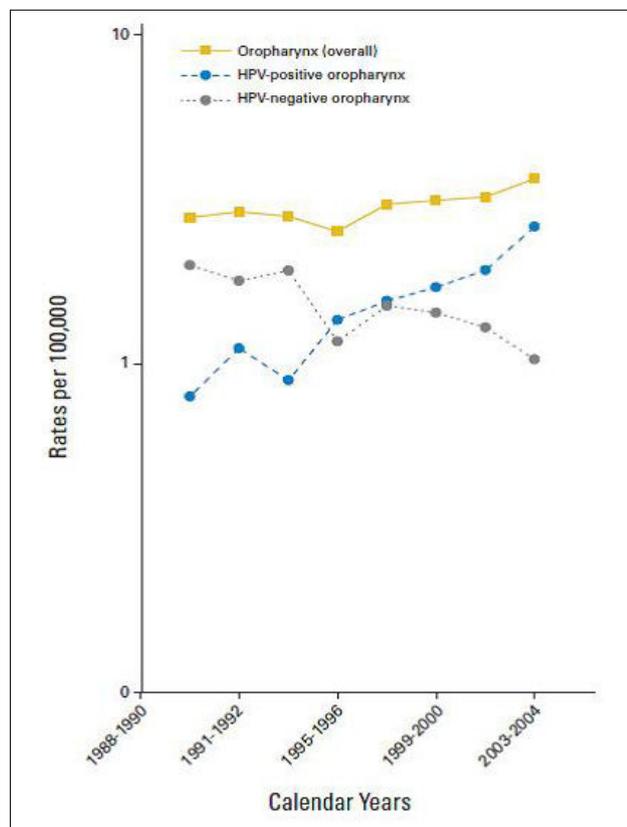


EPIDEMIOLOGÍA

Desde los años '80, se ha observado una progresiva disminución en la incidencia de cáncer de múltiples sitios de la cabeza y cuello. Esto se relacionó con las cifras decrecientes en el consumo de tabaco y alcohol, que desde fines de 1950 fue observada en diversos países desarrollados⁷. Sin embargo, desde hace 20 años

se observó un incremento progresivo en la incidencia de nuevos cánceres de una localización relativamente rara: la orofaringe (Figura 2)⁸. Además, estos pacientes tenían un perfil epidemiológico distinto, generalmente eran más jóvenes, no fumaban ni bebían alcohol, en contraposición al paciente típico con cáncer de orofaringe. Snijders et al. presentó en 1992 uno de los primeros reportes sobre la presencia de VPH en muestras de cáncer de amígdala y sugirió una posible participación en la patogénesis de estos tumores⁹. Este fenómeno fue ampliamente observado en los años posteriores, existiendo evidencia concreta de una relación causal entre la presencia de VPH y el desarrollo de cáncer de orofaringe¹⁰. Durante los últimos 20 años, esto se correlacionó con una epidemia silenciosa de cáncer de orofaringe asociado a VPH en los países desarrollados y en vías de desarrollo¹¹. Actualmente, el cáncer de orofaringe es el tumor maligno más frecuente de los cánceres de cabeza y cuello en los países desarrollados⁸. Se estima que el año 2010, se convirtió en el cáncer más frecuente producido por VPH en los Estados Unidos, incluso por sobre el cáncer cérvico-uterino. Si el aumento en incidencia persiste, para el año 2030, este cáncer corresponderá a cerca del 50% de todos los cánceres de cabeza y cuello en ese país⁸. Este fenómeno no es exclusivo de Estados Unidos, se ha observado en Europa y Asia, e incluso en países latinoamericanos como Brasil¹².

Figura 2. Incidencia de cáncer de orofaringe: global, VPH (+) y VPH (-)



(Ref.: Chaturvedi et al (8))

Por otro lado, existe evidencia significativa que el cáncer de orofaringe relacionado a VPH representa una entidad distinta con factores de riesgo, características histopatológicas, moleculares y clínicas diferentes. Desde el punto de vista epidemiológico, no se asocia al tabaco, ni al alcohol, ni a problemas de salud bucal, pero sí a cambios en la prácticas sexuales (sexo oral) y a las enfermedades de transmisión sexual¹³.

