

Monografía AMORL N° 13  
Mayo 2024

ASOCIACION MADRIENA DE  
OTORRINOLARINGOLOGIA



## VPH EN OTORRINOLARINGOLOGÍA



Teresa Collazo Lorduy  
M<sup>a</sup> Inmaculada Gallego Aranda  
Carlos Domingo Carrasco

[www.amorl.es](http://www.amorl.es)



## **Autores**

- Alex Ramírez Rosa.** Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid
- Alfredo García Fernández, MD. PhD.** Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid
- Alonso García, SR.** Servicio de Anatomía Patológica, HU Infanta Leonor, Vallecas, Madrid
- Álvaro Sánchez Álvarez.** ORL-CCC Hospital Universitario Fundación, Alcorcón, Madrid
- Álvaro Sánchez Barrueco.** Hospital Universitario General de Villalba, Madrid
- Ana Clemente Arias.** Servicio ORL. Hospital Universitario Infanta Leonor, Vallecas, Madrid
- Andrés Ibáñez Mayayo.** Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid
- Beatriz Delgado Vargas.** Servicio de Otorrinolaringología y Cabeza y Cuello, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. Servicio de Otorrinolaringología y Cabeza y Cuello, MDA Anderson Cancer Center, Madrid
- Bernal Jorquera, J.** Servicio de Anatomía Patológica, HU Infanta Leonor, Vallecas, Madrid
- Borja Andrés Bazán Inostroza.** Servicio de Otorrinolaringología y Cabeza y Cuello, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid
- Cristina García García.** Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Fuenlabrada, Madrid
- Elena León Soriano.** Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid
- Elena Martín Bejerano.** Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid
- Gonzalo Barrutieta Baztan.** Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid
- Gonzalo Díaz Tapia.** Hospital Universitario General de Villalba, Madrid
- Guadalupe Coello Casariego.** Hospital Universitario Infanta Leonor, Vallecas, Madrid
- Inés Pastor Basterra.** Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid
- Inmaculada Gallego Aranda.** Hospital Universitario Infanta Leonor, Vallecas, Madrid
- Isabel García López.** Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario La Paz, Madrid
- Jacobo Rogado.** Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Leonor, Vallecas, Madrid
- Javier Gavilanes Plasencia, MD. PhD.** Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid
- José Granell.** Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid
- José Manuel Gómez Martín-Zarco.** Servicio ORL. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid
- José Miguel Teba Luque.** Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid
- Julio de Manueles Gómez-Martino.** Servicio de Otorrinolaringología y Cabeza y Cuello, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid
- M<sup>a</sup> Ángeles Mate Bayón.** ORL-CCC Hospital Universitario Fundación, Alcorcón, Madrid
- M<sup>a</sup> Manuela Gil Calero.** Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid
- Marta Mancheño Losa.** Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario La Paz, Madrid
- Marta Sanz Rodríguez, MD.** Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid
- Nuria Arnaiz Canora.** Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid

## **Autores**

- Alex Ramírez Rosa.** Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid
- Alfredo García Fernández, MD. PhD.** Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid
- Alonso García, SR.** Servicio de Anatomía Patológica, HU Infanta Leonor, Vallecas, Madrid
- Álvaro Sánchez Álvarez.** ORL-CCC Hospital Universitario Fundación, Alcorcón, Madrid
- Álvaro Sánchez Barrueco.** Hospital Universitario General de Villalba, Madrid
- Ana Clemente Arias.** Servicio ORL. Hospital Universitario Infanta Leonor, Vallecas, Madrid
- Andrés Ibáñez Mayayo.** Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid
- Beatriz Delgado Vargas.** Servicio de Otorrinolaringología y Cabeza y Cuello, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. Servicio de Otorrinolaringología y Cabeza y Cuello, MDA Anderson Cancer Center, Madrid
- Bernal Jorquera, J.** Servicio de Anatomía Patológica, HU Infanta Leonor, Vallecas, Madrid
- Borja Andrés Bazán Inostroza.** Servicio de Otorrinolaringología y Cabeza y Cuello, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid
- Cristina García García.** Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Fuenlabrada, Madrid
- Elena León Soriano.** Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid
- Elena Martín Bejerano.** Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid
- Gonzalo Barrutieta Baztan.** Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid
- Gonzalo Díaz Tapia.** Hospital Universitario General de Villalba, Madrid
- Guadalupe Coello Casariego.** Hospital Universitario Infanta Leonor, Vallecas, Madrid
- Inés Pastor Basterra.** Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid
- Inmaculada Gallego Aranda.** Hospital Universitario Infanta Leonor, Vallecas, Madrid
- Isabel García López.** Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario La Paz, Madrid
- Jacobo Rogado.** Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Leonor, Vallecas, Madrid
- Javier Gavilanes Plasencia, MD. PhD.** Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid
- José Granell.** Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid
- José Manuel Gómez Martín-Zarco.** Servicio ORL. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid
- José Miguel Teba Luque.** Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid
- Julio de Manueles Gómez-Martino.** Servicio de Otorrinolaringología y Cabeza y Cuello, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid
- M<sup>a</sup> Ángeles Mate Bayón.** ORL-CCC Hospital Universitario Fundación, Alcorcón, Madrid
- M<sup>a</sup> Manuela Gil Calero.** Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid
- Marta Mancheño Losa.** Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario La Paz, Madrid
- Marta Sanz Rodríguez, MD.** Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid
- Nuria Arnaiz Canora.** Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid

# Índice

1. Características del virus del papiloma humano	08
2. Historia natural de la enfermedad	12
3. Diagnóstico anatomopatológico y molecular del VPH	16
4. Patología benigna de ORL en VPH	22
5. Papilomatosis respiratoria recurrente del adulto	27
6. Papilomatosis laríngea infantil	31
7. Situación actual de la infección por VPH con los distintos tipos de cánceres de cabeza y cuello	35
8. Epidemiología del carcinoma de orofaringe	39
9. Diagnóstico y vías de investigación para el diagnóstico precoz del carcinoma de orofaringe	41
10. Tratamiento médico oncológico del carcinoma de orofaringe	45
11. Tratamiento quirúrgico clásico del cáncer de orofaringe	47
12. Tratamiento quirúrgico vía TORS del carcinoma orofaríngeo	58
13. Prevención del carcinoma de orofaringe: primaria y secundaria. El screening y la vacuna	66
14. Dudas habituales en nuestra consulta diaria	71



# Introducción

Como todos sabéis, la infección por el virus del papiloma humano es en la actualidad la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo produciendo mucha patología benigna que merma la calidad de vida de nuestros pacientes y múltiples tumores en diferentes localizaciones.

Hasta hace pocos años el más prevalente era el carcinoma de cérvix. De hecho, fue el primer cáncer que los estudios pudieron relacionar con la infección por el virus. A día de hoy el carcinoma de orofaringe ha sobrepasado esta incidencia, siendo el cáncer más frecuente de los relacionados con el virus del papiloma humano.

Pensamos que dada la importancia cada vez mayor de la infección en el área otorrinolaringológica es necesario hacer una actualización del tema y de ello surgió esta monografía. El objetivo de ella es que podamos profundizar en el conocimiento del virus, su transmisión, métodos diagnósticos y su patogenia. Repasaremos los últimos avances en los tratamientos de las enfermedades que produce, conoceremos qué cosas podemos hacer para prevenirlo e intentaremos resolver todas las dudas que puedan surgir en una consulta de ORL general.

Esperamos que sea de vuestro interés.

Un saludo.

**Inma, Teresa y Carlos**

# 1

## Características del virus del papiloma humano

**Ximena Belén Araujo Piedra, Pedro Rafael Cabrera Morín, Gonzalo Barrutieta Baztan**

Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid

### GENERALIDADES DEL VIRUS

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus DNA bicatenario sin envoltura y una nucleocápside icosaédrica, con un genoma circular de 8000 pares de bases de un diámetro de 55nm y que codifica ocho genes sintetizadores de proteínas, que forma parte del género Papillomavirus de la familia Papillomaviridae.<sup>1,2,3</sup>

Tiene 3 regiones principales:

1. Región génica temprana E (early): codifica las proteínas E1, E2, E4, E5, E6 y E7, necesarias para la replicación viral, transcripción y transformación celular. E6 y E7 producen transformación celular maligna porque se dirigen contra moléculas reguladoras del ciclo celular humano p53 y Rb (proteína de la retinoblastoma) respectivamente y las degradan.
2. Región tardía L (late): codifica las proteínas L1 (proteína básica mayor) y la proteína L2 (proteína básica menor), que son las proteínas estructurales de la cápside del virus. Cada cápside contiene 72 capsómeros pentaméricos, cada uno compuesto por 5 proteínas L1 y L2. El ensamblaje viral se produce en el núcleo de la célula, L1 se autoensambla en partículas similares al virus.
3. Región de control larga (LCR o LTR): no codificante que contiene el origen de la replicación y los sitios de unión al factor de transcripción; contribuye a regular la replicación del ADN, controlando la transcripción del gen viral.<sup>1,4,5,6</sup>

### TRANSMISIÓN

El VPH puede transmitirse de una persona a otra por el contacto piel a piel o mucosa a mucosa y entra al organismo a través de traumatismos cutáneos o mucosos. La manera principal en que el VPH se transmite

es a través de la actividad sexual, incluyendo el sexo vaginal, anal y oral. El virus también se puede adquirir por el contacto genital sin sexo, aunque esto no es común y por el canal del parto<sup>3,4,7</sup>.

Existen pruebas de que la infección por VPH del tracto aerodigestivo superior puede adquirirse por la exposición al VPH en aerosoles producidos durante escisión quirúrgica o la ablación de lesiones. Se ha detectado ADN de VPH en humo quirúrgico tras tratamiento con láser o electrocoagulación de lesiones cutáneas o cervicales<sup>2,4</sup>. **(Figura 1)**

### Ciclo replicativo

La proteína L1 se engancha directamente a los proteoglicanos del sulfato de heparina de la membrana basal, lo que desencadena cambios conformacionales en L1 y L2 que transfieren las partículas de virión a los receptores de captación celular del huésped necesario para la internalización viral<sup>8</sup>.

Una vez internalizadas, las partículas viriónicas son transportadas por las endosomas. El ADN viral circular se transporta al núcleo donde existe como un episoma, un elemento genético separado del genoma de la célula hospedadora, que emplea enzimas de la célula hospedadora para replicar su genoma junto con los cromosomas del hospedador y se mantiene en niveles bajos<sup>8</sup>.

La replicación de baja copia del genoma viral en los queratinocitos basales sirve como un mecanismo por el cual el VPH evade el sistema inmunitario del huésped<sup>8</sup>.

El ARN mensajero es sintetizado por la polimerasa de ARN de la célula huésped, con la proteína E2 viral que actúa como activador transcripcional. La proteína E1 viral actúa como una helicasa que separa las cadenas de ADN del genoma viral entrante. Lo que permite que

la polimerasa de ADN de la célula huésped sintetice los genomas de ADN de la progenie<sup>3</sup>.

Los mARN tardíos codifican la proteína principal L1 como la proteína estructural L2.

L1 tiene la capacidad de autoensamblarse en cápsides in vitro (constituyendo el inmunógeno en la vacuna contra el VPH<sup>3</sup>).

L2 ayuda en el empaquetamiento del ADN del genoma en los viriones de la progenie, y en el desprendimiento del genoma cuando infectan la siguiente célula<sup>3</sup>.

Tras la descamación de esta célula efímera, se liberan los viriones infecciosos del VPH para la siguiente ronda de infección<sup>2</sup>.

Las oncoproteínas E6 y E7 se expresan antes de la replicación viral, impulsando la entrada al ciclo celular y la proliferación celular en las células basales y parabasales<sup>8</sup>.

En los genotipos oncogénicos de VPH, la desregulación del ciclo celular por E6 y E7 constituyen los pasos iniciales hacia la carcinogénesis relacionada con el VPH.

La expresión y la integración del ARNm de E6 / E7 de VPH16 se observan predominantemente entre los cánceres orofaríngeos, y los modelos experimentales han demostrado que la expresión de E6 / E7 es necesaria para el inicio y el mantenimiento del fenotipo maligno de estos cánceres<sup>8</sup>.

## VARIACIÓN EN EL RIESGO DE TUMORES ENTRE LAS CEPAS DE VPH

La expresión de E6 y E7 está asociada a la integración del ADN viral en el genoma del huésped, la transformación maligna y la progresión a cáncer; además intervienen en la evasión inmunitaria<sup>4 y 5</sup>.

E6 de los VPH de alto riesgo tienen mayor afinidad por p53 que E6 de los tipos de VPH de bajo riesgo.

E7 se une a la proteína RB (proteína de la retinoblastoma supresora de tumores), promoviendo la progresión a través del ciclo celular (permite síntesis del ADN del VPH).

E7 de los VPH de alto riesgo tienen mayor afinidad por RB que E7 de los VPH de bajo riesgo<sup>1,2,3,4 y 9</sup>.

Los tipos de VPH de alto riesgo expresan proteínas oncogénicas que inactivan los supresores de tumores, activan las ciclinas, inhiben la apoptosis y combaten

la senescencia celular, promoviendo las anomalías cromosómicas y la inmortalización celular<sup>1,2, 4 y 9</sup>.

Sin embargo, esto no es suficiente para la malignización, hay otros factores como el consumo de tabaco, alcohol, la edad, la función inmunitaria intrínseca del paciente, la genética y la epigenética, infecciones microbianas coexistentes, como Chlamydia, cambios hormonales, y diferencias nutricionales que pueden favorecer la persistencia del virus y el cáncer<sup>1,9 y 10</sup>.

Los viriones infecciosos son producidos por las células escamosas de la superficie, lo que aumenta la probabilidad de que ocurra una transmisión eficiente<sup>3</sup>.

La infección se transmite por contacto con el virus contenido en estos queratinocitos descamados (o con el virus libre) de una persona infectada.

Los virus del papiloma dentro de esas células inducen una vacuola citoplásmica perinuclear característica. Estas células vacuoladas, llamadas coilocitos, son el sello distintivo de la infección por estos virus<sup>1,3</sup>. **(Figura 2)**

## RESPUESTA INMUNITARIA A LA INFECCIÓN

La infección genital produce anticuerpos séricos en 60 a 70 % de pacientes<sup>1,6</sup>.

La infección por VPH carece de fase virémica y esto explica la respuesta incompleta de anticuerpos. La infección de un determinado genotipo no protege de las causadas por otros. Al tener una respuesta incompleta de anticuerpos, tampoco hay una protección ante reinfecciones por la reexposición al mismo genotipo. Con múltiples contactos sexuales puede existir solapamiento entre aclaramientos y reinfecciones, cronicando la infección.

Además, parece que los linfocitos T CD4+ tienen una implicación sustancial para controlar las infecciones por VPH<sup>1</sup>.

## TIPOS DE VPH

Los VPH son específicos de especie, infectan únicamente a los humanos.

Existen más de 200 tipos y pueden subdividirse en categorías cutáneas o mucosas en función de su tropismo tisular<sup>2,6</sup>.

Se designan con números según una secuencia única del gen L1.

Además, se han clasificado en 5 géneros: *Alpha (a)*, *Beta (b)*, *Gamma (g)*, *Nu (m)* y *Mupapillomavirus (n)*. Los Alphapapillomavirus incluyen genotipos descritos como causantes de cáncer<sup>6</sup>.

**Categorías cutáneas:** epitelio cutáneo en verrugas plantares, verrugas comunes (VPH 1,2 y 4), verrugas planas (VPH 3 y 10) y verrugas de carnicero (VPH 7 y 2).

**Epitelio Anogenital:** lugares más comunes son pene, el escroto, el perineo, el canal anal, la región perianal, el introito vaginal, la vulva y cuello uterino.

Son cerca de 40 tipos y se subdividen en categorías de alto y bajo riesgo con relación al desarrollo de cáncer<sup>2,4,5</sup>.

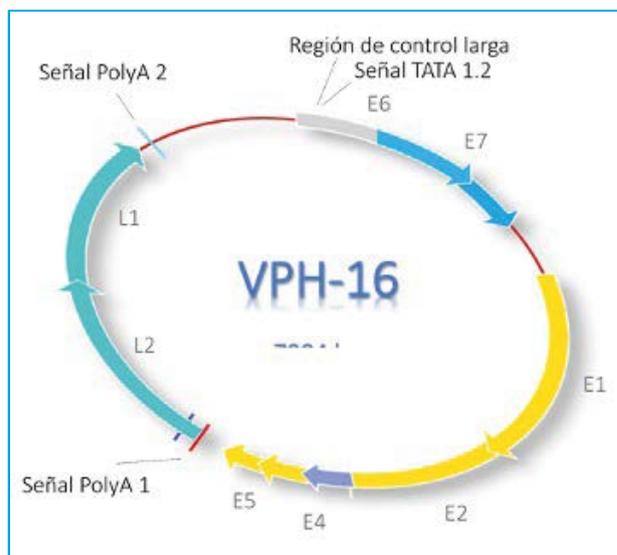
Los clasificados de alto riesgo son VPH 16,18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82.<sup>2,4,11,12,13</sup>

El VPH 16 es el más común y se asocia con mayor progresión de riesgo a cáncer, seguido del VPH 18<sup>2,3,5</sup>.

Clasificados de bajo riesgo: VPH-6 y VPH-11 son los que producen el 90% verrugas anogenitales externas (condilomas)<sup>2-5</sup>.

Otros tipos de VPH de bajo riesgo son los VPH 32, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108<sup>4,5,14</sup>.

**Cabeza y cuello:** principalmente VPH 16 identificado en al menos 87% de los cánceres de orofaringe VPH positivos. El VPH18 y VPH33 son los siguientes tipos más prevalentes<sup>2,8</sup>. También se puede producir infección de la mucosa respiratoria por tipos 6 y 11<sup>2,8</sup>.



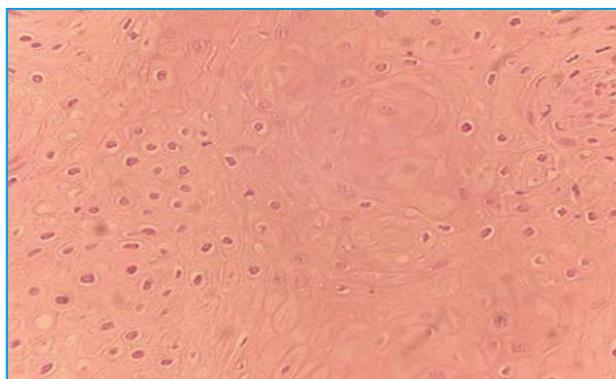
**Figura 1.**

**L1:** Proteína mayor de la cápside. **L2:** Proteína menor de la cápside. **E1:** Replicación y transcripción del ADN viral. **E2:** Replicación del ADN viral, apoptosis, represor de la transcripción de E6/C7.

**E4:** Replicación del ADN viral. **E5:** proliferación celular, alteración de rutas del señalización (EGFR), reconocimiento inmune (MHC) y apoptosis.

**E6:** Degradación de p53, alteración de la regulación del ciclo celular, resistencia a la apoptosis, inestabilidad cromosómica e inmortalización celular (TERT).

**E7:** Degradación de pRB, reentrada en fase S del ciclo celular, sobreexpresión de p16 e inestabilidad cromosómica.



**Figura 2.** Coilocitos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brown DR, Ermel AC. Capítulo 198: Infecciones por el virus del papiloma humano. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e. McGraw Hill; 2022. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3118&sectionid=267823458>
2. Palefsky JM. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations. En: Hirsch MS, Bogorodskaya M. UpToDate. 2022. [www.uptodate-com.bvcscm.a17.csinet.es](http://www.uptodate-com.bvcscm.a17.csinet.es)
3. Levinson W., Chin-Hong P, Joyce EA., Nussbaum J., Schwartz B. Capítulo 37: Virus del herpes, virus pox y virus del papiloma humano. Microbiología médica e inmunología. Una guía acerca de las enfermedades infecciosas, 17e McGrawHill.

4. Brianti P, De Flammoneis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol.* 2017 Apr 40, 2, 80-85; by EDIMES - Edizioni Internazionali Srl. ISN 1121-7138. PMID: 28368072 [https://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati\\_pdf/2017/2/80.pdf](https://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2017/2/80.pdf)
5. Forcier M, Musacchio N. An overview of human papillomavirus infection for the dermatologists: disease, diagnosis, management, and prevention. *Dermatol Ther.* 2010 Sep-Oct;23(5):458-76. doi: 10.1111/j.15298019.2010.01350.x.
6. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M, Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Genital Infections due to the human papillomavirus. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2019 May;37(5):324-334. doi: 10.1016/j.eimc.2019.01.010.
7. VariAmerican Cancer Society. VPH y Cáncer. <https://www.cancer.org/es/cancer/prevencion-del-riesgo/vph/vph-y-cancer.html>
8. Faraji F, Zaidi M, Fakhry C, Gaykalova D.A. Molecular mechanisms of human papillomavirus-related carcinogenesis in head and neck. *Microbes Infect.* 2017 Sep-Oct; 19(9-10): 464-475. doi: 10.1016/j.micinf.2017.06.001.
9. Kumar, Abbas, Aster. Capitulo 7 Neoplasias. *Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional.* 10ed. España. Elsevier. 2021. p.324-325.
10. Qin T., Li S., Henry L.E., Liu S., Sartor M.A. Molecular Tumor Subtypes of HPV-Positive Head and Neck Cancers: Biological Characteristics and Implications for Clinical Outcomes. *Cancers* 2021, 13, 2721. <https://doi.org/10.3390/>
11. Moran-Torres A, Pazos-Salazar N, Téllez-Lorenzo S, Jiménez-Lima R, Lizano M, Reytez-Hernández D.O, et al. HPV oral and oropharynx infection dynamics in young population. *Braz J Microbiol.* 2021 Dec; 52(4): 1991–2000. doi: 10.1007/s42770-021-00602-3.
12. Muñoz N, Bosch F. X, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K. V, “et al”. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6; 348(6):518-27. Doi: 10.1056/NEJMoa021641.
13. Tumban EA. Current update on human papillomavirus-associated head and neck cancers. *Viruses.* 2019;11(10):922. doi: 10.3390/v111100922.
14. Handler M.Z., Handler N.S, Slawomir M, Schwartz R.A. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Nov; 73(5): 743-56; quiz 757-8. Doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.040.

## Historia natural de la enfermedad

**Teresa Collazo Lorduy, Tania Corzón Pereira, Pilar Gete García**

Hospital Universitario Infanta Leonor, Vallecas, Madrid

Actualmente, el VPH es la infección de transmisión sexual más común en EEUU<sup>1</sup>. La transmisión del virus VPH a la faringe se produce por vía sexual. El sexo oral se considera la vía de transmisión fundamental<sup>2</sup>. Existen además casos de transmisión vertical<sup>3</sup> y se ha descrito también una transmisión horizontal, por autoinoculación<sup>2</sup>.

En la faringe el virus va a infectar fundamentalmente las estructuras que forman parte del anillo de Waldeyer: amígdala lingual y palatina. **(Figura 1 y 2)**

El epitelio que recubre a estas estructuras linfáticas tiene unas características especiales que lo hacen más vulnerable a la infección. Se trata de un epitelio estratificado reticulado con una membrana basal discontinua y una infiltración del estroma por gran cantidad de tejido linfoide. Además, este tejido amigdalario presenta criptas en su superficie (invaginaciones del epitelio) las cuales representan una interrupción natural de la barrera epitelial. Esta interrupción de la barrera permite al VPH acceder al epitelio de la membrana basal sin que haya abrasiones ni erosiones<sup>4</sup>. **(Figura 3)**

En estas estructuras existe una precoz presentación del antígeno viral al sistema linfático, lo que nos puede explicar el fácil lavado de estas infecciones y las bajas tasas de infección<sup>5</sup>. Además, la presencia de las invaginaciones dificulta el diagnóstico de posibles cambios premalignos. El epitelio de las criptas es más susceptible a la transformación que el epitelio de la superficie<sup>1</sup>.

Además de las características especiales del epitelio amigdalario, cada vez se le da más importancia al biofilm que recubre al epitelio amigdalario<sup>6</sup>. El biofilm es una capa de glicoproteínas en las que se encuentran los gérmenes no patógenos que las producen. La diferente composición del biofilm en cada individuo parece el responsable de que el VPH tenga más facilidad para infectar el epitelio amigdalario, e incluso para aumentar la transformación oncológica<sup>7</sup>.

Generalmente tras la infección se produce una respuesta inmune que consigue aclarar el virus en el 90% de los casos en un período máximo de 2 años<sup>2</sup>, pero en algunos casos la infección persiste y pasados unos años (entre 10 y 30), por un ambiente inmunógeno favorecedor, podría comenzar la transformación oncogénica de su célula huésped.

En la orofaringe la infección es muy poco frecuente, a diferencia de lo que ocurre en el cérvix. Los estudios publicados en pacientes sanos describen prevalencias de infección entre 0-12,5%<sup>8</sup>. Se cree que estas bajas prevalencias pueden deberse a que sólo se infectan individuos en los que existe un receptor anómalo para la entrada del virus a la célula o por un fallo en el reconocimiento de un receptor común, siendo estas situaciones excepcionales<sup>9</sup>. O podría ser porque la infección por VPH es de naturaleza focal y está limitado a un pequeño número de células en la cripta y es difícil de detectar<sup>1</sup>.

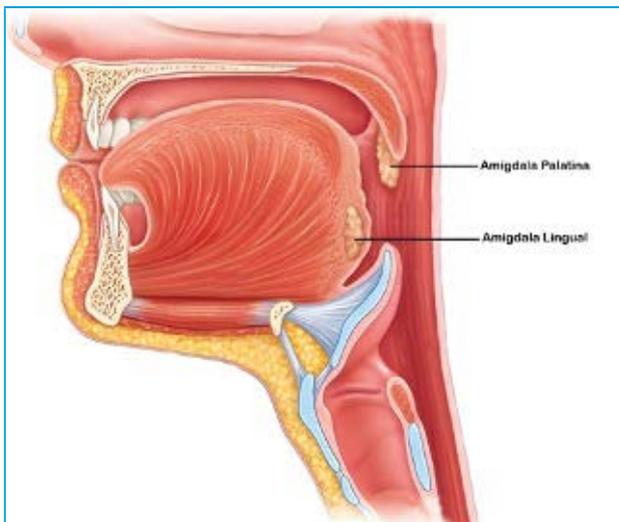
El sistema inmune del huésped juega un papel importante en la resolución de la infección. Se ha visto que los estados inflamatorios prolongados pueden favorecer la carcinogénesis en pacientes con determinados polimorfismos en los genes, que codifican las citoquinas relacionadas con el proceso de la inflamación. Hay estudios que relacionan diferentes alelos del complejo HLA clase II y susceptibilidad a la aparición de papilomatosis laríngea recurrente<sup>10</sup>. Cada vez hay más publicaciones en las que se describen mayor susceptibilidad a la infección, incluso a la oncogénesis, dependiendo de factores genéticos<sup>11</sup>.

Hoy día se sabe que el modelo de carcinogénesis es diferente al del cérvix, aunque no está del todo claro cuál es el de la orofaringe. Una vez que el VPH llega a los queratinocitos basales, se une preferentemente a componentes de la matriz extracelular. La proteína L1 de la cápside activa los proteoglicanos del sulfato de heparina de la membrana basal desencadenándose cambios en L1 y L2 que transfieren partículas del vi-

rión al receptor de la célula huésped, necesario para la internalización viral. Una vez interiorizado, el DNA viral se transporta al núcleo, donde existe un episoma, un elemento genético separado de la célula huésped que emplea enzimas de la célula huésped para replicar su genoma junto con los cromosomas del huésped. A diferencia del cáncer de cérvix, en el que en la mayoría de los casos había una integración del ADN del VPH en la célula huésped, en los casos de orofaringe es más frecuente que el ADN del VPH no se integre y se encuentra en forma episomal. En realidad, se han encontrado tres modelos:

- Un modelo con el ADN episomal.
- Un modelo mixto.
- Y un modelo en el que el ADN se integra en la célula huésped.

No está todavía muy claro cuáles son los conductores que se producen después hasta el desarrollo del cáncer<sup>1</sup>. No se han demostrado pasos intermedios de la infección a la enfermedad, es decir, no hay lesiones premalignas. **(Figura 4)**

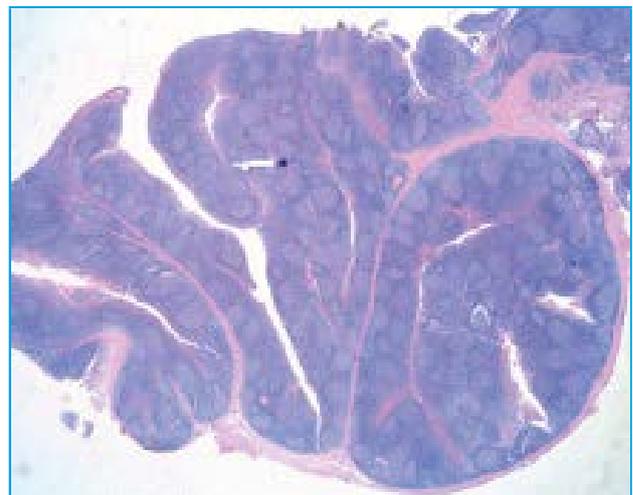


**Figura 1.** Imagen anatómica de la región de la orofaringe.

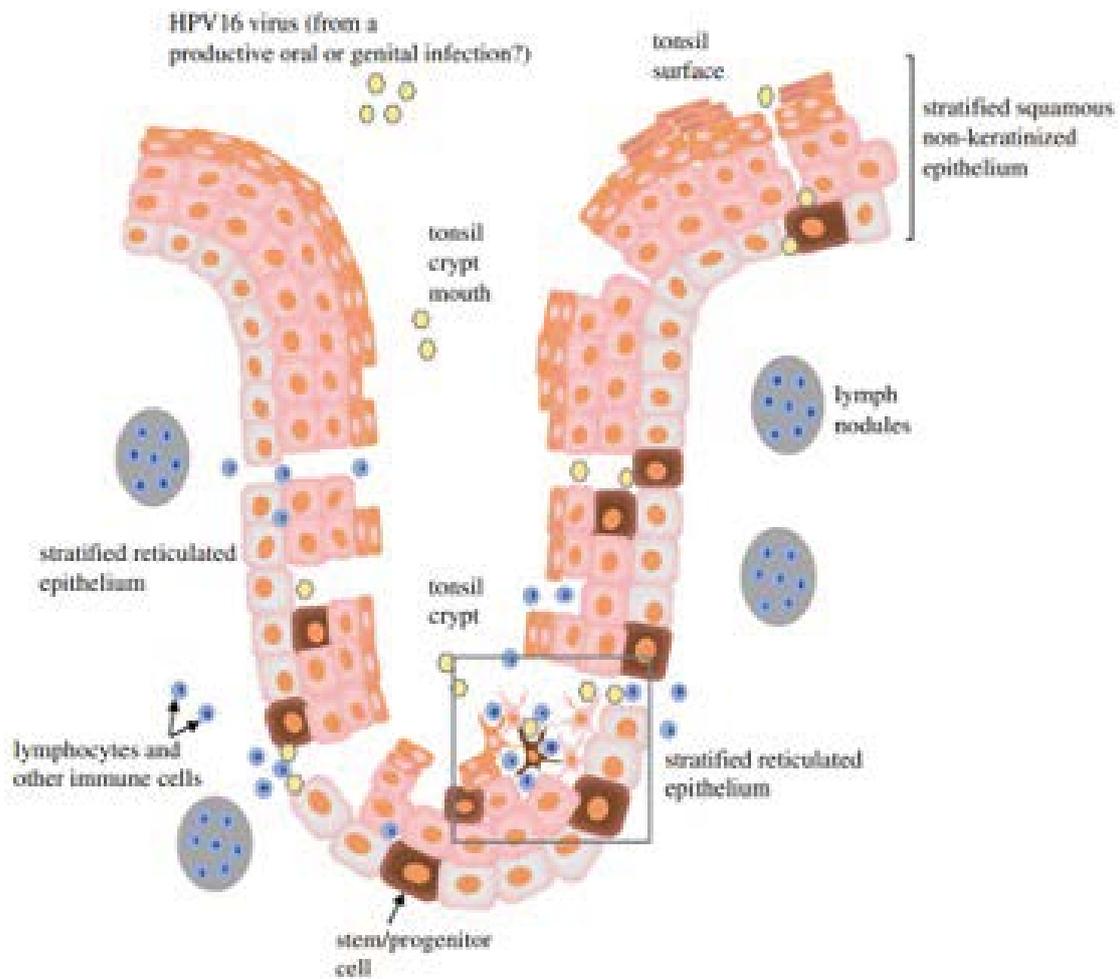
Está claro que la integración del ADN de virus (en cualquiera de sus maneras) está claramente relacionada con la carcinogénesis, porque promueve la inestabilidad genética y le confiere una ventaja en la proliferación celular<sup>4</sup>.

