

Prevención del cáncer de orofaringe asociado al virus del papiloma humano

Prevention of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer

Angelica Ferrando-Díez¹, Miguel Ángel Pavón², Beatriz Cirauqui¹, Laia Alemany², Ricard Mesía¹

¹Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia (ICO). Applied Research Group in Oncology (B-ARGO). Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP). Badalona, Barcelona. ²Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer (PREC). Institut Català d'Oncologia (ICO). IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid

Resumen

El virus del papiloma humano (VPH) es, en gran parte, el responsable del aumento de la incidencia del carcinoma escamoso de orofaringe (CEOF) en los países de renta alta, lo que marca un cambio epidemiológico significativo en esta enfermedad. Esta nueva tendencia requiere de diversas estrategias de prevención. El éxito de las estrategias de prevención del cáncer cervical causado por el VPH proporciona optimismo para el desarrollo de medidas análogas en el CEOF relacionado con el VPH. Sin embargo, existen algunos aspectos que dificultan su aplicación en esta enfermedad.

En este artículo revisamos la prevención primaria, secundaria y terciaria del CEOF relacionado con el VPH y discutimos posibles futuras direcciones de la investigación en este campo. Es necesario el desarrollo de nuevas estrategias dirigidas a prevenir el CEOF relacionado con el VPH, ya que estas podrían tener un impacto directo sobre la reducción de la morbilidad y de la mortalidad de esta enfermedad.

Palabras clave:

Virus del papiloma humano. Cáncer de orofaringe. Prevención.

Abstract

Human papillomavirus (HPV) is largely responsible for the increase in the incidence of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) in high-income countries, marking a critical shift in the epidemiological landscape in this malignancy. This trend requires several and diverse prevention strategies. The paradigm established by the prevention of cervical cancer serves as an example of successful intervention against HPV-associated carcinomas. Such precedence gives optimism for the development of analogous measures to prevent HPV-related OPSCC. However, there are some limitations that make its application in this disease difficult.

Here, we review the primary, secondary and tertiary prevention of HPV-related OPSCC and discuss possible directions for future research. New and specific strategies to prevent HPV-related OPSCC are needed, as they could have a direct impact on reducing morbidity and mortality from this disease.

Keywords:

Human papillomavirus. Oropharyngeal cancer. Prevention.

Conflicto de interés: Angelica Ferrando-Díez declara ponencias invitadas por Angelini Pharma y MSD; gastos de viaje y congresos de MSD, Lilly, Roche, Merck y BMS. Miguel Ángel Pavón declara que su departamento ha recibido becas de Merck, Roche, GSK, IDT, Hologic y Seegene. Beatriz Cirauqui declara ponencias invitadas por BMS, Merck y MSD; becas de formación de BMS, Merck y MSD; consultoría para BMS, Merck y MSD; miembro de GEICAM, ESMO y SOLTI y miembro de la junta directiva de TTCC. Laia Alemany declara que su departamento ha recibido becas de Merck, Roche, GSK, IDT, Hologic y Seegene. Ricard Mesía declara no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Ferrando-Díez A, Pavón MÁ, Cirauqui B, Alemany L, Mesía R. Prevención del cáncer de orofaringe asociado al virus del papiloma humano. Rev Cáncer 2024;38(1):26-32

DOI: 10.20960/revcancer.00071

©Copyright 2024 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).
[Rev Cáncer 2024;38(1):26-32]

Correspondencia:

Angelica Ferrando-Díez. Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Carretera de Can Ruti, 21^º. 08916 Badalona, Barcelona
e-mail: aferrandod@iconcologia.net

INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamoso de orofaringe (CEOF) se ha asociado tradicionalmente a la exposición al tabaco y al consumo de alcohol (1). Sin embargo, desde que la International Agency for Research on Cancer (IARC) clasificó ciertos tipos del virus del papiloma humano como de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), surgió suficiente evidencia para apoyar que este virus es la causa de una fracción significativa del CEOF (2). De hecho, ya es bien sabido que los tumores de orofaringe asociados al VPH presentan unas características diferentes que aquellos relacionados con el tabaco y el alcohol, tanto a nivel clínico como epidemiológico y molecular, por lo que se consideran una entidad biológica independiente. Tanto es así que recientemente se ha creado una nueva clasificación en la 8.ª edición de la AJCC-TNM específica para los CEOF asociados al VPH (3).

