

Human Papillomavirus as an Etiopathogenic Factor in the Development of Oropharyngeal Cancer: A Literature Review

Virus del papiloma humano como factor etiopatogénico en el desarrollo de cáncer oro faríngeo: Revisión Bibliográfica

Autores:

Tixe-Toalombo, Paulina Alejandra
Universidad Técnica de Ambato
Interno de medicina
Ambato – Ecuador



Ptixe7455@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0008-2187-8206>

Dra.Esp. Naranjo-Naranjo, Doris Esthela
Universidad Técnica de Ambato
Docente/Tutor
Ambato – Ecuador



de.naranjo@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0009-5088-9155>

Fechas de recepción: 01-DIC-2023 aceptación: 07-ENE-2024 publicación: 15-MAR-2024



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>
<http://mqrinvestigiar.com/>



Resumen

Introducción: El Virus del Papiloma Humano (VPH) se ha identificado como un factor etiológico significativo en el desarrollo del cáncer orofaríngeo, particularmente en el carcinoma de células escamosas.

Objetivo: Evaluar la relación entre la infección por VPH y la incidencia, progresión y pronóstico del cáncer orofaríngeo.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva en bases de datos como PubMed, Scopus y Google Scholar, utilizando palabras clave relacionadas con el VPH y el cáncer orofaríngeo. Se incluyeron estudios desde 2019 hasta 2023, abarcando investigaciones clínicas, análisis epidemiológicos y revisiones.

Resultados: Los estudios revelaron que el VPH, especialmente el serotipo 16, está asociado con un aumento en la incidencia del cáncer orofaríngeo, afectando principalmente a pacientes más jóvenes y con menos factores de riesgo tradicionales. Los pacientes con VPH positivo presentaron mejor pronóstico y supervivencia en comparación con los pacientes VPH negativo. La revisión también destacó la importancia de la vacunación como estrategia preventiva.

Conclusiones: El VPH es un factor etiopatogénico clave en el cáncer orofaríngeo, con implicaciones significativas en el pronóstico y la gestión clínica de la enfermedad. La vacunación emerge como una herramienta crucial en la prevención. Sin embargo, es necesario mejorar las tasas de vacunación y la detección temprana para combatir eficazmente la enfermedad.

Palabras Clave: Virus del Papiloma Humano; Cáncer Orofaríngeo; Carcinoma de Células Escamosas; Pronóstico; Vacunación

Abstract

Introduction: The Human Papillomavirus (HPV) has been identified as a significant etiological factor in the development of oropharyngeal cancer, particularly in squamous cell carcinoma.

Objective: To assess the relationship between HPV infection and the incidence, progression, and prognosis of oropharyngeal cancer.

Methodology: An exhaustive literature review was conducted in databases such as PubMed, Scopus, and Google Scholar, using keywords related to HPV and oropharyngeal cancer. Studies from 2019 to 2023 were included, encompassing clinical research, epidemiological analyses, and reviews.

Results: The studies revealed that HPV, especially serotype 16, is associated with an increase in the incidence of oropharyngeal cancer, primarily affecting younger patients with fewer traditional risk factors. Patients with positive HPV presented a better prognosis and survival compared to HPV negative patients. The review also highlighted the importance of vaccination as a preventive strategy.

Conclusions: HPV is a key etiopathogenic factor in oropharyngeal cancer, with significant implications for prognosis and clinical management of the disease. Vaccination emerges as a crucial tool in prevention. However, it is necessary to improve vaccination rates and early detection to effectively combat the disease.

Keywords: Human Papillomavirus; Oropharyngeal Cancer; Squamous Cell Carcinoma; Prognosis; Vaccination

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es responsable de la mayoría de los casos de carcinoma de células escamosas orofaríngeo (CCEOF) en el mundo occidental, con una incidencia de hasta el 70% (Yakin, M., et al., 2019). Los casos positivos para VPH son clínicamente y biológicamente diferentes de aquellos relacionados con el tabaquismo, los cuales son negativos para VPH. Generalmente, los CCEOF positivos para VPH presentan características como la no queratinización y una apariencia indiferenciada o basaloide. Además, los pacientes afectados por esta variante suelen ser más jóvenes, con enfermedades nodales avanzadas al momento del diagnóstico, pero a menudo exhiben mejores resultados debido a una respuesta terapéutica más efectiva.

El sistema inmune desempeña un papel fundamental en la evolución de estos cánceres, incluyendo la transición de estados preinvasivos a invasivos y luego metastásicos, influenciados significativamente por la capacidad del cáncer para eludir la defensa inmunitaria. Se cree que tanto las variantes positivas como negativas para VPH utilizan mecanismos distintos para escapar de esta vigilancia durante su desarrollo (Hong, A. et al., 2019) (You, E., Henry, M., & Zeitouni, A. 2019).

Los VPH son virus pequeños que contienen un genoma circular de ADN de doble cadena de ~8 kb organizado en tres zonas principales: (1) una región reguladora ascendente (URR) que es el inicio de la replicación, conteniendo elementos de unión para factores reguladores de la actividad génica; (2) una región temprana, que codifica para seis genes implicados en múltiples funciones, incluida la multiplicación del virus y la conversión celular (E1, E2, E4, E5, E6, E7), y (3) un segmento postranscripcional encargado de la codificación de las proteínas capsulares L1 y L2 que se autoensamblan para dar lugar al virión (Yakin, M., et al., 2019). Quince genotipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR) pueden provocar cáncer de cuello de útero, ano, pene, vagina, vulva y orofaringe. Entre ellos, los subtipos VPH-16 y VPH-18 son, con diferencia, los predominantemente observados en neoplasias malignas, correspondiendo a aproximadamente el 70% de las incidencias de carcinoma cervical. El VPH-16 es responsable de aproximadamente el 95% de los cánceres orofaríngeos (CPO) positivos para el VPH. Los genotipos persistentes de bajo riesgo VPH-6 y VPH-11 causan la mayoría de las verrugas anogenitales y la papilomatosis respiratoria, pero rara vez se asocian con el cáncer (You, E., Henry, M., & Zeitouni, A. 2019).