Las oncoproteínas del virus producen en las células epiteliales de la cripta una alteración del ciclo celular. E6 produce la inhibición de p53 y E7 la inhibición de pRb; ambas reguladoras del ciclo celular; de esta manera se pierde control del ciclo celular, y se produce un gran acúmulo de p16 (por lo que su medición es un indicador indirecto de carcinoma mediado por VPH)<sup>12</sup>. Esto constituye el paso inicial hacia la carcinogénesis, ya que se interrumpe la diferenciación de queratinocitos, produciendo inestabilidad genómica y transformación neoplásica.

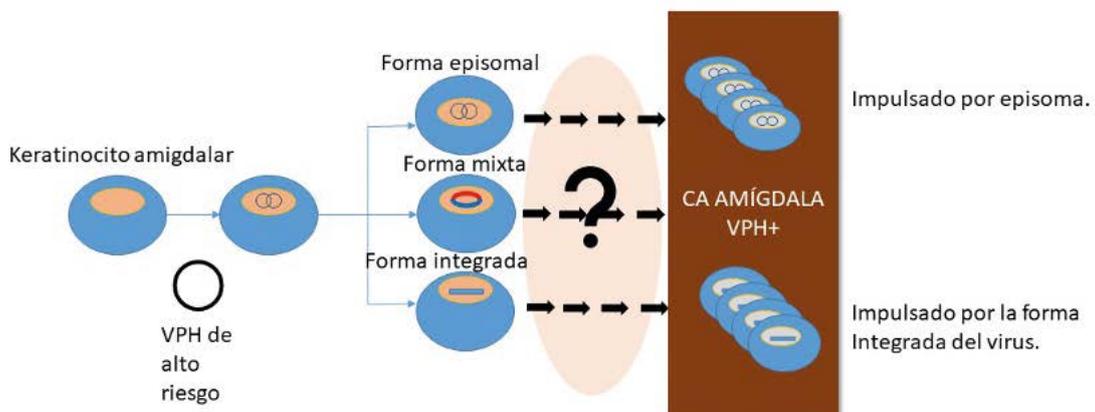
Avanzar en el entendimiento de la carcinogénesis del VPH nos puede servir para mejorar el diagnóstico y las modalidades terapéuticas de esta enfermedad.



**Figura 2.** Imagen anatomopatológica de una cripta amigdalina. Imagen cedida por el Dr. Roldán.



**Figura 3.** Imagen esquemática del epitelio de una cripta amigdalina<sup>1</sup>. Se ve un epitelio escamoso no queratinizado en la superficie y en la cripta un epitelio escamoso queratinizado. Todo el espacio intercelular está lleno de linfocitos. En el recuadro vemos los típicos queratinocitos del epitelio reticulado de la cripta con procesos largos y delgados interconectados con células vecinas a través de uniones de desmosomas.



**Figura 4.** Imagen esquemática para ver la patogénesis de las amígdalas infectadas por VPH<sup>1</sup>. Vemos que el virus se integra en la célula huésped. Existen tres modelos de infección: episomal, mixto o integrado. Una vez que el virus está integrado, tienen lugar cambios virales y del huésped, no del todo conocidos hasta provocar la carcinogénesis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts S; Evans D; Mehanna H et Al. "Modelling human papillomavirus biology in oropharyngeal keratinocytes". *Phil. Trans.R. Soc. B* 374: 20180289.
2. Mujtaba H; Wang Y et Al." Human papillomavirus in tonsilectomy specimen from China and Pakistan. Prevalence and genotype distributions". *Pathol Resp Pract*. 2018 oct;2014(10):1713.1718.
3. Chen R; Sehr P et Al. "Presence of DNA of Human Papillomavirus 16 but no other types in tumor free tonsillar tissue". *J Clin Microbiol* 2005Mar;43(3):1408-10.
4. Faraji F; Zaidi M et Al. "Molecular mechanisms of human papillomavirus-related carcinogenesis in head and neck cancer". *Microbes and infection* 19 (2017)464-475.
5. Husain N; Neyaz A. "Human papillomavirus associated head and neck squamous cell carcinoma: controversies and new concepts". *J Oral Biol Craneofac Res*. 2017 Sep-Dec;7(3):198-205.
6. Richard A; Chole MD et Al. "Anatomical Evidence of Microbial Biofilms in Tonsillar Tissues". *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2003 Jun;129(6):634-6.
7. Rieth K; Gill SR et Al. "Prevalence of high-Risk Human Papillomavirus in Tonsil Tissue in Healthy Adults and Colocalization in biofilm of Tonsillar Crypts". *JAMA Otolaryngol Head and Neck Surg*.2018 Mar1;144(3) 231-237.
8. Tam S; Fu S et Al. "The Epidemiology of Human Papillomavirus infection in healthy populations: a systematic review and meta-analysis". *Oral Oncol*. 2018 Jul;82:91-99.
9. Palmer E; Newcombe RG et Al. "Human Papillomavirus infection is rare in nonmalignant tonsil tissue in the UK. Implications for tonsil cancer precursor lesions". *Int J Cancer* 2014 Nov 15;135(10)2437-43.
10. Zou J; Cao Z et Al. "Variants in Human Papillomavirus receptor and associated genes are associated with type-specific HPV infection and lesion progression of the cervix". *Onco Target* 2016 Jun 28;7(26):40135-40147.
11. Calvo Martins Okuyama et Al. "Genetic variant in CXCL12 gene raises susceptibility to HPV infection and squamous intraepithelial lesions development: a case-control study". *J Biomed Sci* 2018 Sep 18;25(1):69.
12. Kim SH; Koo BS et Al. "HPV Integration begins in the tonsillar crypt and leads to the alteration of p16, EGFR and c-myc during tumor formation". *Int J Cancer*:120,1418-1425(2007).

# 3

## Diagnóstico anatomopatológico y molecular del VPH

Alonso García, SR. Tirado Zambrana, PS. Bernal Jorquera, J.

Servicio de Anatomía Patológica, HU Infanta Leonor, Vallecas, Madrid

### ABREVIATURAS

ADN: ac desoxirribonucleico; ARN: ac. ribonucleico; AR/ BR: alto riesgo / bajo riesgo;

CC: cabeza y cuello; CE: carcinoma escamoso; CEOF: carcinoma escamoso orofaríngeo;

HIS: hibridación in situ; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PDL1: ligando 1 de muerte programada; RB: proteína de retinoblastoma; RT-PCR: retro transcriptasa de PCR;

VPH: virus del papiloma humano.

El virus del papiloma humano (VPH) es un potente carcinógeno que se clasifica en subtipos de bajo o alto riesgo oncogénico (BR/AR) según su capacidad de inducir malignidad<sup>1</sup>. Infecta piel y mucosas, desarrolla mecanismos de evasión inmune y provoca transformación neoplásica por distintas vías: activando oncogenes, inactivando genes supresores o induciendo cambios epigenéticos (ejemplo, metilación)<sup>2,3</sup>.

Para el desarrollo de cáncer es necesario que persista el ADN viral en la célula infectada, y esto será la base de las técnicas diagnósticas de infección por VPH<sup>4</sup>. Para entenderlas es importante un breve recuerdo de la historia natural de la infección: el VPH llega al fondo de la mucosa por erosiones o por los repliegues de las criptas amigdalares. Allí encuentra un epitelio *especial*, (**Figura 1**), que es discontinuo (ayudando a la interacción celular epitelial-VPH-linfocito)<sup>5</sup> y que expresa PDL1 (facilitador de inmunotolerancia y proliferación)<sup>6</sup>. Ya en la célula, el VPH queda en su núcleo como unidad auto replicante (episoma) siendo eliminado por el sistema inmune en el 90% de los casos. Pero si persiste y consigue integrarse en el ADN celular, expresará su ARNm y proteínas oncogénicas (*E6* y *E7*) con las que evadir el control del ciclo celular y proliferar<sup>2,7</sup>. **E6** degrada p53 (guardián del

genoma) y sin p53 la célula no detiene la proliferación aunque haya errores<sup>8-10</sup>. **E7** degrada a Rb (proteína de retinoblastoma), liberando a E2F, quien activa de forma continua la proliferación celular. La falta de Rb aumenta la expresión de **p16<sup>INK4</sup>** (supresor tumoral) y será este marcaje el que, indirectamente, nos diga que el VPH se ha integrado y activado a *E79*.

A nivel de cabeza y cuello (CC) la infección de VPH se relaciona con tumores benignos y malignos. De los malignos es en el **carcinoma escamoso orofaríngeo (CEOF)** donde la confirmación de infección viral cobra relevancia terapéutica, pues se ha demostrado mejor pronóstico en los casos VPH relacionados, apareciendo como **grupo específico** en base a la expresión de p16<sup>INK4</sup> (clasificación de la OMS y la AJCC)<sup>9,11,20</sup>. Una expresión intensa (>70%) es un potente marcador de infección por VPH-AR en OF y tendremos que incluirla en el panel diagnóstico del tumor o en sus metástasis, si son el debut de la enfermedad<sup>9, 12-14</sup>.

### DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VPH EN CC

Podemos resumirlo en 2 métodos: **indirectos** y **directos**.

Los **indirectos** detectan los cambios morfológicos del VPH en el tejido y en las células. Se basan en *reconocer al microscopio* los tumores producidos por el virus y en estudiar la **expresión p16<sup>INK4</sup>** como marcador subrogado de integración viral y por tanto de infección por virus de AR.

Los **directos** confirman la presencia del VPH en la célula (demostrando su ADN, ARNm o las proteínas *E6/E7*). Se basan en *técnicas moleculares* que usan la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) sobre el material genómico extraído de células infectadas, con amplificación específica y posterior hibridación a

secuencias virales conocidas que permitirán tipificarlo en BR/AR.

## INDIRECTOS: cambios morfológicos.

Cuando el virus infecta la célula puede provocar en ella un cambio morfológico característico conocido como *coilocito* (**Figura 2**), que es común a todos los tipos de VPH, sin discriminar BR/AR.

Los tumores asociados a VPH pueden ser **benignos o malignos**. Los benignos se relacionan en general con VPH-BR y los malignos con VPH-AR (con capacidad de integrarse en el ADN de la célula infectada).

Entre los **BENIGNOS** señalar las **verrugas virales**, con sus característicos gránulos gruesos de queratina superficial; los **papilomas escamosos**, con células creciendo alrededor de un eje conectivo-vascular y los **papilomas sinonasales (Schneiderianos)** que pueden crecer hacia afuera **-exofíticos-**, o hacia dentro, **-endofíticos o invertidos-**, estos últimos de arquitectura peculiar, con células escamosas que crecen hacia el interior de la mucosa formando ductos paralelos a ella<sup>15</sup>. (**Figura 3**)

De los tumores **MALIGNOS** el más frecuente en CC es el **carcinoma escamoso (CE)**<sup>16</sup>. La variante asociada al VPH y localizada en orofaringe (OF) es una entidad propia, con características clínicas, moleculares, histológicas y pronósticas diferentes del CE queratinizante convencional relacionado con alcohol y tabaco<sup>9</sup>. Aunque tiene varios subtipos (**Figura 4**) su histología característica es la de un tumor escamoso basaloide, poco o no queratinizante, con atipia, necrosis y frecuentes mitosis. Por consenso no se gradúan y por su constante relación con VPH-AR, **expresará p16<sup>INK4a</sup>** que será **positivo** si muestra tinción intensa, de núcleo y citoplasma en el 70% del tumor; **negativo** si es <50% e **indeterminado** entre el 50-70%. (**Figura 5**)

## DIRECTOS: diagnóstico molecular de infección por VPH

Utilizaremos la muestra fijada en formol e incluida en parafina o, en casos concretos (como metástasis ganglionares), la citología obtenida por punción aspiración. A diferencia del área genital, la citología de cavidad bucal o las muestras de saliva no han proporcionado resultados consistentes en la tipificación de VPH en CC<sup>7,17</sup>.

La inmunotinción de p16<sup>INK4a</sup> **es de elección** por disponibilidad, facilidad metodológica y relación coste-efectividad<sup>12,18</sup>. Su positividad se equipara con

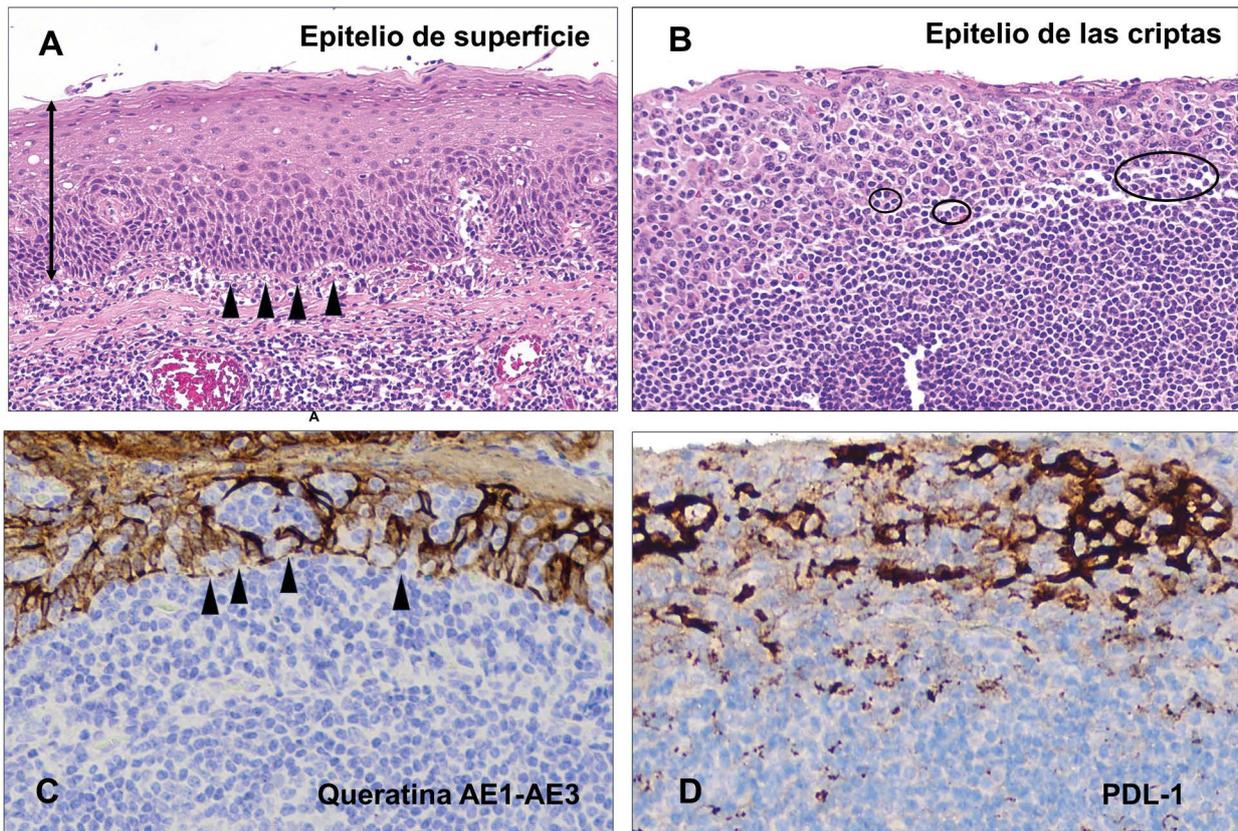
integración de ADN de VPH-AR en la célula tumoral; equivale a hibridación in situ (HIS) de ARN y es superior a la HIS de ADN<sup>19</sup>. Pero sólo es aplicable a CEOF. En otros tipos tumorales (neuroendocrinos, CE queratinizantes p16+), en resultados indeterminados o en ensayos clínicos, recurriremos a técnicas moleculares adicionales basadas en PCR e hibridación para detectar el ADN o ARNm viral, tipificarlo o incluso conocer su actividad biológica midiendo E6/7.

Los métodos comercializados para detectar VPH son numerosos y quedan resumidos en la (**Tabla 1**). Se recomienda usar aquellos aprobados y validados por la FDA y que además discriminen entre AR/BR viral, elemento condicionante de pronóstico, estadiaje y tratamiento en CEOF<sup>3,4</sup>. Los **basados en PCR** necesitan poca muestra, pues parten de amplificación de ADN viral<sup>20</sup>. Son estables, reproducibles, muy sensibles y específicos, y están muy automatizados (lo que facilita su uso). Los que determinan **ARNm de E6/7** usan **RT-PCR**. Son muy sensibles y específicos, pero complejos en la aplicación rutinaria<sup>21</sup>. La **HIS** tiene buena sensibilidad y especificidad, pero puede ser difícil de interpretar. Las pruebas rápidas basadas en tiras de flujo lateral (inmunocromatografía en nitrocelulosa) pueden detectar directamente E6/7, pero usan células en suspensión y no se ha demostrado aún su utilidad en lesiones de CC<sup>22</sup>.

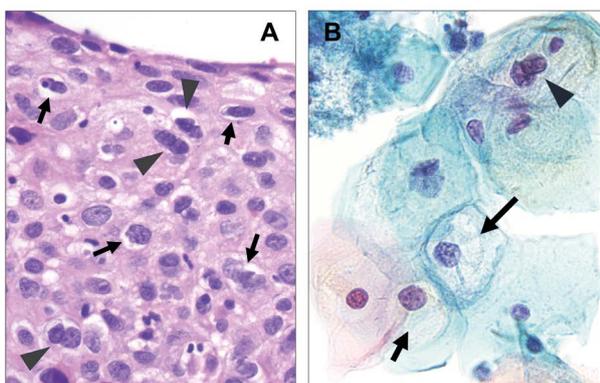
Las pruebas serológicas que miden anticuerpos frente a E6 o la PCR digital - que detecta ADN circulante- son prometedoras para detección de recurrencias o valoración de respuesta a tratamiento<sup>23-25</sup> y en el futuro, los estudios de metilación aportarán datos pronósticos sobre riesgo de malignizar, ya que el VPH puede metilar genes supresores, silenciándolos y facilitando por ende, el desarrollo tumoral<sup>26,27</sup>.

## CONCLUSIONES

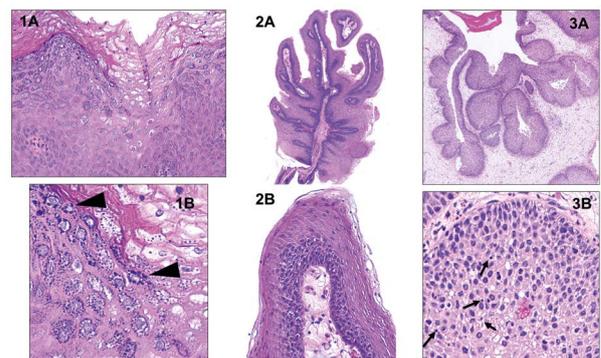
1. En todo **CEO** hay que determinar VPH por las implicaciones pronósticas, terapéuticas y de estadiaje que conlleva.
2. En **CEO** usaremos **inmunotinción de p16<sup>INK4a</sup> como método de elección**, por ser un potente marcador subrogado de infección por VPH-AR.
3. Si la tinción es inespecífica (*p16<sup>INK4a</sup>: 50-70%*) o en tumores OF de otra estirpe, aplicaremos técnicas moleculares adicionales basadas en PCR y/o hibridación para el estudio y tipificación viral.



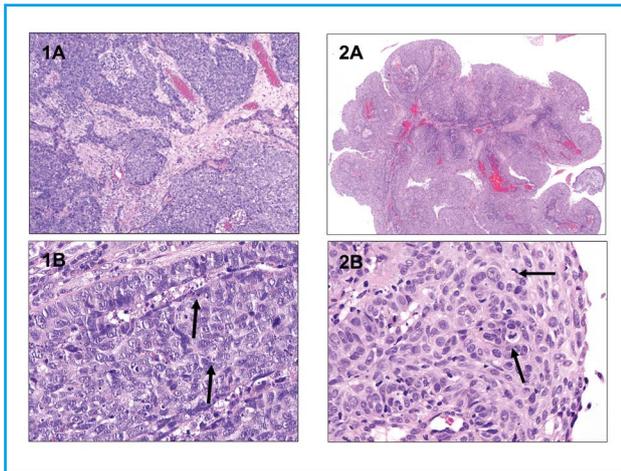
**Figura 1. A. Epitelio normal amigdalare:** estratificado (doble flecha), no queratinizado, con maduración en superficie y membrana basal continua (triángulos. HE, 20x). **B. Epitelio especial de criptas.** Reticulado, en estrecha relación con linfocitos (círculos) y con membrana basal discontinua (HE, 20x). **C.** La tinción con queratinas dibuja el aspecto reticulado y la basal discontinua (que ayuda a la invasión en tumores. 40x). **D.** Expresión normal de membrana de PDL1 en las criptas, que actuaría como facilitador de inmunotolerancia (40x).



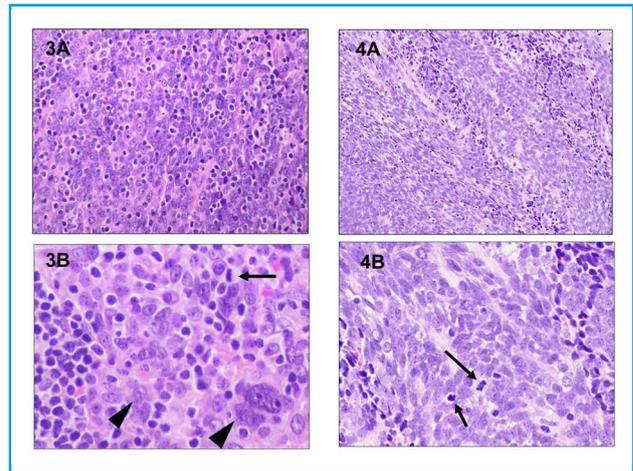
**Figura 2. Cambio coilocítico propio de infección por VPH. A.** En el epitelio aparecen células con un halo claro citoplasmático (flecha) rodeando a un núcleo grande de membrana irregular, a veces con binucleación (triángulos; HE, 40X). **B.** Imagen del coilocito en citología (Papanicolaou 60x). El cambio morfológico “coilocítico” es común a cualquier tipo de VPH, independiente de si es alto o bajo riesgo.



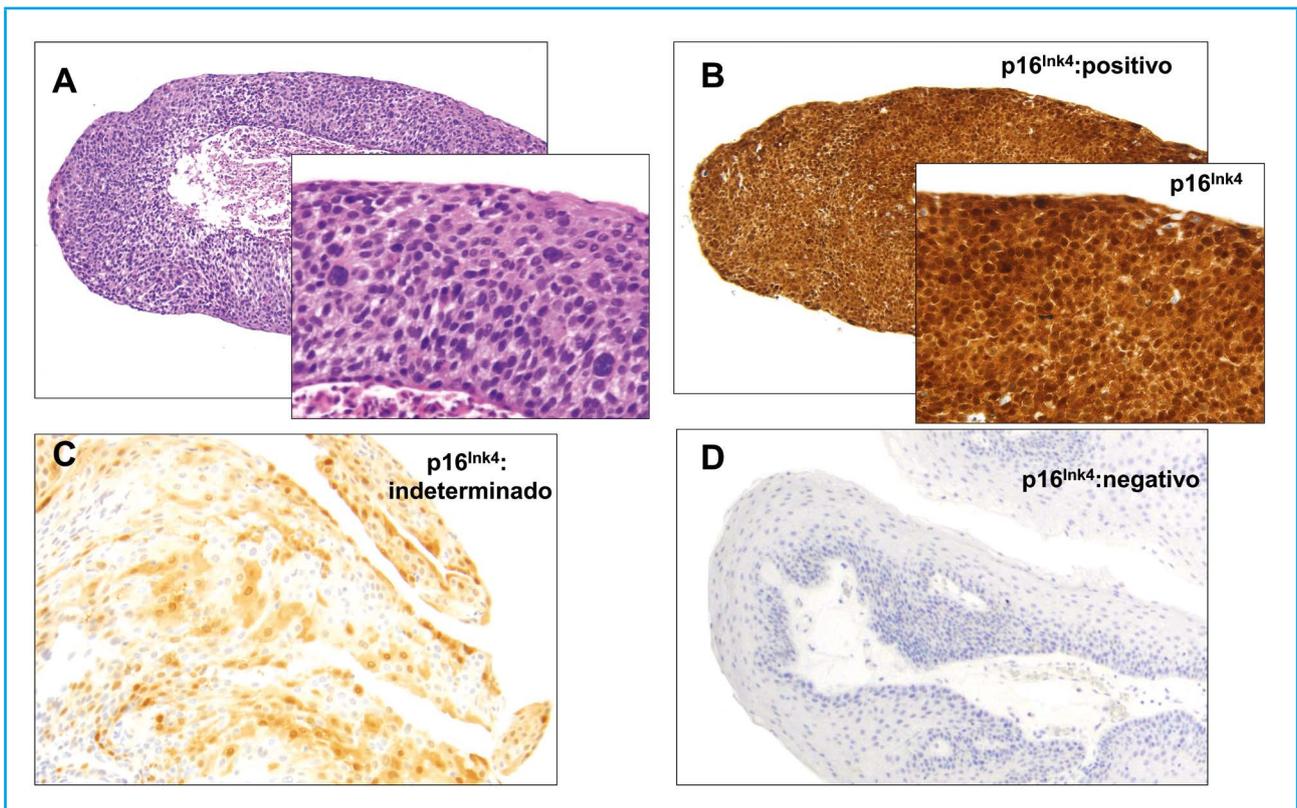
**Figura 3. Neoplasias benignas asociadas a VPH: 1A. Verruga viral,** con crecimiento del epitelio en forma de “cúpula”, aumento de celularidad e hiperqueratosis (HE 10x). **1B.** Gránulos de queratohialina característicos de la infección viral (triángulos; HE, 40x). **2A. Papiloma escamoso,** con crecimiento exofítico de células escamosas rodeando a un eje conectivo-vascular formando papilas (HE, 2x). **2B.** Epitelio de la papila con maduración en superficie, sin atipia (HE, 10x). **3A. Papiloma invertido,** con células escamosas sin atipia que crecen formando ductos paralelos hacia el interior de la mucosa (HE, 4x). **3B.** Los nidos celulares suelen estar permeados por células inflamatorias (flechas. HE, 20x).



**Figura 4A. Subtipos de carcinoma escamoso de orofaringe asociado a VPH. 1A. Basaloide**, nidos irregulares de células escamosas no queratinizantes, similares a la basal del epitelio (HE, 10x). **1B.** Las células son grandes, de citoplasma escaso, con núcleos hiper cromáticos, con nucléolo, mitosis y apoptosis (flecha. HE, 40x). **2A. Papilar**, de crecimiento exofítico, con células escamosas atípicas dispuestas alrededor de un eje conectivo vascular (HE,4x). **2B.** Las células crecen de forma desordenada sin madurar. Hay frecuentes mitosis (flechas. HE, 40x).



**Figura 4B. Subtipos de carcinoma escamoso de orofaringe asociado a VPH. 3A. Linfoepitelial/Indiferenciado**, con crecimiento sincitial, mezclándose el tumor con linfocitos (HE,20x). **3B.** Células escamosas atípicas de nucléolo prominente (triángulos) con mitosis (flecha. HE, 40x). **4A. Fusiforme**, con crecimiento difuso (HE, 20x) y células de núcleos elongados o redondeados (**4B**) con frecuentes mitosis (flechas, HE, 40x).



**Figura 5. Carcinoma escamoso asociado a VPH. A.** El aspecto histológico característico es el de un tumor escamoso, no queratinizante, de células atípicas cohesivas con citoplasma de límites imprecisos (HE 4x y 20x –recuadro-). **B. Inmunotinción positiva para p16<sup>Ink4</sup>**, difusa, intensa, nuclear y citoplasmática en >70% de las células. **C.** Indeterminada para p16<sup>Ink4</sup>: entre el 50-70%. **D.** Negativa para p16<sup>Ink4</sup> : < 50%.

<b>Tabla 1.</b> Tratamiento de la disfunción olfatoria postraumática.		
<b>TÉCNICA DE DETECCIÓN</b>	<b>VENTAJAS</b>	<b>INCONVENIENTES</b>
Estudio histológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sencillo y económico</li> <li>• Identifica los casos en los que determinar VPH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No es específico.</li> <li>• Debe complementarse con otras técnicas</li> </ul>
IHQ para p16	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy sensible, sencilla, rápida. Bajo coste</li> <li>• Permite usar muestras en parafina</li> <li>• Rutinaria en el laboratorio de anatomía patológica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Especificidad intermedia</li> <li>• Marcador subrogado de infección por VPH</li> </ul>
ADN del VPH por PCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy sensible, sencilla. Bajo coste.</li> <li>• Permite usar muestras en parafina</li> <li>• Detecta ADN viral, que es el marcador más precoz de infección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO informa de transcripción viral activa</li> <li>• Riesgo de contaminación durante el procesamiento</li> <li>• Necesidad de validación morfológica de la muestra</li> </ul>
ARNm de E6/E7 por RT-PCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy sensible y específica</li> <li>• Detecta transcripción viral activa. Define el tumor como relacionado con VPH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso limitado de muestras en parafina (el ideal es con tejido congelado o en fresco)</li> <li>• Técnicamente compleja (tiempo y experiencia). Poca aplicación en rutina diagnóstica</li> </ul>
HIS de ADN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy específica. Sencilla</li> <li>• Permite usar muestras en parafina</li> <li>• Muestra el ADN de VPH en el propio tumor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poco sensible cuando hay escasa carga viral</li> <li>• Puede ser difícil de interpretar</li> </ul>
HIS de ARNm E67/E7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy sensible y específica</li> <li>• Permite usar muestras en parafina</li> <li>• Detecta transcripción viral activa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto coste y se necesita experiencia técnica</li> <li>• Limitada por la degradación del ARN con el tiempo</li> <li>• Puede ser difícil de interpretar</li> </ul>
<b>VPH: TIPOS VIRALES DE ALTO RIESGO</b>		
VPH Alto riesgo	VPH16, VPH18, VPH31, VPH33, VPH35, VPH39, VPH45, VPH51, VPH52, VPH56, VPH58, VPH59, VPH68	

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health* 2020;8:552028.
2. Sano D, Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2016;21(5):819-26.
3. Williams J, Kostiuk M, Biron VL. Molecular Detection Methods in HPV-Related Cancers. *Front Oncol* 2022;12:864820.
4. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Microbiological diagnosis of human papilloma virus infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;35(9):593-602.
5. Perry ME. The specialised structure of crypt epithelium in the human palatine tonsil and its functional significance. *J Anat* 1994;185 (Pt 1) (Pt 1):111-27.
6. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B, et al. Evidence for a role of the PD-1: PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2013;73(6):1733-41.
7. Augustin JG, Lepine C, Morini A, Brunet A, Veyer D, Brochard C, et al. HPV Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: What Is the Issue? *Front Oncol* 2020; 10:1751.
8. Mittal S, Banks L. Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-induced cell transformation. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2017; 772:23-35.
9. Badoual C. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Oropharynx and Nasopharynx. *Head Neck Pathol* 2022;16(1):19-30.