Los VPH-AR son los responsables del aumento de la incidencia del CEOF en los países de renta alta (4). Los tipos de VPH-AR son los siguientes: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. De entre todos estos tipos de VPH-AR, el VPH16 es el que se asocia con más frecuencia a los CEOF, alcanzando hasta el 80 % de los casos relacionados con el VPH (5). La transformación maligna del VPH es el resultado de la acción directa de las oncoproteínas E6 y E7 junto con la acumulación de alteraciones en el genoma

del huésped, lo que desencadena muchas de las características distintivas de las células tumorales. Cuando el virus infecta a la célula epitelial, el VPH activa las oncoproteínas E6 y E7, que desregulan el ciclo celular y aumentan la proliferación y la inestabilidad genómica (2) a través de la alteración de las vías de señalización de p53 y pRB, respectivamente. La mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y se resuelven sin consecuencias para el paciente, pero la persistencia en el tiempo favorece que el virus pueda evadir al sistema inmune y facilita que las células epiteliales humanas puedan acumular alteraciones genómicas adicionales que favorecen su transformación y, eventualmente, la progresión a un cáncer invasivo (4). Los CEOF relacionados con el VPH muestran alteraciones en la vía de PI3KCA-AKT-mTOR y alteraciones en los puntos de control inmunitarios, asociados a la proliferación celular, la resistencia a la apoptosis y a la inhibición del reconocimiento inmunitario (1).

A pesar de que los CEOF asociados al VPH responden mejor al tratamiento y tienen un mejor pronóstico, se diagnostican frecuentemente con un tamaño tumoral pequeño y una gran diseminación ganglionar cervical. Por consiguiente, la prevención de este tipo de tumores es de gran importancia; esta se divide en tres niveles: prevención primaria, secundaria y terciaria (Fig. 1). En este artículo revisamos la literatura existente relacionada con estos tres niveles de prevención y discutimos futuras direcciones de la investigación en este campo.

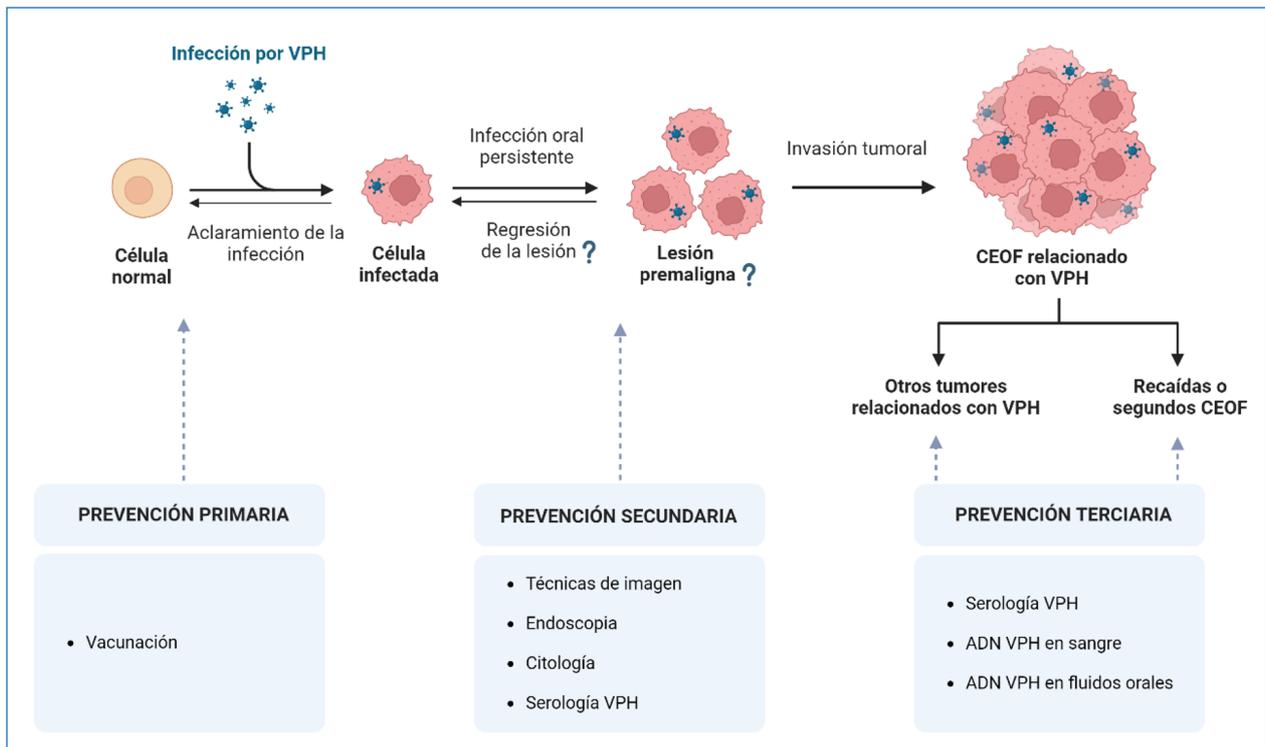


Fig. 1. Historia natural de la infección oral por el virus del papiloma humano (VPH), el proceso carcinogénico y las estrategias de prevención. Esta figura ilustra la historia natural de la infección oral por VPH, así como el proceso carcinogénico y los diferentes tipos de prevención, incluyendo las diferentes estrategias específicas propuestas. Adaptado de "Viral Carcinogenesis", mediante BioRender.com (2022). Obtenido de: <https://app.biorender.com/biorender-templates>

PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención primaria tiene como objetivo prevenir la enfermedad antes de que esta ocurra evitando la exposición a los factores de riesgo, en este caso, la infección por VPH. Las vacunas profilácticas frente al VPH se han desarrollado para la prevención primaria de las lesiones cervicales relacionadas con el VPH. Las vacunas profilácticas actualmente comercializadas se basan en el uso de proteínas recombinantes, no infecciosas, similares a la proteína viral L1, que se autoensamblan formando partículas víricas parecidas a las presentes en la cápsida del virus (VLP, por sus siglas en inglés) (6). Tras la vacunación, las VLP de L1 que presentan epítomos similares a los presentes en el VPH son reconocidas por el sistema inmune, que induce la producción de anticuerpos neutralizantes y la inmunidad celular. Cuando un individuo vacunado es expuesto al VPH, los anticuerpos neutralizantes presentes en la mucosa se unen a las partículas víricas evitando que estas puedan unirse a la superficie de la célula epitelial y que se produzca una nueva infección.

La US Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han aprobado tres vacunas contra el VPH hasta el momento, y todas ellas protegen frente a los tipos 16 y 18 (78). Cervarix (GlaxoSmithKline, Rixensart, Bélgica), una vacuna bivalente, protege frente al VPH 16 y 18; Gardasil (Merck, New Jersey, EE. UU.), una vacuna cuadrivalente, protege frente a los tipos 6, 11, 16 y 18; y, finalmente, Gardasil 9 (Merck, Nueva Jersey, EE. UU.), una vacuna nonavalente, protege contra los VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

Todas las anteriores vacunas fueron evaluadas para la prevención de la infección cervical por los subtipos de VPH correspondientes y de lesiones cervicales premalignas en diferentes ensayos clínicos (9). Todas ellas demostraron un excelente perfil de seguridad e inmunogenicidad, así como una alta eficacia contra los subtipos correspondientes a cada vacuna en mujeres jóvenes VPH negativas (menores de 25 años) (10). Gardasil se evaluó en dos estudios de fase III, los ensayos FUTURE I (11) y FUTURE II (12). Cervarix se evaluó también en dos estudios, el estudio PATRICIA (13) y el ensayo Costa Rica HPV Vaccine Trial (14). Gardasil 9 demostró la prevención de la infección y de la enfermedad relacionada con VPH-31, 33, 45, 52 y 58 y confirmó no ser inferior a la vacuna cuadrivalente en términos de respuesta a VPH-6, 11, 16 y 18 (15). Sin embargo, en las mujeres positivas para VPH previamente a la vacunación, las vacunas no consiguieron resolver la infección o la enfermedad por VPH, lo que demuestra que estas vacunas son exclusivamente profilácticas y no terapéuticas.

Actualmente existe poca evidencia acerca de la eficacia de la vacuna del VPH en la enfermedad oral y los trabajos publicados se limitan a demostrar la reducción de la infec-

ción por el VPH a nivel oral y al desarrollo de anticuerpos en los fluidos orales tras la vacunación. En cuanto a la eficacia en infección oral, el ensayo Costa Rica HPV Vaccine Trial demostró que la vacuna bivalente tenía una eficacia del 93 % (IC 95 %, 63-100 %) en la prevención de la infección oral del VPH a los cuatro años de la vacunación (16). No obstante, este estudio tiene algunas limitaciones, ya que no fue específicamente diseñado para evaluar la eficacia de la vacuna contra las infecciones orales por el VPH. Más recientemente, se ha publicado una revisión sistemática con el objetivo de aportar evidencia sobre el efecto de las vacunas en la infección por VPH a nivel oral y orofaríngeo. Esta revisión incluyó nueve estudios con un total de 48 777 participantes: cinco estudios transversales, un ensayo comunitario aleatorizado, un estudio longitudinal de cohortes y dos estudios de caso-control (17). En los estudios transversales se estimó un porcentaje medio de prevención relativa de la infección oral por VPH en vacunados del 83,9 % (66,6-97,8 %), del 82,4 % en el estudio de ensayo comunitario aleatorizado incluido y del 83 % en el estudio longitudinal de cohortes. En total, el porcentaje medio de prevención relativa entre todos los estudios fue del 82,7 % (IC: 81,8-83,7 %). Además, en dos estudios se evaluaron los anticuerpos neutralizantes contra el VPH en suero y saliva antes y después de la vacunación. En el primer estudio (18) el 100 % de los participantes ($n = 34$) presentaron seroconversión y se detectaron anticuerpos contra el VPH diana de la vacuna en los fluidos orales. Además, un análisis *in vitro* demostró que los anticuerpos podían neutralizar a pseudoviriones del VPH. En el segundo estudio (19), también el 100 % de los participantes ($n = 150$) presentaron seroconversión y la mayoría tenían anticuerpos detectables en fluidos orales (el 93,2 % desarrollaron anticuerpos anti-VPH16 y el 72,1 % desarrollaron anticuerpos anti-VPH18). En este estudio, los anticuerpos en fluidos orales se correlacionaron significativamente con los niveles séricos.

