



Revisión

El virus del papiloma humano y su relación con la patología de la cavidad oral

Núria Boguñá^a, Laia Capdevila^b y Enric Jané-Salas^{c,*}^a Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Odontología, Universidad de Barcelona, Barcelona, España^b Servicio de oncología médica, Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla, Tarragona, España^c Unidad Medicina Bucal, Departamento de Odontoestomatología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Odontología, Universitat de Barcelona, Oral Health and Masticatory System Group, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (Idibell), l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de enero de 2019

Aceptado el 18 de febrero de 2019

On-line el 17 de mayo de 2019

Palabras clave:

Virus del papiloma humano

Carcinoma escamoso de orofaringe

Carcinoma escamoso de cabeza y cuello

RESUMEN

Durante las últimas décadas la infección por virus del papiloma humano (VPH) ha emergido como una nueva epidemia y se ha convertido en un problema de salud debido a su asociación con diversos cánceres localizados en el cuello uterino, región anogenital y orofaringe. En esta revisión pretendemos entender y explicar las características distintivas de los carcinomas escamosos de orofaringe) relacionados con el VPH, en términos de epidemiología, factores de riesgo, topografía específica, subtipos de VPH más frecuentemente involucrados, técnicas de detección del VPH, comportamiento clínico, pronóstico, tratamiento y prevención. También se discutirá la relación del VPH con el desarrollo de otros cánceres de cabeza y cuello y con la patología benigna de la cavidad oral.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Relationship of human papillomavirus with diseases of the oral cavity

ABSTRACT

Over the last few decades, the human papillomavirus (HPV) infection has emerged as a new epidemic and become a health issue due to its involvement in several cancers affecting the cervix, the anogenital region and the oropharynx. In this review, we aim to understand and explain the distinctive features of HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma based on its epidemiological data, risk factors, specific topography, HPV subtypes most frequently involved, HPV-status diagnosis, clinical behaviour, prognosis, treatment, and preventive measures. In addition, the relationship of HPV with the development of other head and neck carcinomas and benign lesions of the oral cavity will also be discussed.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Human papillomavirus

Oropharyngeal squamous cell carcinoma

Head and neck squamous cell carcinoma

Introducción

La primera descripción de cáncer de cuello uterino fue efectuada por Hipócrates hace más de 2.000 años¹. En 1842, Rigoni-Stern se percató de una mayor incidencia de este proceso entre mujeres casadas, viudas y prostitutas que contrastaba con una baja frecuencia en monjas célibes y mujeres vírgenes². Aun así, no fue hasta 1980 cuando Gissman y Zur Hausen, ganador del premio Nobel de

medicina el 2008, establecieron una relación entre el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cérvix¹. Actualmente, el VPH también se asocia al cáncer genital, anal, y de cabeza y cuello.

El VPH es un virus que forma parte de la familia *Papillomaviridae*. Se trata de un virus sin envoltura, formado por una cápside icosaédrica de 60 nm de diámetro que contiene una molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular bicatenario de 8.000 pares de bases. Solo una de las cadenas se usa para la transcripción y en ella se pueden diferenciar 3 regiones genómicas con aproximadamente 10 *open reading frames* (ORF, «marcos de lectura abierta»), que son secuencias de nucleótidos que pueden codificar una proteína³. Distinguimos:

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enricjanesalas@ub.edu (E. Jané-Salas).

- *Región primaria (Early Region)*: Codifica proteínas no estructurales necesarias para la replicación vírica (E1, E2, E4-E7). E6 y E7 son oncogenes.
- *Región tardía (Late Region)*: Codifica las proteínas de la cápside, L1 (proteína mayor) y L2 (proteína menor). Ambas con capacidad inmunogénica.
- *Región de control larga (Long Control Region)*: Es una región reguladora no codificante que controla los procesos de transcripción y replicación⁴.

La familia *Papillomaviridae* se clasifica según diferencias en la secuencia de ADN en géneros, especies, tipos, subtipos y variantes³. Se han descrito 205 tipos de VPH en seres humanos hasta la fecha, todos ellos con tropismo por el epitelio escamoso estratificado queratinizado o no. El VPH genital (con tropismo mucoso) pertenece al género alfa y el VPH asociado a epidermodisplasia verruciforme (con tropismo cutáneo) al beta⁵. Los VPH con tropismo mucoso pueden subdividirse en tipos de alto riesgo y de bajo riesgo según sus repercusiones clínicas⁶:

- *Bajo riesgo*: Los más comunes son VPH-6 y 11, causantes de verrugas genitales e hiperplasias focales en el epitelio oral.
- *Alto riesgo*: Los más frecuentes son VPH-16 y 18, involucrados en cáncer de cérvix, anal, genital y oral.

El VPH se contagia por contacto directo (piel-piel, piel-mucosa y mucosa-mucosa). La infección por VPH genital se produce por transmisión sexual y, en menor proporción, por el canal del parto^{5,6}. A través de microtraumas, el VPH consigue infectar las células basales indiferenciadas y se replica a medida que las células diferenciadas alcanzan capas más superficiales del epitelio, perpetuando de este modo la infección³.

Las infecciones por VPH pueden desaparecer espontáneamente en 12-24 meses⁷. Se cree que las infecciones pueden ser eliminadas por el sistema inmunitario, ser autolimitadas, o sumirse en un estado de latencia. Otras veces, las infecciones son persistentes y pueden desarrollar, en su evolución, lesiones potencialmente malignas, e incluso cáncer⁵. Las infecciones que persisten pueden tardar unos 12 años en desarrollar carcinoma de células escamosas⁸. Los mecanismos por los cuales algunas infecciones de VPH consiguen evadir el sistema inmunitario y malignizar aún son poco conocidos⁹. Afortunadamente, la mayoría de las infecciones de VPH oral (0-80%) son transitorias, siendo poco frecuente la persistencia de estas¹⁰. Se ha observado una mayor duración de la infección de los VPH de alto riesgo, especialmente de VPH-16⁵.