Se observan fuertes asociaciones entre el comportamiento sexual, la infección oral por VPH y el cáncer orofaríngeo. Recientemente, se han reportado vínculos temporales entre el comportamiento sexual y la probabilidad de contraer una infección oral por VPH. Practicar sexo oral aumenta el peligro de infección oral por VPH, y el riesgo aumenta con el número de parejas. Además, la infección oral por el tipo 16 del VPH (HPV16) eleva el riesgo subsiguiente de cáncer orofaríngeo en aproximadamente 22 veces. La conciencia de este vínculo entre el comportamiento sexual, la infección oral por VPH y el cáncer puede causar preocupación para los pacientes con OSCC positivo para VPH y sus parejas (Yakin, M., et al., 2019).

A nivel mundial, se atribuyen alrededor de 38,000 casos de neoplasia de cabeza y cuello por VPH, de los cuales aproximadamente el 76% son cánceres de orofaringe, el 12% de cavidad oral y el 10% de laringe. Actualmente, se sabe que el estado del VPH determina el panorama molecular de estos tumores y su evolución clínica, encontrándose un mejor pronóstico y respuesta al tratamiento en pacientes con VPH positivo (Rapado G. et al.,2020). En Estados Unidos, presenta una cifra de 70 millones de casos prevalentes y una tasa de incidencia de 14 millones de casos anuales (You, E., Henry, M., & Zeitouni, A. 2019).

Actualmente, se han creado diversos enfoques moleculares biológicos para la identificación y genotipificación del VPH a nivel de ADN, ARN mensajero y proteína mediante PCR convencional, PCR en tiempo real, ensayo de hibridación in situ, inmunohistoquímica y ensayos de anticuerpos en suero. Además, enfoques de secuenciación de próxima generación del VPH proporcionan información precisa sobre la composición de genotipos y vías para comprender mejor las consecuencias funcionales. Se han presentado argumentos en contra de una investigación adicional sobre el cribado de OPC impulsado por el VPH, que incluyen la promesa de prevención primaria a través de la vacunación contra el VPH, las tasas de incidencia actualmente bajas y los resultados favorables con la terapia actual en comparación con las neoplasias de cabeza y cuello no impulsados por el VPH. La falta de una lesión precursora clínica identificable, la tecnología de diagnóstico insuficiente para detectar lesiones pequeñas y la ausencia de un manejo clínico de-escalado para pacientes con cáncer o precáncer en etapa temprana son barreras actuales para el cribado de OPC (Rapado-G. et al., 2020).

Material y métodos

La metodología empleada en la revisión bibliográfica titulada "Virus del Papiloma Humano como factor etiopatogénico para el progreso de neoplasia orofaríngeo" se basó en un enfoque sistemático detallado para recopilar y examinar los estudios científicos pertinentes publicados en el período de tiempo 2019 y 2023, enfocándose en: las características etiopatogénicas del VPH y el cáncer orofaríngeo, las técnicas de detección oral más modernas del VPH, y los avances en prevención de la infección por VPH.

Se definieron palabras clave específicas para la búsqueda, incluyendo términos como "Virus del Papiloma Humano", "cáncer orofaríngeo", "etiología", "patogénesis" y "factores de riesgo". Los repositorios académicos seleccionados para la indagación incluyeron PubMed, Scopus, Google Scholar y Web of Science, aprovechando sus avanzadas herramientas de filtrado para obtener resultados precisos y pertinentes.

Los criterios de inclusión se establecieron para seleccionar estudios en idiomas inglés y español que proporcionaran información detallada y actualizada sobre la vinculación entre el VPH y la neoplasia orofaríngea. Esto incluyó una variedad de tipos de publicaciones como investigaciones originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, y estudios de cohortes. Los criterios de exclusión aplicados fueron artículos no relacionados directamente con la temática

central, estudios en animales, publicaciones fuera del rango de fechas especificado, artículos sin revisión por pares, y estudios cuyas metodologías o resultados no fueran claros o confiables.

Se realizó un proceso de cribado inicial basado en títulos y resúmenes para descartar estudios no relevantes, seguido de una revisión completa del texto de los artículos preseleccionados para evaluar su adecuación a los objetivos de la revisión. Esta revisión exhaustiva permitió no solo identificar la prevalencia y las implicaciones del VPH en el cáncer orofaríngeo, sino también comprender mejor los mecanismos patogénicos y las posibles vías para futuras investigaciones y tratamientos. La metodología también incluyó análisis riguroso de la calidad de los estudios, teniendo en cuenta elementos como la estructura de la investigación, el tamaño de la muestra, la validez de los resultados y la solidez de las conclusiones. Además, se hizo un esfuerzo por identificar y discutir cualquier discrepancia o contradicción en los hallazgos de los diferentes estudios, proporcionando así una visión integral y equilibrada sobre el tema.

Desarrollo

Epidemiología

A escala global, se registran aproximadamente 100,000 nuevos casos de neoplasia orofaríngeo anualmente, con variaciones regionales en la incidencia entre 5 y 10 por 100,000 personas. Aunque se ha reducido el uso de tabaco, la frecuencia de este tipo de cáncer ha crecido en las últimas décadas en varios países de altos ingresos, inicialmente entre hombres menores de 60 años. Los estudios epidemiológicos moleculares en muchos países han establecido que la infección por VPH es el factor desencadenante del aumento de la incidencia. Se hipotetiza que el aumento en la exposición oral al VPH, debido a cambios en el comportamiento sexual en cohortes nacidas desde la década de 1930 hasta la de 1950 y las disminuciones en las tasas de amigdalectomía, explican este incremento en los casos positivos para VPH.