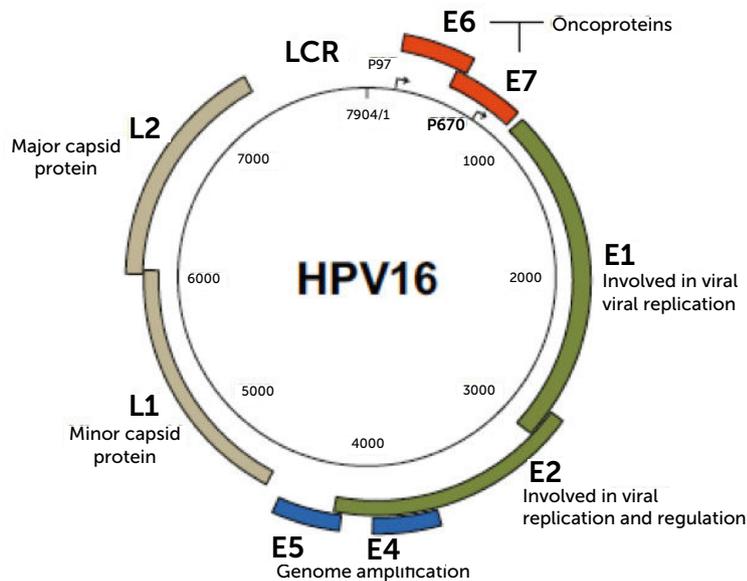
La incidencia de infección por VPH en la cavidad oral y orofaríngea se ha establecido en alrededor de 7%. Esta infección aumenta con la edad, con el aumento del número de parejas sexuales, con la actividad sexual de cualquier tipo, y es mayor en hombres que en mujeres¹⁴. La infección por VPH puede adquirirse tempranamente en la vida y muchas veces limpiarse, pero puede volver a ser adquirida en los años sucesivos. Se ha identificado la presencia de variedades altamente oncogénicas VPH en pacientes portadores que han desarrollado cáncer de orofaringe hasta 10 años antes de la presentación de los tumores, lo cual se traduce en aumento significativo del riesgo de tener este cáncer en comparación a no portadores¹⁵.

VIRUS PAPILOMA HUMANO

El virus papiloma humano (VPH) es un virus constituido por una doble hebra de ADN (dsDNA). Se han identificado más de 300 subtipos, 16 de los cuales son oncogénicos, siendo las cepas de más alto riesgo son las 16 y 18¹⁶. Estas dos variedades explicarían más del 50% de los cánceres cérvico-uterino y cabeza y cuello.

La infección por VPH se produciría en el epitelio escamoso de la orofaringe de una manera similar a la que ocurre en la mucosa del cuello uterino. Este proceso generaría cambios celulares que estimulan proliferación celular intraepitelial y luego la invasión. No está claro aún si este proceso se manifestaría a nivel de la orofaringe con el desarrollo del fenómeno de neoplasia intraepitelial (NIE) que se diagnostica y trata en el cuello uterino.

Desde el punto de vista genético, el VPH cuenta con 9 genes, de los cuales 2, genes E6 y E7 (Figura 3), dirigen la síntesis de oncoproteínas que inactivan 2 proteínas fundamentales del ciclo celular: p53 y pRB. Además muta el gen de la proteína p16, que inhibe el ciclo celular. Interesantemente, es esta proteína la que se pesquisa en los estudios inmunohistoquímicos como un subrogante de la presencia del virus papiloma humano en las células tumorales. Una vez infectado el paciente, se produce liberación de nuevas partículas virales, pero también daño celular. Este daño puede desencadenar la apoptosis celular y limpieza de la infección. Por otro lado, en el caso de integración del virus en el genoma celular y la expansión de las células infectadas por HPV, se produce la progresión maligna, invasión y metástasis, con el desarrollo de la neoplasia y finalmente la fase invasiva tumoral¹⁷. El perfil de mutaciones en los pacientes con tumores asociados

Figura 3. Genoma del Virus Papiloma Humano y las funciones que dichos genes tienen

(Ref.: Sano and Oridate, Int. J. Clin. Oncol. (2016) 21:819-826)

a VPH es diametralmente distinto al de los pacientes VPH negativos que generalmente presentan pocas mutaciones, entre las cuales las mutaciones del gen p53 son infrecuentes y se privilegian otras vías tumorales como la PIK3¹⁸. La infección también tiene una expresión histológica distinta, con el desarrollo de tumores pobremente diferenciados de carácter basaloide.

CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE OROFARINGE

Junto con el aumento sostenido en la incidencia de cáncer de orofaringe, otros cambios han sido evidentes en las características de los pacientes con cáncer de orofaringe. Estos pacientes además de tener tumores que son positivos para la presencia del VPH, se presentan en pacientes más jóvenes, sin antecedentes de tabaquismo ni uso de alcohol y con factores de riesgos principalmente en sus costumbres sexuales. Además, estos pacientes presentan mejor respuesta al tratamiento y tienen una mejor supervivencia que los pacientes tratados previamente. Un estudio realizado en *M.D. Anderson Cancer Center* sobre sus pacientes tratados durante los últimos 50 años (n=3891 pacientes) mostró que entre la primera década del estudio (1955-1964) y la última (1995-2004), la edad de presentación disminuyó significativamente, la prevalencia de tabaquismo y alcoholismo disminuyó en un 40%, mientras la probabilidad de morir disminuyó en casi 40%¹⁹.

Ahora sabemos que los carcinomas orofaríngeos VPH positivos son un único subtipo de los carcinomas de cabeza y cuello, este tipo de cáncer es una entidad diferente del clásico cáncer de cabeza y cuello inducido por tabaco y alcohol, con un claro y distinto perfil clínico y de pronóstico²⁰.

PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE OROFARINGE RELACIONADO A HPV

La literatura disponible de series retrospectivas y estudios prospectivos sugieren fuertemente que los cánceres orofaríngeos relacionados VPH tienen un mejor pronóstico (Tabla 1). Entre las series retrospectivas, Mellin et al mostraron, en un grupo de pacientes con cáncer de amígdala, una mejora significativa en la supervivencia específica de la enfermedad entre los pacientes con VPH positivos versus los negativos²¹. Lindel et al, en un estudio retrospectivo en que analizó los resultados de la radioterapia curativa para cáncer de amígdala, encontró un menor riesgo de falla local en los pacientes VPH positivos independientemente de otros factores como estadio de la enfermedad o la presencia de consumo de alcohol²². Los autores lo atribuyeron a la especial radiosensibilidad de la enfermedad. Sin embargo, este resultado no pudo ser reproducido claramente con respecto a la supervivencia global de enfermedad. Otro análisis por Li et al, mostró una mejoría significativa en la supervivencia global para pacientes con cáncer de amígdala relacionado a VPH, al ser ajustado por otros

Tabla 1. Estudios retrospectivos de series de casos que muestran el efecto del status VPH positivo sobre la sobrevida

Autor	Número Pacientes	Resultados VPH (+) vs. VPH (-)		
		Endpoint	HR ó OR (95% CI)	Valor p
Mellin et al ²¹	60	Riesgo de recurrencia	0.24	0.025
Gillison et al ¹⁰	253	Sobrevida específica	0.41 (0.20-0.88)	0.020
Schwartz et al ⁽⁴¹⁾	254	Sobrevida global	0.34 (0.14-0.83)	-
Lindel et al ⁽²²⁾	99	Riesgo de recurrencia	0.31 (0.09-0.99)	0.048
Weinberger et al ⁽⁴²⁾	120	Sobrevida global	0.42 (0.20-0.90)	0.021

(Ref. Ang & Sturgis⁴⁰).

factores pronósticos como la edad, sexo, características tumorales y tratamiento²³.