El proceso oncogénico se inicia con la integración de ADN de un VPH de alto riesgo en el genoma de la célula huésped. Entonces, E7 se une a la proteína del retinoblastoma, la proteína encargada de regular el ciclo celular, y activan el factor de transcripción E2F, que a su vez inicia la replicación de ADN. En una célula no infectada, p53 debería inducir la muerte celular. Pero en la célula con VPH

integrado, E6 degrada a p53 impidiendo la apoptosis. Así pues, la acción sostenida de los oncogenes E6 y E7 ocasiona un descontrol en el ciclo celular y favorece el desarrollo de un posible cáncer⁴ (fig. 1).

La prevalencia global de pacientes infectados por VPH es del 9-13% (630 millones de personas) y cada año se diagnostican 6 millones de casos nuevos¹¹. La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más prevalente y se calcula que la mayoría de la población sexualmente activa se contagiará alguna vez durante su vida⁵. Existen diferencias geográficas, mostrando cifras más altas los países no desarrollados respecto a los desarrollados. Las cifras más altas se presentan en mujeres jóvenes de menos de 25 años y la prevalencia disminuye con la edad¹². Esta tendencia se refleja únicamente en infecciones genitales, ya que a nivel oral la distribución geográfica se invierte. En nuestro entorno, según un estudio observacional retrospectivo realizado en el Hospital Vall d'Hebron entre los años 2010 y 2011, la incidencia de VPH en carcinomas escamosos de cavidad oral y orofaringe es del 12,3%¹³.

El VPH-16 presenta la prevalencia más alta. De hecho, la incidencia de infecciones por VPH de alto riesgo es mayor que la de los de bajo riesgo. Los tipos de VPH con mayor incidencia de infección son 16, 18, 31, 33 y 51⁵.

La prevalencia de infecciones por VPH es mayor en la región ano-genital que en la cavidad oral¹⁴. En cuanto al VPH en el desarrollo de patología en la cavidad oral, las manifestaciones orales debidas a su infección son diversas. La infección por VPH puede ser subclínica, desarrollar lesiones benignas o potencialmente malignas. En su evolución puede acabar provocando un carcinoma de células escamosas. Los VPH detectados en mucosa oral normal son los tipos 2, 6, 7, 11, 13, 16, 18, 31, 33 y 35¹⁵. Podemos clasificar la clínica del VPH en la cavidad oral de la siguiente manera:

- *Infección subclínica*: La prevalencia de VPH en mucosa bucal normal es de un 11% con un intervalo de un 0-81,1%¹¹.
- *Lesiones benignas*: El VPH produce lesiones asintomáticas predominantemente verruciformes. Estas pueden ser únicas o múltiples, con superficies lisas o rugosas, y de coloración blanca, rosa o roja según el grado de queratinización del epitelio. Las lesiones benignas que el VPH causa en la cavidad oral incluyen verrugas vulgares, papilomas escamosos, condilomas acuminados e hiperplasias epiteliales focales. Estas suelen aparecer en la lengua, paladar blando y los labios. Están relacionadas, mayoritariamente, con VPH de bajo riesgo (VPH-2, 4, 11, 13 y 32) y, en menor grado, con los de alto riesgo¹¹.
- *Lesiones potencialmente malignas*: El rol del VPH en estas lesiones es polémico. Según Syrjänen et al., existe una asociación positiva entre el VPH y las lesiones potencialmente malignas (*Odds Ratio* = 3,87)¹⁵. Se cree que el VPH puede estar involucrado en el desarrollo de la leucoplasia, leucoplasia verrugosa proliferativa, eritroplasia y liquen plano oral. Estas lesiones están muy relacionadas con los genotipos de alto riesgo 16 y 18¹¹.

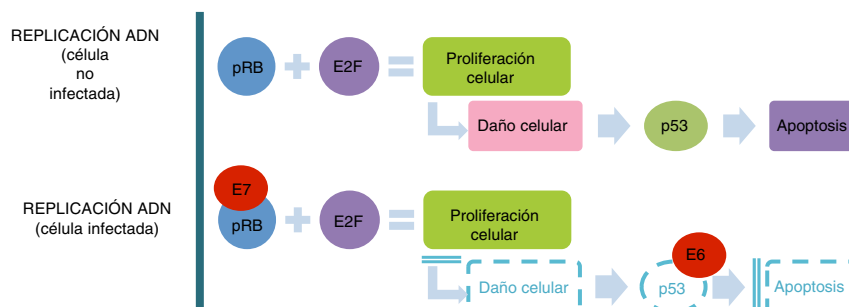


Figura 1. Esquema comparativo entre la replicación normal de ácido desoxirribonucleico (ADN) y el mecanismo del virus del papiloma humano en el proceso oncogénico.

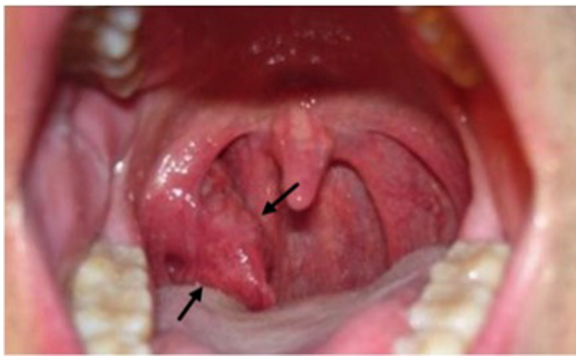


Figura 2. Tumor relacionado con virus del papiloma humano) en zona amigdalina. Imagen cedida por el servicio de Oncología Médica de Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla, Tarragona.

- **Lesiones malignas:** El VPH se asocia a carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), originándose con mayor frecuencia en la orofaringe y siendo el tipo 16 el responsable en la mayoría de los casos¹⁶ (fig. 2).