En 2020, la FDA aprobó una indicación expandida de Gardasil 9 para la prevención del cáncer de orofaringe y otros cánceres de cabeza y cuello causados por los tipos VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9>). La FDA concedió la indicación a través de la vía de autorización acelerada basándose en la eficacia de prevención de la enfermedad anogenital, por lo que actualmente está en marcha un ensayo clínico aleatorizado confirmatorio posaprobación (20).

PREVENCIÓN SECUNDARIA

El objetivo de la prevención secundaria es la detección de la enfermedad en una fase temprana y la población diana son individuos aparentemente sanos con formas subclíni-

cas de la enfermedad, incluyendo cambios histológicos o a nivel plasmático. De igual manera que en el cáncer de cérvix, es importante desarrollar estrategias secundarias de prevención complementarias para reducir la carga del CEOF relacionado con el VPH.

A pesar de que la historia natural y el modelo de carcinogénesis del cáncer cervical está bien descrito y se han identificado lesiones premalignas con diferentes grados de malignización, no ocurre lo mismo con los tumores de orofaringe. Hasta el momento, la lesión precursora del CEOF no se ha identificado. De hecho, a diferencia del cáncer de cérvix, no existe ninguna prueba recomendada para el cribado del CEOF.

Dado que no se dispone de una lesión premaligna definida, los métodos diagnósticos actuales, como la exploración física, no son útiles para realizar el cribado de esta enfermedad. Por ello, se han evaluado tecnologías emergentes, pero no se han conseguido resultados satisfactorios para su traslación a la práctica clínica. Las imágenes ecográficas y radiológicas son prometedoras, pero no se ha evaluado su capacidad para detectar lesiones premalignas (21-23). La endoscopia con autofluorescencia o reflectancia tisular puede ayudar a detectar lesiones orales premalignas, pero no se ha evaluado su papel en el diagnóstico de lesiones orofaríngeas asociadas al VPH. La endoscopia con *narrow band imaging* (NBI) es una técnica óptica que permite la visualización de lesiones orales pequeñas y superficiales, donde resalta la neoangiogénesis. Ha demostrado ser superior de forma significativa en el diagnóstico de neoplasias orales y orofaríngeas en comparación con la endoscopia estándar (24-28), pero su utilidad en la detección de lesiones premalignas o clínicamente ocultas es incierta. La dificultad en detectar estas supuestas lesiones premalignas probablemente se deba a que se localizan en el fondo de la cripta amigdalal y no se visualizan en la superficie. La investigación en este campo debería centrarse en mejorar o diseñar técnicas de imagen que consigan detectar estas lesiones ocultas en las invaginaciones de las amígdalas y de la base de la lengua.

De forma análoga al carcinoma de cérvix, se ha explorado la asociación entre la infección por VPH en la orofaringe y la citopatología. Para evaluar la posibilidad de utilizar la citología para diagnosticar de forma temprana un CEOF, Fakhry et al. (29) investigaron su efectividad en dos cohortes de individuos con alto riesgo de CEOF. En el primer grupo se incluyeron individuos con alteraciones orofaríngeas conocidas, un 70 % de ellos con CEOF confirmado; en el segundo grupo, se incluyeron individuos infectados por el VIH. El estudio mostró que la citología detecta los CEOF invasivos, pero no es capaz de detectar lesiones premalignas, incluso en poblaciones de alto riesgo (29). Una posible explicación de estos hallazgos podría ser la dificultad en acceder al epitelio amigdalal relevante para conseguir una muestra adecuada.

Dadas las limitaciones de las técnicas de visualización, en los últimos años está trabajándose en el desarrollo de biomarcadores moleculares. Una de las estrategias analizadas ha sido el uso del *whole transcriptome analysis* para estudiar la expresión génica en el CEOF infiltrante, en el tejido premaligno (carcinoma *in situ*) y en el epitelio normal. En este trabajo se observaron diferentes niveles de expresión de algunos genes en los distintos tipos de tejido. Algunos de los genes eran previsibles, como *CDKN2A/CCND1*, involucrado en la vía de p53, pero otros no se habían descrito antes, como *SYCP2*, que mostró el mayor cambio en el tejido premaligno respecto al basal. La expresión aberrante de este gen testicular (*SYCP2*) en los tumores relacionados con el VPH podría contribuir a la inestabilidad genómica y a los cambios oncogénicos subsiguientes (30).