La neoplasia de células escamosas de cabeza y cuello (hnSCC) tiene una carga anual estimada de aproximadamente 650,555 casos nuevos y alrededor de 300,000 muertes. La neoplasia de células escamosas de orofaringe (oPSCC) representa alrededor de 50,000 casos nuevos, una cifra baja en comparación con otros carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello. A finales de la década de 1980, la incidencia de hnSCC se mantuvo estable o incluso disminuyó, gracias a la disminución gradual en el tabaquismo y el consumo de alcohol, los principales factores de riesgo de estos tipos de cáncer. Sin embargo, la incidencia de carcinoma epidermoide de orofaringe, especialmente en los subsitios de la base de la lengua y las amígdalas, ha mostrado un aumento anual del 2-3% entre 1973 y 2001, y luego un aumento del 5,22% anual desde 2000 hasta 2004 en los Estados Unidos.

Existe una discrepancia en la incidencia de oPSCC entre naciones industrializadas y en vías de desarrollo. Los países en desarrollo presentan una proporción relativamente baja de

oPSCC (1-10% de hnSCC), que parece estable o en declive, mientras que, en los países desarrollados, la incidencia de hnSCC ha aumentado constantemente. Los países europeos, por ejemplo, muestran las proporciones más altas de oPSCC (hasta un 30% de hnSCC). Esta variabilidad en la incidencia de oPSCC entre diferentes regiones y la tendencia al alza en los países desarrollados han impulsado la investigación de más factores de riesgo que contribuyan a la incidencia de oPSCC. (Benítez, L., & Morales, M. 2021) (Lechner, M. 2022).

Historia natural de la enfermedad

El VPH es un virus de ADN de doble cadena con cerca de 8000 pares de bases, con más de 150 cepas identificadas, de las cuales 15 son de alto riesgo oncogénico. Cada genotipo de VPH tiene una secuencia de nucleótidos L1 distintiva, siendo al menos un 10% diferente de otros tipos. La estructura del virus es icosaédrica, compuesta por pentámeros de proteínas L1, y la variabilidad en la parte del genoma L1 explica el tropismo variable del VPH. En la orofaringe, el VPH tiende a infectar el tejido epitelial fino de las fosas profundas del paladar y las amígdalas, un entorno propicio para la persistencia del virus debido a su estructura irregular y la presencia de tejido linfoide (Zakeri, K., Dunn, L., & Lee, N. 2022). Las neoplasias de células escamosas de cavidad oral (OSCC) y de orofaringe (OPSCC) pueden surgir en estas áreas, con el OPSCC afectando específicamente la orofaringe, incluyendo varias subregiones anatómicas como el paladar blando, la base de la lengua y las amígdalas. Estas neoplasias presentan un pronóstico que varía según su ubicación, con índices de supervivencia a 5 años desde el 90% para lesiones en el labio inferior hasta el 20-30% para el paladar blando (Panarese, I., et al. 2019). La transmisión del VPH ocurre principalmente por vía sexual, incluyendo prácticas como el sexo oral, y su riesgo aumenta con la cantidad de compañeros sexuales y el inicio precoz de la actividad sexual (Kreimer, A. et al. 2020). Los tipos oncogénicos de alto riesgo del VPH son mucosotrópicos, y su infección persistente puede llevar a la formación de lesiones precancerosas y cáncer orofaríngeo, debido a la inactivación de proteínas inhibidores de tumores como p53 y pRb por las proteínas virales E6 y E7. Factores adicionales como la inmunosupresión, la predisposición genética y la exposición a mutágenos, junto con hábitos como el tabaquismo y múltiples parejas sexuales, contribuyen al desarrollo de displasia de alto grado y carcinoma invasivo (Sung, S., et al., 2022) (Pan, C. et al., 2018) (Pérez, E. et al., 2019).

Factores etiológicos:

Los factores etiológicos de esta enfermedad son multifacéticos, e incluyen tanto la presencia del VPH como otros elementos de riesgo modificables.

- Infección por VPH de alto riesgo: especialmente el VPH-16, es el factor etiológico principal en el desarrollo del cáncer orofaríngeo. Estudios recientes han destacado la creciente prevalencia del VPH-16 en cánceres orofaríngeos.

- Prácticas sexuales: las prácticas sexuales que aumentan la exposición al VPH, como el sexo oral, se han establecido como determinantes de riesgo de alta relevancia para el cáncer orofaríngeo relacionado con el VPH. Investigaciones recientes sugieren un vínculo entre el índice de contactos sexuales y la probabilidad de adquirir una infección por VPH en la orofaringe.
- Factores genéticos y ambientales: aunque la infección por VPH es crucial, factores genéticos y ambientales también contribuyen al desarrollo de este cáncer. Estudios recientes indican que ciertas variantes genéticas pueden aumentar la susceptibilidad al cáncer orofaríngeo en individuos infectados por el VPH.
- Tabaquismo y consumo de alcohol: Aunque la neoplasia orofaríngeo vinculado con el VPH se asocia con menor frecuencia al consumo de tabaco y alcohol en comparación con el cáncer orofaríngeo independientemente del VPH, investigaciones recientes indican que estos elementos pueden combinarse con la infección de VPH para incrementar el riesgo de neoplasia (Oliva, C., et al., 2022).