Mientras los casos de carcinoma de células escamosas de la cavidad oral están disminuyendo, confirmando el éxito de las campañas contra el tabaco y el alcohol, los carcinomas escamosos de orofaringe (CEO) asociados al VPH (VPH-CEO) aumentan progresivamente fruto de los cambios en los hábitos sexuales de la población durante las últimas décadas¹¹. La infección por VPH ha emergido como una nueva epidemia y su implicación en los CEO los convierte en una entidad clínica diferenciada de los CEO VPH-negativo. En esta revisión pretendemos entender y explicar las características distintivas de los CEO inducidos por VPH.

Material y método

Este trabajo es una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed. La selección de artículos se inició el mes de diciembre de 2017 y finalizó en diciembre de 2018. La estrategia PICO empleada para construir la pregunta de investigación fue la siguiente:

- P (Problema): Identificar la relación etiológica del VPH con el desarrollo de CEO.
- I (Intervención): Analizar los CEO relacionados con el VPH, en términos de epidemiología, factores de riesgo, topografía específica, subtipos de VPH más frecuentemente involucrados, prevención, comportamiento e implicaciones terapéuticas.
- C (Intervención de comparación): Identificar las características distintivas de los CEO VPH-positivo y negativo.
- O (Resultados): Actualización en los VPH-CEO para contribuir en su detección precoz y educación sanitaria de la población.

A continuación, se realizó la siguiente ecuación de búsqueda: (Human papillomavirus OR HPV) AND (Oncogenicity OR Riskfactors OR Oral cancer OR Oropharyngealcancer) NOT Cervical cancer.

Resultados

Se obtuvieron un total de 5.556 artículos. Esta búsqueda inicial sin filtros se limitó aplicando unos criterios de selección. Con el único fin de valorar el estado actual de la cuestión, se incluyeron solo revisiones bibliográficas y sistemáticas con menos de 5 años de publicación, basadas en estudios con seres humanos, escritas en inglés o en español y con el texto disponible. Todos aquellos estudios que no cumplían estos parámetros fueron excluidos, quedando un total de 113 resultados.

De este conjunto, se descartaron 34 artículos que mostraban un título no acorde con el tema de búsqueda y 36 trabajos con resúmenes que no se ajustaban a la materia de estudio. Finalmente, seleccionamos 43 revisiones (fig. 3).

Además, de forma directa en PubMed, se seleccionaron 14 artículos publicados entre el año 2005 y el 2018 considerados de relevancia.

En la búsqueda bibliográfica también se incluyeron 2 estudios monográficos de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC, «Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer») publicados en 2007 y 2012, así como la publicación escrita *VPH y prevención del cáncer de cuello de útero*, de 2008.

Discusión

El VPH se incluye dentro de la categoría de virus oncogénicos y se le considera responsable del 5,2% de todos los cánceres^{17,18}. Está asociado, principalmente, a los cánceres de cuello uterino, anales, genitales y de cabeza y cuello¹⁹. A continuación, pasaremos a comentar las características distintivas de los VPH-CEO.

Incidencia

Los CECC son el octavo cáncer más frecuente en el mundo y la sexta causa de mortalidad por cáncer²⁰. Cada año se diagnostican 500.000-650.000 casos nuevos de CECC y provocan 300.000-350.000 muertes^{7,8,21-23}. Los CECC se originan en la mucosa de la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, nasofaringe y tracto nasosinusal. Un 5-25% de CECC son causados por VPH, y de estos, un 40-90% se originan en la orofaringe^{17,24,25}.

El papel del VPH en la etiología de los CECC ha estado presente en la literatura científica desde los años ochenta^{8,19,26}. La bibliografía publicada es extensa pero poco uniforme en lo que a datos epidemiológicos se refiere. Las cifras pueden variar en función de la geografía, período de investigación, métodos de detección del VPH y distintas clasificaciones anatómicas.

Existe una gran variación geográfica respecto a la fracción de CEO atribuible a VPH⁸ (fig. 4). Los distintos hábitos de consumo de tabaco y alcohol, según la zona geográfica, se asocian a una desigualdad en los datos. Desde 1980, los casos de CECC VPH-negativo se han reducido un 50%, acompañado de un descenso del consumo de tabaco y alcohol, mientras que la incidencia de VPH-CEO se ha incrementado un 225% en EE.UU.^{7,18}. En este sentido, España, junto con los Países Bajos, ostenta las cifras de VPH-CEO más bajas de Europa y los CECC siguen fuertemente asociados al abuso de tabaco y alcohol²⁰. En contraste, en Escocia, las cifras de CEO ya superan las de cáncer de cuello uterino, melanoma cutáneo y adenocarcinoma de esófago²⁷.

El período de investigación también parece afectar a los datos de detección viral de los CECC (fig. 5). Los cambios epidemiológicos entorno al VPH, durante las últimas décadas, han estado motivados por la mejora de las técnicas de detección, una mejor comprensión de la oncogénesis del VPH y un aumento de la prevalencia de VPH por cambios en los patrones de conducta sexual²³. Se prevé que en el año 2020, los casos de CEO sobrepasen la incidencia de los cánceres de cérvix atribuibles a VPH⁷.

Perfil del paciente

El aumento de la incidencia de VPH-CEO ha hecho emerger un nuevo perfil de paciente de cáncer de cabeza y cuello, que dista bastante del paciente tradicional fumador y bebedor²⁹.

- **Sexo:** El VPH-CEO afecta predominantemente a hombres, representando más del 70% de los casos y con una relación de

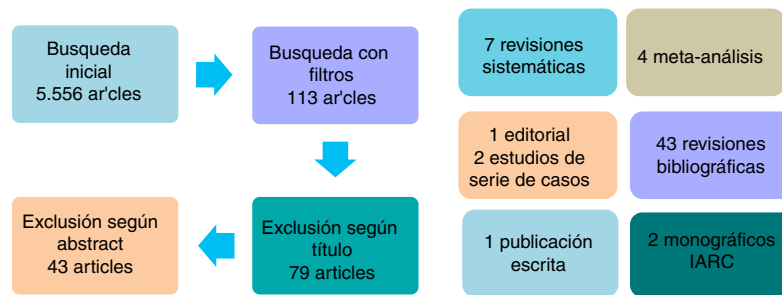


Figura 3. A la izquierda, esquema sobre el proceso de selección de artículos. A la derecha, bibliografía utilizada para esta revisión según el tipo de artículo científico.