10. Pinkiewicz M, Dorobisz K, Zatoński T. Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. Where are We Now? A Systematic Review. *Cancer Manag Res* 2022; 14:3313-24.
11. Lewis JS, Adelstein DJ, Agaimy A, Carlson DL, Faquin WC, Helliwell T, et al. Data Set for the Reporting of Carcinomas of the Nasopharynx and Oropharynx: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration on Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(4):447-51.
12. Lewis JS, Beadle B, Bishop JA, Chernock RD, Colasacco C, Lacchetti C, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(5):559-97.
13. Paver EC, Currie AM, Gupta R, Dahlstrom JE. Human papilloma virus related squamous cell carcinomas of the head and neck: diagnosis, clinical implications and detection of HPV. *Pathology* 2020;52(2):179-91.
14. Rahimi S. HPV-related squamous cell carcinoma of oropharynx: a review. *J Clin Pathol* 2020;73(10):624-9.
15. Thompson LDR, Bishop JA. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Skull Base. *Head Neck Pathol* 2022;16(1):1-18.
16. 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.
17. Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, Farwell DG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15(7-8):1920-8.
18. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al, editor. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8th ed. Springer Cham; 2017 [citado 2023 dic 6]. Available from: <https://link.springer.com/book/9783319406176>
19. Suzuki H, Sugimura H, Hashimoto K. p16INK4A in oral squamous cell carcinomas--a correlation with biological behaviors: immunohistochemical and FISH analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(11):1617-23.
20. Bishop JA, Lewis JS, Rocco JW, Faquin WC. HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck: An update on testing in routine pathology practice. *Semin Diagn Pathol* 2015;32(5):344-51.
21. A simplified molecular method to detect high-risk HPV using the Aptima HPV assay on head and neck FNA smears - Gormley - 2023 - *Cancer Cytopathology* - Wiley Online Library [Internet]. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncy.22662>
22. Chernesky M, Jang D, Schweizer J, Arias M, Doerwald-Munoz L, Gupta M, et al. HPV E6 oncoproteins and nucleic acids in neck lymph node fine needle aspirates and oral samples from patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Papillomavirus Res* 2018;6:1-5.
23. Damerla RR, Lee NY, You D, Soni R, Shah R, Reyngold M, et al. Detection of Early Human Papillomavirus-Associated Cancers by Liquid Biopsy. *JCO Precis Oncol* 2019;3:PO.18.00276.
24. Jeannot E, Becette V, Campitelli M, Calmèjane MA, Lappartient E, Ruff E, et al. Circulating human papillomavirus DNA detected using droplet digital PCR in the serum of patients diagnosed with early stage human papillomavirus-associated invasive carcinoma. *J Pathol Clin Res* 2016;2(4):201-9.
25. Veyer D, Wack M, Mandavit M, Garrigou S, Hans S, Bonfils P, et al. HPV circulating tumoral DNA quantification by droplet-based digital PCR: A promising predictive and prognostic biomarker for HPV-associated oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2020;147(4):1222-7.
26. Nakagawa T, Kurokawa T, Mima M, Imamoto S, Mizokami H, Kondo S, et al. DNA Methylation and HPV-Associated Head and Neck Cancer. *Microorganisms* 2021;9(4):801.
27. Russo D, Merolla F, Varricchio S, Salzano G, Zarrilli G, Mascolo M, et al. Epigenetics of oral and oropharyngeal cancers. *Biomed Rep* 2018;9(4):275-83.

## Patología benigna de ORL en VPH

**William Aragonés Sanzen-Baker, Gonzalo Díaz Tapia y Álvaro Sánchez Barrueco**  
Hospital Universitario General de Villalba, Madrid

El VPH es un ADN de doble cadena que tiene más de 200 variantes diferentes. Los serotipos virales no oncogénicos pueden provocar la aparición de lesiones benignas, genéricamente denominados *papilomas*<sup>1</sup>. En el área de la cabeza y el cuello estas lesiones pueden localizarse en cualquier mucosa, incluyendo la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, conducto auditivo externo, mucosa nasal o nasofaringe; generalmente asociado a los serotipos de bajo riesgo, principalmente el 6 y el 11. La incidencia del VPH varía significativamente según el sitio anatómico, siendo la laringe la que presenta la mayor incidencia<sup>2</sup>.

El VPH se transmite principalmente por contacto sexual, por lo que se intentan establecer medidas de control del contagio promoviendo el uso de métodos de barrera o la vacunación poblacional generalizada y sistemática. No debe obviarse la evidente transmisión vertical del virus por el canal del parto, como posible vía de contagio<sup>3</sup>.

El pronóstico de las lesiones benignas VPH-dependientes es generalmente bueno en personas inmunocompetentes, pero pueden darse lesiones altamente recurrentes<sup>1</sup>. Por el contrario, en inmunocomprometidos, estas lesiones son más grandes y numerosas, pueden diseminarse más rápidamente, y existe un potencial mayor riesgo de malignización.

En este capítulo revisaremos la patogénesis, la presentación clínica y el tratamiento de las lesiones benignas de la cabeza y el cuello causadas por el VPH.

### LESIONES EN CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE

Las lesiones benignas producidas por el VPH en la cavidad oral son las más comunes. Pueden presentarse en cualquier parte de la cavidad oral, pero son más frecuentes en **lengua, paladar, úvula, encías y amígdalas palatinas**<sup>4</sup>. Se caracterizan por ser lesiones pequeñas, de color blanco o rosado y con una super-

ficie irregular. Los tipos de VPH más asociados a las lesiones benignas en la cavidad oral son los tipos 6, 11, 13, 32 y 43. (**Figura 1**)

Dentro de las posibles lesiones que puede ocasionar el VPH en la cavidad oral y la orofaringe nos encontramos las siguientes<sup>5</sup>:

- **Verruga vulgar:** lesión papilomatosa, escamosa, que se localiza frecuentemente en lengua, paladar duro y blando, labio y bermellón. Es común en niños y adolescentes y su prevalencia es igual en hombres y mujeres. Se presenta de manera asintomática, creciendo rápidamente hasta alcanzar un tamaño máximo de 5-6 mm. Su coloración va del blanco al rosa dependiendo del grado de queratinización.
- **Papiloma oral:** lesión que afecta a niños y adultos, pero tiene cierta predilección por personas de 30 a 50 años. Las localizaciones más habituales son la lengua, paladar blando, úvula, frenillo lingual y bermellón. Clínicamente presentan un aspecto parecido a la coliflor, una superficie digitiforme, con crecimiento exofítico y una base sésil. Su coloración depende del grado de queratinización y puede ir del blanco al rosado. Por lo general son lesiones solitarias, indoloras, de un tamaño aproximado de 1 cm de diámetro y de crecimiento rápido
- **Condiloma acuminado:** lesiones de apariencia nodular blanda y sésil, con una superficie parecida a la coliflor, su tamaño puede variar. Su forma de contagio es durante la actividad sexual, por autoinoculación o al tener contacto directo con objetos contaminados.
- **Hiperplasia epitelial oral focal o enfermedad de Heck:** se trata de lesiones múltiples, bien definidas, de un tamaño aproximado de 5 mm. Se presentan en forma de pápulas o placas del mismo color de la mucosa oral. Afecta labios, margen lateral de la lengua, así como la

mucosa, su crecimiento es lento, y principalmente se presentan en niños de ambos sexos<sup>6</sup>.

La capacidad de integración en el ADN celular puede conllevar la aparición de cambios a nivel celular, y por tanto de displasias, las cuales tienen potencial oncogénico y se caracterizan por un crecimiento anormal de las células que puede provocar cambios en la apariencia, la textura o el color de la mucosa. Las displasias en la cavidad oral se clasifican en tres grados según la clasificación de la OMS: leve, moderada y grave (incluyendo lo que anteriormente se denominaba carcinoma *in situ*)<sup>7</sup>. (Figura 2)

## LESIONES LARÍNGEAS

La prevalencia del VPH en lesiones malignas de laringe es conocida (7-23% en diversos estudios)<sup>8</sup> con un pronóstico oncológico controvertido en series recientes<sup>9</sup>. Sin embargo, la presencia de VPH en lesiones benignas (pólipos, nódulos, displasia) ha sido estudiada en una notable menor medida, con una presencia del virus en 1,6-23%<sup>8,10</sup> de las lesiones estudiadas. Dicha variabilidad, probablemente sea debida a las diferencias en los métodos de detección viral, la distribución geográfica de cada estudio y el consumo de tabaco y alcohol de la población estudiada.

El VPH se asocia con mayor frecuencia a la papilomatosis laríngea y al cáncer de cabeza y cuello con la implicación de genotipos oncogénicos. No obstante, numerosos estudios demuestran la presencia de VPH en lesiones benignas no papilomatosas; entre ellos los pólipos de cuerda vocal.

Los **pólipos de cuerda vocal** son tumoraciones benignas cuyo mecanismo de producción más frecuente es el traumatismo y abuso vocal<sup>11</sup>. El tabaquismo y otros procesos irritativos contribuyen a su aparición. La prevalencia del VPH en los pólipos vocales es significativamente mayor que en otras lesiones laríngeas benignas<sup>8,10</sup>. Según postulados previos, parece que esa mayor prevalencia puede estar relacionada con el consumo activo de tabaco, dado que el tabaco provoca una inmunosupresión celular que incrementa la infectividad viral.

## LESIONES NASALES

Las lesiones VPH dependientes pueden localizarse en la epidermis o en la mucosa. Las lesiones epidérmicas pueden localizarse en cualquier sublocalización nasal, aunque en la mayoría de las ocasiones se encuentran

en la columela o en la unión entre la piel y la mucosa. (Figura 3)

La detección de VPH en la mucosa nasal normal es excepcional<sup>12</sup>. Sin embargo, se encuentra presente en lesiones benignas como los pólipos antrocoanales o los papilomas invertidos.

Los **papilomas schneiderianos** son tumoraciones epiteliales benignas del tracto sinusal, siendo los papilomas invertidos el grupo más frecuente (0.5 – 4% de tumores nasales primarios), seguido de los exofíticos y los oncocíticos<sup>12</sup>. Los papilomas invertidos son localmente agresivos, tienen una alta tasa de recurrencia y un potencial de transformación maligna de 5-15%<sup>(13)</sup>. En este último grupo la detección de VPH es mayor en papilomas displásicos o malignos, siendo el VPH-18 el genotipo asociado a la progresión de la enfermedad<sup>12</sup>. La relación entre el VPH y el papiloma invertido es controvertida<sup>13</sup>, no obstante, la asociación de mayor recurrencia, mayor potencial maligno y mayores tasas de VPH que en mucosa normal sugieren que el VPH tiene un papel en la patogénesis del papiloma invertido.

La rinosinusitis crónica con pólipos (RSCcPN) es una enfermedad de causa multifactorial resultante de una interacción anómala entre el sistema inmune y el entorno. La relación del VPH en la etiopatogenia de la RSCcPN se ha estudiado con resultados controvertidos, con estudios preliminares sin hallazgos virales en la mucosa nasal<sup>14</sup> the genesis of which has been discussed as being triggered by viral infections. On DNA from 39 sinunasal polyps (33 patients y estudios con prevalencias del virus en los pólipos nasales hasta en el 45%<sup>15</sup>. Estos últimos hallazgos sugieren una posible relación entre el VPH y la RSCcPN, hecho que puede resultar relevante en la patogenia de la enfermedad.

## LESIONES OTOLÓGICAS

Los **papilomas escamosos** son tumoraciones benignas que afectan a la mucosa oral y la piel, siendo extremadamente raros en el canal auditivo externo. Cuando aparecen, suelen ser subcentimétricos y, en ocasiones, presentar alguna ulceración. Se relacionan en un 70% con genotipos de bajo riesgo (VPH-16 y VPH-11)<sup>16</sup>. (Figura 4)

La relación del VPH con la **otitis media crónica** es incierta, siendo más prevalente en fumadores y encontrándose una alta carga viral en otitis media crónica colesteatomatosa<sup>17</sup>. Estos datos sugieren que el epitelio del oído medio es susceptible a infección por VPH, no pudiendo establecerse una relación causal entre ambos.

## Lesiones en glándulas salivares

Se pueden encontrar neoplasias de origen salival, en su mayoría benignas, en diversas localizaciones de la cabeza y el cuello. Dentro de las tumoraciones benignas destacan el adenoma pleomorfo o tumor mixto y el tumor de Warthin o cistoadenoma papilar linfomatoso benigno. El adenoma pleomorfo tiene potencial de recurrencia y transformación maligna. El tumor de Warthin presenta propensión a ocurrir multifocal o bilateralmente, siendo excepcional su transformación maligna.

El papel de los virus en el desarrollo de estos tumores está en discusión, aunque recientes investigaciones revelan una posible implicación del VPH de alto riesgo y del virus de Epstein-Barr<sup>18</sup>. De este modo, alrededor del 39,5% de los adenomas pleomorfos, el 33,3% de los tumores de Warthin, el 33,3% de los carcinomas mucoepidermoides y el 25,0% de las lesiones linfoepiteliales benignas resultaron positivos para VPH de alto riesgo 16 y 18. Específicamente, se encontró una mayor proporción del serotipo 18 en las lesiones de las glándulas salivares en comparación con el 16, habitualmente más prevalente en las lesiones VPH-dependientes de la cabeza y cuello.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las lesiones benignas VPH-dependientes en la cavidad oral se realiza mediante una exploración física, incluyendo dentro del diagnóstico diferencial las lesiones reactivas, virales no-VPH, fúngicas o malignas. El diagnóstico de certeza lo obtendremos gracias al estudio histológico de la pieza.

## TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento depende del tipo y el grado de la lesión. Las lesiones benignas pueden desaparecer por sí solas en un plazo de varios meses o años. Sin embargo, en algunos casos sintomáticos, puede ser necesario realizar un tratamiento para eliminarlas. Los tratamientos más comunes para las lesiones benignas producidas por el VPH en la cavidad oral son:

1. **Crioterapia:** aplicación de frío extremo para congelar y destruir las lesiones.
2. **Electrocirugía:** aplicación de corriente eléctrica para quemar las lesiones.
3. **Extirpación quirúrgica.**

La mejor manera de prevenir las lesiones producidas por el VPH es la vacunación. La vacuna contra el VPH

está disponible para las personas de entre 9 y 45 años de edad. Actualmente se consideran seguras, efectivas y eficaces contra los cambios celulares asociados al VPH en patología benigna y maligna<sup>19</sup>.

Otras medidas que pueden ayudar a prevenir las lesiones producidas por el VPH en la cavidad oral incluyen tener relaciones sexuales seguras, evitar compartir cepillos de dientes u otros objetos de higiene bucal, y realizar revisiones periódicas con el dentista.



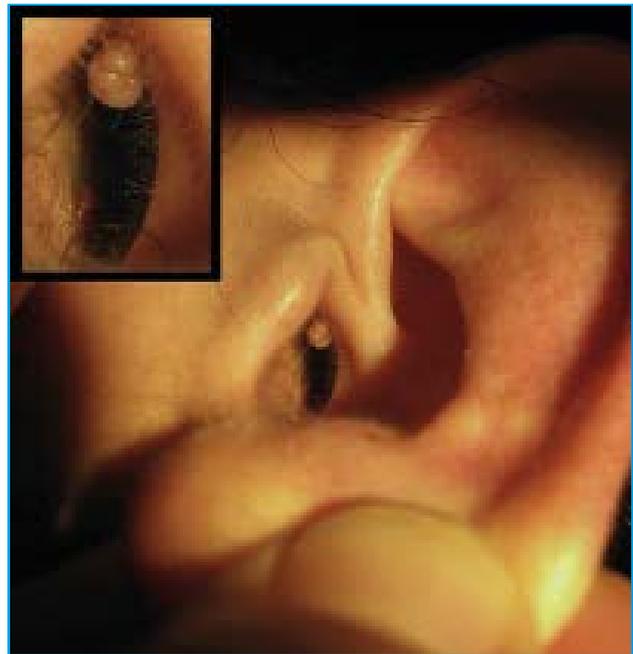
Figura 1. Papilomatosis oral en mucosa labial.



Figura 2. Papiloma en pliegue faringoepiglótico derecho.



**Figura 3.** Lesión VPH-dependiente en columela. Extraído con permiso del autor de “Atlas de patología otorrinolaringológica y cervicofacial. Álvaro Sánchez Barrueco”.



**Figura 4.** Papiloma benigno en CAE. Extraído con permiso del autor de “Atlas de patología otorrinolaringológica y cervicofacial. Álvaro Sánchez Barrueco”.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sabry AO, Patel BC. Papilloma. En : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ; 2023 [citado 7 de diciembre de 2023]. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560737/>
2. Hu H, Jiang H, Zhu Z, Yin H, Liu K, Chen L, et al. Analysis of the anatomical distribution of HPV genotypes in head and neck squamous papillomas. *PloS One*. 2023;18(8): e0290004.
3. Smith EM, Parker MA, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Evidence for Vertical Transmission of HPV from Mothers to Infants. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;2010:326369.
4. Whitefield S, Raiser V, Shuster A, Kleinman S, Shlomi B, Kaplan I. The Spectrum of Oral Lesions Presenting Clinically With Papillary-Verrucous Features. *J Oral Maxillofac Surg*. marzo de 2018;76(3):545-52.
5. Cháirez Atienzo P, Vega Memije ME, Zambrano Galván G, García Calderón AG, Maya García IA, Cuevas González JC. Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura. *Int J Odontostomatol*. agosto de 2015;9(2):233-8.
6. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Berdugo L. Oral focal epithelial hyperplasia. *N Y State Dent J*. 2010 Jun-Jul;76(4):54-5.
7. Slootweg PJ, El-Naggar AK. World Health Organization 4th edition of head and neck tumor classification: insight into the consequential modifications. *Virchows Arch Int J Pathol*. marzo de 2018;472(3):311-3.
8. Laco J, Slaninka I, Jirásek M, Celakovský P, Vosmiková H, Ryska A. High-risk human papillomavirus infection and p16INK4a protein expression in laryngeal lesions. *Pathol Res Pract*. 2008;204(8):545-52.
9. Petrelli F, Cin ED, Ghidini A, Carioli D, Falasca V, De Stefani A, et al. Human papillomavirus infection and non-oropharyngeal head and neck cancers: an umbrella review of meta-analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. septiembre de 2023;280(9):3921-30.
10. Milad P, Kassamy H, Askoura A, Abuelela S, Salem R, Ragab D. Prevalence of human papillomavirus in benign and malignant laryngeal lesions in Egyptian patients: Cross-sectional study. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg*. febrero de 2018;43(1):312-6.

11. Vasconcelos D de, Gomes A de OC, Araújo CMT de. Vocal Fold Polyps: Literature Review. *Int Arch Otorhinolaryngol.* enero de 2019;23(1):116-24.
12. Vor der Holte AP, Fangk I, Glombitza S, Wilkens L, Welkoborsky HJ. Identification of Rare and Common HPV Genotypes in Sinonasal Papillomas. *Head Neck Pathol.* diciembre de 2020;14(4):936-43.
13. Sunkara PR, Saraswathula A, Ramanathan M. Etiology of sinonasal inverted papilloma: An update. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* octubre de 2022;7(5):1265-73.
14. Hoffmann M, Kahn T, Goeroegh T, Lohrey C, Gottschlich S, Meyer J, et al. Tracing human papillomavirus DNA in nasal polyps by polymerase chain reaction. *Acta Otolaryngol (Stockh).* octubre de 2000;120(7):872-5.
15. Jaiswal AS, Tanwar P, Irugu DVK, Sikka K, Monga R, Thakar A, et al. Human papilloma virus in the etiopathogenesis of allergic nasal polyposis: A prospective study. *Am J Otolaryngol.* 2022;43(1):103273.
16. Wang S, Yee H, Wen HY, Wang BY. Papillomas of the external ear canal: report of ten cases in Chinese patients with HPV in situ hybridization. *Head Neck Pathol.* Septiembre de 2009;3(3):207-11.
17. Malagutti N, Rotondo JC, Cerritelli L, Melchiorri C, De Mattei M, Selvatici R, et al. High Human Papillomavirus DNA loads in Inflammatory Middle Ear Diseases. *Pathog Basel Switz.* 18 de marzo de 2020;9(3):224.
18. Lin FCF, Chen PL, Tsao TY, Li CR, Jeng KC, Tsai SCS. Prevalence of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in salivary gland diseases. *J Int Med Res.* octubre de 2014;42(5):1093-101.
19. Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estrich CG, Pahlke SC, O'Brien KK, 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* 1939. abril de 2020;151(4):245-254.e24.

# 5

## Papilomatosis respiratoria recurrente del adulto

**Teresa Conde Gómez-menor; Álvaro Sánchez Álvarez; M<sup>a</sup> Ángeles Mate Bayón**  
ORL-CCC Hospital Universitario Fundación, Alcorcón, Madrid

### DEFINICIÓN

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad en la que tiene lugar la aparición de tumores benignos llamados papilomas en el aparato respiratorio <sup>1</sup>.

El curso clínico es impredecible y puede durar toda la vida <sup>2</sup>. Es una enfermedad potencialmente devastadora con una alta morbilidad, y un alto coste socioeconómico, aunque rara vez es mortal. Aunque la PRR se considera una enfermedad benigna, las lesiones pueden transformarse en malignas en 3-5% de los pacientes <sup>2</sup>, <sup>3</sup> lo que obliga a realizar seguimientos estrechos.

### PATOGENIA

Los papilomas pueden aparecer como lesiones exofíticas, sésiles o pediculadas, limitadas a la glotis pero pueden afectar también a los pliegues ventriculares, subglotis y superficie laríngea de la epiglotis <sup>4</sup>. (**Figura 1**)

La edad de aparición es el factor más importante para el pronóstico; antes de los 3 años sugiere un pronóstico agresivo <sup>5</sup>. También se incluyen el genotipo viral (infección por VPH-11 y subtipos de alto riesgo) <sup>4,5</sup> y la presencia de traqueotomía y/o procedimientos invasivos que se realizan para evitar la obstrucción de las vías respiratorias <sup>4</sup> facilitando su diseminación, por lo que deben evitarse <sup>5</sup> siempre que sea posible.

La enfermedad se comporta de forma diferente en cada grupo de edad, por lo que se denomina de aparición juvenil, en menores de 20 años (JORRP) y de aparición adulta, en mayores de 20 años (AORRP). <sup>11,6</sup>

### CLÍNICA

El primer síntoma de alerta es la disfonía. En ocasiones aparece disnea que puede descompensarse en el curso

de una infección de la vía aérea superior e incluso aparecer un estridor inspiratorio <sup>5</sup>.

### DIAGNÓSTICO

Tras una anamnesis completa realizaremos una exploración con nasofibrolaringoscopia que incluya cavidad oral y orofaringe.

Siempre que se disponga de luz de banda estrecha (NBI) se utilizará para complementar la exploración. El uso de NBI nos permite estudiar los patrones vasculares de la mucosa y submucosa laríngea y detectar posibles cambios vasculares y/o neoangiogénesis. Los vasos sanguíneos de las cuerdas vocales sanas discurren paralelos a lo largo del eje longitudinal de las propias cuerdas vocales, desde la parte anterior y posterior, y no forman puntos. En la PRR el papiloma aparece como una lesión pálida y parecida a una verruga, exofítica, con una superficie similar a frambuesa y con capilares a lo largo del eje central en cada papila <sup>12</sup>. (**Figura 2**)

Es importante realizar una evaluación endoscópica bajo anestesia general para determinar la extensión de la lesión.

Se debe solicitar una tomografía computarizada de tórax para identificar la extensión. El diagnóstico de certeza lo proporciona la biopsia, que permite el estudio histopatológico de la lesión y la tipificación del VPH <sup>5</sup>.

### TRATAMIENTO

Aunque no existe tratamiento curativo definitivo para el PRR, la escisión quirúrgica de los papilomas sigue siendo la base del tratamiento para mantener la calidad de la fonación <sup>2,4,9</sup>.

Algunos de los tratamientos quirúrgicos más utilizados incluyen la microlaringoscopia directa con instru-

mentos fríos o con microdebridador o laringoscopia endoscópica con láser <sup>11</sup>. Dentro de los tipos de láser se incluyen CO<sub>2</sub>, KTP, pulsed dye y blue láser <sup>9</sup>.

El láser CO<sub>2</sub> representa una de las opciones de tratamiento quirúrgico más extendidas.

Existen complicaciones quirúrgicas que pueden llegar a ser graves, como sinequias de la laringe y estenosis glótica, que afectan sobre todo a la comisura anterior.

### (Figura 3)

Uno de los aspectos clínicos esenciales de la PRR es su tendencia a reaparecer. Varios estudios demuestran que la razón es la persistencia del genoma viral en los tejidos <sup>9,4</sup>.

Alrededor del 20% de los pacientes con PRR requieren tratamiento médico complementario además de la cirugía para controlar la enfermedad <sup>4</sup>. Se han probado varios adyuvantes pero con resultados controvertidos <sup>9</sup>. La mayoría de los medicamentos actúan en la inmunomodulación y la inhibición de la replicación y proliferación del VPH <sup>4</sup>.

Los medicamentos utilizados en dicho tratamiento incluyen el Bevacizumab, antivirales (aciclovir, ribavirina y cidofovir), la cimetidina, terapia fotodinámica, indo-3-carbinol y propranolol. El objetivo principal con estas terapias es controlar la progresión <sup>9,4</sup>.

El **Bevacizumab** es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une al factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A) y lo bloquea. Se ha descubierto que las lesiones VPH expresan más VEGF-A y sus receptores que el tejido laríngeo normal circundante. El Bevacizumab puede antagonizar el receptor de VEGF impidiendo la *angiogénesis*. La conclusión de los datos publicados sugiere que el Bevacizumab intralesional, más tratamiento quirúrgico adicional prolonga el intervalo interquirúrgico para los pacientes y permite

una resolución completa en aproximadamente uno de cada tres casos, mejorando los resultados vocales. Se indica que la enfermedad más allá de la laringe es un criterio apropiado para considerar el uso de Bevacizumab sistémico <sup>11</sup>.

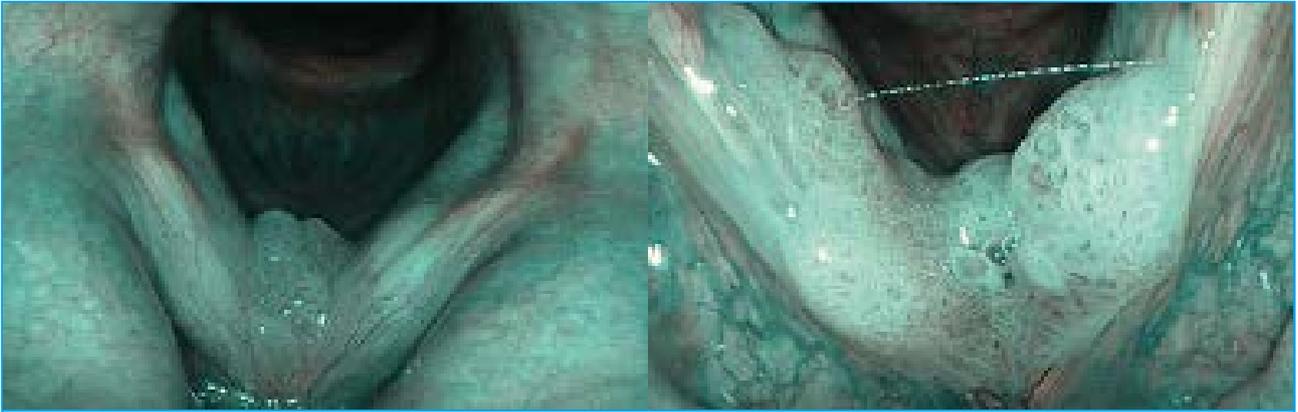
El **Cidofovir** es un nucleósido análogo del monofosfato de deoxicitidina <sup>11</sup>. Disminuye la eficacia de la transcripción del ADN tras su incorporación a la cadena de ADN en crecimiento. Se utiliza con una inyección intralesional tras una intervención quirúrgica por microlaringoscopia bajo anestesia general. Su frecuencia de administración dependerá del número de recaídas (de promedio, se administra 3 veces con intervalos de 3-4 semanas). Su uso intralesional tiene una buena acción adyuvante, aumentando la remisión completa <sup>2</sup>.

Ni el Cidofovir ni el Bevacizumab son adyuvantes específicos del virus, por lo que no lo eliminarían. Se requiere una inmunoterapia específica contra el VPH para eliminarlo. Esto indicaría el uso de una vacuna profiláctica o terapéutica <sup>11</sup>.

La vacuna contra el VPH previene nuevas infecciones por VPH, pero no trata las infecciones o enfermedades existentes. Es por eso que funciona mejor cuando se administra antes de cualquier exposición al VPH <sup>8,6</sup>. No obstante, una revisión sistemática ha concluido que la vacunación contra el VPH mejora los resultados (reduce la frecuencia de la cirugía y aumenta el intervalo interquirúrgico) cuando se administra como adyuvante para la PRR <sup>11</sup>.



Figura 1. Papilomatosis laríngea recurrente en ambas cuerdas vocales.



**Figura 2.** Papilomatosis laríngea recurrente en comisura anterior de ambas cuerdas vocales visualizada con NBI.



**Figura 3.** Papilomatosis laríngea recurrente localizada en los dos tercios anteriores de cuerda vocal izquierda. Sinequia en comisura anterior de ambas cuerdas vocales, resultado postquirúrgico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. NIDCD, Papilomatosis respiratoria recurrente o papilomatosis laríngea Publicación de NIH No. 10-4307 S Septiembre de 2017.
2. Gazia F, Galletti B, Freni F, et al. Use of intralesional cidofovir in the recurrent respiratory papillomatosis: a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(2):956-962. doi:10.26355/eurrev\_202001\_20081.
3. Villagómez-Ortíz, V. J., Paz-Delgadillo, D. E., Marino-Martínez, I., Ceseñas-Falcón, L. Á., Sandoval-de la Fuente, A., & Reyes-Escobedo, A. (2016). Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe [Prevalence of human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and larynx]. *Cirugía y cirujanos*, 84(5), 363–368.
4. Fortes, H. R., von Ranke, F. M., Escuissato, D. L., Araujo Neto, C. A., Zanetti, G., Hochhegger, B., Souza, C. A., & Marchiori, E. (2017). Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respiratory medicine*, 126, 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.030>
5. Cuestas, G., Rodríguez, V., Doormann, F., Bellia Munzón, P., & Bellia Munzón, G. (2018). Papilomatosis laríngea: una causa poco frecuente de disfonía en el niño. Serie de casos [Laryngeal papillomatosis: A rare

cause of dysphonia in the child. Case series]. *Archivos argentinos de pediatría*, 116(3), e471–e475. <https://doi.org/10.5546/aap.2018.e471>

6. Hermann, J. S., Weckx, L. Y., Monteiro Nürnbergger, J., Santos Junior, G. F., Campos Pignatari, A. C., & Nagata Pignatari, S. S. (2016). Effectiveness of the human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in the treatment of children with recurrent respiratory papillomatosis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 83, 94–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.01.032>
7. Moraga-Llop F. A. (2018). Diez años de vacunación frente al virus del papiloma humano. De la dermatología a la oncología a través de la infectología [Ten years of human papillomavirus vaccination. From dermatology to oncology via infectology]. *Anales de pediatría*, 88(5), 289.e1–289.e6. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.12.013>
8. Mandy K, C. M, MPH (2023,September 12), HPV and oropharyngeal cancer. Centers for Disease Control and Prevention.
9. Ballestas, S. A., Shelly, S., Soriano, R. M., & Klein, A. (2021). Trends in recurrent respiratory papillomatosis treatment. Tendencias en el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente. *Acta otorrinolaringológica española*, 72(2), 109–120. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.11.001>
10. Ablanedo-Terrazas Y, Estrada-Camacho O, Alvarado-de la Barrera C, et al. Efficacy of cidofovir versus bevacizumab in recurrent respiratory papillomatosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Acta Otorrinolaringológica Esp (Engl Ed)*. 2022;73(2):82-88. doi:10.1016/j.otoeng.2020.12.001.
11. Donne AJ, Kinshuck A. Pharmacotherapy for recurrent respiratory papillomatosis (RRP): a treatment update. *Expert Opin Pharmacother*. 2021; 22(14):1901-1908. doi:10.1080/14656566.2021.1935870.
12. Saraniti C, Gallina S, Verro B. NBI and Laryngeal Papillomatosis: A Diagnostic Challenge: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(14):8716. Published 2022 Jul 18. doi:10.3390/ijerph19148716.

# 6

## Papilomatosis laríngea infantil

Paula Aragón Ramos, Marta Mancheño Losa, Isabel García López

Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Se denomina también papilomatosis respiratoria recurrente y se produce como consecuencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) que da origen a unas características lesiones exofíticas que pueden aparecer sobre la mucosa de cualquier parte de la vía aérea<sup>1</sup>, no sólo sobre la laringe. Es la neoplasia benigna más frecuente de la laringe en la infancia<sup>1</sup> y supone la segunda causa de disfonía durante la edad pediátrica.

### EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real es desconocida, pero recientemente se ha documentado en Australia un descenso tras la implementación de programas de vacunación frente al VPH<sup>2</sup>. El mecanismo de transmisión se relaciona con el parto, por contacto del niño con los condilomas maternos presentes en el canal, aunque se han descrito casos en los que no existían lesiones en el tracto genital y también tras un nacimiento por cesárea<sup>3</sup>. Clásicamente se ha descrito una tríada de riesgo para el desarrollo de la papilomatosis laríngea infantil: madres jóvenes con condilomas genitales, primera gestación y nacimiento mediante parto vaginal<sup>4</sup>.

Los genotipos más frecuentemente implicados son el 6 y el 11, aunque también pueden ser 16, 18 y 45. En múltiples estudios se ha correlacionado el genotipo 11 con un curso más agresivo de la enfermedad<sup>1</sup>, pero recientemente se ha descrito que una edad de inicio precoz, inferior a los 5 años, tiene más relevancia en la mayor agresividad que el serotipo de VPH responsable<sup>5</sup>.

### CLÍNICA

La forma de presentación más frecuente es la disfonía, pero puede llegar a ocasionar disnea y estridor en caso de aparición de lesiones de gran tamaño. La evolución clínica es variable, ya que puede remitir espontáneamente en algunos casos (generalmente al llegar a la pubertad) o comportarse de forma agresiva

con diseminación a la vía aérea inferior<sup>4</sup>. De forma excepcional se han presentado casos de malignización<sup>6</sup>.

El número de procedimientos quirúrgicos necesarios para su control determina la agresividad de la enfermedad<sup>7</sup> y se puede clasificar en:

- **Baja agresividad:** menos de 5 procedimientos en su vida.
- **Alta agresividad:** más de 40 procedimientos a lo largo de la vida, pueden requerir traqueotomía y asocian mortalidad relacionada con la enfermedad.
- **Agresividad intermedia:** precisan más de 5 procedimientos, pero las lesiones pueden regresar de forma espontánea.

En los niños, dada su corta edad, es interesante también considerar el tiempo que transcurre entre las diferentes intervenciones. Se ha visto que los pacientes más pequeños precisan un tiempo menor entre cirugías y que a medida que van haciéndose mayores, este tiempo va aumentando y los procedimientos se van espaciando<sup>5</sup>.

### DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico se utiliza la endoscopia flexible en consulta<sup>8</sup> y se confirma mediante una laringoscopia rígida que permita evaluar la extensión de la enfermedad y la toma de una muestra de biopsia para estudio histopatológico y genotipado del VPH<sup>7,9</sup>. **(Figura 1)**

Es necesario explorar también la vía aérea inferior. En la exploración en consulta son útiles los filtros de luz tipo *Narrow Band Imaging* (NBI) que aumentan la precisión en el diagnóstico<sup>10</sup>. **(Figura 2 y 3)**

## TRATAMIENTO

En el momento actual no existe una cura para la papilomatosis respiratoria. El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico y su objetivo principal es mantener la vía aérea permeable y una calidad de voz aceptable<sup>11</sup>.

Se realiza exéresis de los papilomas mediante el láser CO<sub>2</sub>, láser fotoangioltítico (láser KTP, pulsed dye laser y, en los últimos años, láser azul)<sup>8,12</sup> microdebridador o instrumental frío. (Figura 4 y 5)

A pesar de la eliminación completa de las lesiones, la infección vírica permanece latente en el tejido sano<sup>1</sup>. Por lo tanto es imprescindible realizar la técnica quirúrgica de forma cuidadosa, preservando la mucosa sana para evitar la formación de cicatrices o sinequias, especialmente a nivel de las comisuras anterior y posterior. Un estudio comparativo de la cirugía mediante láser CO<sub>2</sub> o del uso del microdebridador concluyó que el resultado vocal era mejor, tanto a corto como a largo plazo, con el uso de microdebridador<sup>13</sup>.

En aquellos casos de obstrucción grave de la vía aérea, se recomienda una cirugía de *debulky*<sup>1</sup>, con la intención de evitar una traqueotomía, dado el riesgo de diseminación a la vía aérea inferior. Si esta fuera imprescindible, debe ser retirada lo antes posible<sup>14</sup>.

## TRATAMIENTOS ADYUVANTES

El tratamiento adyuvante se suele plantear en casos que precisan más de 4 procedimientos quirúrgicos al año, que experimenten rápido recrecimiento de los papilomas, y que presentan compromiso respiratorio o diseminación a vía aérea inferior<sup>1</sup>. Los más utilizados son:

### - Cidofovir

Se utiliza mediante inyección intralesional. En una revisión sistemática demostró una tasa de remisión completa del 60%<sup>15</sup>. Sin embargo, los estudios son pequeñas series de casos, sin grupo control y se trata de un fármaco difícil de conseguir.

### - Bevacizumab

Administrado de forma sistémica mejora la permeabilidad de la vía aérea por reducción del tamaño de las lesiones, aumenta el tiempo necesario entre intervenciones quirúrgicas y el 56% de los pacientes de una revisión sistemática no precisó más cirugías durante su tratamiento<sup>16</sup>. Sin embargo, no erradica la infección, por lo que existe riesgo de recidiva tras su retirada. Si se administra de forma intralesional, la eficacia es me-

nor. Actualmente no hay protocolos estandarizados en cuanto a dosificación y uso en niños<sup>17</sup>, pero un consenso internacional reciente recomienda que el tratamiento se lleve a cabo en centros de tercer nivel que cuenten con otorrinos pediátricos con experiencia en papilomatosis respiratoria<sup>8</sup>.

### - Vacuna frente al VPH

Se está utilizando también como tratamiento adyuvante porque ha demostrado disminuir el número de procedimientos quirúrgicos necesarios y aumentar el intervalo de tiempo entre las sucesivas cirugías en pacientes con enfermedad ya establecida<sup>18,19</sup>. Previene, además, la reinfección por otros genotipos.

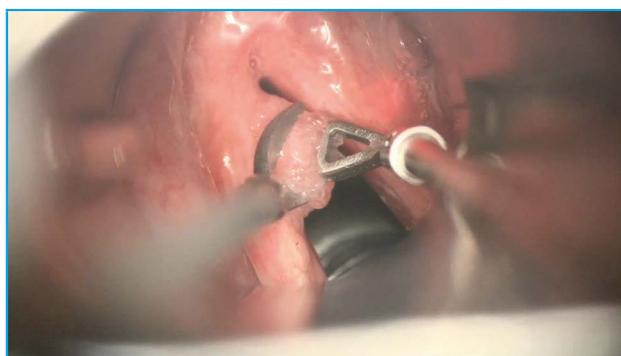


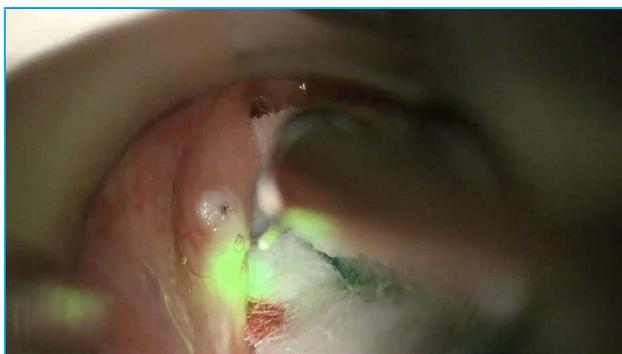
Figura 1. Papilomatosis laríngea. Toma de biopsia a través de laringoscopia directa.



**Figura 2A.** Papilomas de pequeño tamaño en comisura anterior. Luz blanca.  
**Figura 2B.** Papilomas de pequeño tamaño en comisura anterior. Luz NBI.



**Figura 3A.** Papilomas en ambas cuerdas vocales. Luz blanca.  
**Figura 3B.** Papilomas en ambas cuerdas vocales. Luz NBI.



**Figura 4.** Papilomatosis laríngea. Tratamiento quirúrgico mediante laser azul.



**Figura 5.** Papilomatosis laríngea. Tratamiento quirúrgico mediante laser CO<sub>2</sub>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Derkay CS, Bluher AE. Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Sep 18];52(4):669–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31078306/>
2. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, et al. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program. January) • Novakovic et al *The Journal of Infectious Diseases* ® [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 18];208:208–20. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/217/2/208/4596529>
3. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah K V. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2023 Oct 9];101(4):645–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12681865/>
4. Amiling R, Meites E, Querec TD, Stone L, Singh V, Unger ER, et al. Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis in the United States, Epidemiology and HPV Types-2015-2020. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Sep 18];10(7):774–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34145881/>

5. Buchinsky FJ, Valentino WL, Ruszkay N, Powell E, Derkay CS, Seedat RY, et al. Age at diagnosis, but not HPV type, is strongly associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Sep 18];14(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194767/>
6. Rady PL, Schnadig VJ, Weiss RL, Hughes TK, Tyring SK. Malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis associated with integrated human papillomavirus type 11 DNA and mutation of p53. *Laryngoscope* [Internet]. 1998 May [cited 2023 Oct 2];108(5):735–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9591556/>
7. Monnier P. *Pediatric Airway Surgery* [Internet]. Monnier P, editor. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-13535-4>
8. Lawlor C, Balakrishnan K, Bottero S, Boudewyns A, Campisi P, Carter J, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG): Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis consensus recommendations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Nov 13];128. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31698245/>
9. Sidell DR, Balakrishnan K, Best SR, Zur K, Buckingham J, De Alarcon A, et al. Systemic Bevacizumab for Treatment of Respiratory Papillomatosis: International Consensus Statement. *Laryngoscope* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Nov 13];131(6):E1941–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33405268/>
10. Matsuda K, Matsuzaki H, Fujiwara D, Makiyama K, Oshima T. Usefulness of Intraoperative Narrow-Band Imaging in the Site Diagnosis of Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope*. 2023;
11. Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, Pan Q, Matrka L. Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Nov 15];3(1):22–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492465/>
12. Chieffe D, Kalos S, Bunting G, Hartnick C. Blue light laser recontouring for pediatric benign fibrovascular vocal fold lesions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2023 Nov 13];170. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37182361/>
13. Holler T, Allegro J, Chadha NK, Hawkes M, Harrison R V., Forte V, et al. Voice outcomes following repeated surgical resection of laryngeal papillomata in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2009 Oct [cited 2023 Oct 2];141(4):522–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786223/>
14. Tasca RA, Clarke RW. Recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Dis Child* [Internet]. 2006 Aug [cited 2023 Oct 9];91(8):689–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16861486/>
15. Soma MA, Albert DM. Cidofovir: to use or not to use? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2008 Feb [cited 2023 Oct 9];16(1):86–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18197029/>
16. Pogoda L, Ziylan F, Smeeing DPJ, Dikkers FG, Rinkel RNPM. Bevacizumab as treatment option for recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Oct 9];279(9):4229–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35462578/>
17. Enrique OH, Eloy SH, Adrian TP, Perla V. Systemic bevacizumab as adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis in children: A series of three pediatric cases and literature review. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Nov 15];42(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175693/>
18. Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, Dyrvig AK, Wehberg S, Chirilă M, et al. Therapeutic Use of the Human Papillomavirus Vaccine on Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis* [Internet]. 2019 Mar 15 [cited 2022 Feb 12];219(7):1016–425. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358875/>
19. Ponduri A, Azmy MC, Axler E, Lin J, Schwartz R, Chirilă M, et al. The Efficacy of Human Papillomavirus Vaccination as an Adjuvant Therapy in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2023 Sep 18];133(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36651338/>

# 7

## Situación actual de la infección por VPH con los distintos tipos de cánceres de cabeza y cuello

### Beatriz Delgado Vargas

Servicio de Otorrinolaringología y Cabeza y Cuello,  
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.  
Servicio de Otorrinolaringología y Cabeza y Cuello,  
MDA Anderson Cancer Center, Madrid

### Borja Andrés Bazán Inostroza

Servicio de Otorrinolaringología y Cabeza y Cuello,  
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

### Julio de Manueles Gómez-Martino

Servicio de Otorrinolaringología y Cabeza y Cuello,  
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

### RELACIÓN ATRIBUIBLE POR VPH EN LOS DIFERENTES TIPOS DE TUMORES DE ÁREA ORL

#### Introducción:

El VPH genera el 4.5% de los tumores malignos a nivel global, con una distribución estadística distinta entre mujeres (8,6%) y hombres (0,8%). A nivel mundial el genotipo más frecuentemente hallado en mucosa oral es el 16, con una prevalencia del 1%.

#### Fisiopatología:

El sistema inmune elimina el 90% de infecciones de VPH, pero la infección por un genotipo oncogénico persistente aumenta exponencialmente el riesgo relativo de lesiones precancerosas.

El riesgo atribuible de cáncer por VPH en distintas áreas puede variar según determinados cofactores (ubicación geográfica, factores de riesgo del huésped, prevalencia de VPH en la población, genotipo vírico...). La infección por VPH 16 es el cofactor más determinante para la persistencia y progresión

maligna de la lesión, con el mayor riesgo relativo de progresión oncológica.

#### Riesgo atribuible por áreas:

El VPH es responsable de casi el 100% de casos de carcinoma en cuello del útero y ano. En cabeza y cuello la fracción atribuible a VPH es menor, en torno al 30%. Existe un aumento relativo del riesgo de esta fracción según factores geográficos (países con renta per cápita alta), localizaciones anatómicas (orofaringe) y distribución según sexo (varones)<sup>1</sup>. **(Figura 1)**

La mayoría de los tumores por VPH están causados por el genotipo 16, aunque con una distribución variable. El VPH16 causa el 44,4% de los tumores por VPH de laringe, el 88,5% de orofaringe y el 90,9% de cavidad oral.

En cabeza y cuello, la orofaringe es la localización anatómica más frecuentemente afectada por VPH. El 47% de casos de carcinoma escamoso de orofaringe son atribuibles a VPH, con rangos que oscilan entre un 25-80% de los casos según el área geográfica y población estudiada. En USA los carcinomas VPH+

de orofaringe constituyen el 60-80% de los casos<sup>2</sup>. Las sublocalizaciones más frecuentes son la amígdala palatina y la base de la lengua.

Frente a ellos, y pese a que la infección por VPH es más frecuente en cavidad oral, los casos atribuibles al VPH en lengua, suelo de boca y paladar son sólo el 3,9%. Esto se debe a que las células de las criptas amigdalares son muy similares a las células del cérvix, con mayor susceptibilidad de transformación celular en el contexto de la infección por VPH<sup>3</sup>. La prevalencia de infección por VPH en mucosa oral se estima en torno al 4,9% de la población mundial, sin diferencias significativas entre varones (4,3%) y mujeres (3,8%)<sup>4</sup>. Sin embargo, a nivel europeo, la prevalencia de infección oral por VPH es del 6,5%, aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre regiones.

La relación entre VPH y tumores de laringe es menos clara. En varios estudios se ha detectado la presencia de ADN de VPH en muestras de carcinomas laríngeos, pero la prevalencia varía según el estudio debido a diferencias en las poblaciones estudiadas y las técnicas de detección utilizadas. La contribución atribuible del VPH en tumores laríngeos no está claramente establecida y es significativamente menor en comparación con su contribución en carcinomas orofaríngeos, siendo el alcohol y el tabaco los principales factores de riesgo. En algunos estudios, la presencia de VPH en carcinomas laríngeos, en particular el 16, ha sido asociada con un mejor pronóstico. Incluso parece haber diferencias en las distintas sublocalizaciones laríngeas, existiendo un mayor riesgo de carcinoma escamoso VPH+ en supraglotis debido a la continuidad histológica de ésta con la orofaringe<sup>5</sup>.

La relación entre el VPH y los tumores de cavidad nasal y senos paranasales es poco clara, con muy poca evidencia al respecto. **(Tabla 1)**

### **Prevención:**

La vacunación se ha implementado en muchos países para reducir la infección por VPH y, en última instancia, el riesgo de cáncer relacionado.

La contribución de los 6 genotipos de VPH adicionalmente incluidos en la vacuna nonavalente (VPH18/31/33/45/52/58) oscila entre el 1,8% de los cánceres de cavidad oral, el 6,6% de los de orofaringe y el 33,4 % de los de laringe.

Tal y como se observa en la siguiente **(Figura 1)**, no se detectaron diferencias por sexo en la contribución relativa entre los genotipos VPH16/18,

VPH31/33/45/52/58, o los nueve genotipos VPH incluidos en la vacuna nonavalente para el cáncer anal y de cabeza y cuello, salvo una mayor contribución del 16 y 18 en los tumores de orofaringe en hombres<sup>6</sup>. En 2021 se publicó una revisión sistemática sobre la efectividad de la vacuna en la prevención de la infección oral y orofaríngea que incluyó 9 estudios realizados en 7 países con datos de 48777 individuos. Éste confirma la reducción de la prevalencia de infección oral y orofaríngea por los genotipos incluidos en las vacunas, estimándose un porcentaje relativo de prevención del 83,9% en estudios transversales, del 82,4 % en el ensayo comunitario, y del 83% en el estudio de cohortes<sup>7</sup>. **(Figura 2)**

### **SITUACIÓN EN ESPAÑA, COMPARADO CON RESTO DE PAÍSES**

A nivel global, en las últimas décadas ha habido un marcado aumento en la incidencia de los carcinomas orofaríngeos relacionados con VPH, debido a un aumento en la incidencia de los carcinomas de las localizaciones más relacionadas con VPH y un descenso o estabilización en las menos relacionadas. En Europa la incidencia de cáncer por VPH está aumentando en todas las localizaciones, incluso las más infrecuentes. **(Figura 3)**

La incidencia global de tumores relacionados con VPH es mayor en hombres que en mujeres, presentándose las mayores ratios en España (13:8)<sup>8</sup>.

En España se objetiva un declive en los carcinomas de cavidad oral y un aumento en la incidencia de los carcinomas orofaríngeos en las últimas 3 décadas, similar al resto de países desarrollados. Esto es especialmente notorio en varones, pues el aumento del consumo de tóxicos en mujeres durante este periodo ha aumentado la incidencia de carcinomas en regiones no relacionadas con VPH en ellas.

En cualquier caso, el descenso generalizado en el consumo de alcohol y tabaco y el aumento en la incidencia de infecciones por VPH en relación con los cambios en las conductas sexuales podrían ser la causa de estas variaciones epidemiológicas, al igual que sucede en otros países<sup>9</sup>.

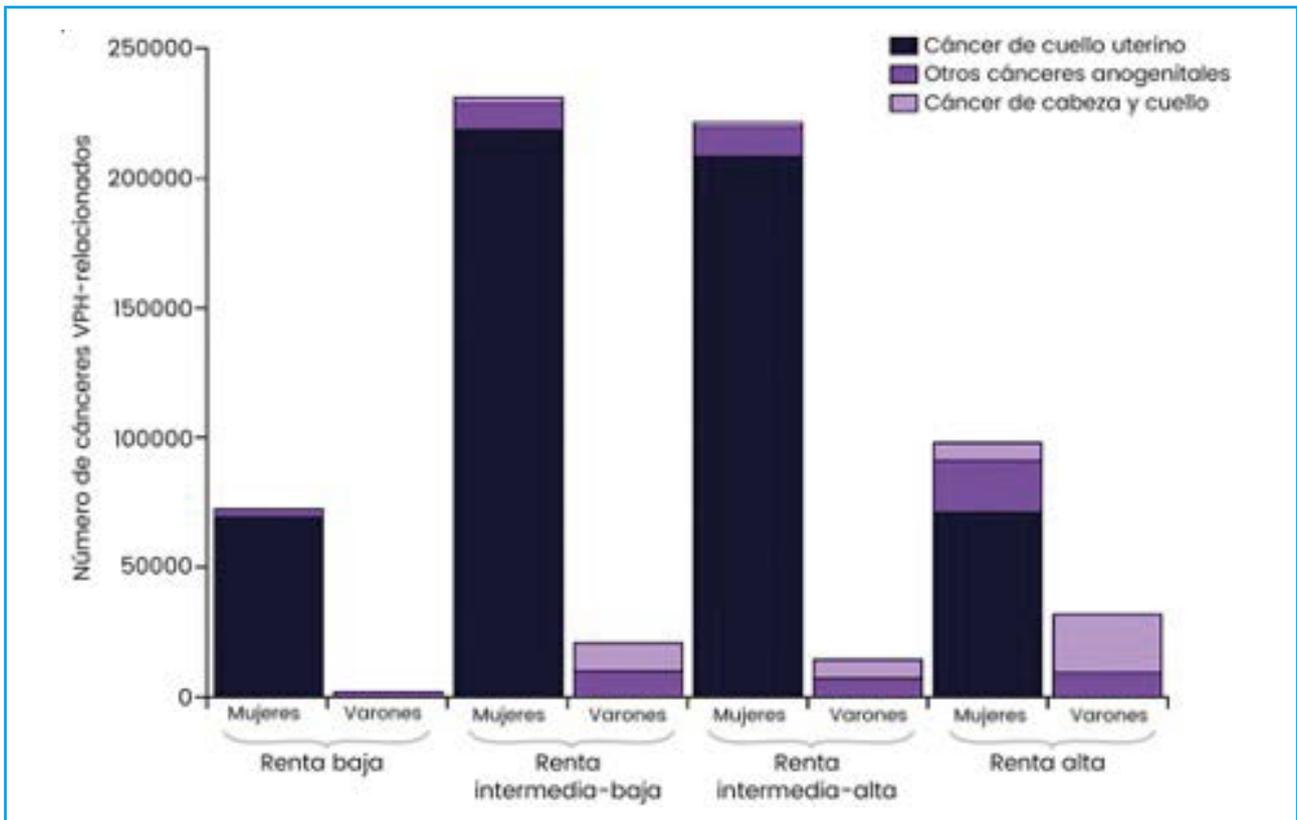


Figura 1. Cánceres VPH-relacionados según sexo y nivel de renta [1].

**Tabla 1.** Número estimado de casos de cáncer atribuibles a infección por VPH en 2018, por localización y tipo del cáncer y sexo [1].

CÁNCER	VARONES		MUJERES		TOTAL	
	Nuevos casos	Nuevos casos atribuidos a VPH	Nuevos casos	Nuevos casos atribuidos a VPH	Nuevos casos	Nuevos casos atribuidos a VPH
OROFARINGE	110.000	34.000	26.000	8.100	140.000	42.000
CAVIDAD ORAL	190.000	3.900	91.000	2.000	280.000	5.900
LARINGE	150.000	3.600	22.000	<1.000	180.000	4.100

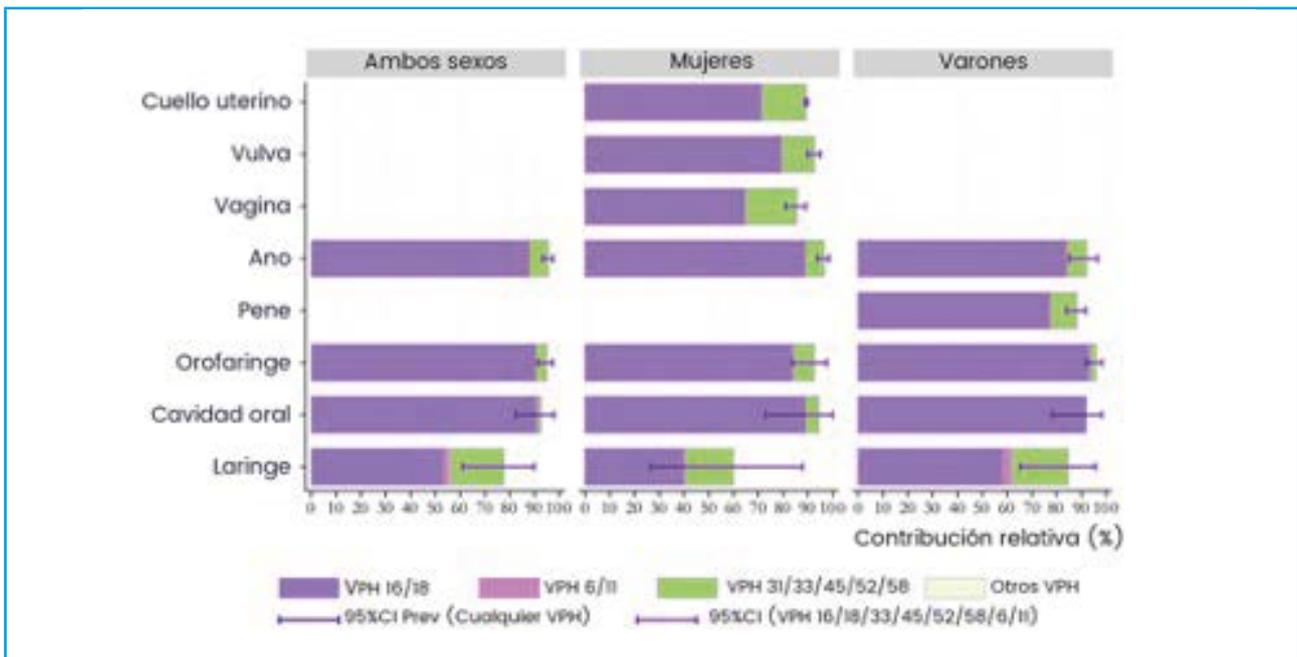
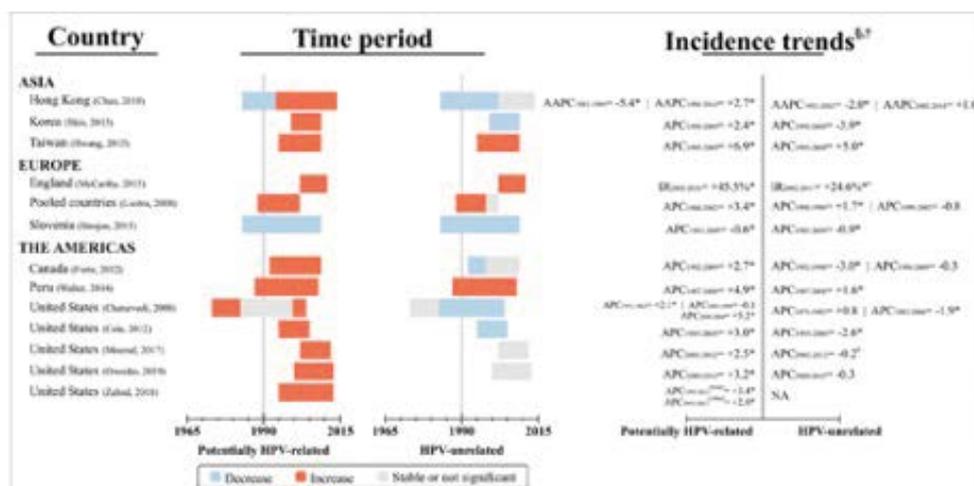


Figura 2. Contribución relativa de diferentes genotipos de VPH en los cánceres VPH-relacionados [6].



**Figura 3.** Tendencias de incidencia global para localizaciones relacionadas y no relacionadas con VPH [8].

## BIBLIOGRAFÍA

- de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15;141(4):664-670. doi: 10.1002/ijc.30716. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28369882; PMCID: PMC5520228.
- Mehanna H, Jones TM, Gregoire V, Ang KK. Oropharyngeal carcinoma related to human papillomavirus. *BMJ*. 2010 Mar 25;340:c1439. doi: 10.1136/bmj.c1439. PMID: 20339160.
- Sabatini ME, Chiocca S. Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers. *Br J Cancer*. 2020 Feb;122(3):306-314. doi: 10.1038/s41416-019-0602-7. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31708575; PMCID: PMC7000688.
- Mena M, Taberna M, Monfil L, Arbyn M, de Sanjosé S, Bosch FX, Alemany L, Bruni L. Might Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection in Healthy Individuals Explain Differences in HPV-Attributable Fractions in Oropharyngeal Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2019 Apr 19;219(10):1574-1585. doi: 10.1093/infdis/jiy715. PMID: 30590684; PMCID: PMC6473173.
- Zaravinos A. An updated overview of HPV-associated head and neck carcinomas. *Oncotarget*. 2014 Jun 30;5(12):3956-69. doi: 10.18632/oncotarget.1934. PMID: 24970795; PMCID: PMC4147298.
- de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, Clavero O, Vidal A, Ferrándiz-Pulido C, Pavón MÁ, Holzinger D, Halc G, Tommasino M, Quint W, Pawlita M, Muñoz N, Bosch FX, Alemany L; RIS HPV TT, VVAP and Head and Neck study groups. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectr*. 2019 Jan 7;2(4):pky045. doi: 10.1093/jncics/pky045. PMID: 31360870; PMCID: PMC6649711.
- Nielsen KJ, Jakobsen KK, Jensen JS, Grønhøj C, Von Buchwald C. The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection-A Systematic Review. *Viruses*. 2021 Jul 11;13(7):1339. doi: 10.3390/v13071339. PMID: 34372545; PMCID: PMC8310210.
- Menezes FDS, Fernandes GA, Antunes JLF, Villa LL, Toporcov TN. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: A systematic review of population-based studies. *Oral Oncol*. 2021 Apr; 115:105177. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105177. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33561611.
- de Souza DL, de Camargo Cancela M, Pérez MM, Curado MP. Trends in the incidence of oral cavity and oropharyngeal cancers in Spain. *Head Neck*. 2012 May;34(5):649-54. doi: 10.1002/hed.21793. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21717523.

# 8

## Epidemiología del carcinoma de orofaringe

**Nuria Arnaiz Canora, Elena Martín Bejerano, Andrés Ibáñez Mayayo**  
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

### INTRODUCCIÓN E INCIDENCIA

El cáncer epidermoide de orofaringe (CEO) supone un desafío significativo para la salud pública. Según la agencia internacional para la investigación del cáncer, (IARC) en 2020 surgieron 98.412 nuevos casos en el mundo, de los cuales, un 1,2% surgieron en nuestro país (1.183 casos)<sup>1</sup>.

La relación entre VPH y carcinoma epidermoide de cabeza y cuello fue descrita en 1983 por Syrjanen pero fue en 2007 cuando se consideró al VPH-16 como un factor de riesgo, junto al tabaco y alcohol para el carcinoma epidermoide de orofaringe (CEO). Durante esos años, en los países occidentales, el consumo de tabaco estaba en claro descenso y, aun así, se observó un incremento de la incidencia de CEO, principalmente en base de lengua y amígdala y especialmente en varones. Los datos epidemiológicos mostraron un incremento de los CEO VPH positivos, llegando a presentar una prevalencia en torno al 70% en algunos países desarrollados como Estados Unidos o Suecia<sup>1,2</sup>.

El mecanismo de transmisión principal es mediante el contacto directo de piel y mucosas. El incremento de los casos VPH+ se atribuyó al cambio en los hábitos sexuales, inicio sexual temprano, número de parejas sexuales orales y vaginales.

El VPH tiene especial tropismo por las células epiteliales. El incremento epidemiológico de los CEO VPH+ se da únicamente en los carcinomas de base lingual y amígdala (80-90% del total de CEO), y no en otras localizaciones de la orofaringe. Las criptas epiteliales de la lengua y amígdalas palatinas están organizadas en un epitelio monocapa discontinuo que las hace más susceptibles a la infección y crean un ambiente favorable para escapar del sistema inmunológico<sup>3</sup>.

### NUEVAS TENDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS

Durante la primera década de los años 2000, el perfil de pacientes con CEO de base de lengua y amígdala consistía en pacientes jóvenes con mejor respuesta a los tratamientos habituales, de tal manera que los CEO VPH+ o VPH- se consideraron entidades diferentes en cuanto a su clasificación y pronóstico. Los resultados de los pacientes VPH+ eran mejores cuanto mayor carga viral y mejores en los pacientes nunca fumadores<sup>4</sup>.

La incidencia de CEO de base lengua y amígdala palatina continúa creciendo, especialmente desde 2008. La relativa baja incidencia entre 2000 y 2008 podría explicarse por los cambios en los comportamientos sexuales en la década de los 90, secundarios a la infección por VIH, especialmente hasta la introducción de medicación específica para el tratamiento del mismo. Este descenso aparece en otras infecciones de transmisión sexual como la infección genital por clamidia. Se considera que existe un período de desfase de entre 20 y 30 años entre la infección VPH y el desarrollo de CEO dependiente de VPH<sup>5</sup>.