Serotipos relacionados con el cáncer de orofaríngeo

La relación entre el VPH y la neoplasia de faringe es compleja. No todos los casos de neoplasia de faringe están vinculados con este virus, pero se ha observado que la infección persistente con ciertos tipos de VPH, especialmente el VPH tipo 16, está más estrechamente relacionada con el desarrollo de cáncer de faringe. El serotipo de VPH más relevante o asociado con el cáncer de orofaringe es el VPH-16, que es considerado el más oncogénico en relación con este tipo de cáncer. En estudios epidemiológicos y análisis de tumores orofaríngeos, se ha encontrado que una proporción significativa de estos cánceres contiene ADN del VPH-16. Este serotipo tiene una mayor afinidad por infectar las células de la orofaringe y es más propenso a persistir en estas células, aumentando así el riesgo de transformación celular y el desarrollo de cáncer.

La clasificación de los VPH de acuerdo con el riesgo oncogénico y las enfermedades vinculadas es la siguiente:

- Alto riesgo oncogénico:
VPH serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Estos están asociados con cáncer cervical, anal, vaginal, vulvar, orofaríngeo y lesiones precursoras vinculadas.
- Bajo riesgo:
VPH serotipos 6, 11. Estos están asociados con verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recurrente.
- Probablemente carcinogénico: VPH serotipo 68, asociado con cáncer cervical.
- Posiblemente carcinogénicos: VPH serotipos 5, 8, asociados con neoplasia de células escamosas de la piel en individuos contagiados por epidermodisplasia verruciforme; y VPH serotipos 26, 30, 34, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 85, 97, cuya asociación con cáncer es incierta.

Esta clasificación se alinea con la evaluación de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (Panarese, I., et al. 2019) (Roman, B. R., & Aragonés, A. 2022). (Szymonowicz, K. A., & Chen, J. 2020).

Factores de riesgo

Los elementos de riesgo para el progreso de cáncer orofaríngeo en vinculación con el VPH son diversos y abarcan aspectos conductuales, ambientales y biológicos. Entre estos, los más significativos son:

- Infección por VPH: especialmente el VPH-16, está fuertemente vinculada al cáncer orofaríngeo, principalmente a través del contacto sexual, incluido el sexo oral. Los comportamientos sexuales de riesgo aumentan la posibilidad conforme se incrementa el número de parejas sexuales.
- Consumo de tabaco: fumar cigarrillos, puros, pipas o masticar tabaco eleva significativamente el riesgo de desarrollar neoplasia de faringe, debido a los carcinógenos presentes en el tabaco.
- Consumo de alcohol: el consumo excesivo y crónico está vinculado con un elevado riesgo de neoplasia de faringe, y el riesgo se potencia si se combina con el tabaquismo.
- Dieta deficiente: una dieta baja en frutas, verduras frescas y alta en alimentos procesados y grasas puede incrementar el riesgo de neoplasia de faringe.
- Exposición a carcinógenos: como el formaldehído y el polvo de madera puede elevar el riesgo de neoplasia de faringe.
- Antecedentes familiares: la historia familiar puede elevar el riesgo de desarrollar esta enfermedad.
- Sexo y edad: el riesgo de neoplasia de faringe orofaríngeo es mayor en hombres que en mujeres, y aumenta con la edad.
- Infecciones previas: como la originada por el virus de Epstein-Barr (EBV), pueden estar relacionadas con un mayor riesgo de cáncer de faringe.
- Reflujo gastroesofágico crónico: la ERGE puede elevar el riesgo de neoplasia de faringe debido a la irritación crónica de la garganta.
- Radiación y exposición a sustancias tóxicas: la radiación previa en la cabeza y el cuello, así como el contacto con agentes tóxicos como el amianto, pueden aumentar el riesgo de cáncer de faringe.
- Pacientes inmunocomprometidos: las infecciones persistentes por VPH en estos pacientes pueden conducir a lesiones de alto grado y, eventualmente, a la carcinogénesis (Sung, S., et tal., 2022) (Zakeri, K., Dunn, L., & Lee, N. 2022). (Yakin, M., et al., 2019).

Progresión del cáncer orofaríngeo vinculado con el VPH

Es un proceso variable que puede extenderse a lo largo de varios años o incluso décadas. Los elementos cruciales de este proceso son:

- Eliminación y persistencia del VPH: a pesar de que la mayoría de la población son capaces de eliminar la infección por VPH naturalmente dentro de 1 a 2 años, en algunos casos, el virus puede persistir en el organismo durante un periodo prolongado. La persistencia del VPH, especialmente del tipo 16, que tiene una tasa de eliminación más baja, es un elemento crítico en el progreso de neoplasia orofaríngeo.
- Desarrollo de lesiones precancerosas: la infección persistente por VPH puede causar cambios en las células de la orofaringe, conduciendo a la aparición de lesiones precancerosas conocidas como displasia. La velocidad a la que estas lesiones se desarrollan varía ampliamente y depende de factores como la virulencia del serotipo de VPH y la respuesta inmunológica del individuo.
- Variabilidad en la progresión a cáncer: no existe un período de tiempo fijo para el desarrollo de la neoplasia de faringe tras la infección por VPH. La progresión de la enfermedad puede variar considerablemente entre individuos.
- Periodo de latencia: se ha estimado que el período de latencia para el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello después de la infección por VPH es de 10 a 30 años (Zakeri, K., Dunn, L., & Lee, N. 2022).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del cáncer orofaríngeo, ya sea asociado al VPH (+) o no (VPH-), pueden presentar ciertos síntomas comunes, aunque con algunas diferencias notables en pacientes VPH+. Estos incluyen:

Síntomas generales comunes: los pacientes pueden experimentar síntomas vagos que incluyen:

- Odinofagia
- Disfagia
- Otagia

Características particulares en VPH+:

- Grupo demográfico afectado: los pacientes con enfermedad VPH+ suelen ser más jóvenes y más saludables.
- Ausencia de factores de riesgo tradicionales: a menudo, estos pacientes no presentan factores de riesgo habituales para malignidades del tracto aerodigestivo, tales como el hábito de fumar o el consumo excesivo de alcohol
- Sintomatología: en muchos casos, los pacientes VPH+ son relativamente asintomáticos en términos de los síntomas clásicos del cáncer orofaríngeo.
- Presentación de masa en el cuello: una manifestación común en pacientes VPH+ es la aparición de una masa indolora en el cuello, que puede ser el primer o único signo

evidente de la enfermedad (Benítez, L., & Morales, M. 2021) (Bonomo, P., & Livi, L. 2020).