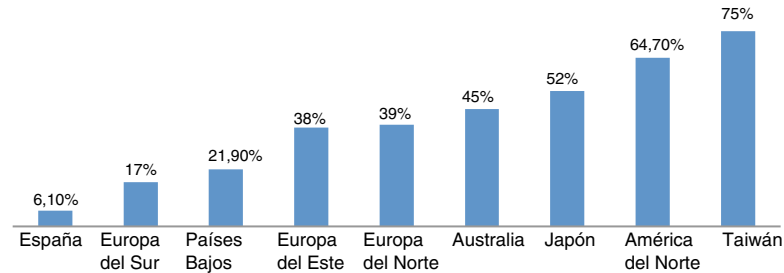


Figura 4. Variaciones geográficas de los casos de carcinomas escamosos de orofaringe asociados a virus del papiloma humano (entre los años 2000 y 2015). Gráfico obtenido a partir de las publicaciones de Gillison et al.¹⁴, Stein et al.²⁰ y Chi et al.²⁸.

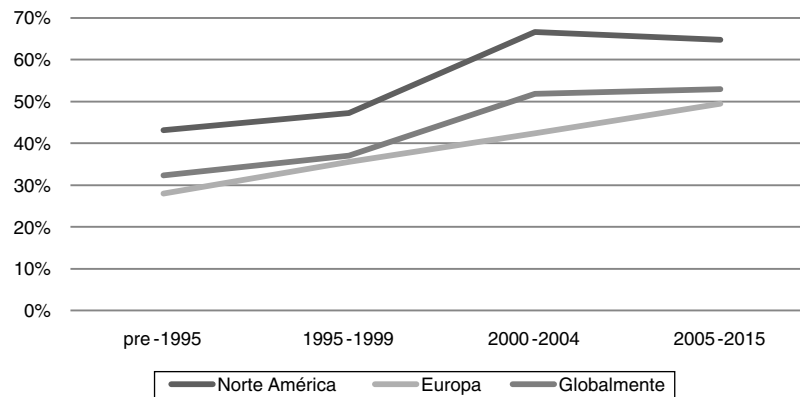


Figura 5. Tendencias epidemiológicas de los carcinomas escamosos de orofaringe asociados a virus del papiloma humano en América del Norte, Europa y globalmente durante las 2 últimas décadas. Datos obtenidos de la revisión sistemática de Stein et al.²⁰.

2,8:1^{17,21,30}. Mientras la infección anogenital es mayoritariamente femenina, la infección por VPH oral es 2-3 veces más probable en hombres³¹.

- **Edad:** Los VPH-CEO se suelen diagnosticar entre los 40-55 años de edad, mientras que los pacientes VPH-negativo suelen ser mayores de 60 años⁷.
- **Etnia:** Se ha observado una mayor incidencia en individuos de raza blanca respecto a los individuos de color, representando un 34% y un 4% de los casos respectivamente^{7,17}.
- **Estatus social:** Este «nuevo paciente» dispone de un nivel educativo y socioeconómico más alto. Gozan de un buen estado de salud y un bajo nivel de abuso de sustancias. No fuman ni beben alcohol y, si lo hacen, es de forma ocasional^{7,17}.
- **Conducta sexual:** El comportamiento sexual se presenta como el principal factor de riesgo para el VPH-CEO³². Los pacientes con CEO VPH-positivo presentan, con carácter general, una conducta sexual de riesgo¹⁷.

Factores de riesgo

Según un estudio publicado el año 2010 por INHANCE (Consorcio internacional de epidemiología del cáncer de cabeza y cuello), el comportamiento sexual está estrechamente relacionado con el riesgo de desarrollar un cáncer asociado a VPH⁸. En este sentido, los cambios de las conductas sexuales y sociales pueden haber propiciado un aumento de los casos de VPH-CEO^{7,20}. Por el contrario, existe poca evidencia que relacione las prácticas sexuales con otros cánceres de cabeza y cuello no originados en la orofaringe⁸.

Entre los comportamientos asociados a un mayor riesgo de desarrollar cáncer orofaríngeo VPH-positivo destacan: haber tenido más de 6 parejas sexuales y más de 4 con prácticas habituales de sexo oral, inicio sexual antes de los 18 años, negligencia en el uso de protección sexual y antecedentes de enfermedades de transmisión sexual^{7,8,18,23,27,31-33}.

El incremento del riesgo de VPH-CEO también aumenta en caso de haber sufrido una enfermedad maligna atribuida a VPH, tener antecedentes de infección por VPH anogenital o presentar anticuerpos para VPH de alto riesgo. Concretamente, las pacientes con cáncer de cuello uterino tienen un riesgo 5 veces mayor de desarrollar un carcinoma de cabeza y cuello asociado a VPH. Asimismo, sus conyugues presentan un riesgo 2-3 veces mayor de VPH-CEO^{7,18,19,34}.

También existen otros factores de riesgo adicionales que pueden favorecer la infección por VPH y su carcinogénesis, como el consumo de tabaco, alcohol y marihuana³⁵. Aunque los VPH-CEO se asocian con pacientes no bebedores ni fumadores, el consumo de estas sustancias tiene un papel importante en el desarrollo de cánceres VPH-positivo y VPH-negativo³⁴. De hecho, el tabaco es un factor de riesgo establecido para el cáncer de cérvix. El tabaco disminuye la inmunidad innata y celular, tanto a nivel sistémico como local, y facilita la persistencia de la infección³⁶. Por otra parte, el alcohol actúa como disolvente y aumenta la exposición de la mucosa al VPH y otros carcinógenos²². El riesgo aumenta con la duración e intensidad de ambos hábitos, y tienen un efecto sinérgico^{17,19,23,27}. La marihuana y el betel también aparecen como factores de riesgo concomitantes en el desarrollo de CECC asociados a VPH^{36,37}.