Además, están investigándose marcadores que puedan implantarse fácilmente en la práctica clínica habitual, especialmente aquellos que puedan obtenerse mediante técnicas no invasivas. Una de las técnicas que está evaluándose es la biopsia líquida, como, por ejemplo, la detección de anticuerpos del VPH en sangre, cuyos resultados son prometedores para su utilización como biomarcador tanto en las fases tempranas del CEOF como en el diagnóstico y en el pronóstico (31-33). En el estudio EPIC se observó que la seropositividad de E6-VPH16 podía identificarse hasta 10 años antes del diagnóstico del CEOF (34). Además, tanto este estudio como el estudio ARCAGE (35) han demostrado un alto porcentaje de detección de anticuerpos en CEOF (34,8 % y 30,2 %, respectivamente) y una muy baja detección en población sana (0,6 % y 0,8 %, respectivamente). La seropositividad de E6-VPH16 en CEOF relacionados con el VPH16 parece ser un marcador altamente fiable para detectar a individuos con alto riesgo de ser portadores de lesiones premalignas asintomáticas en la orofaringe. Una revisión sistemática reciente (36) demostró que la seropositividad de E6-VPH16 es un marcador de CEOF relacionado con VPH altamente sensible (83,1 %) y específico (94,6 %) al momento del diagnóstico. No obstante, aún quedan muchas incógnitas para poder proponer un cribado de lesiones de orofaringe premalignas relacionadas con el VPH y para determinar el mejor algoritmo de diagnóstico del CEOF asociado al VPH y su monitorización. Algunas de ellas son: cómo mejorar el bajo valor predictivo positivo de la serología de VPH debido a la relativa baja incidencia de CEOF en la población general, cuál es el mejor algoritmo clínico para hacer el seguimiento de un paciente con una serología positiva, cómo asegurar que el seguimiento clínico implementado aumente la supervivencia y cómo optimizar las técnicas de serología para que puedan ser implementadas de forma rutinaria, entre otras.

Finalmente, es importante destacar que la detección de lesiones premalignas o biomarcadores como pruebas de cribado es solo uno de los factores críticos a tener

en cuenta en el cribado del CEOF relacionado con el VPH. De hecho, para implementar un programa de cribado de una enfermedad en un ámbito es necesario cumplir toda una serie de criterios: que se trate de un problema de salud pública importante, que la historia natural sea bien conocida, que tenga prueba de cribado adecuada, que tenga un tratamiento aceptable, que se disponga de instalaciones para el diagnóstico y el tratamiento, una buena relación coste-eficiencia y una reducción de la movilidad y de la mortalidad tras la implantación del programa. En el caso de CEOF relacionado con el VPH no todos estos criterios se cumplen. Aparte de los comentados previamente, otros aspectos que todavía no están bien definidos y que requieren de mayor estudio son la identificación de la población de mayor riesgo, qué prueba de cribado debería utilizarse, con qué periodicidad y cómo tratar a los individuos que resulten positivos en el cribado.

PREVENCIÓN TERCIARIA

La prevención terciaria tiene como objetivo prevenir los segundos tumores y las recaídas en individuos con un tumor previo relacionado con el VPH. A pesar de que el pronóstico de los CEOF relacionados con el VPH es significativamente mejor que el de aquellos relacionados con el tabaco y el alcohol, hasta un 25 % de los pacientes presenta una recaída en los primeros 5 años. Además, existe un mayor riesgo de desarrollar un segundo tumor asociado con el VPH debido a la exposición previa a subtipos de VPH de alto riesgo (37). A pesar de que los primeros datos de análisis retrospectivos son muy heterogéneos (38-42), un metaanálisis ha podido cuantificar que este riesgo es hasta 5 veces mayor en individuos con un tumor previo relacionado con el VPH y afectando a todas las posibles mucosas: cervix, vulva, vagina, ano, pene y orofaringe (37). En este sentido, el hospital George Pompidou en París ha creado una unidad funcional multidisciplinar focalizada en el VPH para hacer un seguimiento a todos estos pacientes y sus resultados preliminares confirman este riesgo 5 veces mayor (43).

Hasta el momento, el seguimiento de los pacientes tras completar un tratamiento radical de un CEOF relacionado con el VPH se basa en pruebas de imagen y una exploración física. A pesar de ello, la mayoría de las recaídas y de los segundos tumores se diagnostican en fases avanzadas. Por este motivo, es necesario mejorar las herramientas que nos permitan identificar a los pacientes con mayor riesgo de recaída o de segundos tumores. En los últimos años, se ha hecho un esfuerzo para detectar y evaluar biomarcadores relacionados con el VPH, pero, hasta el momento, ninguno ha podido validarse. Entre ellos, los más relevantes son la detección de anticuerpos y de ADN del VPH en sangre o fluidos orales (44).

A pesar de que la serología de E6-VPH16 parece ser un biomarcador prometedor para el cribado, diagnóstico y pronóstico del CEOF relacionado con el VPH, el impacto de la monitorización de la seroconversión (mediante título de anticuerpos a lo largo del tratamiento) en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) no está bien caracterizado. Hasta ahora, pocos estudios han aportado información acerca de la variación en los títulos de anticuerpos anti-E6/E7-VPH16 y la mayoría de los resultados muestra poca o ninguna asociación con las recaídas (44).