Determinación del estadio

Una de las consideraciones clave en la evaluación y manejo de esta enfermedad es la determinación de su estadio, para lo cual se emplea el sistema de estadificación TNM del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC). Este sistema categoriza el cáncer según tres componentes clave:

- Tumor (T): evalúa las dimensiones del tumor primario y su extensión a los tejidos cercanos.
- Ganglio (Node, N): determina la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, su cantidad y ubicación específicas.
- Metástasis (M): indica si ha ocurrido metástasis a sitios sistémicos.

La clasificación de los estadios del cáncer se establece mediante la integración de estos tres elementos, y abarca desde el estadio 0 (carcinoma in situ) hasta el estadio IV, que indica una enfermedad más avanzada.

Además, en el cáncer orofaríngeo se consideran lesiones precancerosas, que son anomalías en el tejido de la orofaringe con potencial de convertirse en cáncer. Estas lesiones, como la displasia o neoplasia intraepitelial, suelen identificarse mediante biopsias y pueden tratarse para prevenir su progresión a cáncer invasivo.

En el caso específico del cáncer orofaríngeo VPH (+), las lesiones causadas por el virus suelen ser diferentes a las infecciones por VPH que afectan las zonas genitales o anales, donde a menudo se desarrollan condilomas o verrugas visibles. En la orofaringe, las lesiones pueden no ser visibles en las etapas tempranas. Las lesiones relacionadas con VPH en la orofaringe pueden clasificarse en benignas (como el papiloma bucal o la verruga vulgar) y potencialmente cancerígenas o malignas (como la leucoplasia idiopática o el carcinoma epidermoide) (Mehanna, H., et al., 2022) (Gougousis, S., Mouchtaropoulou, E., & Besli, I. 2021) (Kreimer, A. et al., 2020).

Diagnóstico

La identificación de estas patologías se efectúa a través de evaluaciones clínicas y análisis de laboratorio, destacándose la identificación del ADN del VPH por hibridación in situ o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Métodos adicionales como la tomografía computarizada y la resonancia magnética son fundamentales para determinar la magnitud del padecimiento. En la práctica médica estándar, no existe una prueba de cribado específica para el carcinoma faríngeo asociado al VPH, aunque en ámbitos clínicos especializados se pueden emplear procedimientos como la PCR para la detección del VPH en biopsias de la orofaringe. Cabe destacar que la detección del VPH en la orofaringe no conlleva automáticamente a un diagnóstico de cáncer. Este se establece tras un análisis exhaustivo que implica múltiples fases y aspectos a considerar:



- Anatomía de la orofaringe: La orofaringe constituye la sección de la faringe que se extiende desde la papila circunvalada lingual hasta el comienzo de la laringe, englobando la base lingual, las tonsilas, el revestimiento posterior faríngeo y el velo del paladar. La presencia extensiva de tejido linfático en esta área, conocida como el anillo tonsilar de Waldeyer, hace que la orofaringe sea más susceptible a la invasión por VPH.
- Presentación clínica: el cáncer orofaríngeo asociado al VPH se presenta comúnmente en hombres jóvenes con una masa cervical o neoplasia tonsilar. Otros síntomas incluyen odinofagia, disfagia y otalgia.
- Evaluación clínica: la evaluación de los pacientes incluye una historia clínica detallada para identificar elementos de riesgo como el uso de tabaco, alcohol y otras sustancias y la historia sexual. Esto se complementa con un examen físico minucioso para determinar la localización, tamaño y extensión local de la lesión.
- Metástasis linfáticas cervicales: un porcentaje significativo de pacientes presenta metástasis linfáticas cervicales, que pueden ser unilaterales o bilaterales.
- Estudios diagnósticos: las herramientas diagnósticas incluyen nasofibrolaringoscopia, laringoscopia directa bajo anestesia para evaluar la propagación de la enfermedad y biopsias, y estudios de imagen como PET/CT con 18-FDG en enfermedades avanzadas local-regionales.
- Diagnóstico histológico: es esencial antes de proceder con el tratamiento quirúrgico o médico. Si bien la prevalencia en cánceres orofaríngeos corresponde al carcinoma escamoso, resulta crucial reconocer otras histologías tales como adenocarcinomas, melanomas, sarcomas y linfomas no-Hodgkin para diferenciarlos del cáncer escamoso y planificar el tratamiento adecuado (Guo, T., Kang, S., & Cohen, E. 2022).

Tratamiento

Varía considerablemente según las características individuales del paciente y la enfermedad. Los elementos clave en la elección del tratamiento incluyen:

- Características del tumor: las dimensiones y localización del tumor primario, la afectación ganglionar y la existencia de metástasis son elementos determinantes en la elección terapéutica.
- Cirugía: es la primera línea de tratamiento, particularmente para el cáncer oral. Para las lesiones premalignas y tumores pequeños, se utilizan técnicas quirúrgicas como el abordaje transoral, la mandibulectomía para tumores de lengua posteriores y la cirugía en la zona medio facial para tumores maxilares. Las resecciones tumorales grandes pueden ser desfigurantes y tener efectos indeseables significativos.
- Radioterapia y quimioterapia: la radioterapia puede usarse como tratamiento adyuvante postoperatorio. La quimioterapia, especialmente la basada en cisplatino, se usa comúnmente en conjugación con la radioterapia (quimiorradioterapia) para

tratar el cáncer de cabeza y cuello, y es especialmente relevante para pacientes con enfermedad en etapas avanzadas o con alto riesgo de recurrencia.