Los estudios epidemiológicos en las últimas dos décadas muestran un rápido crecimiento de la incidencia en pacientes jóvenes, especialmente desde 2008. Sin embargo, en los últimos años se aprecia un aumento moderado de los casos en pacientes nacidos después de 1955, mientras que existe un brusco incremento de casos entre pacientes varones nacidos entre 1940 y 1955, es decir en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, atendiendo a los datos actuales se prevé un incremento exponencial en estos próximos años. En Estados Unidos este incremento pasaría de los 20.124 casos detectados en 2016 a una estimación de más de 30.000 cánceres en el año 2029<sup>6</sup>. Esta tendencia está provocando que la mediana de edad afectada por CEO VPH+ esté progresivamente retrasándose, mientras

que la incidencia del resto de carcinomas epidermoides de cabeza y cuello permanece estable en torno a los 66 años.

Los buenos resultados de los pacientes jóvenes con CEO VPH+ tratados en la primera década del 2000 llegó a plantear una desescalada en la agresividad y duración de los protocolos de tratamiento, sobre todo de quimioterapia y radioterapia. La probable detección de CEO en pacientes mayores de 65 años que se espera para los próximos años será un factor a tener en cuenta a la hora de planificar el correcto manejo. Se trata de pacientes más complejos con peor respuesta a los tratamientos habituales y más riesgo de complicaciones al tener más edad y más comorbilidad.

Respecto a la distribución según el sexo, el aumento de incidencia esperable en los próximos años es fundamentalmente a expensas de casos entre los varones. En las mujeres se espera un incremento más modesto, algo más acentuado entre las mujeres mayores de 65 años. La raza blanca es la que previsiblemente se ve más afectada con un aumento drástico de casos. Los hombres de raza hispana sufrirían un aumento moderado que no se ve en otras razas, incluso la previsión es que haya menos casos en la población de raza negra<sup>6</sup>.

El consumo de tabaco entre los CEO VPH+ incrementa en torno a cinco veces el riesgo de recidiva local, metástasis a distancia y de segundos tumores. El riesgo de recidiva es menor en los que nunca han fumado respecto a los exfumadores y éste último mayor que el de los fumadores habituales. Aun así, todos ellos presentan un menor riesgo de recidiva que los pacientes VPH -<sup>7</sup>.

## PREVENCIÓN

Respecto de la prevención de casos, se limita a la educación de la población. No existen lesiones premalignas detectables anteriores al desarrollo de un CEO.

A diferencia del cáncer de cérvix, no existe un método de cribado práctico. Se ha analizado la presencia de ADN VPH en saliva, pero su prevalencia es muy variable. La detección de anticuerpos HPV 16 E6 y E7 se ha observado en el suero de pacientes incluso 10 años antes de desarrollar un CEO, pero tampoco supone un método óptimo de cribado para la población.

La vacunación global supondría evitar la mayoría de casos de CEO en las próximas décadas, reducir la pérdida de vidas humanas y limitar el costo económico derivado de los tratamientos de pacientes, muchos de ellos jóvenes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt B):1-441.
2. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacau St Guily J. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? Oral Oncol. 2015;51(3):229-36.
3. Egawa N. Papillomaviruses and cancer: commonalities and differences in HPV carcinogenesis at different sites of the body. Int J Clin Oncol. 2023;28(8):956-64.
4. Mellin H, Dahlgren L, Munck-Wikland E, Lindholm J, Rabbani H, Kalantari M, et al. Human papillomavirus type 16 is episomal and a high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer. Int J Cancer. 2002;102(2):152-8.
5. Nasman A, Du J. A global epidemic increase of an HPV-induced tonsil and tongue base cancer – potential benefit from a pan-gender use of HPV vaccine. J Intern Med 2020;287(2):134-52.
6. Tota JE, Best AF, Zumsteg ZS, Gillison ML, Rosenberg PS, Chaturvedi AK. Evolution of the Oropharynx Cancer Epidemic in the United States: Moderation of Increasing Incidence in Younger Individuals and Shift in the Burden to Older Individuals. J Clin Oncol. 2019;37(18):1538-46.
7. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, Worden FP, Lee JS, Eisbruch A, et al. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. Clin Cancer Res. 2010;16(4):1226-35.

# 9

## Diagnóstico y vías de investigación para el diagnóstico precoz del carcinoma de orofaringe

**Victoria García Peces, Ramón González Herranz**

Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Fuenlabrada, Madrid

Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Zarzuela, Madrid

**Cristina García García**

Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Fuenlabrada, Madrid

### CAMBIOS EN EL TNM EN EL CARCINOMA OROFARÍNGEO VPH+

El carcinoma orofaríngeo (OPC) positivo para el virus del papiloma humano (VPH) se considera una enfermedad distinta con respecto a aquellos cánceres orofaríngeos con VPH negativo debido a los cambios que supone en cuanto a pronóstico y respuesta a tratamiento. El impacto que genera el VPH en el carcinoma orofaríngeo identifica una entidad biológicamente distinta sustentada por un proceso etiológico molecular diferente. De esta manera, se necesita una estadificación separada en una región anatómica donde la enfermedad carecería de consistencia y homogeneidad biológica. La 8ª edición exige la inmunotinción positiva de p16 como sustituto del estado del VPH tumoral, el cual es independiente del subtipo del virus VPH<sup>1,2,3</sup>.

Muchos estudios han demostrado la insuficiencia del TNM de la 7ª edición para predecir los resultados de la enfermedad VPH positivo, especialmente en lo que se refiere a la clasificación de las adenopatías cervicales, donde se observaron limitaciones en la década anterior. Es por ello que se han introducido importantes modificaciones en la clasificación de la 8ª edición del TNM del OPC. Esto es gracias a la propuesta realizada por “The International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network (ICON-S) group”<sup>4,5</sup>.

La nueva clasificación incorporada en la octava edición de la AJCC como clasificación clínica TNM

para Cáncer Orofaríngeo VPH positivo presenta como estadios<sup>5</sup>:

- Estadio I: T1–2, N0-N1
  - Estadio II: T1–2, N2 o T3, N0-N2;
  - Estadio III: T4 o N3.
  - Estadio IV: cualquier T o N con enfermedad M1.
- (Tabla 1)**

Las series quirúrgicas, en gran parte manejadas mediante abordajes transorales, que incluyen cirugía robótica (TORS) o microcirugía láser, han demostrado que los factores pronósticos tradicionales, como la categoría N avanzada y la diseminación extraganglionar, ya no eran pronósticos; por el contrario, un mayor número de ganglios afectados patológicamente conlleva una menor supervivencia específica de la enfermedad. El punto de corte más relevante para el número de pN+ parecía ser  $\geq 5$ <sup>6,7,8</sup>.

Por lo tanto, se incluyó un límite de 5 ganglios afectados en el pTNM para carcinoma de orofaríngeo VPH positivo:

- Estadio I: pT1–T2, 0–4 ganglios afectados),
- Estadio II: pT1–T2,  $\geq 5$  Ganglios afectados, o T3, 0–4 ganglios afectados.
- Estadio III pT3–T4,  $\geq 5$  ganglios afectados.

## ANAMNESIS Y FACTORES DE RIESGO

El diagnóstico del OPC es un proceso que comienza con una minuciosa anamnesis clínica. Durante esta etapa inicial, se realiza una recopilación exhaustiva de los antecedentes médicos del paciente, abordando aspectos cruciales para la detección temprana de esta enfermedad. Se indaga acerca de posibles factores de riesgo, entre los que destacan el consumo de tabaco y alcohol, así como la presencia de infecciones por el VPH.

La identificación de síntomas específicos se convierte en un punto clave durante esta fase. La persistencia de dolor, cambios en la voz y la presencia de masas palpables en la región orofaríngea son indicadores cruciales que pueden orientar hacia la necesidad de investigaciones adicionales.

### Métodos de exploración:

La evolución en el campo de la endoscopia orofaríngea ha supuesto un hito significativo con el desarrollo de sistemas de chip en la punta en comparación con los tradicionales sistemas de endoscopia por fibra óptica. Estos innovadores sistemas incorporan tecnologías avanzadas de sensores y procesamiento de imágenes directamente en la punta del endoscopio, eliminando la necesidad de fibras ópticas externas.

La miniaturización de los componentes ha permitido diseños de endoscopios más delgados y flexibles, facilitando la exploración de áreas anatómicas de difícil acceso.

La versatilidad y capacidad de maniobra de estos sistemas de chip en la punta no solo mejoran la precisión diagnóstica, sino que también proporcionan una experiencia más cómoda para el paciente. La combinación de estas ventajas ha marcado un avance significativo en la detección y diagnóstico del cáncer de orofaringe.

### Narrow Band Imaging (NBI):

La exploración detallada del cáncer de orofaringe ha experimentado avances significativos y entre las tecnologías emergentes se encuentra el Narrow Band Imaging (NBI). Esta técnica de imagen utiliza filtros de banda estrecha para mejorar la visualización de la mucosa y los vasos sanguíneos, ofreciendo así una mayor capacidad de detección de lesiones.

El uso del NBI en la endoscopia orofaríngea ha demostrado ser especialmente beneficioso para la identificación de áreas sospechosas. Este enfoque de imagenología se basa en la absorción diferencial de la luz

por la hemoglobina, lo que resalta la vascularización de las lesiones. Al filtrar selectivamente la luz, se mejora el contraste entre las áreas normales y las áreas potencialmente afectadas.

Numerosos estudios respaldan la eficacia del NBI en la detección temprana de lesiones precancerosas y cancerosas en la orofaringe. La capacidad para visualizar patrones vasculares anómalos ha mejorado la sensibilidad y especificidad de la endoscopia, resultando fundamental en la evaluación clínica de esta patología<sup>10,11</sup>. **(Figura 1)**

En el ámbito de la endoscopia, otras marcas posteriormente han desarrollado sistemas similares al Narrow Band Imaging (NBI) para mejorar la visualización de las estructuras anatómicas y patológicas. Una de las alternativas notables es el sistema i-scan de Pentax, que utiliza tecnología de mejora de imagen para proporcionar una evaluación más detallada de la mucosa. El i-scan utiliza diferentes modos de imagen, como el i-scan Surface y el i-scan Tone Enhancement, para resaltar características específicas de la superficie y mejorar el contraste<sup>10,11</sup>.

Otra tecnología relevante es la FICE (Flexible spectral Imaging Color Enhancement) de Fujifilm, que también emplea una combinación de filtros de luz para mejorar la visualización durante la endoscopia. La FICE permite ajustar la intensidad de la luz en varias longitudes de onda, proporcionando un control más preciso sobre la coloración y el contraste.

Además, Olympus ha desarrollado el sistema de mejora de imagen denominado OE Optical.

### Pruebas de imagen:

La selección y el uso adecuados de los estudios de imagen son cruciales para el tratamiento adecuado de los pacientes con cánceres de cabeza y cuello. Las imágenes iniciales del sitio primario se realizan con TC y/o RMN. Generalmente se prefiere la RMN a la TC en pacientes con afectación de los nervios craneales o tumores que invaden la base del cráneo. Por el contrario, la TC es complementaria a la RMN para evaluar la erosión ósea o la invasión del cartílago que puede ocurrir en OPC. En pacientes con cáncer de cavidad oral con afectación ósea, se necesita una RMN para evaluar el grado de invasión de la médula ósea, mientras que la TC puede ser apropiada para evaluar la erosión del hueso cortical o la invasión perióstica. En última instancia, la elección de TC o RMN debe depender de la información deseada; Es posible que no esté indicado pedir ambos de forma rutinaria<sup>12</sup>.

La evaluación de las metástasis en los ganglios linfáticos se puede realizar con TC o RMN, dependiendo del sitio primario, aunque ambas tienen menor precisión en comparación con FDG-PET/CT. Existe una gran evidencia que respalda la superioridad de la FDGPET/CT o la detección de metástasis ganglionares locorre-gionales y a distancia en pacientes con OPC <sup>12</sup>.

### Diferencias Genómicas y Marcadores Genéticos:

Las diferencias genómicas en los OPC desempeñan un papel crucial en la variabilidad de las respuestas al tratamiento. Mientras que algunos casos están asociados con la infección por el VPH, que tiende a tener un mejor pronóstico, otros se vinculan con factores de riesgo como el consumo de tabaco y alcohol, presentando perfiles genómicos distintos.

Las mutaciones en genes específicos, como TP53 y NOTCH1, son comunes en los OPC no relacionados con el VPH, lo que puede influir en la agresividad tumoral y la resistencia a ciertos tratamientos <sup>13</sup>.

En el contexto del OPC, los genes NOTCH1, CD44, BMI1 y TP53 han sido identificados como elementos clave que desempeñan funciones significativas en la carcinogénesis, la progresión tumoral y la respuesta al tratamiento<sup>13</sup>.

**1. NOTCH1:** NOTCH1 es un gen que codifica una proteína implicada en la vía de señalización Notch, que regula procesos celulares como la proliferación y diferenciación. Mutaciones en NOTCH1 se han asociado con algunos subtipos de cáncer de orofaringe, y su activación anormal puede contribuir a la resistencia a la apoptosis y al crecimiento descontrolado de las células cancerosas.

**2. CD44:** CD44 es una molécula de adhesión celular que participa en procesos como la migración y la invasión celular. En el cáncer de orofaringe, la sobreexpresión de CD44 se ha relacionado con la capacidad de las células cancerosas para invadir tejidos circundantes y metastatizar. CD44 también puede actuar como un marcador de células madre cancerosas, asociado con resistencia al tratamiento y recurrencia.

**3. BMI1:** BMI1 es un gen que forma parte del complejo Polycomb y está involucrado en la regulación de la expresión génica. Su sobreexpresión se ha asociado con la autorrenovación de las células madre cancerosas, la resistencia a la apoptosis y la progresión tumoral en el cáncer de orofaringe. BMI1 también está implicado en la resistencia a tratamien-

tos convencionales, lo que destaca su importancia como objetivo terapéutico.

**4. TP53:** TP53, conocido como el gen supresor de tumores “guardián del genoma”, desencadena respuestas celulares como la detención del ciclo celular y la apoptosis en respuesta a daños en el ADN. Mutaciones en TP53 son frecuentes en muchos tipos de cáncer, incluido el de orofaringe, y están asociadas con la progresión tumoral y la resistencia a tratamientos. La pérdida de la función de TP53 puede conducir a una menor capacidad de controlar la replicación celular y a una mayor propensión a la formación de tumores.

**5.** La comprensión de la interacción y la expresión de estos genes en el contexto específico del OPC es esencial para el desarrollo de enfoques terapéuticos más precisos y efectivos, permitiendo estrategias personalizadas basadas en la biología molecular de cada paciente<sup>13</sup>.



**Figura 1.** Carcinoma orofaríngeo de amígdala derecha, T4aN3, HPV +. Aumento de vascularización en lecho (imágenes NBI) apreciándose la diferencia en el frente de crecimiento tumoral, respecto a mucosa sana.

Tabla 1. Estadiaje Carcinoma Orofaringeo (OPC) HPV +.						
HPV +	ESTADIAJE CLÍNICO			ESTADIAJE PATOLÓGICO		
I	T1, T2	N0	M0	T1, T2	N0	M0
		N1 Ipsilateral	M0		N1: 1-4	M0
II	T1, T2	N2: Bilateral o contralateral	M0	T1, T2	N2: ≥ 5	M0
	T3	N0	M0	T3, T4	N0	M0
		N1 Ipsilateral	M0		N1: 1-4	M0
		N2: Bilateral o contralateral	M0			M0
III	T4	Cualquier N	M0	T3, T4	N2: ≥ 5	M0
	Cualquier T	N3: >6cm	M0			
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier T	Cualquier N	M1

## BIBLIOGRAFÍA

1. El-Naggar AK, Westra WH. p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: a guide for interpretative relevance and consistency. *Head Neck*. 2012;34:459–61.
2. Ndiaye C, Mena M, Alemany 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.
3. Thomas J, Primeaux T. Is p16 immunohistochemistry a more cost-effective method for identification of human papilloma virus-associated head and neck squamous cell carcinoma? *Ann Diagn Pathol*. 2012;16:91–9.
4. Dahlstrom KR, Calzada G, Hanby JD, et al. An evolution in demographics, treatment, and outcomes of oropharyngeal cancer at a major cancer center: a staging system in need of repair. *Cancer*. 2013;119:81–9.
5. Huang SH, Xu W, Waldron J, et al. Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *J Clin Oncol*. 2015;33:836–45.
6. Sinha P, Kallogjeri D, Gay H, et al. High metastatic node number, not extracapsular spread or Nclassification is a node-related prognosticator in transorally-resected, neck-dissected p16-positive oropharynx cancer. *Oral Oncol*. 2015;51:514–20.
7. Sinha P, Lewis JS Jr, Piccirillo JF, et al. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2012;118:3519–30.
8. Sinha P, Lewis JS Jr, Kallogjeri D, et al. Soft tissue metastasis in p16-positive oropharynx carcinoma: prevalence and association with distant metastasis. *Oral Oncol*. 2015;51:778–86.
9. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th edition TNM classification for head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2017 ;18(7). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-017-0484-y>
10. Vu A, Farah CS. Narrow band imaging: clinical applications in oral and oropharyngeal cancer. *Oral Dis*. 2016 Jul;22(5):383-90. doi: 10.1111/odi.12430. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26713751.
11. Nair D, Qayyumi B, Sharin F, Mair M, Bal M, Pimple S, Mishra G, Nair S, Chaturvedi P. Narrow band imaging observed oral mucosa microvasculature as a tool to detect early oral cancer: an Indian experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Oct;278(10):3965-3971. doi: 10.1007/s00405-020-06578-4. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33420841.
12. Pfister, D.G.; Spencer, S.; Adelstein, D.; Adkins, D.; Anzai, Y.; Brizel, D.M.; Bruce, J.Y.; Busse, P.M.; Caudell, J.J.; Cmelak, A.J.; et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw*. 2020, 18, 873–898.
13. Reshma M, Anitha R, Vijayaraghavan R, Sreelatha S, Geriki S. Molecular biomarkers NOTCH1, CD44, BMI1, and TP53 in oral squamous cell carcinoma. *Bioinformation*. 2023 May 31;19(5):623-627. doi:

# Tratamiento médico oncológico del carcinoma de orofaringe

**José Manuel Gómez Martín-Zarco, Ana Clemente Arias**

Servicio ORL. Hospital Universitario Infanta Leonor, Vallecas, Madrid

**Jacobo Rogado**

Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Leonor, Vallecas, Madrid

## INTRODUCCIÓN

Desde la actualización del sistema de estadiaje de la American *Join Comitee on Cancer* (AJCC) de 2016, en la que se define como entidades distintas el Carcinoma de orofaringe VPH positivo (VPH+) y el negativo (VPH -), se han propuesto diferentes directrices en el tratamiento, basadas en el distinto pronóstico y respuesta de las dos entidades, que va a influir en el tratamiento médico de estas entidades.

## CARCINOMA OROFARINGE VPH+

El carcinoma de orofaringe VPH+ va a tener una serie de identidades propias que van a influir a la hora del tratamiento. Suelen tener una histopatología más variada, - no sólo el carcinoma escamoso más propio del VPH-, suelen debutar en estadios más tempranos y con afectación ganglionar, y están asociados a mutaciones genéticas de forma más habitual.

Todo esto le hace ser un “mejor respondedor” al tratamiento médico que los casos VPH-, lo que sin duda influirá a la hora de elegir el tratamiento.

Si bien es algo aceptado que en los estadios iniciales el tratamiento del carcinoma de orofaringe va a ser quirúrgico, en los casos de VPH+ el tratamiento médico no quirúrgico va a ser una buena opción para aquellos pacientes que quieran evitar la cirugía o bien tengan comorbilidades quirúrgicas, dada la respuesta esperable al mismo. El tratamiento médico ofrece una alternativa al tratamiento quirúrgico, con igualdad de buenas perspectivas de respuesta y supervivencia y, sobre todo, menor porcentaje de posibilidad de recidiva, que no hace tan importante el guardarse esta

arma terapéutica, e indicar de entrada el tratamiento quirúrgico, como en los VPH-<sup>1</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento médico habitual va a comprender el uso de la radioterapia radical de forma aislada, de la quimio-radioterapia (QRDT) radical de forma concomitante, de la radioterapia o QRDT de forma adyuvante al tratamiento quirúrgico, y de la quimioterapia de forma neoadyuvante.

El tratamiento estándar contemplará el uso de la radioterapia radical de forma aislada en los estadios iniciales de tumor, alcanzando la dosis de 65 a 70 Gy aplicados en formato de intensidad modulada. En estos estadios iniciales también se contemplará la irradiación de las áreas ganglionares implicadas de forma profiláctica.

Para los estadios localmente avanzados usaremos los tratamientos con QRDT concomitante, con el cisplatino como agente preferido en esquema trisemanal a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> (siendo este fármaco y en este esquema el que mejores resultados ha obtenido en cualquier ensayo clínico) o bien semanal con Cetuximab en dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>; en aquellos casos que las condiciones del paciente así lo determinen (morbilidad neurológica, cardíaca o renal).

En el caso de la terapia adyuvante o complementaria postquirúrgica, la usaremos según estadificación, pero sobre todo cuando tengamos factores histopatológicos que así nos lo obliguen: márgenes de resección afectos, extensión extracapsular ganglionar, e invasión linfocelular o perineural.

Estas son las premisas manejadas de forma general para cualquier carcinoma de orofaringe; sin embargo, existen unas particularidades que se siguen investigando en el caso del VPH+.

Desde la actualización que supuso la 8ª edición de la clasificación TNM y estadiaje de la AJCC aplicada en 2017, los carcinomas de orofaringe VPH+ están sujetos a unas consideraciones especiales que empiezan a salir de la línea estándar, e incluso han motivado la proliferación de estudios encaminados a un manejo distinto, teniendo en cuenta diferentes premisas: una de ellas, atendiendo a la desescalada de intensidad de tratamiento, con el objetivo de conseguir una misma respuesta con menor morbilidad; y otra la posibilidad de realizar un tratamiento de inducción, para conseguir unos mejores resultados finales, usando cirugía o quimio-radioterapia posterior.

En el tema de la desescalada cobran importancia los numerosos estudios que están investigando esta prometedora situación<sup>2,3,4</sup>. Hay estudios que están valorando la posibilidad de reducir las dosis de radioterapia (dosis tope de 60 Gy), con o sin quimioterapia asociada (basada en platino), en los carcinomas VPH+ y evaluar la supervivencia con esta modificación (como los ensayos ORATOR), tanto en estadios iniciales como en los avanzados. También se valora la posibilidad de usar la radioterapia como agente único en estadios avanzados de VPH+, y su influencia en la supervivencia. Se encuentra en estudio también la comparación entre cisplatino y cetuximab como agente para

la concomitancia (ensayos clínicos De-ESCALaTE HPV, TROG) o dosis trisemanales de cisplatino vs semanales (ensayo clínico NRG). Las posibilidades manejadas son múltiples.

Con respecto a la inmunoterapia, su uso está más extendido en la enfermedad recurrente/metastásica. Utilizado en monoterapia o en combinación con doblete de platino es el estándar en este escenario. También hay ensayos en marcha para valorar la posible mejor respuesta y supervivencia en el uso de los agentes anti PD-1 como el Nivolumab y Pembrolizumab, en los casos VPH+ en monoterapia, o en combinación con otras inmunoterapias dirigidas a los antígenos del VPH, como lo observado en los estudios VERSATILE de fase precoz, con una eficacia prometedora<sup>5</sup>.

## CONCLUSIONES

La diferencia entre el carcinoma de orofaringe VPH+ y VPH- marcadas por la 8ª edición del TNM, se basa en la diferente biología y pronóstico asociado en ambos.

El hecho de que estos tumores afectan cada vez a población más joven, hace importante los esfuerzos por limitar el tratamiento con objeto de mantener la eficacia en cuanto a la supervivencia con la menor morbilidad posible.

Serán importantes los resultados obtenidos sobre todo de los estudios y ensayos que buscan la desescalada del tratamiento y de posible futuro uso de estas pautas para los tumores VPH+.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Matt Lechner, M et al. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Clinical Oncology* 19, 306-327 (2022).
2. Seiwert, T. Y. et al. Optima: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus positive oropharyngeal cancer. *Ann. Oncol.* 30, 297–302 (2019).
3. Marur, S. et al. E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx-ECOG-ACRIN cancer research group. *J. Clin. Oncol.* 35, 490–497 (2017).
4. Chera, B. S. et al. Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 124, 2347–2354 (2018).
5. Head and neck cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1. 2024. October 9, (2023).

# Tratamiento quirúrgico clásico del cáncer de orofaringe

**Javier Gavilanes Plasencia, MD. PhD; Marta Sanz Rodríguez, MD; Alfredo García Fernández, MD. PhD**  
Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid

## PAPEL DE LA CIRUGÍA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OROFARINGE EN LA ERA DE LA RADIO-QUIMIOTERAPIA. CIRUGÍA COMO TRATAMIENTO ELECTIVO

Por décadas, el tratamiento de elección para los tumores de orofaringe ha sido basado en radioterapia +/- quimioterapia; la cirugía se ha reservado para los casos de persistencia o recidiva tras esta modalidad de tratamiento, o para tumores en estadios T iniciales. En la actualidad las guías clínicas aún proponen, independientemente de la asociación del tumor con el virus VPH, un esquema basado en radioterapia +/- quimioterapia, salvo en aquellos tumores de estadios T iniciales (T0-T2) sin enfermedad ganglionar (N0) o con diseminación ganglionar limitada (un único ganglio afectado, menor de 3cm en caso de asociación a VPH)<sup>1</sup>.

Sin embargo, el desarrollo de complicaciones locales derivadas del uso de la radioterapia (trismus, radionecrosis, fractura mandibular, hemorragia, estenosis carotídea, disfagia con necesidad de alimentación por gastrostomía), unido a los pobres resultados de la cirugía de rescate en caso de persistencia/recidiva (supervivencia en 5 años en torno al 40%), han animado a considerar la cirugía como primera posibilidad de tratamiento.<sup>2,3</sup>

Las ventajas de la cirugía no parecen verse condicionadas por la asociación del tumor al VPH. De este modo, para tumores en estadios T iniciales sin enfermedad ganglionar o con metástasis ganglionar única, la cirugía transoral de entrada parece ser la mejor opción para el cáncer de orofaringe, ya sea que estuviera asociado o no al VPH<sup>4</sup>.

## CIRUGÍA TRANSORAL CLÁSICA VERSUS ASISTIDA POR ROBOT / ULTRASONIDOS

El desarrollo de la cirugía transoral con el robot quirúrgico adapta la técnica clásica descrita por Huet<sup>5</sup> a la cirugía robótica. Sin embargo, se ha reconocido la existencia de algunas ventajas del uso del robot respecto a la cirugía transoral clásica, como la notable mejoría en la exposición y visualización de las lesiones, el mejor acceso al asistente para atender posibles complicaciones intraoperatorias, facilitado por el acceso remoto del cirujano, y la posibilidad de tutorización en vivo por parte de un cirujano senior desde una eventual segunda consola<sup>6</sup>. No obstante, no parece que ninguna de estas ventajas, aunque indiscutibles, impida plantear cirugía transoral de la orofaringe sin asistencia robótica<sup>5</sup>.

## PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS ABIERTOS. INDICACIONES

Las indicaciones para un enfoque quirúrgico abierto incluyen tumores avanzados no susceptibles a los procedimientos menos invasivos dadas las características del tumor, las características anatómicas del paciente o la necesidad de terapia trimodal. Además, la cirugía abierta suele indicarse como tratamiento de rescate en la mayoría de las neoplasias malignas que ya han sido tratadas, y para las cuales la cirugía es la única opción válida. En estas circunstancias, se suelen elegir procedimientos que permitan obtener amplios márgenes quirúrgicos, que se logran más fácilmente a través de un enfoque abierto. Esto, a menudo resulta en una comunicación faríngea con el cuello que requiere la utilización de colgajos (libres o pediculados) para cubrir los defectos<sup>7</sup>.

La cirugía abierta de la orofaringe se logra mediante accesos transcervical-transfaríngeo, transmandibular-transfaríngeo, transfacial-transfaríngeo o incluso intraoral<sup>8</sup>.

En resumen, los abordajes abiertos están indicados en cirugías amplias de rescate, preferentemente tras tratamiento de radioterapia asociado o no a quimioterapia. Además, pueden ser planteados en casos desfavorables para el enfoque de la cirugía transoral (*ver más adelante*). Y en todo caso, debe considerarse que el uso de abordajes quirúrgicos abiertos conlleva por sí solo una gran morbimortalidad (dependencia de gastrostomía y/o traqueotomía) y resultados pobres en términos de supervivencia<sup>9</sup>, y debería cuestionarse su uso en casos en los que se prevé la necesidad de aplicar un tratamiento trimodal (radioquimioterapia adyuvante tras la cirugía).

### CIRUGÍA ABIERTA EN LUGAR DE CIRUGÍA TRANSORAL. FACTORES DEPENDIENTES DEL TUMOR<sup>8</sup>

Circunstancias como el tumor rodeando la carótida en 270°, afectación de la fascia prevertebral o invasión de las vértebras cervicales deben considerarse criterios de irreseabilidad, también para los procedimientos abiertos.

Cuando se prevé que, para alcanzar un margen quirúrgico negativo, la resección debe incluir tejido más allá del periostio de la mandíbula, debería plantearse un abordaje abierto.

Del mismo modo, la afectación del espacio masticador, la musculatura pterigoidea o el músculo temporal son situaciones poco propicias para TORS, y abordables mediante cirugía abierta.

Por otro lado, cuando el tumor afecta al espacio parafaríngeo posterolateral a la fosa amigdalara, la resección, con márgenes adecuados, a menudo deja al descubierto el eje vascular (vaina carotídea y pares craneales IX, X y XI). En esta situación parece más razonable un enfoque abierto, para preservar estas estructuras y cubrir las con tejido procedente de colgajos.

La afectación extensa del paladar blando sugiere un debate, aún no resuelto, en cuanto al mejor tratamiento que debe aplicarse<sup>9</sup>; en general, cuando la afectación del paladar es extensa y va a requerir reconstrucción con colgajos, se prefiere un abordaje abierto. Aun así, ya hay grupos que emplean la cirugía robótica para la reconstrucción del defecto mediante colgajos locales.<sup>1011</sup>

Cuando se demuestra la extensión del tumor orofaríngeo a la nasofaringe, es probable que la resección con márgenes adecuados sólo pueda conseguirse con abordajes abiertos que permiten asimismo la reconstrucción en un mismo tiempo.

Finalmente, si el tumor afecta de modo extenso a la base de la lengua y compromete las dos arterias linguales, es mejor plantear un abordaje abierto que permita reconstruir más cómodamente el defecto quirúrgico con un colgajo.

### CIRUGÍA ABIERTA EN LUGAR DE CIRUGÍA TRANSORAL. FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE

Hay condicionantes anatómicos que pueden hacer que la técnica TORS no pueda aplicarse. Estos tienen que ver, en general, con el acceso de los brazos robóticos a través de la cavidad oral.

La exposición adecuada para TORS puede evaluarse midiendo la capacidad del paciente para lograr la excursión interincisiva maxilomandibular, la flexibilidad del cuello, el ancho del arco mandibular, la presencia de rodete mandibular y el grado de macroglosia si está presente<sup>8</sup>. En este sentido, ya hay intentos de sistematizar los estudios biométricos, pre-cirugía, para predecir la factibilidad de los procedimientos mediante abordaje transoral e intentar disminuir la “tasa de conversión” a cirugía abierta por debajo del 5%, en torno al cual se sitúa.<sup>12</sup>

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CLÁSICO DEL CÁNCER DE OROFARINGE: TIPOS DE ABORDAJES QUIRÚRGICOS

Los tipos de abordajes quirúrgicos en el tratamiento quirúrgico clásico del cáncer de orofaringe son los reflejados en la **Figura 1**.