La revisión de ensayos clínicos de cáncer localmente avanzado de orofaringe muestra tendencias similares en la sobrevida (Tabla 2). El primer análisis prospectivo por Kumar et al (estudio de la UCMC 9921) demostró una mejor sobrevida global y específica para la enfermedad entre pacientes con tumores VPH positivos²⁴. En 2008, un análisis prospectivo por Fakhry et al (estudio ECOG 2399) mostró una reducción del 61% en el riesgo de muerte y un 62% menor riesgo de progresión para los pacientes con carcinoma orofaríngeo VPH positivos que los pacientes VPH negativos. Los pacientes con cáncer de orofaringe VPH positivos demostraron una significativa mejor tasa de respuesta a quimiorradiación que pacientes VPH negativos (84% vs. 57%, respectivamente)²⁵. Ang et al., en un análisis posterior de los resultados del RTOG 0129, mostró que VPH era un predictor independiente de supervivencia. Los paciente VPH positivos en etapa III y IV de carcinoma orofaríngeo tuvieron una sobrevida global significativamente mejor (82.4% vs. 57.1% a 3 años que los pacientes VPH negativos). Los autores desa-

rollaron un modelo de riesgo de muerte para pacientes con cáncer orofaríngeo basado en status de VPH, la cantidad de paquetes-año de tabaco, la etapa del tumor (T) y la etapa linfonodal (N), el que demostró que el riesgo de muerte aumenta significativamente en los pacientes fumadores, con etapas avanzadas y que no tiene VPH²⁶. Otros estudios randomizados fase III como el TROG 02.02 y el TAX 324, también demostraron claramente una mejoría en la sobrevida global (91% vs. 74%), y sobrevida libre de recurrencia (87% vs. 72%) para los paciente VPH positivos^{27, 28}.

Es importante destacar que el efecto protector del VPH se pierde con la presencia de consumo de tabaco, como demostró Ang et al, y empeora con proporcionalmente a la cantidad de paquetes-año. Usando la calificación de riesgo de Ang et al, la mayoría de los pacientes VPH positivos que no fuman caen en la categoría de bajo riesgo (sobrevida a 3 años: 94%), los pacientes VPH positivos que fuman <10 paquetes-año son clasificados como riesgo intermedio (sobrevida a 3 años: 67%). Los paciente VPH negativos que fuman >10 paquetes-año tiene una sobrevida a 3 años de 42%²⁶. Maxwell et al, mostraron que este efecto deletéreo

Tabla 2. Estudios clínicos randomizados que muestran el efecto del status VPH-positivo sobre la sobrevida

Autor	Número Pacientes	Resultados VPH (+) vs. VPH (-)		
		Endpoint	HR ó OR (95% CI)	Valor p
Fakhry et al ²⁵	96	Riesgo de recurrencia	0.27 (0.10-0.75)	0.01
Ang et al ²⁶	323	Sobrevida global	0.42 (0.27-0.66)	<0.001
		Sobrevida libre enfermedad	0.49 (0.33-0.74)	<0.001
Rischin et al ²⁷	185	Sobrevida global	0.36 (0.17-0.74)	0.004
		Sobrevida libre enfermedad	0.39 (0.20-0.74)	<0.001
Posner et al ²⁸	111	Sobrevida global	0.20 (0.10-0.38)	<0.0001
Lassen et al ⁴³	794	Sobrevida global	0.62 (0.49-0.78)	<0.001
		Sobrevida específica	0.58 (0.41-0.81)	0.001

(Ref. Ang & Sturgis⁴⁰).

también se extiende a la recurrencia libre de enfermedad. Los pacientes con cáncer HPV positivo que fuman tendrían un riesgo de recurrencia de 5.2 veces mayor que los que no fuman²⁹.

El efecto protector del status VPH positivo en la sobrevida del cáncer orofaríngeo está ampliamente demostrado por la evidencia antes presentada. Cambios en el esquema de tratamiento, o por lo menos, tratamientos menos agresivos para los pacientes con carcinoma VPH positivos podrían esperarse en el futuro. Múltiples ensayos clínicos randomizados han sido diseñados específicamente para abordar el tratamiento más efectivo para los pacientes VPH positivos en comparación con los pacientes VPH negativos³⁰.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OROFARINGE ASOCIADO A VPH

En los últimos 30 años, especialmente desde la publicación de los estudios randomizados-controlados estadounidenses y europeos de preservación de órganos en 2004³¹, la cirugía fue desplazada como el principal tratamiento en los pacientes con cáncer de orofaringe. Esto se vio favorecido por los resultados similares entre las técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas, la alta morbilidad y alteraciones funcionales secundarias a la cirugía tradicional, la respuesta satisfactoria a quimio-radioterapia apoyada por varios ensayos clínicos y finalmente porque las terapias quirúrgicas menos invasivas tuvieron escaso desarrollo.