- Terapias biológicas e inmunoterapia: estas terapias emergentes se utilizan principalmente en pacientes con enfermedades avanzadas y se enfocan en potenciar la respuesta inmunitaria contra el tumor.
- Toxicidades y calidad de vida: las terapias tradicionales como la radioterapia y la quimioterapia pueden asociarse con toxicidades graves que inciden de manera significativa en la calidad de vida del individuo, incluyendo mucositis, sequedad de boca y disfagia.
- Manejo preventivo y de vigilancia: para lesiones con displasia leve o en pacientes con condiciones médicas comprometidas, las estrategias preventivas y de vigilancia, como evitar factores de riesgo y realizar biopsias en serie, pueden ser más adecuadas.
- Controversia en el manejo de lesiones precancerosas: existe un debate sobre la efectividad de la cirugía como tratamiento preventivo primario para lesiones premalignas, ya que las lesiones tratadas quirúrgicamente pueden desarrollar cáncer a una tasa más alta que las no tratadas quirúrgicamente.
- Sistemas de estadificación para VPH+ y VPH-: aunque existen diferentes sistemas de estadificación para la neoplasia orofaríngeo vinculada con el VPH y el no relacionado, las estrategias de tratamiento actuales son similares para ambas entidades.

La terapéutica es compleja y requiere un enfoque multidisciplinario, con una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos de cada modalidad terapéutica, la etapa del cáncer, y las características individuales y preferencias del paciente (Parker, J., & Clark, J. 2021) (Felice, F. et al., 2019) (Morand, B., et al., 2022).

Pronóstico y prevención

Varía según varios factores. Los aspectos más destacados en cuanto al pronóstico son:

- Mejor supervivencia en pacientes con VPH+: los individuos con neoplasia orofaríngeo a positiva para el VPH, identificados mediante PCR, hibridación in situ o inmunohistoquímica p16 en tejidos tumorales, tienden a tener una mejor supervivencia general y libre de enfermedad en comparación con los individuos con neoplasia de orofaríngeo negativo para el VPH. Esto se mantiene incluso después de ajustar por factores pronósticos favorables asociados con pacientes VPH+, como menor edad, mejor estado funcional y menos comorbilidades.
- Elementos de riesgo de recurrencia en la enfermedad VPH+: el tabaquismo y una mayor carga de enfermedad en el momento del tratamiento primario son factores de riesgo significativos para la recurrencia en pacientes con enfermedad VPH positiva.
- Prevención a través de la vacunación: la vacunación contra el VPH, dirigida a serotipos específicos como el VPH 16 y 18, tiene el potencial teórico para disminuir el riesgo de cáncer orofaríngeo vinculado al VPH. Aprobada por la FDA para prevenir

cáncer de cabeza y cuello relacionado con el VPH, las tasas de vacunación aún son menores a lo ideal para reducir significativamente la transmisión de la enfermedad.

- Tipos de vacunas contra el VPH: existen varias vacunas, como la bivalente (Cervarix), la cuadrivalente (Gardasil) y la nonavalente (Gardasil 9), cada una protegiendo contra diferentes serotipos de VPH y ofreciendo prevención contra el cáncer de cérvix, verrugas genitales y ciertos tipos de cáncer de faringe.
- Importancia de la vacunación temprana: las vacunas contra el VPH son más efectivas si se aplican previo al contacto con el virus, generalmente en la adolescencia o antes del inicio de la actividad sexual.

El conocimiento de estos aspectos es crucial para la comprensión del pronóstico del cáncer orofaríngeo y la importancia de las estrategias profilácticas, tales como la inmunización, en la reducción del riesgo de desarrollo de esta enfermedad (Strohl, M. Wai, K., & Ha, P. 2020) (Ntanasis-stathopoulos, I., et al., 2020).

Discusión

Los estudios de Faraji et al. (2019) y Wagner et al. (2020) ofrecen perspectivas importantes sobre el papel del VPH en el carcinoma de células escamosas orofaríngeo (CCEOF), aunque desde enfoques distintos. Ambos estudios coinciden en la creciente importancia del VPH como factor determinante en la incidencia y pronóstico del CCEOF, pero difieren en sus enfoques específicos y conclusiones.

Faraji et al. (2019) se centran en la prevalencia del VPH en el CCEOF y su vinculación con la supervivencia de los individuos, destacando el aumento en la prevalencia de tumores positivos para VPH en todos los grupos de sexo y raza/etnia en Estados Unidos. Este estudio es significativo porque revela que, aunque el VPH es un factor de riesgo en aumento, su presencia no influye en la supervivencia de los pacientes con CCEOF positivos para VPH. En cambio, en los casos de CCEOF negativos para VPH, se encontró una mayor mortalidad en mujeres y personas de raza negra en comparación con los hombres y los blancos, respectivamente. Esto sugiere que el VPH podría estar nivelando el campo en términos de supervivencia entre diferentes grupos demográficos para el CCEOF.

Por otro lado, Wagner et al. (2020) se enfocan en pacientes con CCEOF tratados principalmente con cirugía inicial, destacando que el estado del VPH es el predictor más importante de supervivencia, independientemente de la estrategia de tratamiento. El estudio propone modelos de riesgo adaptados para pacientes tratados con cirugía, diferenciando grupos de bajo, intermedio y alto riesgo basados principalmente en el estado del VPH y otros factores como el estadio T y el estado de rendimiento. Esta investigación es crucial para la estratificación de riesgos y la personalización de tratamientos, especialmente en el contexto de ensayos de desescalada del tratamiento.