#### 1. Abordaje transoral: orofaringectomía lateral transoral

La orofaringectomía lateral transoral es también conocida por “procedimiento de Huet”, ya que fue Huet, el otorrinolaringólogo francés, quien describió esta técnica quirúrgica en 1951.<sup>13</sup>

#### Indicaciones

Este procedimiento está indicado en aquellos tumores localizados en la fosa amigdalara, que tengan una buena exposición mediante el abre-bocas de Boyle-Davis (o Feyh-Kastenbauer) y que no presenten fijación de la amígdala palatina a las estructuras profundas mediante

palpación. Tampoco debe estar afecto el espacio para-faríngeo en las pruebas de imagen<sup>6</sup>.

### **Técnica quirúrgica**

Consiste en la exéresis en bloque de la amígdala palatina incluyendo los músculos palatogloso y palatofaríngeo y una porción del músculo constrictor faríngeo superior, siendo éste el margen quirúrgico profundo de la resección. Se realiza una incisión a nivel del rafe pterigomandibular, en el que se insertan anteriormente el músculo buccinador y posteriormente el constrictor faríngeo superior, y se procede a la disección<sup>14</sup>.

### **Tendencia actual**

La cirugía transoral clásica sigue utilizándose hoy en día, pero está limitada a aquellos tumores que pueden visualizarse directamente y manipularse con instrumental estándar<sup>15</sup>. Debido a esta limitación, existe una amplia tendencia actual al uso de otras técnicas quirúrgicas como la cirugía transoral láser o, en especial, la cirugía transoral robótica (TORS) o mediante ultrasonido (TOUSS).

La seguridad oncológica de la orofaringectomía lateral para el carcinoma epidermoide de amígdala palatina en estadio temprano T1-T2 alcanza tasas de control local a 5 años del 89-89,6% en T1 y del 81,7-85,8% en T2, sin diferencias significativas si se asocia o no radioterapia postoperatoria<sup>6</sup>.

## **2. Abordaje transcervical**

El abordaje transcervical de la orofaringe proporciona una exposición excelente para la extirpación de diversas lesiones. Con la creciente incidencia de carcinoma orofaríngeo de células escamosas debido a la infección latente crónica por el virus del papiloma humano, en los últimos 10 años se ha renovado el interés por este abordaje quirúrgico que preserva la mandíbula, sobre todo por la progresiva concienciación sobre las secuelas tardías de la radioterapia<sup>16</sup>.

Su justificación se basaría en la frecuente necesidad de realizar un vaciamiento celuloanglionar cervical, ya sea profiláctico o terapéutico. Además, este abordaje sería de elección en aquellos casos donde el tumor primario no puede ser resecado por completo mediante un abordaje transoral. Hay que tener en cuenta el estado basal del paciente y la función pulmonar para saber si toleraría una posible aspiración en el postoperatorio inmediato.

## **3. Faringotomía suprahiodea**

### **Indicaciones**

Esta técnica quirúrgica sería de elección en aquellos tumores de base de lengua pequeños (T1/T2) y que estén limitados a la base de lengua, posterior a las papilas circunvaladas, o en la pared posterior de la orofaringe<sup>17</sup>. Se puede utilizar en combinación con la faringotomía lateral para los tumores que afecten a la pared lateral.

### **Contraindicaciones**

Entre sus contraindicaciones se encontrarían los tumores de orofaringe que invadan la cara lingual de la epiglotis (cT3) o que se extiendan por delante de las papilas circunvaladas. Tampoco se plantearía este abordaje si el tumor invadiera ampliamente la amígdala palatina o la pared faríngea lateral<sup>17</sup>.

### **Técnica quirúrgica**

Se realiza una cervicotomía con levantamiento de colgajo subplasmal para exponer el hioides y la musculatura suprahiodea, que se secciona en su inserción con el hioides. Se identifica el ligamento hioepiglótico y se sigue su trayectoria de manera profunda para alcanzar la mucosa faríngea a través de una incisión inmediatamente superior al borde libre de la epiglotis. Posteriormente, se completa la faringotomía extendiendo lateralmente la incisión. Tras conseguir una adecuada exposición, se completa la resección de la tumoración y se realiza el cierre por planos<sup>18</sup>.

Durante el procedimiento es importante identificar y preservar el nervio hipogloso y el nervio laríngeo superior, siempre y cuando la resección oncológica lo permita. Así mismo la arteria lingual permanece lateral por lo que tampoco es necesaria ligarla.

## **4. Faringotomía lateral**

### **Indicaciones**

La faringotomía lateral es un abordaje quirúrgico abierto que mejora la exposición de la región faríngea al tiempo que evita la mandibulotomía<sup>19</sup>. Se recomienda para la resección de tumores originados en la pared lateral o posterior de la orofaringe y en la base de lengua (con afectación de la amígdala palatina, surco glosamigdalino o la pared lateral de la orofaringe)<sup>17</sup>.

### **Técnica quirúrgica**

La incisión cervical es la misma que la del vaciamiento cervical, ya que habitualmente se realiza primero.

Los puntos de referencia anatómicos son: el cuerno mayor del hueso hioides, el cuerno mayor del cartílago tiroideos, el eje carotídeo (incluidos los orígenes de las arterias lingual y tiroidea superior) y el borde lateral de los músculos infrahioides.

Según la localización del tumor primario, debemos elegir el punto de entrada a la faringe; esta es la principal dificultad de la faringotomía lateral. De esto depende qué estructuras vasculonerviosas se resequen, pero al menos es recomendable respetar el nervio hipogloso y el nervio laríngeo superior para evitar complicaciones postoperatorias<sup>16</sup>. Habitualmente, la ventana para la faringotomía está definida por el nervio hipogloso e inferiormente por el nervio laríngeo superior y el borde superior del ala tiroidea, y se accede a la faringe a través de los músculos constrictores faríngeos medial e inferior a distintos niveles en función de la localización del tumor primario<sup>19</sup>:

- En los tumores de pared lateral de orofaringe se accederá a la vallécula ipsilateral liberando previamente la musculatura suprahioides e infrahioides del hioides<sup>16</sup>.
- En tumores originados en la base de la lengua y/o en el pliegue glosamigdalino, la faringotomía se realizará a nivel del borde posterior del cuerno mayor del hueso hioides. La resección del hueso hioides lateral puede facilitar la visualización directa<sup>16</sup>.
- En los que tienen origen en la pared posterior se realizará a nivel del borde posterior del cuerno mayor de la tiroidea. En estos casos, se puede preservar el hioides mientras que se realiza una miotomía del constrictor faríngeo medio a lo largo de la lámina tiroidea<sup>16</sup>.

La mayoría de las veces el cierre se consigue mediante cierre directo, aunque la necesidad de colocar un colgajo microvascular depende del tamaño del defecto.

### Tendencia actual

En líneas generales, los abordajes transfaríngeos siguen teniendo su cabida en la era de la cirugía transoral robótica, principalmente en aquellos tumores que no pueden ser extirpados de forma completa y segura por vía transoral, cuando no se dispone de dispositivos robóticos, o si las opciones terapéuticas no quirúrgicas no están disponibles o están contraindicadas<sup>19,20</sup>.

También se han descrito abordajes combinados mediante cirugía transoral y faringotomía lateral en pacientes seleccionados con cáncer de orofaringe avan-

zado o recurrente cuando no son posibles opciones mínimamente invasivas (TORS, TLM o RT)<sup>21</sup>.

Entre las complicaciones postoperatorias se han descrito la formación de fistula faringocutánea en torno al 13% y tasas de hemorragia postoperatoria en torno al 2%. Los resultados funcionales suelen ser favorables en aquellos pacientes adecuadamente seleccionados con tasas de dependencia a la traqueotomía de entre el 0 y el 5%<sup>20</sup>.

## 5. Abordaje transmandibular

En los estadios avanzados de orofaringe (T3-T4a), tanto la QTRT como la cirugía, pueden ser utilizados, pero su elección depende fundamentalmente de la localización del tumor primario y de la experiencia del Hospital. El tratamiento quirúrgico clásico ha sido la cirugía abierta (abordaje transmandibular principalmente), con tratamiento adyuvante posterior. Sin embargo y con el advenimiento de la cirugía transoral, láser, ultrasónica o robótica se están reportando últimamente resultados prometedores en este tipo de tumores<sup>7</sup>. Hay que tener en cuenta la limitación de estos estudios, ya que la mayoría recogen pacientes con bajo T pero con enfermedad ganglionar avanzada.<sup>7</sup>

El abordaje transmandibular proporciona una exposición cómoda y amplia de la cavidad orofaríngea, pero hay que tener en cuenta los riesgos inherentes a la mandibulotomía (no unión, exposición del material de fijación interna, osteorradionecrosis y periodontitis), cuya frecuencia y gravedad se ven agravadas por la radioterapia previa en caso de cirugías de rescate. Por este motivo y por la morbimortalidad asociada hay que hacer una selección exhaustiva de los pacientes a la hora de elegir estos abordajes como tratamiento primario frente a la órgano-preservación.

Estos abordajes suelen estar indicados en tumores avanzados (T3-T4a) de base de lengua o fosa amigdalina, donde se requieren resecciones extensas del tumor con márgenes macroscópicos libres de 1.5-2 cm, y, para ello, una mandibulotomía es necesaria para conseguir una visualización adecuada. También estaría indicada en aquellos tumores que asocien trismus. Puede ser necesaria una mandibulectomía parcial si se detecta infiltración ósea o si se requiere incluir hueso en la pieza quirúrgica para una resección completa del tumor.

Hay que recordar que más del 50% de los pacientes con carcinoma epidermoide de orofaringe en estadio avanzado desarrollará metástasis ganglionares<sup>7</sup>, por lo que un vaciamiento profiláctico o terapéutico debe ser siempre tenido en cuenta.

## 6. Mandibulotomía media/paramediana (*swing mandibular*)

### Técnica quirúrgica

Primero se realiza una incisión cervical arciforme desde la apófisis mastoides hasta el mentón para ascender por el labio inferior, seccionándolo en línea media, y extendiéndola lateralmente hacia el lado del tumor. De esta forma se eleva el colgajo musculocutáneo y el hueso se expone en el lado del tumor hasta el orificio mentoniano, preservando este nervio. En este punto, la mandibulotomía se puede realizar mediana, paramediana o lateral, siendo la más conveniente la medial al incisivo y en escalera hacia línea media.

La osteotomía se realiza después de un despegamiento mucoso subperióstico de la tabla interna mandibular a nivel del trazo. Posteriormente, el suelo de la boca se secciona en toda su longitud, incluyendo la mucosa y el músculo milohioideo, y la incisión se prolonga posteriormente hasta llegar a la masa tumoral, que se reseca en bloque<sup>14</sup>.

Para el cierre suele estar indicada una reconstrucción con colgajo, ya sea pediculado o libre. El cierre propiamente dicho se suele realizar de posterior a anterior, intentando dejar la recolocación de las placas de osteosíntesis en último lugar, antes del cierre del labio.

## 7. Faringotomía lateral transmandibular con mandibulectomía o *commando* (*composite resection with mandibulectomy operation*)

### Técnica quirúrgica

Esta intervención va a consistir en la exéresis en monobloque de la región orofaríngea junto con el segmento de mandíbula afecta por el tumor. La incisión cutánea será la misma que en el *swing* mandibular, pero en este caso hay que esqueletizar el borde inferior de la mandíbula hasta su ángulo y desinsertar la inserción inferior del músculo masetero. Las osteotomías anterior y posterior deben colocarse al menos a 2 cm de distancia del tumor macroscópico. En caso de estar afecta la rama ascendente, la resección quirúrgica debe incluir la desarticulación temporomandibular. En estos casos también se debe reseca la musculatura pterigoidea para garantizar un margen de seguridad adecuado<sup>14</sup>.

El cierre primario rara vez es posible; se pueden utilizar colgajos miofasciales o miocutáneos regionales, si bien la reconstrucción con colgajo microvascular libre es ahora el estándar reconstructivo.

## 8. Abordaje combinado transoral y transmandibular (*pull-through*)

### Indicaciones

El abordaje combinado transoral-transcervical sin mandibulotomía puede sustituir al transmandibular en la mayoría de las indicaciones de orofaringectomía transmandibular conservadora<sup>22</sup>.

Este abordaje es el óptimo cuando necesitamos realizar resecciones extensas de la base de lengua, pero sin extensión lateral extensa al pilar amigdalino, así como para tumores de línea media en los que no es posible realizar una mandibulotomía o debe evitarse<sup>14</sup>. Por tanto, estaría indicado en tumores localmente avanzados (infiltrantes T2 o T3) que afectan al surco glosamigdalino y a la base de la lengua.

### Técnica quirúrgica (Figuras 2 y 3)

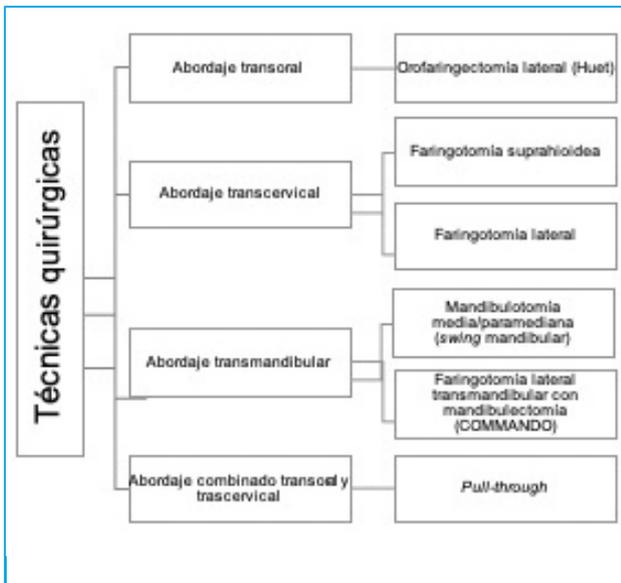
Por una parte, el abordaje transoral consiste en realizar una incisión desde el pilar amigdalino ipsilateral a través del suelo de la boca y extendiéndose más allá de la línea media, pudiéndose extenderse incluso hasta el pilar amigdalino contralateral según el tamaño y la localización del tumor primario. En este punto, la mucosa (y/o el periostio) ya puede liberarse.

El segundo tiempo transcervical se inicia mediante una incisión para vaciamiento cervical. A continuación, se secciona el músculo milohioideo y el vientre posterior del músculo digástrico, lo que permite un acceso directo a la parte baja de la orofaringe. Se tracciona de la pieza de resección que se había liberado de forma transoral para llevarla a nivel cervical, y completar así su resección inferior y posterior, bajo control visual directo<sup>14</sup>.

El defecto remanente debe ser reconstruido mediante un colgajo local o microvascular.

### Tendencia actual

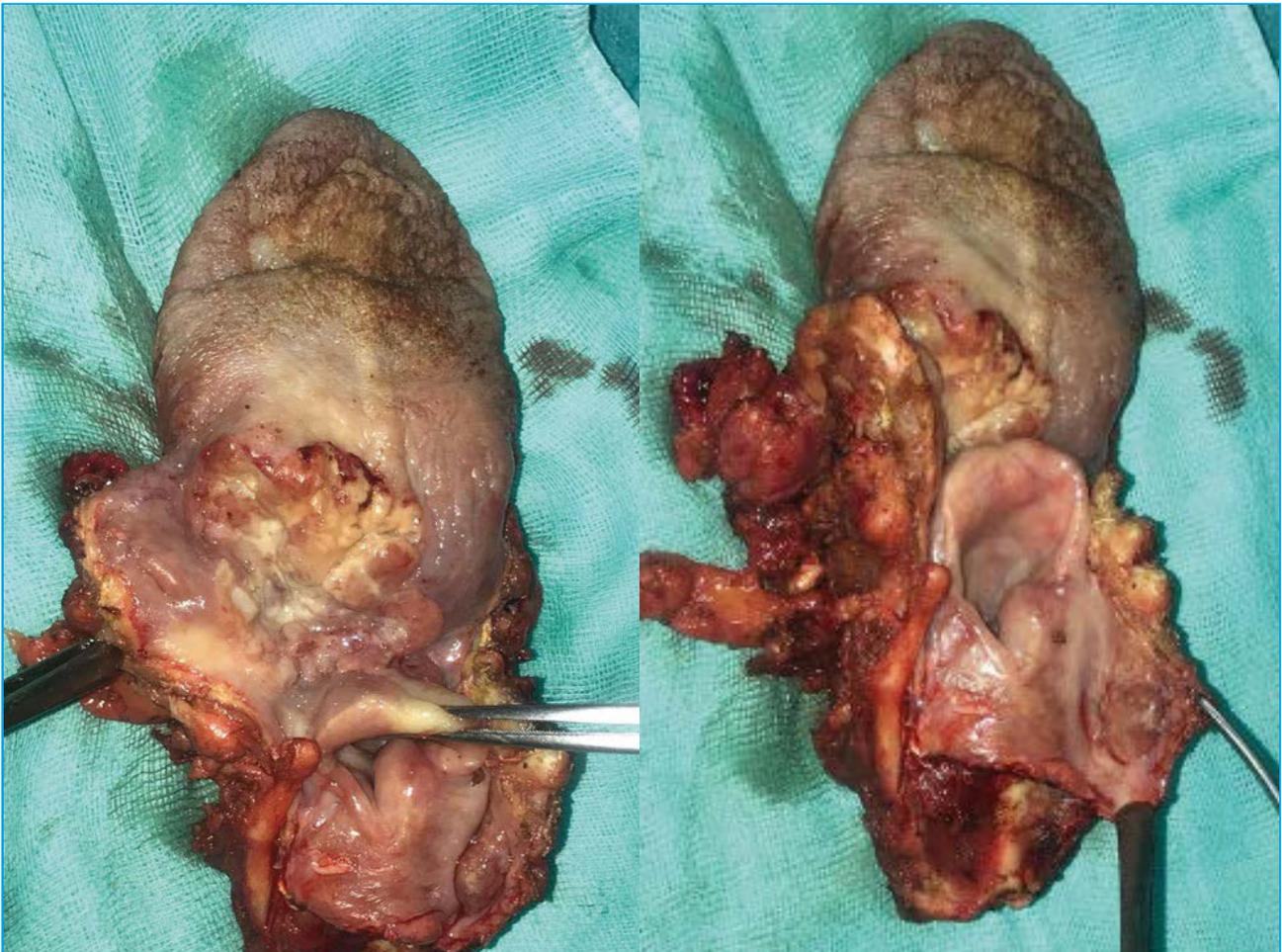
La cirugía primaria del tumor orofaríngeo mediante este doble abordaje proporciona excelentes resultados oncológicos y funcionales. El grupo francés de Roux *et al* ha estudiado los resultados de este abordaje combinado utilizando colgajo radial para la reconstrucción. En el trabajo se incluyen 44 pacientes tratados de forma primaria con esta técnica (80% en estadios  $\geq$  III), obteniendo una supervivencia específica de la enfermedad a 3 y 5 años del 92% y 86%, respectivamente. Sin embargo, en cirugía de rescate, reservan este abordaje para casos excepcionales en tumores de gran volumen, ya que el trismus tras radioterapia y la alteración del tejido puede dificultar la exposición<sup>22</sup>.



**Figura 1.** Resumen de técnicas quirúrgicas abiertas.



**Figura 2.** Abordaje a tumor de base de lengua por *pull-through*.



**Figura 3.** Pieza de glosectomía total + laringectomía total. Nótese la existencia de dos lesiones tumorales, una extensa en base de lengua izquierda y otra menor en la vertiente faríngea del seno piriforme derecho (flechas blancas).

## ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE CASOS. SERIE PROPIA

### Población

Se han seleccionado todos los casos diagnosticados de carcinoma epidermoide de orofaringe diagnosticados entre 2012 y 2022. Se excluyen del análisis los casos con neoplasias no epidermoides, así como aquellos casos con datos incompletos.

La estadística descriptiva se resume en la **Tabla 1**.

### Supervivencia global/específica

Se presentan los datos de supervivencia global y específica estratificados por asociación al virus VPH. (**Figura 4**)

### Intervalo libre de recidiva

Se presenta la curva de supervivencia libre de recidiva estratificada por asociación al virus VPH. (**Figura 5**)

### Modalidad de tratamiento. Supervivencia global

Se presenta la supervivencia global estratificada por la modalidad de tratamiento (órgano-preservación vs cirugía de inicio) (**Figura 6**). No se han obtenido diferencias significativas al estratificar por asociación al virus VPH. Puede observarse que no hay diferencias significativas entre las dos modalidades de tratamiento.

### Cirugía como rescate tras recidiva.

#### Supervivencia global

Se presenta la supervivencia global tras cirugía de rescate. Se incluyen 40 pacientes rescatados quirúrgicamente. El escaso número de pacientes VPH (+) que recidivaron impide estratificar por este factor. (**Figura 7**)

## CONCLUSIONES

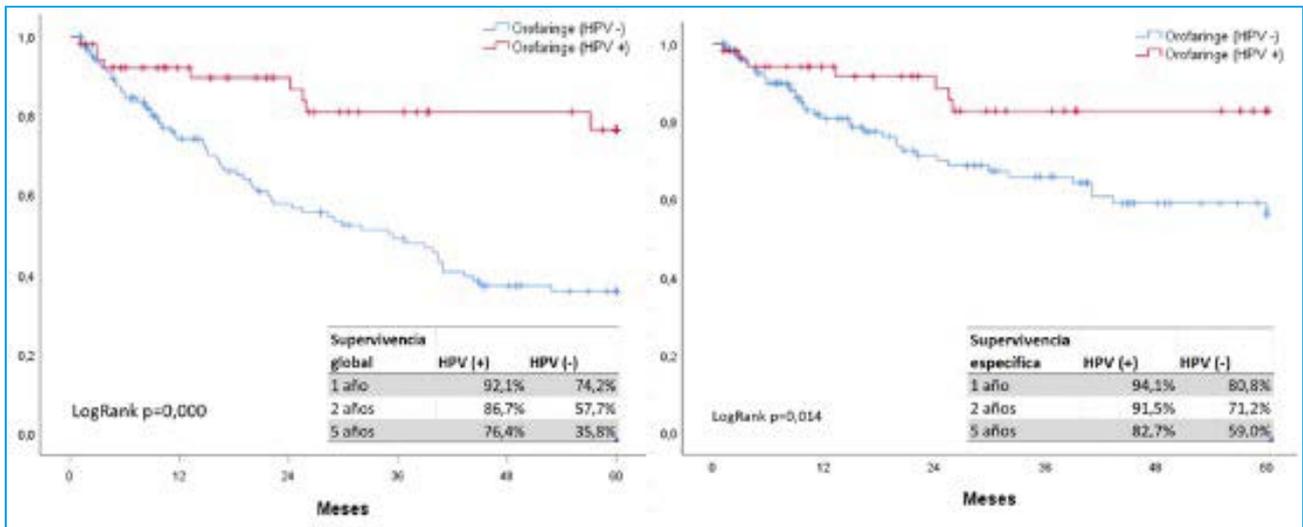
Los procedimientos quirúrgicos abiertos para el cáncer de orofaringe están perdiendo protagonismo por la morbilidad asociada a los mismos, si bien pueden ser necesarios en casos seleccionados (recidivas, pacientes que no pueden recibir quimioterapia o que ya han sido radiados).

La cirugía transoral clásica electiva mantiene buenos resultados de supervivencia. Esto es especialmente cierto en estados iniciales de la enfermedad, y para tumores asociados a VPH. Sin embargo no debemos obviar las ventajas de aplicar las nuevas tecnologías (TORS, TOUSS) a este procedimiento.

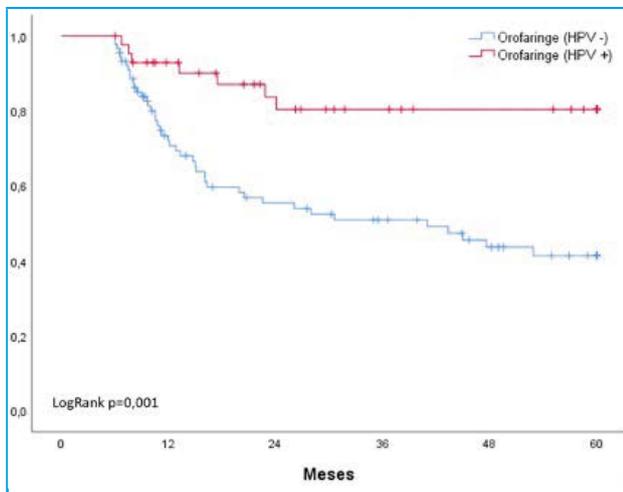
En términos de supervivencia global, la preservación de órgano (incluyendo eventual cirugía de rescate) y la cirugía (incluyendo eventual adyuvancia) presentan resultados similares. El cirujano debe decidirse por el procedimiento que aporte menor morbilidad y mejor calidad de vida al paciente.

	N	203			
	N válido	198	(excluidos los no epiteliales)		
<b>HPV:</b>	N	%			
	HPV (+)	128	64,6%		
	HPV (-)	53	26,8%		
	Desconocido	17	8,6%		
	No epitelial	5	2,5%		
<b>Tratamiento primario:</b>	N	%			
	Radioquimioterapia	107	54,0%		
	Radioterapia	23	11,6%		
	QT /inducción + (quimio)-radioterapia	9	4,5%		
	Cirugía (+/-) adyuvante	37	18,7%		
	Tratamiento paliativo / abstención terapéutica	18	9,1%		
	No especificado	4	2,0%		
<b>Localizaciones:</b>	N	%			
	Amigdalas palatina	89	44,9%		
	base de lengua	77	38,9%		
	Óvulo - paladar blando	24	12,1%		
	Pared posterior	8	4,0%		
<b>Persistencia/recidiva/2º tumor</b>	N	%			
	N total	54	27,3%	De los 198 pacientes totales	
<b>1º tratamiento: preservación de órgano</b>	45	12,4%	Respecto al total de pacientes tratados con este protocolo (N=129)		
<b>1º tratamiento: cirugía</b>	9	24,3%	Respecto al total de pacientes tratados con este protocolo (N=37)		
<b>Estadajes</b>					
		HPV (+)	HPV (-) / desconocido		
<b>T</b>					
	T1	12	22,6%	21	14,5%
	T2	22	41,5%	30	20,7%
	T3	6	11,3%	19	13,1%
	T4	13	24,5%	75	51,7%
<b>N</b>					
	Nx	0	0,0%	4	2,8%
	N0	5	9,4%	42	29,0%
	N1	32	60,4%	9	6,2%
	N2	12	22,6%	79	54,5%
	N3	4	7,5%	11	7,6%
	<b>Estadíos</b>				
	0	0	0,0%	1	0,7%
	I	26	47,2%	11	7,6%
	II	11	20,8%	10	6,9%
	III	15	28,3%	12	8,3%
	IV	2	3,8%	111	76,6%
<b>Procedimientos quirúrgicos</b>					
		Cirugía como 1º tratamiento:	Cirugía de las recidivas N=40		
	Comunales	1	2,7%	1	4,2%
	Faringotomía lateral	1	2,7%	2	8,5%
	L1 ampliado y RL	3	8,1%	6	25,0%
	Orofaringectomía lateral (mandibulotomía)	8	21,6%	5	20,8%
	Orofaringectomía lateral transoral	17	45,9%	10	41,7%
	Full-Through	4	10,8%	6	25,0%
	Disección cervical ady.	-	-	10	41,7%
	N/A	5	13,5%		

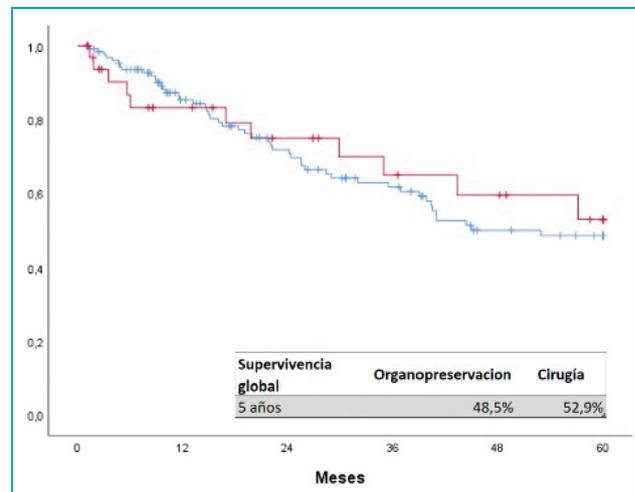
Tabla 1.



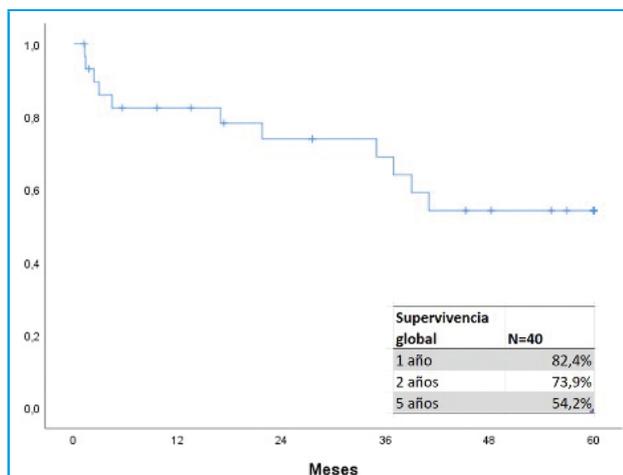
**Figura 4.** Supervivencia global y específica. Curvas de supervivencia global y específica estratificada por asociación VPH.



**Figura 5.** Supervivencia libre de recidiva. Curva de supervivencia mostrando el intervalo libre de recidiva, estratificado por asociación VPH.



**Figura 6.** Supervivencia global según la modalidad de tratamiento inicial escogida. Ambos grupos no mostraron diferencias significativas en el análisis univariado para las variables pronósticas conocidas (asociación VPH, estadio T, estadio N, edad) lo que hace suponer que dichas variables se distribuyen de igual modo en ambos grupos. Los resultados deben interpretarse con cautela dado que no se ha realizado un análisis multivariado.



**Figura 7.** Recidivas rescatadas con cirugía. Curva de supervivencia global.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haddad, R. I. *et al.* NCCN Guidelines Version 1.2024 Head and Neck Cancers Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. (2023).
2. Laccourreye, O. *et al.* Value and limits of non-robotic transoral oropharyngectomy for local control of T1-2 invasive squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* **132**, 141–146 (2015).
3. Meccariello, G. *et al.* Transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer in the era of chemoradiation therapy. *Auris Nasus Larynx* Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.anl.2022.01.011> (2022).
4. Cohen, M. A., Weinstein, G. S., O'Malley, B. W., Feldman, M. & Quon, H. Transoral robotic surgery and human papillomavirus status: Oncologic results. *Head Neck* **33**, 573–580 (2011).
5. Christopher Holsinger, F., McWhorter, A. J., Ménard, M., Garcia, D. & Laccourreye, O. Transoral Lateral Oropharyngectomy for Squamous Cell Carcinoma of the Tonsillar Region I. Technique, Complications, and Functional Results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **131**, 583–591 (2005).
6. Rubin, F., Laccourreye, O., Weinstein, G. S. & Holsinger, F. C. Transoral lateral oropharyngectomy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* **134**, 419–422 (2017).
7. Golusiński, W. & Golusińska-Kardach, E. Current role of surgery in the management of oropharyngeal cancer. *Front Oncol* **9**, (2019).
8. Jefferson, G. D. & Frey, H. Open Versus Robotic Surgery for Oropharyngeal Cancer. *Otolaryngol Clin North Am* **53**, 995–1003 (2020).
9. Monnier, Y. & Simon, C. Surgery Versus Radiotherapy for Early Oropharyngeal Tumors: a Never-Ending Debate. *Current Treatment Options in Oncology* vol. 16 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11864-015-0362-4> (2015).
10. Bonawitz, S. C. & Duvvuri, U. Robotic-assisted FAMM flap for soft palate reconstruction. *Laryngoscope* **123**, 870–874 (2013).
11. Turner, M. T. *et al.* Reconstruction of TORS Oropharyngectomy Defects with the Nasoseptal Flap via Transpalatal Tunnel. *J Robot Surg* **14**, 311–316 (2020).
12. Arora, A. *et al.* Determination of biometric measures to evaluate patient suitability for transoral robotic surgery. *Head Neck* **37**, 1254–1260 (2015).
13. Huet PC. Electrocoagulation in epitheliomas of the tonsils. *Ann Otolaryngol* **68**, 422–442 (1951).
14. Holsinger, F. C., Laccourreye, O. & Weber, R. S. Surgical approaches for cancer of the oropharynx. *Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery* **16**, 40–48 (2005).
15. Golusinski, W. The role of conventional surgery in oropharyngeal cancer. *Recent Results in Cancer Research* **206**, 185–195 (2017).
16. Laccourreye, O., Villeneuve, A., Rubin, F. & Holsinger, F. C. Lateral pharyngotomy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* **136**, 135–140 (2019).
17. Choby, G. & Myers, E. N. 39 - *Transcervical Pharyngotomy*. *Operative Otolaryngology* (Elsevier Inc., 2023). doi:10.1016/B978-0-323-40150-0.00039-4.
18. Ferris, R. L. & Myers, E. N. Suprahyoid pharyngotomy. *Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery* **16**, 49–54 (2005).
19. Bertolin, A. *et al.* Lateral pharyngotomy approach in the treatment of oropharyngeal carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* **274**, 2573–2580 (2017).