Esto ha empezado a cambiar en los últimos 10 años por la contribución de varios factores. Las terapias con quimiorradiación no son inocuas y se asocian con altas tasas de complicaciones a largo plazo³², como disfunción faríngea y laríngea, dependencias de gastrostomía o traqueostomía, entre otras. Los pacientes tienen un perfil epidemiológico distinto: son más jóvenes, con menos comorbilidades y con una expectativa de vida más larga, donde el efecto de las secuelas post-quimiorradiación son más evidentes. Finalmente, la aparición de nuevas alternativas quirúrgicas menos invasivas como la cirugía láser transoral (TOLS, en inglés) y la cirugía robótica transoral (TORS), han abierto nuevas alternativas de tratamiento quirúrgico de estos pacientes^{33,34}.

En consecuencia, el tratamiento de los pacientes con cáncer de orofaringe es un proceso en revisión, donde se pretende evitar las secuelas funcionales a largo plazo de dosis altas de quimiorradiación, ofreciéndoles cirugía primaria y radiación adyuvante, siempre que sea posible. Después de una evaluación multidisciplinaria inicial, es posible ofrecer a estos pacientes la alternativa inicial de cirugía sobre el tumor primario (láser o robótica) en los casos en que la enfermedad localizada (T1 y T2), acompañada de disección cervical para el manejo del cuello con enfermedad de bajo volumen y unilateral (N1, N2a). Algunos de estos pacientes podrían necesitar radioterapia adyuvante para consolidar el resultado de la cirugía. Por otro lado, pacientes con enfer-

medad loco-regional más extensa (T3 y T4, N2b/c, N3) podrían beneficiarse de tratamientos con radio y quimioterapia en dosis más bajas que las comúnmente utilizadas para los pacientes con tumores VPH negativos. La cirugía en pacientes con enfermedad loco-regional más extensa estaría indicada para pacientes con mala respuesta a radioquimioterapia.

La búsqueda de nuevos paradigmas de tratamiento en los pacientes con cáncer de orofaringe es lo que conceptualmente se conoce como la des-intensificación de tratamiento, y busca optimizar el tratamiento de los pacientes con cánceres de orofaringe VPH positivos, dado su conocida mejor respuesta a los tratamientos estándar actuales y así disminuir las complicaciones o secuelas tardías en una población más joven. Las principales vías por las cuales se pretende lograr esto son: uso de cirugía (TORS o TOLS) en etapas tempranas, disminuir las dosis de radioterapia postoperatoria, disminuir las dosis de radioterapia y quimioterapia definitivas o adyuvantes. Existen varios estudios clínicos randomizados en curso (RTGO 1016, ECOG 1308, ECOG 3311, entre otros), que debieran darnos respuestas a estas inquietudes dentro de los próximos años y definir los nuevos estándares de tratamiento. Como se mencionó anteriormente, es un proceso que está en desarrollo no existiendo recomendaciones clínicas categóricas en estos pacientes sino en el contexto de estudio clínicos. Por esta razón, los pacientes con cáncer de orofaringe deben seguir las guías clínicas de organizaciones reconocidas internacionalmente (*National Institute of Health, National Comprehensive Cancer Network*, entre otros) y no es recomendable desintensificar tratamiento fuera de estudios clínicos controlados.