Además, existen otros factores de riesgo comunes para todos los CECC, como seguir una dieta inadecuada, inmunosupresión adquirida o iatrogénica y antecedentes familiares, entre otros^{21,22,38}.

Localización anatómica

La fracción global de VPH-CEO es de aproximadamente un 45,8%, en la cavidad oral entre 23,5–24,2% y en la laringe entre 22,1–24%³⁹. Paradójicamente, en otros estudios, las cifras varían de un 18,5–22,4%; 4,4–5,9% y 1,7–3,5% en la orofaringe, cavidad oral y laringe, respectivamente⁴⁰.

Estas variaciones entre metaanálisis y estudios concretos se pueden atribuir a la disparidad de criterios en las delimitaciones anatómicas, distintas técnicas de detección vírica y variaciones geográficas de las prevalencias de VPH.

El año 2007, la IARC estableció el VPH-16 como agente causal del cáncer de orofaringe. Las cifras de detección más bajas para otros CECC plantean dudas sobre su papel etiológico en otros carcinomas no orofaríngeos^{17,30}. Se calcula que los CEO son 5 veces más propensos a ser VPH-positivo que los de la cavidad oral, laringe e hipofaringe³³.

Los cánceres de orofaringe son aquellos que derivan de la base de la lengua (el tercio posterior), amígdalas, paredes laterales de la faringe (orofaringe) y zonas de la nasofaringe que se integran en el anillo linfático de Waldeyer²¹. El 80% de los CEO proceden de las amígdalas y el tercio posterior de la lengua⁴¹, en una relación del 53,9% y del 47,8% respectivamente⁴². Las similitudes histológicas entre la mucosa orofaríngea y la del cérvix indican una mayor susceptibilidad de estos tejidos para la infección de VPH³⁷. Ambas mucosas presentan una zona de transición entre el epitelio escamoso y cilíndrico, que facilitaría el acceso de las partículas virales a la capa basal²⁸. Hay otras razones que podrían explicar este tropismo selectivo. Se considera que las criptas amigdalinas podrían actuar como depósito atrapando partículas de VPH. Asimismo, «el epitelio reticulado que las recubre presenta *gaps* intercelulares que imitan las microlesiones del epitelio cervical (cérvix uterino), que permitirían el acceso vírico a la capa basal»⁴². Además, se cree que el entorno inmunológico de la orofaringe induce un estado inflamatorio prolongado con más propensión a cambios displásicos^{17,18,23,31,42,43}.

Subtipos de virus del papiloma humano

El VPH-16 es el genotipo establecido como agente causal de los CECC¹⁷, mientras que los otros tipos de alto riesgo se detectan en menor proporción²⁶. El VPH-16 se asocia con un 90% de los casos de CEO VPH-positivo^{17,23}. Según Kreimer et al., los tipos más prevalentes después del VPH-16 son el 18, 33 y 35⁴⁴. Sin embargo, Stein et al., en una revisión sistemática más reciente, indican que las prevalencias de los diferentes genotipos en los VPH-CEO son las siguientes: un 93,10% de VPH-16; un 1,40% de VPH-33; un 1,30% de VPH-18; un 0,50% de VPH-35 y un 4,20% de otros genotipos²⁰.

Se sospecha que la mayor presencia de estos genotipos en lesiones malignas se debe a una mayor actividad de los oncogenes E6 y E7¹⁸. Aun así, el papel etiológico del VPH-16 en otros CECC y el rol de otros genotipos en los CEO se desconoce³⁸. Por ahora, la identificación de los subtipos causantes no tiene ninguna relevancia clínica y en muchos centros no se especifica el genotipo responsable²³.

Comportamiento e implicaciones terapéuticas

Dado que los VPH-CEO suelen ser tumores pequeños situados en el interior de las criptas amigdalinas y, por tanto, difícilmente detectables en la exploración, no es extraño que los pacientes comiencen con una adenopatía asintomática en el cuello, de características neoplásicas, con tumor primario desconocido⁴⁵. Otras veces pueden tener una masa sintomática en la amígdala o tercio posterior de la lengua con o sin adenopatía^{29,46}. Los CEO VPH-positivo se suelen diagnosticar con categoría «T» baja y «N» avanzada¹⁷.

Los CEO VPH-positivo presentan unas características histológicas únicas, configurándose como una entidad diferenciada respecto a los VPH-negativo⁴¹. Suelen ser tumores no queratinizantes, de células basaloides y poco diferenciados^{18,19,47}. Estos tipos de tumores expresan ácido ribonucleico mensajero (ARNm) E6 y E7, como también valores normales de p53 y sobreexpresión de p16⁴¹.

Aún no existe consenso sobre qué técnica emplear para asociar los CECC a VPH. Esto repercute en la heterogeneidad de datos³³ (tabla 1). Es importante recordar que la presencia de ADN viral no implica una relación causal entre el VPH y los CEO^{8,26}. «Conviene distinguir entre un agente causal conductor y un pasajero espectador»⁴⁷. Con todo ello, un acuerdo sobre la herramienta de detección más precisa es esencial para poder comparar distintos estudios y homogeneizar los datos⁷. Se espera que la mejora de las técnicas de detección aumente las prevalencias de VPH-CEO en un futuro²⁰. Actualmente se distinguen la siguientes técnicas de detección del VPH:

- Detección p16INK4A por inmunohistoquímica.
- Detección VPH-ADN por reacción en cadena de la polimerasa.
- Detección VPH-ADN por hibridación *in situ*.
- Detección E6/E7 VPH-ARNm por reacción en cadena de la polimerasa o hibridación *in situ*.
- Otras técnicas menos utilizadas: detección de inmunoglobulina G específica para VPH e identificación de marcadores biológicos en fluidos orales.