Ambos estudios subrayan la importancia del VPH en el CCEOF, pero desde diferentes ángulos. Mientras Faraji et al. (2019) resaltan la creciente prevalencia del VPH y su

influencia en la supervivencia según el sexo y la raza, Wagner et al. (2020) se concentran en la relevancia del VPH como factor pronóstico clave, especialmente en contextos donde la cirugía es el tratamiento primario. Juntos, estos estudios destacan la necesidad de considerar el estado del VPH en la formulación de decisiones clínicas y en la planificación de futuros ensayos clínicos, especialmente aquellos que buscan estrategias de tratamiento personalizadas y adaptadas al riesgo individual del paciente.

Sathasivam et al., 2023 en su estudio sobre prevalencia del carcinoma de células escamosas de orofaringe (OPSCC) asociado al HPV en Malasia. Utilizaron una metodología de análisis de tejidos y encontraron que el 31.0% de los casos de OPSCC en su cohorte estaban asociados con HPV. Además, observaron que los pacientes con OPSCC asociados con HPV tenían una mejor supervivencia en comparación con los pacientes con OPSCC independiente de HPV. Destacaron que este fenómeno era más pronunciado en pacientes sin factores de riesgo habituales, como fumar.

Guarda et al., 2022 se enfoca en investigar la incidencia de la infección por HPV en tejido de orofaringe aparentemente normal en pacientes con OPSCC. Encontraron que el 53% de los pacientes con OPSCC tenían evidencia de HPV en sus muestras tumorales, pero no encontraron actividad transcripcional de HPV en el tejido orofaríngeo aparentemente normal, lo que sugiere que la infección por HPV no se extendió a áreas sanas en la orofaringe.

Ambos estudios abordan el tema de HPV en el contexto de OPSCC, pero desde perspectivas diferentes. El Estudio 1 se enfoca en la prevalencia de OPSCC asociado con HPV en una población de Malasia, mientras que el Estudio 2 investiga la presencia de HPV en tejido orofaríngeo normal en pacientes con OPSCC. Una diferencia clave es que el Estudio 1 encuentra una alta prevalencia de OPSCC asociado con HPV en su cohorte, mientras que el Estudio 2 se centra en la detección de HPV en muestras tumorales y no encuentra actividad transcripcional de HPV en tejido orofaríngeo normal.

Conclusiones

La revisión bibliográfica sobre el papel del VPH en el desarrollo del cáncer orofaríngeo reveló que el VPH, y en particular el serotipo 16, fue un factor etiopatogénico crucial en el desarrollo del carcinoma escamoso de la orofaringe. Se encontró que los pacientes con infección por VPH tendían a ser más jóvenes y a presentar menos factores de riesgo convencionales como el uso de tabaco y alcohol. También, estos pacientes con VPH positivo demostraron tener un pronóstico más favorable y una mayor supervivencia en comparación con aquellos con VPH negativo, lo cual se atribuyó a una mejor respuesta a las terapias convencionales, como la quimiorradioterapia, y a las diferencias inherentes en las características tumorales. La revisión también resaltó la importancia de la prevención, con un enfoque particular en la inmunización contra el VPH como una táctica fundamental para reducir la incidencia del cáncer orofaríngeo. No obstante, se observó que las tasas de vacunación eran subóptimas, subrayando la necesidad de esfuerzos adicionales en la concienciación pública y en las

directrices sanitarias para optimizar la aceptación de la vacuna y promover la detección temprana. Esta revisión subrayó el VPH como un factor significativo en la etiología del cáncer orofaríngeo y destacó su importancia como objetivo para las estrategias de prevención y tratamiento en la oncología.

Referencias bibliográficas

- Benítez Moreno, L. F., & Morales Gutiérrez, M. A. (2022). Infección Oral por Virus del Papiloma Humano como Factor Pronóstico de la Supervivencia en Pacientes con Diagnóstico de Carcinoma Escamocelular de base de Lengua: Una revisión sistemática.
- Bonomo, P., & Livi, L. (2020). Clinical and Translational Radiation Oncology De-intensification for HPV positive oropharyngeal cancer: and yet it moves! 2019 in review. *Clin Transl Radiat Oncol*, 22, 40–43.
<https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.03.004>
- De Felice, F., Tombolini, V., Valentini, V., De Vincentiis, M., Mezi, S., Brugnoletti, O., & Polimeni, A. (2019). Advances in the management of HPV-related oropharyngeal cancer. *Journal of oncology*, 2019.
<https://www.hindawi.com/journals/jo/2019/9173729/>
- Faraji, F., Rettig, E. M., Tsai, H. L., El Asmar, M., Fung, N., Eisele, D. W., & Fakhry, C. (2019). The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer is increasing regardless of sex or race, and the influence of sex and race on survival is modified by human papillomavirus tumor status. *Cancer*, 125(5), 761-769.
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.31841>
- Gougousis, S., Mouchtaropoulou, E., Besli, I., Vrochidis, P., Skoumpas, I., & Constantinidis, I. (2021). HPV-related oropharyngeal cancer and biomarkers based on epigenetics and microbiome profile. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 625330.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.625330/full>
- Guarda, V., Schroeder, L., Pawlita, M., Ikenberg, K., Rupp, N. J., Jochum, W., ... & Broglie, M. A. (2022). Prevalence of Transcriptionally Active HPV Infection in Tumor-Free Oropharyngeal Tissue of OPSCC-Patients. *Frontiers in Oncology*, 12, 835814.
<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.835814/full>
- Guo, T., Kang, S. Y., & Cohen, E. E. (2022). Current perspectives on recurrent HPV-mediated oropharyngeal cancer. *Frontiers in Oncology*, 12, 966899.
<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.966899/full>
- Hong, A. M., Ferguson, P., Dodds, T., Jones, D., Li, M., Yang, J., & Scolyer, R. A. (2019). Significant association of PD-L1 expression with human papillomavirus positivity and its prognostic impact in oropharyngeal cancer. *Oral oncology*, 92, 33-39.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837519300922>
- Kreimer, A. R., Chaturvedi, A. K., Alemany, L., Anantharaman, D., Bray, F., Carrington, M., et al. (2020). Summary from an international cancer seminar focused on human papillomavirus (HPV)-positive oropharynx cancer, convened by scientists at IARC and NCI. *Oral Oncol*, 108(April), 104736.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104736>