RIESGO DE SEGUNDOS PRIMARIOS

La aparición de segundos tumores primarios en el sitio primario y en otras localizaciones es un problema importante en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. En un análisis reciente de segundos primarios después de cáncer de cabeza y cuello, Morris et al describieron una disminución importante y dramática en la incidencia de segundas neoplasias malignas entre sobrevivientes de cáncer orofaríngeo, especialmente después del 2000 (1.2 to 7.8%, anual) (35). Este fenómeno también se explicaría por el cambio epidemiológico producido por el aumento de los tumores relacionados a virus papiloma humano^{11,26,36}. Sin embargo, entre quienes desarrollaron un cáncer de orofaringe, se ha observado un aumento en el desarrollo de cánceres ano-genitales y cérvico-uterinos, lo que también demuestra la importancia del comportamiento sexual y el VPH en el desarrollo de esta neoplasia³⁷⁻³⁹.

En la medida que nuestro conocimiento sobre la biología de la infección por VPH y su relación con múltiples neoplasias malignas avance, podrían desarrollarse medidas preventivas primarias y

secundarias que permitan controlar el riesgo elevado de desarrollar neoplasias malignas en la población sana y sobrevivientes de tumores relacionados con el VPH.

PREVENCIÓN

El cáncer de orofaringe relacionado a VPH o VPH positivo debe ser considerado, al igual el cáncer cérvico-uterino y algunos tipos de cáncer ano-genital, una enfermedad de transmisión sexual. El principal factor de riesgo, la infección por virus papiloma humano, se incrementa con el número de parejas sexuales, el tipo de relación sexual y el no uso de preservativos. Por lo tanto, es susceptible de prevenir en la medida que se mitiguen estos condicionantes.

Por otra parte, la infección por virus papiloma humano es susceptible de ser prevenida primariamente a través de una medida simple y poblacional como es la vacunación. Actualmente existen tres vacunas contra el virus papiloma humano disponible en el mercado: una bivalente (Cervarix de GSK), otra tetravalente (Gardasil de Merck), y una nonavalente (Gardasil-9). Todas ofrecen cobertura para las cepas más oncogénicas del virus VPH-16 y VPH-18, están fabricadas sobre la base de partículas no infectiva del VPH, y requieren dosis de refuerzo en los meses posteriores a la vacunación.

Las recomendaciones actuales de vacunación contra el virus papiloma humano incluyen a las niñas y niños entre 11 y 12 años, y completar las dosis hasta los 13 años. Esta recomendación se extendería entre los jóvenes y adultos jóvenes no previamente vacunados hasta los 21 años en el caso de los hombres y 26 en el caso de las mujeres. La efectividad de la vacuna no es

clara en pacientes que ya han iniciado su vida sexual. Por otro lado, no existen recomendaciones de prevención secundaria en pacientes que son sobrevivientes de neoplasia secundarias al virus papiloma humano.

La vacunación contra el virus papiloma humano es una política pública que podría beneficiar y prevenir el desarrollo de una serie de neoplasias en mujeres y hombres, previniendo con ello morbilidad y mortalidad a largo plazo.

CONCLUSIONES

El desarrollo del cáncer de cabeza y cuello es un proceso complejo donde intervienen distintos carcinogénicos y vías tumorales. Un sitio específico de este cáncer, el cáncer de orofaringe, está en aumento sostenido en las últimas décadas. Este fenómeno está asociado a un cambio en los factores de riesgo, siendo actualmente una enfermedad principalmente asociada a la infección por VPH. Este nuevo escenario está cambiando los paradigmas de tratamiento tradicional, el cual se está ajustando a una enfermedad que afecta a paciente más jóvenes y de manera menos agresiva. Sin embargo, estos cambios están recién en proceso de validación y no se han traducido en recomendaciones fuera de estudios de investigación, por lo cual las guías de tratamiento se mantienen según la práctica hasta ahora habitual. Por otro lado, al ser esta una enfermedad asociada al VPH se abren nuevas posibilidades de prevención basadas en el uso de vacunas contra el VPH, intervenciones que han demostrado ser efectivas en otros cánceres como el de cuello uterino. Sin embargo, recomendaciones mandatorias no tienen lugar aún en nuestro sistema nacional de vacunación para la prevención del cáncer de cabeza y cuello.