El diagnóstico VPH(+) es un factor pronóstico positivo, ya que los VPH-CEO presentan mejores resultados respecto a los VPH(–), independientemente del tratamiento administrado⁴⁶. Esta circunstancia no se ha observado en otros CECC VPH(+)^{30,42}. Los VPH-CEO presentan una supervivencia del 82,4% a los 3 años y del 80% a los 5 años, respecto al 57,1% y 40% de los VPH(–), respectivamente^{29,30,43,46}. Además, los VPH-CEO muestran una reducción del 58% del riesgo de muerte y del 51% de recurrencias⁴³.

Tabla 1
 Datos epidemiológicos de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello atribuibles a virus del papiloma humano según diferentes estudios, técnica de detección, área geográfica y localización de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello

Estudio y año de publicación	Muestra	Lugar	Orofaringe			Cavidad oral			Laringe		
			VPH-ADN	VPH-ADN(+) y ARNm(+) y/o p16(+)	VPH-ADN(+) y ARNm(+) y p16(+)	VPH-ADN	VPH-ADN(+) y ARNm(+) y/o p16(+)	VPH-ADN(+) y ARNm(+) y p16(+)	VPH-ADN	VPH-ADN(+) y ARNm(+) y/o p16(+)	VPH-ADN(+) y ARNm(+) y p16(+)
Castellsagué et al. ⁴⁸ . 2016	Serie de 3.680 casos	Europa	22,3%	19,9%	15,9%	7,8%	3,7%	2,1%	4,8%	2,4%	1,2%
		Centro y Sudamérica	43%	40,5%	35,5%	8,6%	6,6%	5,2%	8,4%	6,1%	2,8%
		Asia	20,4%	18,4%	16,5%	1%	0%	0%	1,4%	0%	0%
		África	-	-	-	3,4%	0%	0%	5,5%	2,7%	0%
		Total	24,9%	22,4%	18,5%	7,4%	4,4%	3%	5,7%	3,5%	1,5%
Ndiaye et al. ⁴⁹ . 2014	Revisión sistemática y metaanálisis (1990-2012), 12.163	Europa	41,4%	-	-	17,5%	-	-	20,9%	-	-
		Norteamérica	60,4%	-	-	13,4%	-	-	18,8%	-	-
		Centro y Sudamérica	14,9%	-	-	33,1%	-	-	32,2%	-	-
		Asia	51,1%	-	-	43,4%	-	-	28,3%	-	-
		Oceanía	47,7%	-	-	-	-	-	-	-	-
		África	-	-	-	4,1%	-	-	-	-	-
		Total	45,8%	39,8%	39,7%	24,2%	16,3%	6,8%	22,1%	8,6%	19,1%
Mehanna et al. ⁵⁰ . 2013	Revisión sistemática y metaanálisis (1970-2008), 19.368	Europa	39,7%	-	-	-	-	-	-	-	-
		Norteamérica	59,9%	-	-	-	-	-	-	-	-
		Otras regiones	32,5%	-	-	-	-	-	-	-	-
		Total	47,7%	-	-	-	-	-	-	-	-
		Europa	28,2%	-	-	16%	-	-	21,3%	-	-
Kreimer et al. ⁴⁴ . 2005	Revisión sistemática, 5.046	Norteamérica	47%	-	-	16,1%	-	-	13,8%	-	-
		Asia	46,3%	-	-	33%	-	-	38,2%	-	-
		Otras regiones	36,6%	-	-	18,1%	-	-	48,5%	-	-
		Total	35,6%	-	-	23,5%	-	-	24%	-	-

CECC: carcinomas escamosos de cabeza y cuello; VPH: virus del papiloma humano.

Información obtenida de los estudios de Kreimer et al.⁴⁴, Castellsagué et al.⁴⁸, Ndiaye et al.⁴⁹ y Mehanna et al.⁵⁰.

Esta implicación del VPH en el comportamiento clínico de los CEO es poco conocida⁵¹, pero se cree que este tipo de tumores presentan una mayor sensibilidad a la quimioterapia y radioterapia²³. El menor número de mutaciones y la menor inestabilidad genética respecto a los cánceres inducidos por el tabaco y el alcohol pueden influir en un mejor pronóstico¹⁸. Al mismo tiempo, las mejores condiciones de salud de las que dispone el perfil de paciente CEO VPH-positivo repercuten en los buenos resultados.

A pesar de esto, existen distintos factores modificadores que pueden alterar el pronóstico de los VPH-CEO⁵². El consumo de tabaco puede alterar el comportamiento clínico de estos cánceres, provocando alteraciones genéticas celulares que disminuyen la respuesta al tratamiento. La supervivencia disminuye a medida que los años de consumo de tabaco aumentan^{29,34,35,46}. Además del tabaco, un tumor primario de grandes dimensiones y presentar una categoría «N» avanzada son indicadores de mal pronóstico⁴³.

Las principales modalidades de tratamiento de los CECC son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia⁷. Valorando los mejores resultados en pacientes VPH(+), la tendencia actual es disminuir la intensidad del tratamiento²³. El objetivo es reducir la toxicidad asociada a este tipo de tratamientos, preservando la eficacia y manteniendo los buenos resultados⁵³. De este modo, se mejora la calidad de vida de estos pacientes, que al ser más jóvenes sufrirán los efectos secundarios durante más tiempo¹⁷. Se calcula que en el 80% de los pacientes VPH-CEO, la radioterapia puede ser suficiente⁴¹. Ahora bien, no todos los pacientes VPH(+) presentan el mismo pronóstico⁵⁴ y, en estos pacientes, un tratamiento más agresivo tiene un impacto positivo²⁴. Por este motivo, se propone estratificar a los pacientes según su riesgo, teniendo en cuenta los factores que pueden modificar el pronóstico como una enfermedad avanzada según la estadificación TNM (tumor, nódulo, metástasis) y antecedentes de tabaquismo⁵². Con esta finalidad, se están investigando diferentes biomarcadores que puedan predecir el riesgo de los pacientes⁵⁵.

Las líneas de investigación actuales estudian la posibilidad de modificar la estadificación TNM en base al estado VPH(+)/(–) y disminuir la intensidad de las modalidades terapéuticas¹⁸. Esto supondría una reducción de las dosis de quimioterapia y radioterapia, así como optar por una cirugía mínimamente invasiva a partir de TORS (cirugía robótica transoral)^{52,54}.