20. Badaoui, J. N. *et al.* Transpharyngeal Approaches for Management of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Mayo Clinic Institution Experience. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* **167**, 509–516 (2022).
21. Colevas, S. M. *et al.* Functional Outcomes After Transoral Plus Lateral Pharyngotomy Approach for Advanced Oral and Oropharyngeal Tumors. *OTO Open* **7**, (2023).
22. Roux, M. *et al.* Transoral-transcervical oropharyngectomy without mandibulotomy, associated to fasciocutaneous radial forearm free-flap reconstruction, for oropharyngeal cancer: Postoperative course, oncologic and functional results, and prognostic factors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* **134**, 71–76 (2017).

# Tratamiento quirúrgico vía TORS del carcinoma orofaríngeo

Alex Ramírez Rosa, José Granell, Raimundo Gutiérrez Fonseca

Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid

## INTRODUCCIÓN: CIRUGÍA ROBÓTICA TRANSORAL Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La aplicación por excelencia de la cirugía robótica transoral (TORS, *TransOral Robotic Surgery*) es el tratamiento del cáncer de orofaringe. Esto se realiza a través de dos procedimientos quirúrgicos estandarizados: la amigdalectomía radical TORS, también conocida como orofaringectomía lateral, utilizada para tratar tumores en la pared lateral de la orofaringe, y la resección de la base de la lengua TORS, para los tumores que se desarrollan en la amígdala lingual. Los tratamientos quirúrgicos para los tumores malignos de la orofaringe son, en general, variaciones o combinaciones de ambos procedimientos, adaptados a las características específicas de cada tumor. **(Figura 1)**

La evolución de las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas ha sido significativa en los últimos años, contribuyendo a una reducción significativa de la morbilidad asociada a los procedimientos quirúrgicos. La electro-resección de la fosa amigdalina en 1951<sup>1</sup> marcó el inicio de las técnicas quirúrgicas transorales para el tratamiento de tumores avanzados de la pared lateral. Posteriormente la microcirugía láser transoral abrió un abanico adicional de posibilidades técnicas. La cirugía con instrumentación robotizada supuso un nuevo salto cualitativo.

La factibilidad del abordaje robótico para la base de la lengua fue demostrada experimentalmente por O'Malley y Weinstein<sup>2</sup>, quienes aplicaron esta técnica también a resecciones en la pared lateral<sup>8</sup>. Aunque el abordaje transoral de la orofaringe era posible con instrumentación convencional, la cirugía robótica ha generalizado este abordaje, superando limitaciones anteriores en la reproductibilidad de las técnicas.

La introducción de la cirugía robótica transoral ha llevado a una disminución significativa de las intervenciones clásicas previas, como la faringotomía lateral y los abordajes transmandibulares y ha emergido como protagonista indiscutible en el tratamiento del cáncer de orofaringe.

La entrada en la era del VPH ha llevado a una evolución significativa hacia la reducción de la agresividad en los tratamientos, tanto quirúrgicos como no quirúrgicos. Tras las primeras series de casos VPH+, se empezó a intuir un sobretratamiento de estos pacientes, de modo que parte de la morbilidad asociada podría potencialmente evitarse. Comenzaron a explorarse diversas estrategias de desescalada, siempre garantizando la eficacia en términos oncológicos.

Algunos centros han establecido criterios para la indicación de cirugía robótica en la orofaringe, considerando factores relacionados con el paciente, el tumor primario y la eventual enfermedad ganglionar. La selección de pacientes se realiza cuidadosamente, teniendo en cuenta aspectos anatómicos y de salud del paciente, así como la resecabilidad del tumor sin secuelas funcionales significativas y la ausencia de evidencia de extensión extracapsular en la enfermedad ganglionar<sup>3</sup>.

Desde otra perspectiva, el impacto económico de la necesidad de radioterapia adyuvante sería un motivo adicional para seleccionar la cirugía robótica transoral (TORS) en pacientes que probablemente no requieran tratamientos adicionales<sup>4,5</sup>.

El objetivo, al valorar el beneficio-riesgo de la TORS y describir sus contraindicaciones, ha sido:

- Minimizar las complicaciones vasculares durante y después de los procedimientos.

- Asegurar resultados funcionales exitosos y reproducibles.
- Maximizar la obtención de márgenes negativos para evitar la morbilidad adicional asociada a terapias adyuvantes de alta intensidad<sup>6,7,8</sup>. **(Tabla 1)**

## OROFARINGECTOMÍA LATERAL

La técnica de amigdalectomía radical u orofaringectomía lateral mediante TORS es un procedimiento estandarizado basado en una técnica clásica y adaptada a la instrumentación robótica. En este procedimiento, la zona anatómica crítica es la disección del espacio parafaríngeo. En la técnica clásica de Huet, se realiza una disección roma en este punto, con la ayuda de un depresor lingual de madera, mientras se realiza una tracción medial de la amígdala, separando lateralmente el paquete graso parafaríngeo que contiene las estructuras neurovasculares. La visión del campo quirúrgico y la instrumentación robótica bimanual permiten una disección más controlada en este territorio. Este aspecto ha sido clave para garantizar la reproducibilidad de la técnica por razones de seguridad quirúrgica.

Es crucial verificar la viabilidad del abordaje transoral en cada paciente, teniendo en cuenta el estado de la dentición (donde el manejo es más sencillo en pacientes edéntulos), la apertura bucal (medida como distancia interincisal) y la morfología de los maxilares. La exposición es similar a la de una amigdalectomía convencional, y salvo casos de trismus u otras circunstancias particulares, es raro que existan condiciones que impidan la realización del procedimiento.

La intervención se lleva a cabo bajo anestesia general<sup>9</sup>. Existe suficiente experiencia clínica para realizar procedimientos habituales de TORS en la orofaringe sin la necesidad de una traqueotomía de seguridad, incluso cuando se realiza simultáneamente el vaciamiento cervical<sup>10</sup>. Para la cirugía en la pared lateral de la orofaringe, la intubación nasotraqueal por la nariz contralateral resulta cómoda.

Es necesario utilizar algún tipo de dispositivo abre bocas. En nuestra práctica, utilizamos habitualmente el faringolaringoscopio FKWO también en la pared lateral de la orofaringe.

Para la orofaringectomía lateral se utiliza habitualmente la óptica de 0°; en algún caso, cuando la resección de la base de la lengua es más extensa, puede ser adecuado cambiar a 30° en algún momento de la intervención. La instrumentación comúnmente incluye el disector de Maryland y la espátula monopolar de 5

mm. El disector se coloca en el brazo contralateral a la lesión para facilitar la tracción medial, mientras que la espátula se ubica en el ipsilateral.

La técnica fue descrita de manera detallada por Weinstein y colaboradores<sup>11</sup>. El objetivo quirúrgico de la orofaringectomía lateral es la extirpación de la pared lateral de la orofaringe en todo su espesor. Salvo en lesiones menos habituales alejadas de la amígdala palatina, la resección suele incluir el contenido y las paredes de la celda amigdalina, una porción del paladar blando y una porción de la base de la lengua / amígdala lingual. El límite profundo del procedimiento estándar es la fascia bucofaríngea, lo que implica la inclusión en la resección del músculo constrictor de la faringe (que a ese nivel es fundamentalmente el constrictor medio). Detallamos la secuencia quirúrgica. **(Figura 2)**

Durante el proceso postoperatorio, se emplea una sonda nasogástrica temporal. La necesidad de gastrostomía es extremadamente infrecuente. La cicatrización sigue un curso similar al de una amigdalectomía, y el grado de dolor asociado; al igual que en este procedimiento, varía considerablemente de un paciente a otro.

## RESECCIÓN DE LA BASE DE LA LENGUA

La resección en la base de la lengua es técnicamente factible tanto con instrumentación convencional como con microscopía láser transoral (TLM), aunque presenta desafíos de exposición y manipulación que son eficazmente abordados por la instrumentación robótica. El paciente se coloca en decúbito supino con extensión atlo-occipital, adoptando la posición convencional de laringoscopia. Aunque es posible llevar a cabo los procedimientos con abre bocas convencionales como el Crow-Davis, preferimos nuevamente el uso del faringolaringoscopio FKWO.

En este procedimiento, empleamos una óptica de 30° orientada hacia arriba, lo que significa que los instrumentos se colocan “por encima” de la óptica. La óptica de 30° representa una de las diferencias significativas de la TORS en la base de la lengua en comparación con la visión proporcionada por el microscopio, algo que un cirujano experimentado nota inmediatamente. **(Figura 3)**

El área quirúrgica se dejará para cicatrización por segunda intención después de lograr una hemostasia meticulosa. La aplicación de agentes hemostáticos tópicos es opcional. Se colocará temporalmente una sonda nasogástrica. La apariencia del área en proceso de cicatrización es similar a la observada en una

amigdalectomía, y nuevamente, el nivel de dolor puede variar, siendo potencialmente significativo, por lo que se administrará la analgesia adecuada.

## MANEJO PERIOPERATORIO

Aunque en la práctica es posible realizar cualquier resección de tejido blando en la orofaringe mediante TORS, la correcta indicación y ejecución de la técnica son igualmente esenciales. La elección de la cirugía funcional dependerá principalmente de las expectativas de resultados y de si el abordaje de mínima invasión proporciona beneficios en comparación con otras opciones. La comprensión de la fisiología de la faringe, especialmente en relación con la deglución, es crucial para prever el impacto funcional de la intervención quirúrgica. **(Figura 4)**

En el postoperatorio, la evaluación de la eficacia y seguridad de la deglución es una práctica común antes de avanzar en la alimentación oral. Se utilizan herramientas como la videoendoscopia y la videofluoroscopia para este propósito. La vuelta a la dieta oral implica un proceso gradual con el aprendizaje de maniobras deglutorias y una dieta adaptada inicialmente. La sonda nasogástrica se mantiene temporalmente para evitar la desnutrición, retirándola cuando la ingesta oral es suficiente y segura desde el punto de vista deglutorio.

Para prevenir el sangrado se realiza una cuidadosa hemostasia mediante una técnica quirúrgica sistemática. En casos de sangrado, que generalmente corresponde a ramas de la arteria lingual, puede ser necesario abordar la situación quirúrgicamente, típicamente con enfoque endoscópico transoral.

La incidencia de infecciones es excepcional, y se emplea la profilaxis antibiótica perioperatoria estándar en cirugía faringolaríngea.

La seguridad del paciente es una prioridad, tanto desde una perspectiva oncológica como quirúrgica. La traqueotomía de seguridad se considera en función del riesgo de compromiso de la vía aérea, aunque su necesidad se evalúa caso por caso. La implementación de la TORS debe seguir un enfoque progresivo adaptado a las características y circunstancias específicas de cada centro.

## PAPEL DE LA CIRUGÍA ROBÓTICA EN EL CONTEXTO DE TUMORES PRIMARIOS NO IDENTIFICADOS

Existe una justificación válida para abordar brevemente el manejo de las adenopatías metastásicas cervicales

de primarios desconocidos dentro de este capítulo. Esto se debe a la comprensión actual de que un porcentaje significativo de estos casos son, de hecho, tumores de orofaringe VPH+. Se considera primario desconocido cuando se tiene la información sobre N (o M), pero no sobre T (Tx). En la región de cabeza y cuello es común encontrar metástasis de carcinoma en ganglios cervicales y etiquetamos el caso como primario desconocido cuando no podemos identificarlo en el estudio diagnóstico. Diversas teorías intentan explicar esta situación; ahora sabemos, que en muchos casos el primario era simplemente demasiado pequeño para ser detectado. El tratamiento estándar para metástasis ganglionares cervicales de primario desconocido implica el vaciamiento cervical y la radioterapia posterior en un área que abarca todas las áreas mucosas sospechosas, es decir, la vía aerodigestiva alta en su totalidad.

La evolución tecnológica ha influido en el estudio diagnóstico, y la localización de la adenopatía proporciona orientación. Algunos datos de inmunohistoquímica o serología pueden dirigir la búsqueda<sup>12</sup>. La rinofaringe es una ubicación sospechosa común. En las circunstancias epidemiológicas actuales, los tumores asociados al VPH, que tienden a presentarse con primarios pequeños y adenopatías notables, son relevantes. La positividad para el VPH es una razón específica para buscar el primario en la amígdala palatina o lingual. La contribución reciente a los métodos diagnósticos fue la PET o PET-CT<sup>13</sup>. Sin embargo, la PET tiene limitaciones en la detección de lesiones pequeñas. Otra estrategia diagnóstica es la toma de biopsias incisionales múltiples “ciegas” en áreas sin lesión aparente, especialmente en regiones como la rinofaringe. Muchos protocolos ahora incluyen la biopsia excisional de la amígdala palatina ipsilateral (o incluso bilateral).

Los nuevos protocolos que incorporan la biopsia excisional de la amígdala lingual han contribuido a identificar un porcentaje significativo de casos, lo que llevó a su inclusión en las recomendaciones de las guías NCCN para la búsqueda del primario desconocido. Los protocolos anteriores incluían biopsias incisionales de las amígdalas linguales, pero la biopsia excisional se consideraba asociada a una morbilidad que no justificaba su realización. El enfoque robótico ha cambiado esta situación<sup>14</sup>.

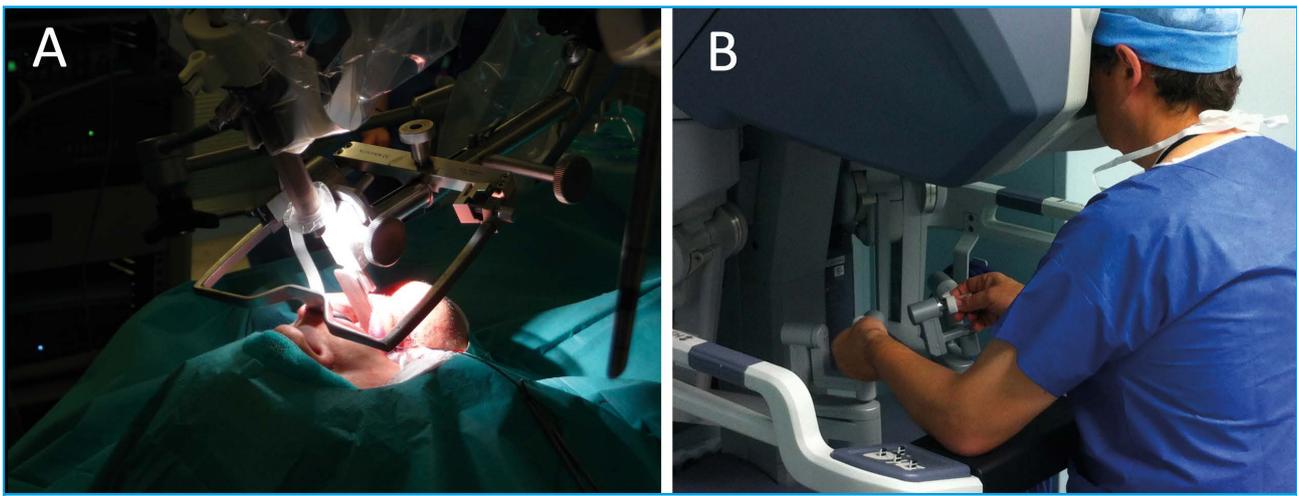
No es necesario subrayar la diferencia que puede marcar para el paciente entre identificar o no el tumor primario y recibir un tratamiento específico para este. Muchos casos pueden clasificarse como T1N1 y no requerirán tratamiento adyuvante (quimioterapia ni

radioterapia); la morbilidad de una amigdalectomía lingual o palatina para un tumor milimétrico es prácticamente nula. Además, la inclusión de la cirugía robótica en el diagnóstico del primario desconocido resulta beneficiosa desde el punto de vista de la eficiencia<sup>15</sup>.

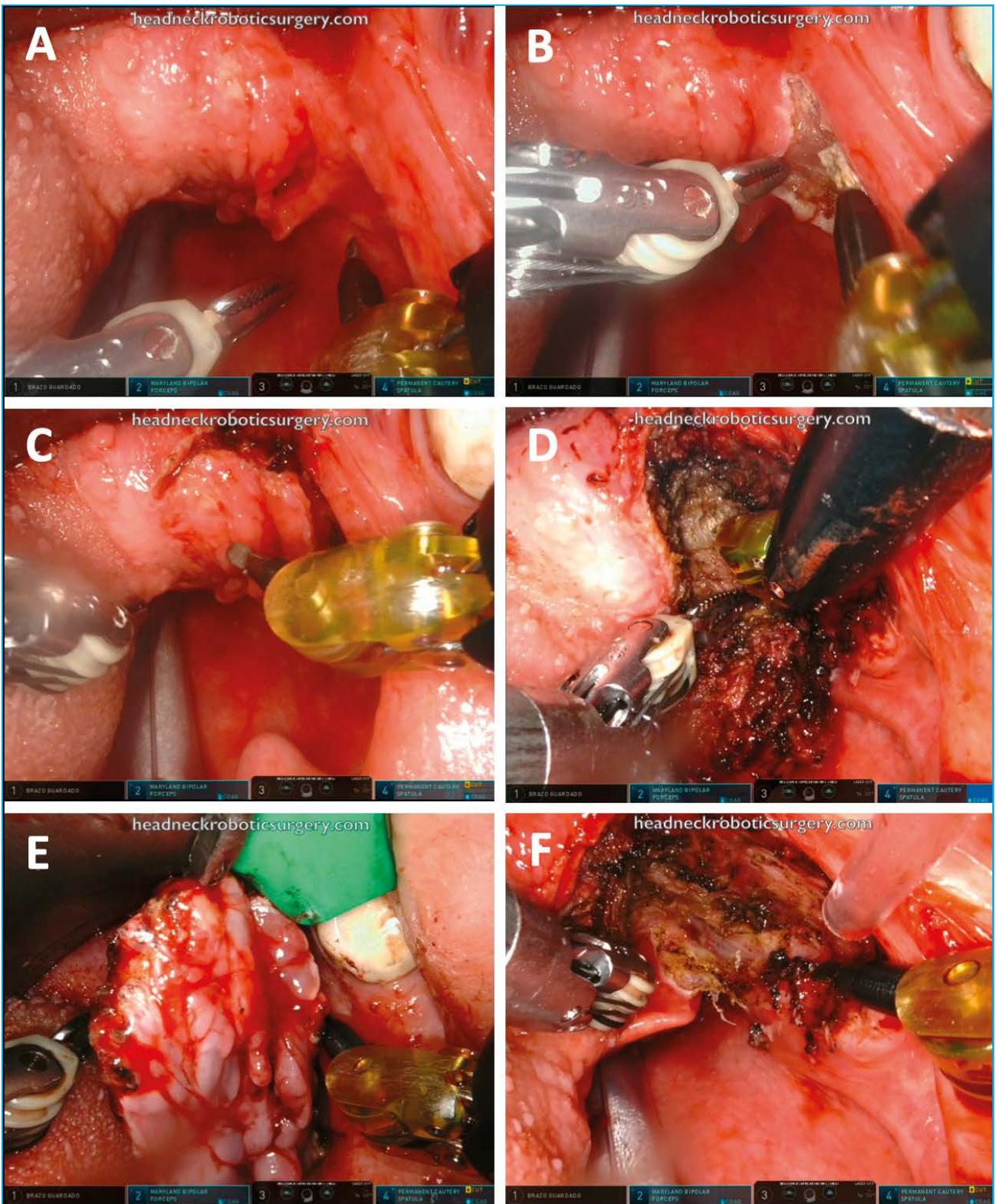
## CONCLUSIONES

El desarrollo de la TORS ha coincidido históricamente, y en parte ha sido propiciado por, un escepticismo creciente hacia los resultados de la radioterapia y quimioterapia primaria, particularmente en relación con

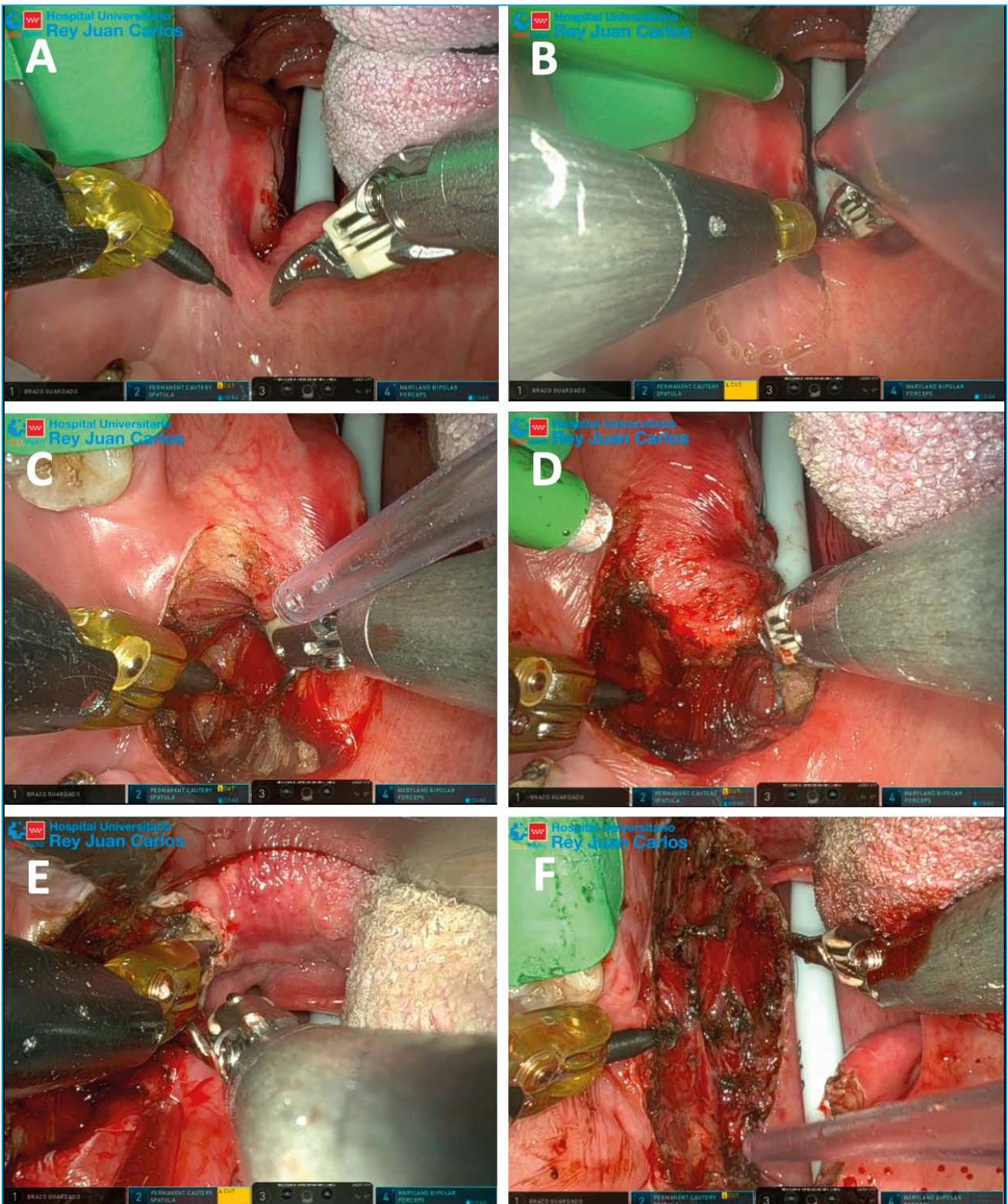
sus secuelas funcionales. Esto se ha observado especialmente en el contexto del cambio epidemiológico causado por el VPH y el perfil de pacientes con cáncer de orofaringe, que tienen una expectativa de vida más larga y por tanto un impacto mayor de las secuelas del tratamiento a largo plazo. Las técnicas de TORS son altamente reproducibles, con resultados consistentes en todas las series. Una proporción relevante de pacientes con cáncer de orofaringe VPH+ puede tratarse con cirugía exclusiva, limitando la morbilidad y las secuelas asociadas al tratamiento.



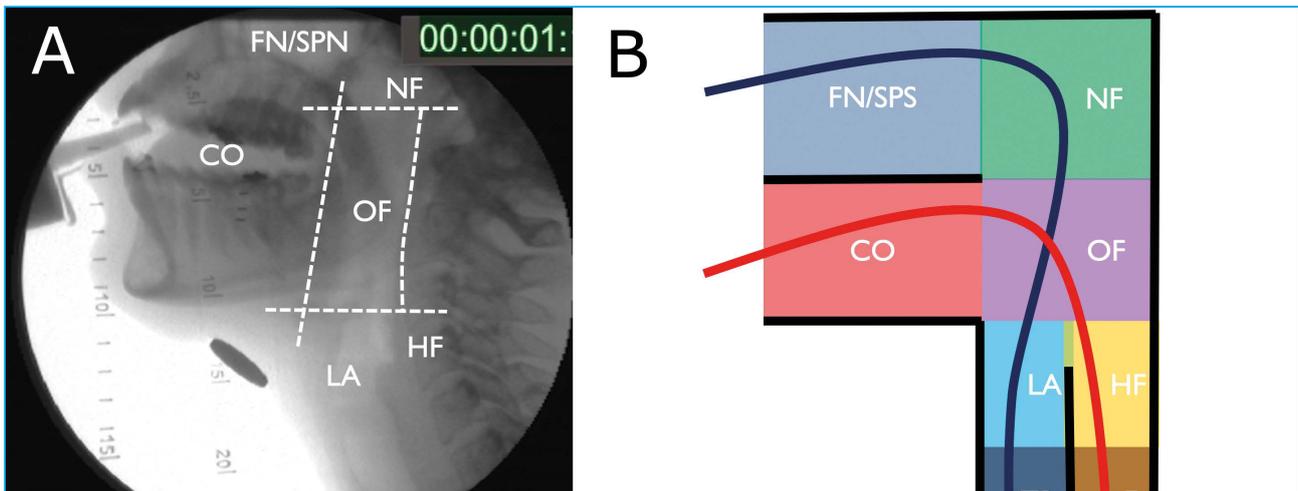
**Figura 1.** La TORS es una cirugía por telemanipulación robotizada. Los brazos robóticos que se introducen a través de la boca del paciente para alcanzar el área anatómica objetivo (A) son controlados por el cirujano desde una consola (B).



**Figura 2.** Orofaringectomía lateral. A. Campo quirúrgico. Obsérvese el tumor en la amígdala palatina izqda. B. Diseño de la incisión mucosa en el paladar blando. C. Diseción de espacio parafaríngeo. D. Sección de espesor total del paladar blando. E. Sección inferior en la base de la lengua. F: Defecto quirúrgico.



**Figura 3.** Resección de base de lengua. Carcinoma epidermoide T2 p16+. A. Campo quirúrgico con tumor en la base de la lengua izqda. B. Incisión inicial en el surco glosomigdalino. C. Diseño de los límites superior y medial. D. Sección del límite profundo en el espesor de la lengua. E. Extirpación de la pieza. F. Lecho quirúrgico.



**Figura 4.** Anatomía de la vía aerodigestiva superior. A. Proyección lateral en radiología simple durante la realización de una videoendoscopia de deglución. Los límites superior, inferior y anterior de la orofaringe son arbitrarios. B. Representación esquemática de la vía aerodigestiva superior y de la decusación de la vía respiratoria (flecha azul) y la digestiva (flecha roja). FN/SPN: Fosas Nasales / Senos Parasnasales. NF: Nasofaringe. CO: Cavidad Oral. OF: Orofaringe. LA: Laringe. HF: hipofaringe. TR: tráquea. E: esófago.

<b>Tabla 1.</b> Contraindicaciones para la cirugía robótica transoral del cáncer de orofaringe
<b>A. CONTRAINDICACIONES VASCULARES</b>
A1. Cáncer amigdalal con arteria carótida retrofaríngea. A2. Epicentro del tumor que se encuentra en la línea media de la base de la lengua o valléculas, lo cual pondría ambas arterias linguales en riesgo. A3. Tumor adyacente al bulbo carotídeo o arteria carótida interna que dará lugar a su exposición intraoperatoria. A4. Revestimiento de la arteria carótida por el tumor primario (T4b) o por una adenopatía cervical metastásica.
<b>B. CONTRAINDICACIONES FUNCIONALES</b>
B1. Resección del tumor que requiera más de 50% de la profundidad de la musculatura de la base de la lengua. B2. Resección del tumor que requiera más de 50% de la pared posterior de la faringe. B3. Resección del tumor que requiere hasta 50% de la base de la lengua, así como toda la epiglotis.
<b>C. CONTRAINDICACIONES ONCOLÓGICAS</b>
C1. Todos los cánceres en estadio T4b. C2. Fijación posterolateral de los tumores de amígdala a la fascia prevertebral. C3. Enfermedad cervical irresecable. C4. Trismo de causa tumoral. C5. Múltiples metástasis a distancia.
<b>D. CONTRAINDICACIONES NO ONCOLÓGICAS</b>
D1. Una condición médica que impida suspender la medicación antiagregante o anticoagulante. D2. Al igual que con todos los procedimientos quirúrgicos, cualquier patología sistémica o enfermedad degenerativa que se asocia con morbilidad inaceptable, morbilidad o alto riesgo de mortalidad, durante la anestesia general o durante el período postoperatorio (ASA IV). D3. Trismo no relacionado con el cáncer que impide el acceso robótico a través de la cavidad oral. D4. Patología de la columna cervical que interfiere con el posicionamiento del paciente durante la TORS

## BIBLIOGRAFÍA

1. Huet PC. L'électro-coagulation dans le épithéliomas de l'amygdale-palatine. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1951;68:433-442.
2. O'Malley BW Jr, Weinstein GS, Snyder W, Hockstein NG. Transoral robotic surgery (TORS) for base of tongue neoplasms. *Laryngoscope* 2006;116:1465-1472.
3. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091-2098.
4. Nichols AC, Yoo J, Hammond JA, Fung K, Winquist E, Read N, Venkatesan V, Macneil SD, Ernst DS, Kuruvilla S, Chen J, Corsten M, Odell M, Eapen L, Theurer J, Doyle PC, Wehrli B, Kwan K, Palma DA. Early-stage squamous cell carcinoma of the oropharynx: Radiotherapy vs. Trans-Oral Robotic Surgery (ORATOR) – study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2013;13:133.
5. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2003;327:1459-1461.
6. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2003;327:1459-1461.
7. Lörincz BB, Jowett N, Knecht R. Decision management in transoral robotic surgery (TORS): Indications, individual patient selection, and role in the multidisciplinary treatment of head and neck cancer from a european perspective. *Head Neck*. 2015 Mar 31. doi: 10.1002/hed.24059. [Epub ahead of print]
8. Maxwell JH, Rath TJ, Byrd JK, Albergotti WG, Wang H, Duvvuri U, Kim S, Johnson JT, Branstetter BF 4th, Ferris RL. Accuracy of computed tomography to predict extracapsular spread in p16-positive squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2015;125:1613-1608.
9. Chi JJ, Mandel JE, Weinstein GS, O'Malley BW Jr. Anesthetic considerations for transoral robotic surgery. *Anesthesiol Clin*, 2010; 28:411-422.
10. Kucur C, Durmus K, Gun R, Old MO, Agrawal A, Teknos TN, Ozer E. The safety and efficacy of concurrent neck dissection and transoral robotic surgery. *Head Neck*. 2015 Mar 17. doi: 10.1002/hed.24033. [Epub ahead of print]
11. Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Snyder W, Sherman E, Quon H. Transoral robotic surgery: radical tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007;133:1220-1226.
12. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT et al. Contemporary management of lymph node metastases from unknown primary to the neck. A review of diagnostic approaches. *Head Neck* 2013;35:123-132.
13. JA Pasamontes, MN Cabrera. Tumor de origen desconocido. En PET-TC en tumores de cabeza y cuello. Monografía AMORL N° 1. Noviembre 2012. Disponible en [http://www.amorl.es/gestor/index.php?option=com\\_content&view=article&id=120:monografia-i&catid=62:monografias&Itemid=79](http://www.amorl.es/gestor/index.php?option=com_content&view=article&id=120:monografia-i&catid=62:monografias&Itemid=79)
14. Patel SA, Magnuson JS, Holsinger FC, Karni RJ, Richmon JD, Gross ND, Bhrany AD, Ferrell JK, Ford SE, Kennedy AA, Méndez E. Robotic Surgery for Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown Site. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:1203-1211.
15. Byrd JK, Smith KJ, de Almeida JR, Albergotti WG, Davis KS, Kim SW, Johnson JT, Ferris RL, Duvvuri U. Transoral Robotic Surgery and the Unknown Primary: A Cost-Effectiveness Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Mar 21. [Epub ahead of print]

# Prevención del carcinoma de orofaringe: primaria y secundaria. El screening y la vacuna.

**Inmaculada Gallego Aranda, Guadalupe Coello Casariego, Elena León Soriano**  
Hospital Universitario Infanta Leonor, Vallecas, Madrid

El objetivo de la prevención tiene tres niveles: evitar los factores de riesgo de cancerogénesis (prevención primaria), realizar un diagnóstico precoz (prevención secundaria) y conseguir un diagnóstico precoz de la recidiva (prevención terciaria)<sup>1</sup>. **(Figura 1)**

## PREVENCIÓN PRIMARIA

- Tóxicos: evitar el consumo de tabaco en todas sus modalidades y el consumo de alcohol, considerado el segundo mayor factor de riesgo. Un consumo de 50 gramos o más de alcohol al día por sí mismo produce un riesgo dos o tres veces mayor a padecer un cáncer de cabeza y cuello. En los tumores de orofaringe relacionados con el VPH también el consumo de estos tóxicos empeora su pronóstico y evolución<sup>2</sup>.
- Hábitos sexuales: la infección del VPH es una enfermedad de transmisión sexual, por infección de campo; no sólo se adquiere durante el coito sino durante todo el contacto sexual “piel a piel”. Por ello el uso del preservativo la va a prevenir solo en parte. No obstante, dado que minimiza las posibilidades de infección, su uso sigue siendo una recomendación para su prevención<sup>3</sup>.
- Vacunas: la única actuación de prevención primaria es la vacuna frente a la infección. La vacuna está basada en las características de la proteína mayor de la cápside L1 y genera anticuerpos neutralizantes.