Referencias Bibliográficas

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
2. Society AC. Cancer Facts and Figures 2018. 2018.
3. Ferlay J, Si, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2013.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
5. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer research*. 1988;48(11):3282-7.
6. Wynder EL, Bross IJ, Feldman RM. A study of the etiological factors in cancer of the mouth. *Cancer*. 1957;10(6):1300-23.
7. American Lung Association RaPS, Epidemiology and Statistics Unit. Trends in Tobacco Use. 2011.
8. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294-301.
9. Snijders PJ, Cromme FV, van den Brule AJ, Schrijnemakers HF, Snow GB, Meijer CJ, et al. Prevalence and expression of human papillomavirus in tonsillar carcinomas, indicating a possible viral etiology. *Int J Cancer*. 1992;51(6):845-50.
10. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):709-20.
11. Sturgis EM, Ang KK. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2011;9(6):665-73.
12. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4550-9.
13. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(6):407-20.
14. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*. 2012;307(7):693-703.
15. Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T, Kaaks R, Chang-Claude J, Drogen

- D, et al. Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(21):2708-15.
16. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(9):690-8.
 17. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer.* 2017;123(12):2219-29.
 18. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015;517(7536):576-82.
 19. Dahlstrom KR, Calzada G, Hanby JD, Garden AS, Glisson BS, Li G, et al. An evolution in demographics, treatment, and outcomes of oropharyngeal cancer at a major cancer center: a staging system in need of repair. *Cancer.* 2013;119(1):81-9.
 20. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Seminars in oncology.* 2004;31(6):744-54.
 21. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer.* 2000;89(3):300-4.
 22. Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001;92(4):805-13.
 23. Li W, Thompson CH, O'Brien CJ, McNeil EB, Scolyer RA, Cossart YE, et al. Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous carcinoma of the tonsil. *Int J Cancer.* 2003;106(4):553-8.
 24. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3128-37.
 25. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(4):261-9.
 26. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35.
 27. Rischin D, Young RJ, Fisher R, Fox SB, Le QT, Peters LJ, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4142-8.
 28. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tan M, Schumaker LM, Sarlis NJ, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2011;22(5):1071-7.
 29. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, Worden FP, Lee JS, Eisbruch A, et al. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2010;16(4):1226-35.
 30. Mehanna H, Olaleye O, Licitra L. Oropharyngeal cancer - is it time to change management according to human papilloma virus status? *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery.* 2012.
 31. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* 2005;27(10):843-50.
 32. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3582-9.
 33. Weinstein GS, O'Malley BW, Jr., Magnuson JS, Carroll WR, Olsen KD, Daio L, et al. Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins. *The Laryngoscope.* 2012;122(8):1701-7.
 34. Haughey BH, Sinha P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer. *The Laryngoscope.* 2012;122 Suppl 2:S13-33.
 35. Morris LG, Sikora AG, Patel SG, Hayes RB, Ganly I. Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):739-46.
 36. Licitra L, Perrone F, Bossi P, Suardi S, Mariani L, Artusi R, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5630-6.
 37. Sikora AG, Morris LG, Sturgis EM. Bidirectional association of anogenital and oral cavity/pharyngeal carcinomas in men. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(4):402-5.
 38. Rose Ragin CC, Taioli E. Second primary head and neck tumor risk in patients with cervical cancer--SEER data analysis. *Head Neck.* 2008;30(1):58-66.
 39. Spitz MR, Sider JG, Schantz SP, Newell GR. Association between malignancies of the upper aerodigestive tract and uterine cervix. *Head Neck.* 1992;14(5):347-51.
 40. Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Seminars in radiation oncology.* 2012;22(2):128-42.
 41. Schwartz SR, Yueh B, McDougall JK, Daling JR, Schwartz SM. Human papillomavirus infection and survival in oral squamous cell cancer: a population-based study. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2001;125(1):1-9.
 42. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Sasaki C, et al. Prognostic significance of p16 protein levels in oropharyngeal squamous cell cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2004;10(17):5684-91.
 43. Lassen P, Eriksen JG, Krogdahl A, Therkildsen MH, Ulhøi BP, Overgaard M, et al. The influence of HPV-associated p16-expression on accelerated fractionated radiotherapy in head and neck cancer: evaluation of the randomised DAHANCA 6&7 trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2011;100(1):49-55.