Prevención

Existen 2 tipos de vacunas frente al VPH: las preventivas (profilácticas) y las terapéuticas.

- **Vacunas profilácticas:** Están constituidas por partículas semejantes al virus, formadas por la proteína mayor L1 de los diferentes subtipos a los que se dirige. Por tanto, no contienen ADN viral y no tienen capacidad infectiva ni oncogénica, pero sí inmunógena^{23,30}. Hay 3 vacunas disponibles:
 - a) **Gardasil® (Merck):** Se trata de una vacuna cuadrivalente que contiene partículas semejantes al virus de los genotipos 6, 11, 16 y 18. Indicada para ambos sexos para la prevención del cáncer de cuello uterino, cáncer genital y verrugas genitales¹⁸.
 - b) **Cervarix® (GlaxoSmithKline):** Es una vacuna bivalente orientada al VPH-16 y VPH-18. Indicada para prevenir el cáncer de cérvix en mujeres¹⁸.
 - c) **Gardasil9® (MSD):** Es una vacuna nonavalente que inmuniza frente a los genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Está indicada para ambos sexos para la prevención del cáncer de cuello uterino, cáncer anogenital y verrugas anogenitales⁵⁶.

La vacunación se aprueba entre los 9 y 26 años con tal de ser administrada antes del inicio sexual^{8,31}. La edad de comienzo puede

variar según la región geográfica⁵⁷. Así pues, no es útil en personas ya infectadas³⁴.

La acción preventiva de las vacunas en los CECC está poco estudiada¹⁷. Aun así, la estrecha vinculación entre los CEO y el VPH-16 hace pensar que las vacunas podrían reducir su prevalencia^{34,58}.

La vacunación frente al VPH está incluida en el programa de vacunación nacional para mujeres en 71 países (37%) y en 11 países (6%) para hombres⁵⁶. Sin embargo, la administración en hombres sería útil en los CEO, dado que afecta predominantemente al sexo masculino³⁰. Además, su baja implementación en mujeres tiene poca repercusión en los hombres⁵⁹. Por otra parte, la administración segregada por sexos no ampara al colectivo homosexual⁶⁰.

Vacunas terapéuticas: Están en fase de investigación. Su objetivo es inducir una respuesta inmune celular, de manera que las células T puedan destruir las células infectadas por el virus^{7,35}.

Conclusiones

1. El VPH se ha establecido como agente causal del cáncer de orofaringe. El 45,8% de los casos de CEO se vinculan al virus. El 80% de los casos de CEO se originan en las amígdalas y el tercio posterior de la base de la lengua.
2. El VPH no se ha establecido como agente causal de otros CECC no orofaríngeos, pero la fracción de carcinomas de células escamosas asociados a VPH es del 23,5–24,2% en la cavidad oral y del 22,1–24% en la laringe.
3. Los VPH-CEO afectan predominantemente a hombres blancos jóvenes con estatus socioeconómico alto, no bebedores ni fumadores y con una conducta sexual de riesgo.
4. El VPH-16 es el subtipo más frecuentemente implicado en los VPH-CEO y se relaciona con un 93,1% de los casos.
5. El tabaco y el alcohol, considerados factores de riesgo tradicionales para los CECC, actúan favoreciendo la infección por VPH y tienen implicaciones negativas en el pronóstico de los CEO asociados a VPH.
6. Las vacunas profilácticas, Gardasil®, Cervarix® y Gardasil9®, pueden ser útiles en la prevención de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello asociados al VPH pero faltan estudios prospectivos en esta materia.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Al Dr. Josemaría Boguñá Ponsa por su colaboración desinteresada.

Bibliografía

1. Gasparini R, Panatto D. Cervical cancer: From Hippocrates through Rigoni-Stern to zur Hausen. *Vaccine*. 2009;27:4–5.
2. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*. 2009;384:260–5.
3. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017;772:3–12.
4. Cortés J. VPH y prevención del cáncer de cuello de útero - 100 preguntas más frecuentes. Madrid: Edimsa; 2008. p. 13–26.
5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2007;90:47–132.
6. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100:255–96.
7. Whang SN, Filippova M, Duerksen-Hughes P. Recent progress in therapeutic treatments and screening strategies for the prevention and treatment of HPV-associated head and neck cancer. *Viruses*. 2015;7:5040–65.
8. Martín-Hernán F, Sánchez-Hernández JG, Cano J, Campo J, del Romero J. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18:439–44.

9. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*. 2014;50:380–6.
10. Wood ZC, Bain CJ, Smith DD, Whiteman DC, Antonsson A. Oral human papillomavirus infection incidence and clearance: A systematic review of the literature. *J Gen Virol*. 2017;98:519–26.
11. Candotto V, Lauritano D, Nardone M, Baggi L, Arcuri C, Gatto R, et al. HPV infection in the oral cavity: Epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. *Oral Implantol*. 2017;10:209–20.
12. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30:12–23.
13. Valls-Ontañón A, Hernández-Losa J, Somoza Lopez de Haro R, Bellosillo-Paricio B, Ramón y Cajal S, Bescós-Atín C, et al. Impacto del virus papiloma humano en pacientes afectos de carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe. *Med Clin (Barc)*. 2017;152:174–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2018.05.015>.
14. Gillison ML, Castellsagué X, Chaturvedi A, Goodman MT, Snijders P, Tommasino M, et al. Eurogin Roadmap: Comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J Cancer*. 2014;134:497–507.
15. Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, Aliko A, Arduino P, Campisi G, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: A systematic review. *Oral Dis*. 2011;17:58–72.
16. Palma DA, Nichols AC. Human papillomavirus in head and neck cancer. *CMAJ*. 2014;186:370.
17. Boscolo-Rizzo P, del Mistro A, Bussu F, Lupato V, Baboci L, Almadori G, et al. New insights into human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2013;33:77–87.
18. Bonilla-Velez J, Mroz EA, Hammon RJ, Rocco JW. Impact of human papillomavirus on oropharyngeal cancer biology and response to therapy: Implications for treatment. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013;46:521–43.
19. Betiol J, Villa LL, Sichero L. Impact of HPV infection on the development of head and neck cancer. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46:217–26.
20. Stein AP, Saha S, Kraninger JL, Swick AD, Yu M, Lambert PF, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: A systematic review. *Cancer J*. 2015;21:138–46.
21. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014;26:123–41.
22. Galbiatti ALS, Padovani-Junior JA, Maniglia JV, Rodrigues CDS, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. Head and neck cancer: Causes, prevention and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79:239–47.
23. Blitzer GC, Smith MA, Harris SL, Kimple RJ. Review of the clinical and biologic aspects of human papillomavirus-positive squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88:761–70.
24. Kimple RJ, Harari PM. Is radiation dose reduction the right answer for HPV-positive head and neck cancer? *Oral Oncol*. 2014;50:560–4.
25. King EM, Oomeer S, Gilson R, Copas A, Beddows S, Soldan K, et al. Oral human papillomavirus infection in men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:1–15.
26. Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*. 2015;6:244–8.
27. Mathur S, Conway DI, Worledge-Andrew H, Macpherson LM, Ross AJ. Assessment and prevention of behavioural and social risk factors associated with oral cancer: Protocol for a systematic review of clinical guidelines and systematic reviews to inform Primary Care dental professionals. *Syst Rev*. 2015;4:184–92.
28. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:21–401.
29. Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB. The «new» head and neck cancer patient—young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: Evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151:375–80.
30. Ramqvist T, Grün N, Dalianis T. Human papillomavirus and tonsillar and base of tongue cancer. *Viruses*. 2015;7:1332–43.
31. Khariwala SS, Moore MG, Malloy KM, Gosselin BSR. The «HPV Discussion»: Effective use of data to deliver recommendations to patients impacted by HPV. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;153:518–25.
32. Rettig E, Kiess AP, Fakhry C. The role of sexual behavior in head and neck cancer: Implications for prevention and therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15:35–49.
33. Chai RC, Lambie D, Verma M, Punyadeera C. Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers. *Cancer Med*. 2015;4:596–607.
34. Fakhry C, D'Souza G. Discussing the diagnosis of HPV-OSCC: Common questions and answers. *Oral Oncol*. 2013;49:863–71.
35. Economopoulou P, Bourhis J, Psyrri A. Research progress in head and neck squamous cell carcinoma: Best abstracts of ICHNO 2015. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e323–8.
36. Beachler DC, D'Souza G. Oral human papillomavirus infection and head and neck cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*. 2013;25:503–10.
37. Zil-A-Rubab, Baig S, Siddiqui A, Nayeem A, Salman M, Qidwai MA, et al. Human papilloma virus - Role in precancerous and cancerous oral lesions of tobacco chewers. *J Pak Med Assoc*. 2013;63:1295–8.
38. Shaw R, Beasley N. Aetiology and risk factors for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130:9–12.
39. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33:3235–42.
40. Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*. 2017;28:2386–98.
41. Dalianis T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy (Review). *Int J Oncol*. 2014;44:1799–805.
42. Morbini P, Benazzo M. Human papillomavirus and head and neck carcinomas: Focus on evidence in the babel of published data. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016;36:249–58.
43. Lewis A, Kang R, Levine A, Maghami E. The new face of head and neck cancer: The HPV epidemic. *Oncology (Williston Park)*. 2015;29:616–26.
44. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:467–75.
45. Chernock RD, Lewis JS. Approach to metastatic carcinoma of unknown primary in the head and neck: Squamous cell carcinoma and beyond. *Head Neck Pathol*. 2015;9:6–15.
46. Mehanna H, Evans M, Beasley M, Chatterjee S, Dilkes M, Homer J, et al. Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130:90–6.
47. El-Mofty SK. Histopathologic risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma variants: An update with special reference to HPV-related carcinomas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19:377–85.
48. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV involvement in head and neck cancers: Comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108:403–15.
49. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, et al. HPV DNA E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15:1319–31.
50. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Palleri V, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer—systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck*. 2013;35:747–55.
51. Van Kempen PM, Noorlag R, Braunius WW, Stegeman I, Willems SM, Grolman W. Differences in methylation profiles between HPV-positive and HPV-negative oropharynx squamous cell carcinoma: A systematic review. *Epigenetics*. 2014;9:194–203.
52. Mirghani H, Amen F, Blanchard P, Moreau F, Guigay J, Hartl DM, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: Ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer*. 2015;136:1494–503.
53. Urban D, Corry J, Rischin D. What is the best treatment for patients with human papillomavirus-positive and -negative oropharyngeal cancer? *Cancer*. 2014;120:1462–70.
54. Laskar SG, Swain M. HPV positive oropharyngeal cancer and treatment deintensification: How pertinent is it? *J Can Res Ther*. 2015;11:6–9.
55. Boscolo-Rizzo P, da Mosto MC, Rampazzo E, Giunco S, del Mistro A, Mene-galdo A, et al. Telomeres and telomerase in head and neck squamous cell carcinoma: From pathogenesis to clinical implications. *Cancer Metastasis Rev*. 2016;35:457–74.
56. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92:241–68.
57. Soares GR, Vieira Rda R, Pellizzer EP, Miyahara GI. Indications for the HPV vaccine in adolescents: A review of the literature. *J Infect Public Health*. 2015;8:105–16.
58. Sritippopho T, Chotjumlom P, Iamaroon A. Roles of human papillomaviruses and p16 in oral cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:6193–200.
59. Lenzi A, Miron V, Gentile V, Bartoletti R, Ficarra V, Foresta C, et al. Rome consensus conference - Statement; Human papilloma virus diseases in males. *BMC Public Health*. 2013;13:117–31.
60. Newman PA, Logie CH, Doukas N, Asakura K. HPV vaccine acceptability among men: A systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2013;89:568–74.