Se han comercializado 3 vacunas profilácticas, según los genotipos de los que protege, la bivalente, la tetravalente y la nonavalente. **(Tabla 1)**

No son capaces de prevenir las enfermedades derivadas de infecciones por dicho virus adquiridas previamente a la vacunación. Por ello su utilidad es mayor cuando se administra si aún no se ha tenido contacto con el virus, por ello se incluye en los calendarios vacunales en edades tempranas.

La eficacia de la vacuna en la prevención de la infección oral ha sido demostrada en varios estudios; uno de los pioneros fue el estudio de Costa Rica<sup>4</sup>. En él se determina una eficacia del 93% con la vacuna bivalente y hasta los cuatro años tras la vacunación. Más recientemente se ha publicado una revisión sistemática incluyendo 9 estudios (48.777 sujetos) con una eficacia del 82,7% global en prevención de la infección<sup>4,5</sup>.

En 2020 la FDA aprueba la indicación de Gardasil 9 para la prevención del carcinoma de orofaringe y otros cánceres de cabeza, aunque aún ningún estudio haya podido demostrar su eficacia en disminuir la incidencia del cáncer de cabeza y cuello<sup>6</sup>.

En España en octubre de 2007 se incluyó la vacunación sistemática de niñas. Posteriormente se añadieron grupos de riesgo en adultos, y en 2022, se aprobó la entrada en calendario vacunal para los varones de 12 años. **(Tabla 2)**

Aún existe desconfianza en la seguridad de la vacuna, científicamente demostrada, por ello la tasa de vacunación es aún baja en muchas comunidades autónomas, algunas de ellas por debajo del 80%. **(Figura 2)**

Dado que se comenzó a vacunar en 2006-8 en la mayoría de los países, se ha calculado que hasta 2045 no se podría observar una reducción en la incidencia del cáncer de orofaringe, y que no sería drástica hasta 2060<sup>7</sup>. Lo que sí se ha demostrado en práctica clínica

es la disminución hasta casi la erradicación de la papilomatosis laríngea infantil en aquellos países que realizaron la vacunación con buenas tasas de cobertura<sup>8,9</sup>.

## PREVENCIÓN SECUNDARIA

No existen técnicas de screening en el carcinoma de orofaringe. Dada la baja incidencia de la infección, la baja sensibilidad, y la especificidad de las pruebas y el desconocimiento de qué porcentaje de entre pacientes expuestos desarrollan la enfermedad, se hace difícil desarrollar una técnica de screening válida.

Se han descrito:

1. Citología: biopsias, enjuagues o cepillado de la mucosa con la que se obtendrían células epiteliales de la zona. Poco útil, porque el resultado de atipia obligaría a realizar multitud de biopsias “ciegas”<sup>10</sup>.
2. Técnica de tinción de la mucosa oral, para ver diferencias de la misma con la mucosa sana, como la visión con tinción de toluidina, pero tiene muchos falsos positivos y obliga a biopsias innecesarias.
3. Técnicas combinadas de tinción y aplicación de diferentes tipos de luz, para diferenciar entre mucosa oral sana y patológica. La mayoría de estudios son casos clínicos y series cortas de casos, basados en la experiencia acumulada de un explorador, lo que hace que sean muy poco reproducibles: luz azul-blanca usando ácido acético, luz de 390<sup>a</sup> 460 nm junto a un filtro de banda estrecha (NBI)<sup>11</sup>.

Ninguno de estos estudios es adecuado como técnica de screening, pero sí parecen prometedores en el campo del diagnóstico y seguimiento.

4. Técnicas de detección viral: cepillados, enjuagues o detección viral en saliva mediante test que detectan DNA de los diferentes genotipos virales, ninguno validado para esta localización. La prevalencia de infección VPH en orofaringe por estos métodos en adultos oscila mucho

entre los diferentes estudios, pero en todo caso es muy baja, no llegando a más de un 12%<sup>12,13</sup>.

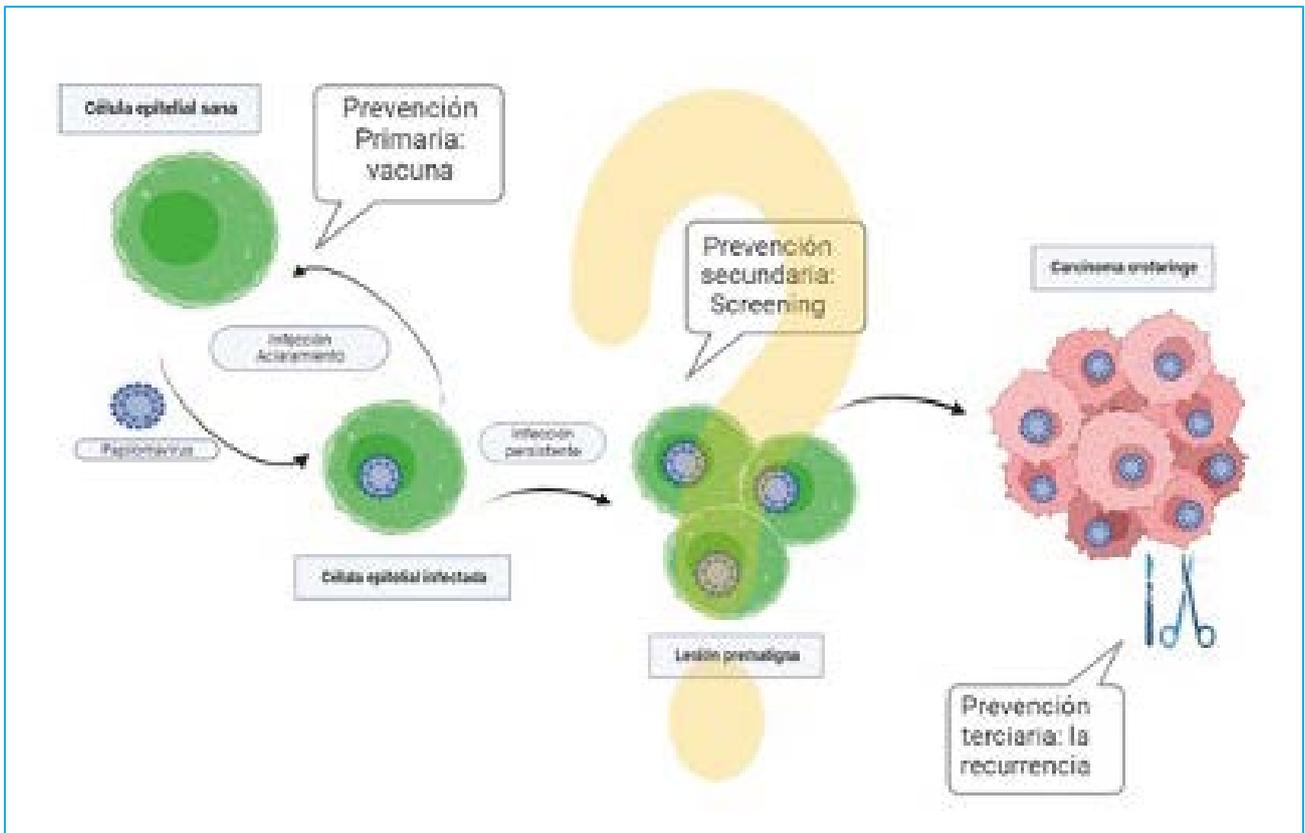
La latencia tan larga desde la infección a la enfermedad y la baja incidencia de la misma hace que no sea predictivo de progresión a un carcinoma. De hecho la gran mayoría, un 90% se lavarán o aclararán y desaparecerán<sup>14</sup>.

Se han utilizado para valorar el riesgo de infección en las parejas de pacientes con patología VPH. Una revisión sistemática publicada en 2017 concluye que los resultados de los estudios publicados son poco fiables. Por otro lado, la no existencia de un cribado eficaz, hace que la detección viral en saliva en un paciente sano, aún con un hipotético riesgo aumentado, sólo sirva para crear ansiedad. No se recomienda realizarlo en el momento actual<sup>15</sup>.

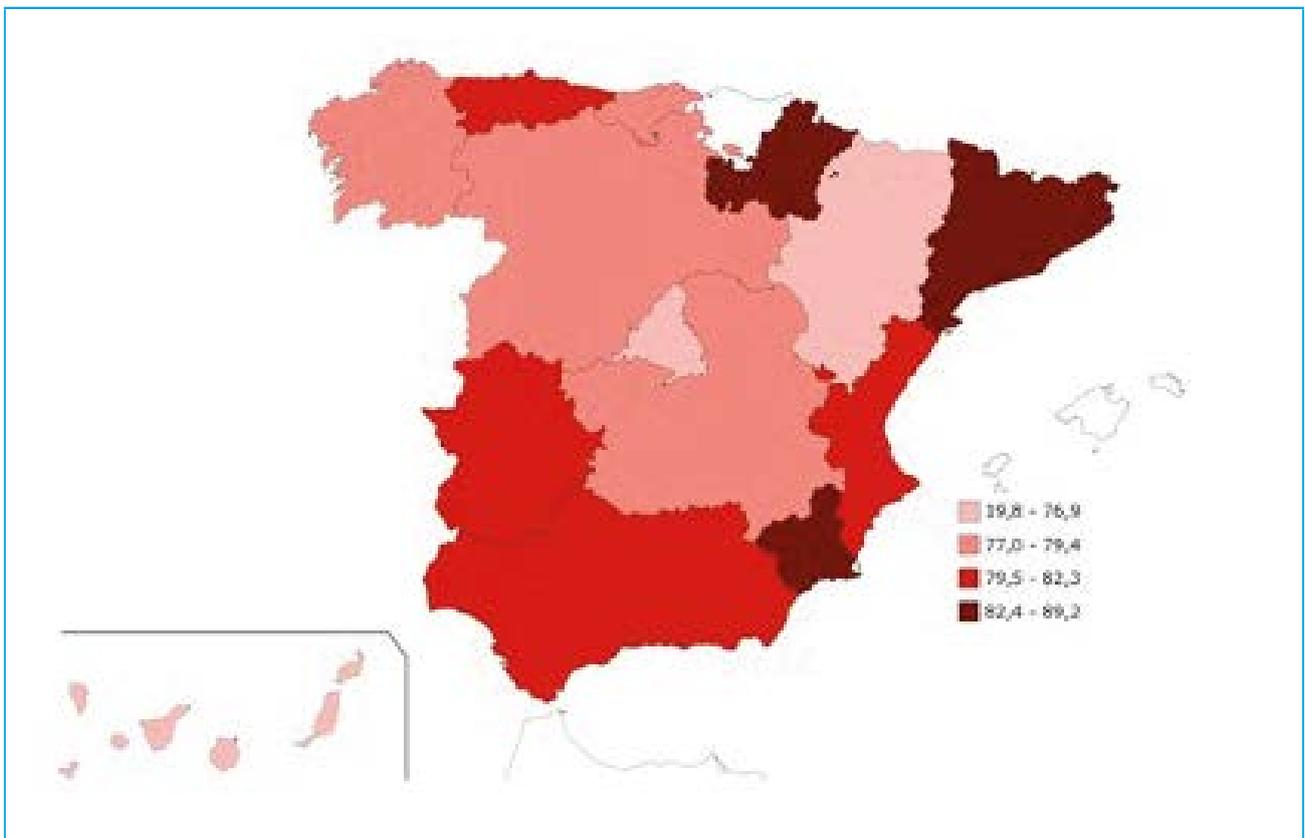
5. Serología: se ha visto que aquellos pacientes que presentan serologías a VPH E6 positiva tienen un riesgo elevado de desarrollo de la enfermedad y se ha intentado establecer un perfil de individuo de alto riesgo en el que establecer actuaciones de control precoces con infección oral demostrada (VPH 16) y serología positiva (VPH 16 E6/E7). Pero al inferirlo en la población general, la baja incidencia de positividad en ambas pruebas y la baja incidencia de carcinoma de orofaringe hace que no sea útil en la práctica diaria<sup>16</sup>.

## PREVENCIÓN TERCIARIA

Los métodos serológicos de detección de anticuerpos, así como la detección de partículas virales (biopsia líquida) sí parecen tener utilidad en el seguimiento de los pacientes ya tratados como métodos de detección precoz de recaídas. Estudios publicados sobre la detección precoz de reinfección en saliva o una serología positiva, apuntan que pudieran predecir una recidiva tumoral antes de que ésta pudiera ser evidente con los métodos de diagnóstico habituales<sup>17,18</sup>.



**Figura 1.** Estrategias de prevención en el proceso de carcinogénesis del cáncer de orofaringe relacionado con la infección por VPH.



**Figura 2.** Estrategias de prevención en el proceso de carcinogénesis del cáncer de orofaringe relacionado con la infección por VPH.

<b>Tabla 1.</b> Tipos de vacuna para VPH y pauta de administración según edad.			
<b>TIPO VACUNA</b>	<b>CERVARIX ® (GSK)</b> 16/18 Bivalente	<b>GARDASIL ® (MSD)</b> 16/18 6/11	<b>GARDASIL9 ® (MSD)</b> 16/18 6/11 31/33/45/52/58
<b>PAUTA</b>	0-6 meses (9-14 años)  0,1 y 6 meses >15 años	0-6 meses 9-13 años  0,1,6 meses >14 años	0-6 meses 9-14 años  0,1,6 meses >15 años
GSK: GlaxoSmithKline MSD: Merck Sharp and Dohme			

<b>Tabla 2.</b> Indicaciones financiadas de la vacuna VPH en la Comunidad de Madrid, en grupos de riesgo de edad adulta.	
<b>POR INMUNODEFICIENCIA</b>	Sind Whim Mujeres con trasplante de órgano sólido o precursores hematopoyéticos en menor de 26 años Enf. VIH en menor de 26 años
<b>RIESGO SEXUAL</b>	Prostitución en menores de 26 años HSH (hombres practican sexo con hombres) menores 26 años
<b>OTROS</b>	Mujeres intervenidas de patológica de cérvix

## BIBLIOGRAFÍA

- Galati L, Chiocca S, Duca D, Tagliabue M, Simoens C, Gheit T, Arbyn M, Tommasino M. HPV and head and neck cancers: Towards early diagnosis and prevention. *Tumour virus Res* 2022, Dec ; 14 200245.
- Hashim D, Genden E, Posner M, Hashibe M and Boffeta P. Head and Neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. *Annals on Oncology* 2019;30:744-756.
- Dahlstrom Kristina R, Day Andrew.T, and Sturgis Erich.M. Prevention and screening of HPV malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2021; 31:297-308.
- Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Strujk L, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Solomon D, Jimenez S, Schiller JT, Lowy DR, van Doorn LJ, Wacholder S kreimer AR; Vaccine Group . Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. *PLoS One*; 2013 Jul 17;8(7):e68329. Nielsen KJ, Jakobsen KK, Jensen JS, Gronhoj C, Von Buchwald C. The effects of the profilactic HPV vaccines on oral and oropharyngeal HPV infection -Asystematic review. *Viruses* 2021;13:1339.
- Ferrando-Diez A, Pavon MA, Cirauqui B, Alemany L ,Mesía R. How to prevent human papilomavirus -related oropharyngeal cancer? *Curr Opin Oncol* 2023;35:145-150.
- Zhang Y, Fakhry C ,D´Souza G. Projected Association of Human Papillomavirus Vaccination with oropharynx cancer incidence in the US,2020-2045. *JAMA Oncol* 2021;7 (10):e212907.
- Benedict JJ, Derkay CS . Recurrent respiratory papillomatosis 2020 perspective. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* 2021;6: 340-45.
- Meites E, Stone L, Amiling R, Singh V, Unger ER, DERkay CS, Markowitz LE. Significant declines in Juvenile-onset Recurrent Respiratory Papillomatosis following Human Papillomavirus (HPV) Vaccine introduction in the United States. *Clin Infect Dis* 2021;73(5):885-90.
- Huber MA. Adjunctive Diagnostic Techniques for oral and oropharyngeal cancer Discovery. *Dent Clin North Am* 2018; 62:59-75.28.
- Ugumory T, Muto M, Hayashi R, Hayashui T, Kishimoto S. Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. *Head and Neck* 2009; 31: 189-194.

11. Ilmarinen T, Munne P, Hagstrom J, Haglund C, Auvinen E, Virtanene EL, Haesevoets A, Speel EJM, Aaltonen LM. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection and cancer gene mutations in non-malignant tonsils. *Oral Oncology* 2017; 73: 77-82;
12. Rieth KKS, Gill SR, Lott-Limbach AA, Merkley MA, Botero M, Allen PF, Moller MC. Prevalence of high-risk human papillomavirus in tonsils tissue in healthy adults and colocalization in biofilm of tonsillar crypts. *JAMA Otolaryngol Head and Neck Surg* 2018 Mar 1;144(3):231-237.
13. Gooi Z, Cahn JY, Fakhry C. The Epidemiology of The Human Papillomavirus Related to Oropharyngeal Head and Neck Cancer. *Laryngoscope* 2016,126:894-900.
14. Mirghani H, Sturgis EM, Auoerin A, Monsonogo J, Blanchard P. Is there an increased risk of cancer among spouses of patients with an HPV-related cancer : A sistematic rewiew. *Oral Oncology* 2017; 67:138-145.
15. Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, FARwellDG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2019; vol15: 1920-1928.
16. Tinhofer I, Staudte S, George S. Liquid biopsy in head and neck cancer: ready for clinical routine diagnostics? *Curr Opin Oncol* 2023, 35:151-157.
17. Mirghani H, Lang Kuhs KA, Waterboer T. Biomarkers for early identification or recurrences in HPV-driven oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 2018; 82:108-114.

# 14

## Dudas habituales en nuestra consulta diaria: saber responder.

**M<sup>a</sup> Manuela Gil Calero, Inés Pastor Basterra, José Miguel Teba Luque**  
Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid

### ¿QUÉ ES EL VPH?

Se trata de un conjunto de más de 200 virus perteneciente a la familia *Papillomaviridae* que puede infectar la piel y las mucosas. Siendo responsable de múltiples lesiones benignas y algunas malignas, más frecuentemente carcinoma de cérvix y otros como orofaringe, ano, pene...

### ¿ES HABITUAL LA INFECCIÓN POR VPH?

Es la infección de transmisión sexual más frecuente. Aproximadamente el 80% de las personas sexualmente activas contraerán la infección por el VPH<sup>1</sup> en algún momento de su vida.

### ¿QUÉ ENFERMEDADES ME PUEDE PRODUCIR?

Lesiones benignas: el VPH está presente en el 100% de verrugas anogenitales (condilomas acuminados) y en los papilomas en la vía respiratoria (papilomatosis respiratoria recurrente o papilomatosis laríngea).

Lesiones cancerosas relacionadas con VPH: está relacionado con el 100% de cáncer de cérvix, 90% neoplasia anal, 40% cáncer vulva, vagina y pene.

En cuanto al área ORL es responsable del 25% del cáncer orofaringe (principalmente base lengua y amígdalas), 3% cavidad oral y 1% faríngeo<sup>1,2</sup>.

### ¿ES MUY CONTAGIOSO?

Sí, pero la mayoría son asintomáticos, desapareciendo el virus en ellos en menos de 2 años, pudiendo ser en este tiempo transmisores del virus, aunque en la mayoría no producirá enfermedad.

### ¿CÓMO SE CONTAGIA?

Es un virus de transmisión sexual (vía vaginal, anal y oral). También puede transmitirse por un contacto cercano con la piel durante las relaciones sexuales.

Otra forma de transmisión descrita es por vía vertical madre-hijo durante el parto.

### ¿EL PRESERVATIVO ME PROTEGE DE LA INFECCIÓN POR VPH?

Se trata de una infección de campo, es decir puede afectar a la zona genital (vulva, pene, vagina, cérvix) pero también periné, región anal, pliegue interglúteo, orofaringe...

Así, el preservativo ofrece protección en un 70% de los casos. El 30% restante se debe al contacto con zonas no protegidas. Aun así, está recomendado su uso para la prevención.

### ¿QUÉ FACTORES FAVORECEN LA INFECCIÓN?

No usar preservativo, tener parejas múltiples e iniciar precozmente las relaciones sexuales.

Otros factores de riesgo: haber tenido verrugas genitales, inmunodepresión, padecer otras enfermedades de transmisión sexual (la inflamación disminuye las defensas locales), VIH.

### ¿EXISTE DIFERENCIA DE INFECCIÓN EN CUANTO A SEXO, EDAD, RAZA?

La infección puede afectar por igual a hombres y mujeres.

En el caso del cáncer de orofaringe asociado a VPH (COVPH) suele aparecer en edades más jóvenes con baja exposición al tabaco y alcohol<sup>2,3</sup>.

## ¿CÓMO EVOLUCIONA LA INFECCIÓN?

En la mayoría de los casos (90%) mi sistema inmune elimina el virus en 2 años sin síntomas ni enfermedad.

Sólo en un 10-15% la infección persiste en el tiempo y sólo en algunos de estos casos progresa desarrollando lesiones, pero raramente se tratará de un cáncer (menos frecuente aún en el caso del COFVPH).

## ENTONCES, ¿SI TENGO VPH, VOY A TENER CÁNCER?

No.

Tendré una infección que generalmente se resolverá sin síntomas en menos de 2 años. La probabilidad de desarrollar un cáncer por la infección de VPH persistente es baja.

## ¿TODOS LOS VPH SON IGUALMENTE DE PELIGROSOS?

No.

El de mayor riesgo es el VPH 16 seguido del VPH 18 y entre ambos serían responsables del 70% del cáncer de cérvix.

En cuanto al cáncer de orofaringe también existen diferencias: VPH 16 es responsable del 93%. El resto están muy raramente relacionados: 18 (1,3%), 33 (1,4%), 35 (0,5%).

Existen virus de bajo riesgo, entre ellos el VPH 6 y VPH 11; son responsables de la formación de verrugas genitales y papilomatosis en la vía respiratoria<sup>2,3</sup>.

## ¿SI HE TENIDO UNA INFECCIÓN EN EL PASADO, ESTOY PROTEGIDA?

Dado que se trata de una infección local, nuestro cuerpo genera anticuerpos; sin embargo, como la cantidad de anticuerpos no es suficiente podrías infectarte en un futuro por el mismo tipo de VPH. Y además podrías tener infecciones por otros genotipos de VPH.

Actualmente no existe una prueba que me permita cuantificar si la protección que tengo es suficiente, ni saber quién tendrá una infección temporal por VPH o quién desarrollará una enfermedad.

## ¿EXISTE TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN DEL VPH?

No existe tratamiento como tal para la infección por VPH.

El método más eficaz para luchar contra el VPH es la prevención, la detección y tratamiento precoz de las lesiones producidas.

## ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE SABER SI PADEZCO UN CÁNCER DE OROFARINGE VPH+?

Porque es la mejor respuesta al tratamiento y el mejor pronóstico, por lo que se podría plantear en un futuro un tratamiento menos agresivo (por ejemplo, radioterapia a menor dosis y menos tiempo)<sup>1,2,3</sup>, pero a día de hoy, todavía no hay guías de tratamiento establecidas.

## ¿EXISTEN PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICO PRECOZ EN EL CÁNCER DE OROFARINGE VPH+?

No. No se han identificado claras lesiones precancerosas y no hay evidencia suficiente para el uso de otras pruebas.

Sí que existen protocolos para la detección precoz de lesiones premalignas en el cáncer de cérvix y ano<sup>3,4</sup>.

## ¿QUÉ TIPO DE VACUNAS HAY?

Hay tres y cubren los siguientes genotipos de VPH:

Bivalente (Cervariax®): VPH 16 y 18.

Tetravalente (Gardasil®): VPH 16,18, 6 y 1.

Nonavalente (Gardasil 9®): VPH 16,18,31,33,45,52 y 58.

## ¿SI SOY VPH+, PUEDO SER VACUNADO?

Sí y además es recomendable, porque me protejo contra la infección de otros genotipos de VPH y de la reinfección del VPH que ahora padezco. Además, se ha visto que la cantidad y calidad de anticuerpos con la vacuna será mayor a la que obtendría por la exposición natural al virus.

Por otro lado, se produce una protección colectiva, puesto que la vacunación disminuye el riesgo de infectar a otras personas que no están vacunadas<sup>2</sup>.

Las vacunas no protegen contra otras enfermedades de transmisión sexual ni tratan las infecciones por el VPH o enfermedades causadas por el VPH que ya existen <sup>6</sup>.

### ¿SI MI PAREJA PADECE INFECCIÓN VPH, QUE DEBO SABER?

No significa que mi pareja haya sido infiel, puesto que la infección pudo ser contraída muchos años antes de la aparición de las lesiones.

Se recomienda:

- Usar preservativo para prevenir infecciones tanto nuevas como recurrentes, puesto que el tiempo de aclaramiento del virus es diferente en cada persona y generalmente más lento en los hombres.

- Vacunarse frente al VPH: para mejorar mi inmunidad frente al VPH y protegerme de otros VPH a los que no haya estado expuesto.
- En el caso de la mujer, realizar revisiones ginecológicas para detección precoz. En el caso del hombre, valoración médica sólo si aparecen lesiones puesto que no hay protocolos de cribado establecidos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Pinkiewicz M, Dorobisz K, Zatoński T. Human Papillomavirus-Associate Head and Neck Cancers. Where are we now? A systematic Review. *Cancer Manag Res.* 2022;14:3313-3324.
2. Galati L, Chiocca S, Duca D, Tagliabue M, Simoens C, Gheit T, et al. HPV and Head and neck cancers: Towards early diagnosis and prevention. *Tumour Virus Research.* 2022;14:20245.
3. Eileen M. Burd, Christian L Dean. Human papillomavirus. *Microbiol Spectr.* 2016 ;4(4).
4. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Guigay J, Ferchiou M, Melkane AE, et al. Human papilloma virus testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know. *Oral Oncol.* 2014;50:1-9.
5. Montero P. Cáncer de Cabeza y Cuello asociado a Virus Papiloma Humano: prevención diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Clin Condes.* 2018;29(4) 419-426.
6. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(3):262-267.





# GAES, UNA MARCA AMPLIFON

Juntos para liderar el cuidado  
de la salud auditiva

**GAES**  
médica

grupo **amplifon**

# LÍDER MUNDIAL AL SERVICIO DE LA AUDICIÓN

## Nuestros números nos hacen únicos

Presente en **29 países con 11.000 centros auditivos**, de los cuales más de **750 están situados en España**, donde ya hemos atendido a un millón de personas que han confiado en nosotros.



**PRESENCIA  
INTERNACIONAL**



**MAYOR COBERTURA  
NACIONAL**



**LA MEJOR RED  
DE PROFESIONALES**



## NUESTRO COMPROMISO CON LOS ESPECIALISTAS DE LA SALUD

En GAES sabemos que la **formación continua** es crucial a la hora de **promover avances científicos**. Por ello, llevamos **más de 70 años colaborando activamente con médicos y especialistas**, ofreciendo cursos de formación, conferencias y seminarios.

Nuestra experiencia en el sector nos permite, paralelamente, **impulsar proyectos propios** en el ámbito de la audición: publicación de monográficos, manuales prácticos y procedimientos médicos destinados a **mejorar la actividad diaria**.

### FORMACIÓN

Ofrecemos un amplio programa con los cursos y eventos más relevantes nacionales e internacionales.

### DIVULGACIÓN

Publicaciones y Monográficos sobre temas de interés científico desarrollados por especialistas en la materia.

### COMITÉ CIENTÍFICO

Promovemos la difusión científica, tecnológica y la formación continuada con programas a medida, becas, congresos y jornadas de actualización.

### CAMPUS GAES

Con todo los recursos al alcance: artículos científicos, noticias, imágenes y vídeos, biblioteca virtual, casos clínicos, estudios.  
[www.gaesmedica.com/es-es](http://www.gaesmedica.com/es-es)



## UNA EXPERIENCIA COMPLETA PARA EL CUIDADO AUDITIVO

En **GAES** evaluamos de la manera más completa y precisa el estado de la salud auditiva de nuestros pacientes. Gracias a la más avanzada tecnología y de la mano de los mejores profesionales, ofrecemos un servicio exclusivo con una metodología única que **incluye un estudio auditivo personalizado completo y de forma gratuita.**

### UNA PRUEBA GRATIS PARA ACABAR CON CUALQUIER DUDA

Como expertos en audición, **sabemos lo importante que es realizar un periodo de prueba** para que el oído y el cerebro se adapten de nuevo a los sonidos cotidianos.

**Por eso ofrecemos a nuestros clientes una prueba totalmente gratis antes de adquirir un audífono, para comprobar en primera persona cómo se ajusta a sus hábitos y a cualquier situación de su nuevo día a día.** Esta prueba **le dará más seguridad** al observar cómo mejora su audición **y más tranquilidad** al comprobar su comodidad y facilidad de uso, sin que su estilo de vida se vea afectado.



ASOCIACION MADRILEÑA DE  
OTORRINOLARINGOLOGIA



WWW.AMORL.ES

Impresión y distribución cortesía de:



Asociación Madrileña de Otorrinolaringología (AMORL)

Secretaría Técnica IFMEC

Paseo de la Castellana, 126

Madrid 28046

Teléfono: (+34) 672 49 29 72

www.amorl.es

© 2024 Asociación Madrileña de Otorrinolaringología

Edita: AMORL

ISBN: 978-84-09-61907-8

Primera edición impresa en mayo 2024

Tirada: 200 ejemplares.

Impresión: Indica

Todos los derechos reservados.

Queda prohibida la reproducción parcial o total de la obra, por cualquier medio mecánico o electrónico, sin la debida autorización del editor.