Además de la serología, el biomarcador que está demostrando resultados prometedores en la monitorización de los pacientes es la detección de ADN de VPH en muestras orales y sanguíneas. En cuanto a las muestras orales, la persistencia del virus en enjuagues orales a lo largo del tratamiento podría estar relacionada con la incidencia de recaídas (45,46). A pesar de tener una alta especificidad (92 %, IC 95 %: 82-97 %), la mayor limitación de este biomarcador es la baja sensibilidad en la detección del ADN del VPH en enjuagues/gárgaras orales en el diagnóstico del cáncer (72 %, IC 95 %: 45-89 %) (47). De forma similar, se han descrito resultados prometedores en la detección de ADN de VPH en muestras de sangre, utilizada como biomarcador de pronóstico y monitorización en pacientes ya diagnosticados (48,49). En un estudio de Chera et al. (50), utilizando un ensayo de PCR digital, se demostró que la detección de ADN de VPH-16 en plasma durante el seguimiento postratamiento tenía un alto valor predictivo positivo y un alto valor predictivo negativo para diagnosticar recaídas de la enfermedad. Un estudio reciente realizado en Bélgica ha evaluado la detección de ADN tumoral circulante sin necesidad de secuenciación tumoral previa para detectar enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes con CEOF localmente avanzados y predecir la SLE y la supervivencia global (SG), incluyendo pacientes con CEOF relacionado con el VPH (51). A pesar de que en el grupo de pacientes VPH positivos no se produjeron suficientes eventos para predecir la SLE y la SG, sí que pudo demostrarse que en la población global el ADN tumoral circulante es un marcador de EMR y predice la progresión de la enfermedad con un valor predictivo positivo del 82,3 %, así como una menor SLE y SG (51). Lo que todavía queda pendiente de definir es cuál es el mejor momento tras el tratamiento para evaluar la EMR, ya que esta varía de un estudio a otro. Además, la situación en los CEOF es aún más compleja, dado que la efectividad del tratamiento con quimiorradioterapia se realiza tras 12 semanas (52). Hasta el momento no se han realizado estudios que evalúen el momento óptimo de aclaramiento del ADN tumoral circulante tras la quimiorradioterapia. En otro estudio de Chera et al. (53), observaron que, a pesar de que un aclaramiento rápido del VPH era un factor de buen pronóstico, los pacientes con ADN de VPH detectable a las 6 semanas de la quimiorradioterapia no tenían un peor pronóstico y que algunos pacientes incluso necesitaron más de 6 meses para aclarar el ADN de VPH.

Todos estos hallazgos son de vital importancia, ya que, si otros estudios confirman estas observaciones, estos biomarcadores podrían utilizarse para predecir recaídas, con implicaciones directas en el seguimiento de los pacientes. Es importante destacar que, en el cáncer de cérvix, en el que el VPH es causa necesaria, la determinación de ADN viral en muestras cervicales tras el tratamiento (por ejemplo, tras una conización) se está utilizando ya como herramienta de seguimiento en mujeres diagnosticadas de patología cervical para identificar a las pacientes con mayor riesgo de enfermedad residual o de recaída (54).

Además, será importante esperar a ver los resultados de las vacunas terapéuticas contra el VPH, ya que podrían tener un efecto preventivo, induciendo una respuesta inmune contra la infección persistente que podría evitar la aparición de segundos tumores. También se desconoce todavía el papel de la inmunoterapia (*immune checkpoint inhibitors*) en el tratamiento del tumor primario, ya que podría eliminar la infección por VPH latente o las supuestas lesiones premaligñas.

A pesar de que los biomarcadores previos parecen prometedores, hasta el momento y como ya se ha comentado, para detectar de forma temprana un segundo tumor o una recurrencia a nivel de la orofaringe solo puede recomendarse la realización de pruebas de imagen y exploración física (55).

CONCLUSIÓN

Los resultados de los ensayos clínicos que están en curso aportarán claridad sobre el papel de la vacunación contra el VPH en la prevención de la infección oral, y este puede ser el primer paso para generar evidencia que permita recomendar la vacunación en la prevención primaria del CEOF. Además, existen diferentes estrategias en desarrollo basadas en la detección de anticuerpos y ADN de VPH en sangre o saliva para la prevención secundaria y terciaria del CEOF. No obstante, es necesario continuar la investigación de marcadores moleculares y estrategias específicas para identificar lesiones tempranas, así como a los pacientes con mayor riesgo de segundos tumores o recaídas tempranas para así focalizar estas medidas en la población más susceptible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2018;18(5):269-82. DOI: 10.1038/nrc.201811
2. Taberna M, Mena M, Pavon MA, et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017;28(10):2386-98. DOI: 10.1093/annonc/mdx304

3. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93-9. DOI: 10.3322/caac.21388
4. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(5):306-27. DOI: 10.1038/s41571-022-00603-7
5. Castellsague X, Alemany L, Quer M, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):djv403. DOI: 10.1093/jnci/djv403
6. Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat Rev Cancer* 2018;18(4):240-54. DOI: 10.1038/nrc.2018.13
7. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Human papillomavirus. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>
8. European Medicines Agency. Human papillomavirus vaccines - Cervarix, Gardasil, Gardasil 9. Silgard. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/human-papillomavirus-vaccines-cervarix-gardasil-gardasil-9-silgard>
9. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012;30(Suppl.5(05)):F123-38. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.04.108
10. Villa A, Patton LL, Giuliano AR, et al. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. *J Am Dent Assoc* 2020;151(4):245-54e24. DOI: 10.1016/j.adaj.2019.10.010
11. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356(19):1928-43. DOI: 10.1056/NEJMoa061760
12. Group FIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-27. DOI: 10.1056/NEJMoa061741
13. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):89-99. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70286-8
14. Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine-Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine* 2018;36(32 Pt A):4774-82. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.12.078
15. Joura E, Bautista O, Luxembourg A. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med* 2015;372(26):2568-9.
16. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013;8(7):e68329. DOI: 10.1371/journal.pone.0068329
17. Nielsen KJ, Jakobsen KK, Jensen JS, et al. The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection-A Systematic Review. *Viruses* 2021;13(7). DOI: 10.3390/v13071339
18. Handisurya A, Schellenbacher C, Haitel A, et al. Human papillomavirus vaccination induces neutralising antibodies in oral mucosal fluids. *Br J Cancer* 2016;114(4):409-16. DOI: 10.1038/bjc.2015.462
19. Pinto LA, Kemp TJ, Torres BN, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Induces HPV-Specific Antibodies in the Oral Cavity: Results From the Mid-Adult Male Vaccine Trial. *J Infect Dis* 2016;214(8):1276-83. DOI: 10.1093/infdis/jiw359
20. Giuliano AR, Wilkin T, Bautista OM, et al. Design of a phase III efficacy, immunogenicity, and safety study of 9-valent human papillomavirus vaccine in prevention of oral persistent infection in men. *Contemp Clin Trials* 2022;115:106592. DOI: 10.1016/j.cct.2021.106592
21. Lang Kuhs KA, Wood CB, Wiggleton J, et al. Transcervical sonography and human papillomavirus 16 E6 antibodies are sensitive for the detection of oropharyngeal cancer. *Cancer* 2020;126(11):2658-65. DOI: 10.1002/cncr.32799