- Lechner, M., Liu, J., Masterson, L., & Fenton, T. R. (2022). HPV-associated oropharyngeal cancer: Epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nature reviews Clinical oncology*, 19(5), 306-327. <https://www.nature.com/articles/s41571-022-00603-7>
- Mehanna, H., Taberna, M., Von Buchwald, C., Tous, S., Brooks, J., Mena, M., ... & Ärztin, L. (2023). Prognostic implications of p16 and HPV discordance in oropharyngeal cancer (HNCIG-EPIC-OPC): a multicentre, multinational, individual patient data analysis. *The Lancet Oncology*, 24(3), 239-251. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)00013-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00013-X/fulltext)
- Morand, G. B., Cardona, I., Cruz, S. B. S. C., Mlynarek, A. M., Hier, M. P., Alaoui-Jamali, M. A., & da Silva, S. D. (2022). Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Oropharyngeal and Cervical Cancer: The Next De-Intensification Strategy?. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8395. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/15/8395>
- Ntanasis-stathopoulos, I., Kyriazoglou, A., Lontos, M., Meletios, A., & Gavriatopoulou, M. (2020). Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. *Journal of Clinical Oncology*, 25(3), 1281-1285. <https://www.jbuon.com/archive/25-3-1281.pdf>
- Odejinmi, F., Egbase, E., Clark, T. J., & Mallick, R. (2021). COVID-19 in Women's health reducing the risk of infection to patients and staff during acute and elective hospital admission for gynaecological surgery. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 73, 40-55. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693421000444>
- Oliva, C., Carrillo-Beltrán, D., Boettiger, P., Gallegos, I., & Aguayo, F. (2022). Human papillomavirus detected in oropharyngeal cancers from Chilean subjects. *Viruses*, 14(6), 1212. <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/6/1212>
- Pan, C., Issaeva, N., & Yarbrough, W. G. (2018). HPV-driven oropharyngeal cancer: Current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis. *Journal of Cancer Research*, 1-11. <https://link.springer.com/article/10.1186/s41199-018-0039-3>
- Panarese, I., Aquino, G., Ronchi, A., Longo, F., Rocuzzo, G., Colella, G., et al. (2019). Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: histopathological parameters of aggressive behavior. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet], 0(0), 1. <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1561288>
- Pérez, E. G., Medina, A. C., & Galainena, J. J. (2019). Carcinoma escamoso de orofaringe relacionado con el virus del papiloma humano. *Revista Científica*, 13(3), 84-90. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=90545>
- Rapado-González, Ó., Martínez-Reglero, C., Salgado-Barreira, Á., Rodríguez-Fernández, A., Aguin-Losada, S., León-Mateos, L., ... & Suarez-Cunqueiro, M. M. (2020). Association of salivary human papillomavirus infection and oral and oropharyngeal cancer: a meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1305. <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1305>
- Roman, B. R., & Aragonés, A. (2021). Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. *Journal of Surgical Oncology*, 124(6), 920-922. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.26687>

- Sathasivam, H. P., Davan, S. P., Chua, S. M., Rohaizat, R. F., Japar, R., Zakaria, Z., ... & Malaysian Head & Neck Cancer Research Group. (2023). Findings from a Malaysian multicentre study on oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Infectious Agents and Cancer*, 18(1), 74. <https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-023-00557-0>
- Strohl, M. P., Wai, K. C., & Ha, P. K. (2020). De-intensification strategies in HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma – a narrative review. *Journal of Clinical Oncology*, 8(23). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7791209/>
- Sung, S., Kim, Y., Kim, S. H., Lee, S. J., Lee, S., & Kwak, Y. (2022). Current Evidence of a Deintensification Strategy for Patients with HPV-Related Oropharyngeal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1–20. <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/16/3969>
- Szymonowicz, K. A., & Chen, J. (2020). Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Statistics Worldwide and in the United States*, 2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7721094/>
- Wagner, S., Prigge, E. S., Wuerdemann, N., Reder, H., Bushnak, A., Sharma, S. J., ... & Klussmann, J. P. (2020). Evaluation of p16INK4a expression as a single marker to select patients with HPV-driven oropharyngeal cancers for treatment de-escalation. *British journal of cancer*, 123(7), 1114-1122. <https://aacrjournals.org/cancerpreventionresearch/article/12/6/375/275509/Increasing-Incidence-rates-of-Oropharyngeal>
- Yakin, M., Seo, B., Hussaini, H., Rich, A., & Hunter, K. (2019). Human papillomavirus and oral and oropharyngeal carcinoma: the essentials. *Australian dental journal*, 64(1), 11-18. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/adj.12652>
- Yakin, M., Seo, B., Hussaini, H., Rich, A., & Hunter, K. (2019). Human papillomavirus and oral and oropharyngeal carcinoma: the essentials. *Australian dental journal*, 64(1), 11-18. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/adj.12652>
- You, E. L., Henry, M., & Zeitouni, A. G. (2019). Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: review of current evidence and management. *Current Oncology*, 26(2), 119-123. <https://www.mdpi.com/1718-7729/26/2/119>
- Zakeri K, Dunn L, Lee N. and trials : past failures and future promise. 2022;124(6):962–6.
- Zakeri, K., Dunn, L., & Lee, N. (2022). HPV-related head and neck cancer and trials: past failures and future promise. *Oncology Journal*, 124(6), 962–966. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.26696>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.