22. Coquia SF, Hamper UM, Holman ME, et al. Visualization of the Oropharynx with Transcervical Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205(6):1288-94. DOI: 10.2214/AJR.15.14299
23. Salzillo TC, Taku N, Wahid KA, et al. Advances in Imaging for HPV-Related Oropharyngeal Cancer: Applications to Radiation Oncology. *Semin Radiat Oncol* 2021;31(4):371-88. DOI: 10.1016/j.semradonc.2021.05.001
24. Piazza C, Del Bon F, Paderno A, et al. The diagnostic value of narrow band imaging in different oral and oropharyngeal subsites. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(10):3347-53. DOI: 10.1007/s00405-016-3925-5
25. van Schaik JE, Halmos GB, Witjes MJH, Plaat BEC. An overview of the current clinical status of optical imaging in head and neck cancer with a focus on Narrow Band imaging and fluorescence optical imaging. *Oral Oncol* 2021;121:105504. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.105504
26. Lin Y-C, Watanabe A, Chen W-C, et al. Narrowband imaging for early detection of malignant tumors and radiation effect after treatment of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(3):234-9. DOI: 10.1001/archoto.2009.230
27. Muto M, Nakane M, Katada C, et al. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004;101(6):1375-81. DOI: 10.1002/cncr.20482
28. Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1566-72. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4680
29. Fakhry C, Rosenthal BT, Clark DP, Gillison ML. Associations between oral HPV16 infection and cytopathology: evaluation of an oropharyngeal "pap-test equivalent" in high-risk populations. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(9):1378-84. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0284
30. Masterson L, Sorgeloos F, Winder D, et al. Deregulation of SYCP2 predicts early stage human papillomavirus-positive oropharyngeal carcinoma: A prospective whole transcriptome analysis. *Cancer Sci* 2015;106(11):1568-75. DOI: 10.1111/cas.12809
31. Dahlstrom KR, Anderson KS, Cheng JN, et al. HPV Serum Antibodies as Predictors of Survival and Disease Progression in Patients with HPV-Positive Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx. *Clin Cancer Res* 2015;21(12):2861-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3323
32. Fakhry C, Qualliotine JR, Zhang Z, et al. Serum Antibodies to HPV16 Early Proteins Warrant Investigation as Potential Biomarkers for Risk Stratification and Recurrence of HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016;9(2):135-41. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0299
33. Lang Kuhs KA, Kreimer AR, Trivedi S, et al. Human papillomavirus 16 E6 antibodies are sensitive for human papillomavirus-driven oropharyngeal cancer and are associated with recurrence. *Cancer* 2017;123(22):4382-90. DOI: 10.1002/cncr.30966
34. Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T, et al. Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(21):2708-15. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.2738
35. Anantharaman D, Gheit T, Waterboer T, et al. Human papillomavirus infections and upper aero-digestive tract cancers: the ARCAGE study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(8):536-45. DOI: 10.1093/jnci/djt053
36. Hibbert J, Halec G, Baaken D, et al. Sensitivity and Specificity of Human Papillomavirus (HPV) 16 Early Antigen Serology for HPV-Driven Oropharyngeal Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2021;13(12). DOI: 10.3390/cancers13123010
37. Gilbert DC, Wakeham K, Langley RE, Vale CL. Increased risk of second cancers at sites associated with HPV after a prior HPV-associated malignancy, a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2019;120(2):256-68. DOI: 10.1038/s41416-018-0273-9
38. Gan SJ, Dahlstrom KR, Peck BW, et al. Incidence and pattern of second primary malignancies in patients with index oropharyngeal cancers versus index nonoropharyngeal head and neck cancers. *Cancer* 2013;119(14):2593-601. DOI: 10.1002/cncr.28107
39. Balamurugan A, Ahmed F, Saraiya M, et al. Potential role of human papillomavirus in the development of subsequent primary in situ and invasive cancers among cervical cancer survivors. *Cancer* 2008;113(Suppl.10):2919-25. DOI: 10.1002/cncr.23746
40. Chaturvedi AK, Kleinerman RA, Hildesheim A, et al. Second cancers after squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009;27(6):967-73. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.4549
41. Saleem AM, Paulus JK, Shapter AP, et al. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2011;117(3):643-9. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31820bfb16
42. Neumann F, Jégu J, Mouglin C, et al. Risk of second primary cancer after a first potentially-human papillomavirus-related cancer: A population-based study. *Prev Med* 2016;90:52-8. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.06.041
43. Péré H, Pavie J, Pernot S, et al. Comment on "Increased risk of second cancers at sites associated with HPV after a prior HPV-associated malignancy, a systematic review and meta-analysis". *Br J Cancer* 2019;120(9):952-3. DOI: 10.1038/s41416-019-0439-0
44. Mirghani H, Lang Kuhs KA, Waterboer T. Biomarkers for early identification of recurrences in HPV-driven oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2018;82:108-14. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.05.015
45. Rettig EM, Wentz A, Posner MR, et al. Prognostic Implication of Persistent Human Papillomavirus Type 16 DNA Detection in Oral Rinses for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2015;1(7):907-15. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2524
46. Chuang AY, Chuang TC, Chang S, et al. Presence of HPV DNA in convalescent salivary rinses is an adverse prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2008;44(10):915-9. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.01.001
47. Gipson BJ, Robbins HA, Fakhry C, D'Souza G. Sensitivity and specificity of oral HPV detection for HPV-positive head and neck cancer. *Oral Oncol* 2018;77:52-6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.12.008
48. Cao H, Banh A, Kwok S, et al. Quantitation of human papillomavirus DNA in plasma of oropharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):e351-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.061
49. Lee JY, Garcia-Murillas I, Cutts RJ, et al. Predicting response to radical (chemo)radiotherapy with circulating HPV DNA in locally advanced head and neck squamous carcinoma. *Br J Cancer* 2017;117(6):876-83. DOI: 10.1038/bjc.2017.258
50. Chera BS, Kumar S, Shen C, et al. Plasma Circulating Tumor HPV DNA for the Surveillance of Cancer Recurrence in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(10):1050-8. DOI: 10.1200/JCO.19.02444
51. Honore N, van Marcke C, Galot R, et al. Tumor-agnostic plasma assay for circulating tumor DNA detects minimal residual disease and predicts outcome in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2023;34(12):1175-86. DOI: 10.1016/jannonc.2023.09.3102
52. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2016;374(15):1444-54. DOI: 10.1056/NEJMoa1514493
53. Chera BS, Kumar S, Beaty BT, et al. Rapid Clearance Profile of Plasma Circulating Tumor HPV Type 16 DNA during Chemoradiotherapy Correlates with Disease Control in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25(15):4682-90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0211
54. Cuschieri K, Bhatia R, Cruickshank M, et al. HPV testing in the context of post-treatment follow up (test of cure). *J Clin Virol* 2016;76(Suppl.1):S56-s61. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.10.008
55. Lingen MW, Abt E, Agrawal N, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: A report of the American Dental Association. *J Am Dent Assoc* 2017;148(10):712-27.e10. DOI: 10.1016/j.adaj.2017.07.032