

# Actualización en carcinoma escamoso orofaríngeo

## Update in oropharyngeal squamous cell carcinoma

Sebastián Castro M.<sup>1</sup>, Germán Seguí V.<sup>1</sup>, José Miguel Contreras R.<sup>1,2</sup>, Felipe Cardemil M.<sup>1,3</sup>

### Resumen

El carcinoma escamoso de orofaríngeo (CEO) ha tenido un aumento en su incidencia en las últimas décadas, explicándose por el aumento sustancial de su tipo relacionado con el virus papiloma humano (VPH). Existen diferencias clínicas y pronósticas entre los dos grupos de CEO según su relación etiológica con VPH. Por un lado, los relacionados con VPH se presentan en una población más joven, con menos prevalencia de tabaquismo y consumo de alcohol; además de presentar un tamaño pequeño del tumor primario, con un compromiso linfonodal temprano. Además, aquellos relacionados con VPH presentan un mejor pronóstico que su contraparte no relacionada con el virus, presentando en algunos estudios hasta un 58% menos riesgo de muerte independiente de la modalidad de tratamiento. Actualmente, el sistema de clasificación TNM en su 8<sup>va</sup> edición presenta un sistema diferente de clasificación y etapificación para ambos grupos. A pesar de aquello, a la fecha el tratamiento habitual no difiere entre ambos, lo que ha llevado a la realización de estudios que buscan responder si la de-intensificación de la terapia en aquellos grupos relacionados con VPH y con bajo riesgo de metástasis a distancia, mantendría los buenos resultados oncológicos, disminuyendo las complicaciones a corto y largo plazo asociadas al tratamiento. Sin embargo, aún no existe evidencia que avale consistentemente esta práctica. Finalmente, la prevención primaria a través de la vacuna contra VPH es un elemento prometedor, sin embargo, no existe evidencia que confirme su utilidad.

**Palabras clave:** cáncer orofaríngeo, virus papiloma humano, tratamiento.

### Abstract

*Oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) has suffered an increase in its incidence in recent decades, explained by the increase in its type related to the human papilloma virus (HPV). There are clinical and prognostic differences between the two groups of OPSCC according to their etiological relationship with HPV. On the one hand, those related to HPV appear in a younger population, with a lower prevalence of smoking and alcohol consumption; in addition to presenting a small size of the primary tumor, with early lymph node involvement. Furthermore, those related to HPV have a better prognosis than their non-virus counterpart, presenting in some studies up to 58% less risk of death, independent of treatment used. Currently, the TNM classification system in its 8th edition presents a different classification for both groups. Despite this, the treatment does not differ between the two, which has led to studies that seek to answer whether the de-escalation of therapy in the group associated to HPV and with a low risk of distant metastasis would maintain the reported good oncological results, reducing early and long-term complications associated with treatment, however, there is still no evidence to support its use. Finally, primary prevention through the HPV vaccine is a promising element, however there is no evidence to confirm its usefulness.*

**Keywords:** Oropharyngeal cancer, human papillomavirus, therapy.

### Introducción

Los cánceres de cabeza y cuello corresponden a un grupo infrecuente de neoplasias malignas que afectan a la población mundial.

Según cifras publicadas en la quinta edición de GLOBOCAN en 2012, este grupo de enfermedades presentó aproximadamente 970.000 casos sin considerar el cáncer de piel, constituyéndose como la sexta causa más común de

<sup>1</sup>Servicio de Otorrinolaringología, Hospital San Juan de Dios, Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 28 de mayo de 2020. Aceptado el 10 de agosto de 2020.

Correspondencia:  
Felipe Cardemil M.  
Departamento de Otorrinolaringología  
Departamento de Oncología  
Básico-Clínica  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile.  
Santiago, Chile.  
Email: felipecardemil@med.uchile.cl

cáncer en el mundo. Los sitios más frecuentes en cabeza y cuello, excluyendo la piel, fueron labio y cavidad oral, seguido por tiroides, laringe y otros sitios de la faringe<sup>1</sup>.

Los cánceres derivados de la vía aéreo-digestiva superior (VADS), donde más del 90% son carcinomas escamosos (CE) provenientes de la mucosa que la recubre, han disminuido su incidencia global en los últimos 30 años. Este descenso se explicaría principalmente por políticas públicas que desincentivan el consumo de tabaco, especialmente en países desarrollados<sup>2,3</sup>. Según GLOBOCAN en 2012, la incidencia estimada para el cáncer de VADS fue aproximadamente 670.000 casos, provocando el fallecimiento de 325.000 personas ese año. Sin embargo, esta tendencia no se observa en el CE de orofaringe (CEOF), especialmente su subtipo relacionado con virus papiloma humano (VPH)<sup>1,4</sup>.

### Relación del VPH con cáncer de cabeza y cuello

El VPH con sus subtipos oncogénicos o de alto riesgo, especialmente el VPH-16, ha sido asociado como agente etiológico de subtipos de carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CECC) en las últimas décadas. Un estudio ícono fue el publicado por Gillison y cols.<sup>5</sup> en el año 2000, donde analizaron de forma retrospectiva 253 biopsias de pacientes con CECC diagnosticados recientemente o recurrentes, buscando un rol etiológico para VPH. Para aquello, mediante técnicas moleculares determinaron tanto la presencia como la integración nuclear en la célula tumoral del VPH. En cuanto a sus resultados, el 25% de las muestras analizadas presentaron VPH, siendo VPH-16 en el 90% de los casos, todos con integración viral nuclear. Además, se observó una asociación entre un pobre grado tumoral (*odds ratio* [OR] = 2,4) y el sitio orofaríngeo (OR = 6,2) con la presencia de VPH. Interesantemente, ajustando por enfermedad nodal, consumo de alcohol y edad mayor a 65 años, todos los pacientes con tumores VPH positivos tenían un 59% menos riesgo de muerte por cáncer en comparación con los VPH negativos. Por esto, actualmente el CEOF se divide en dos grandes grupos: aquellos relacionados con

VPH y aquellos no relacionados con VPH; donde el primero presenta características tanto epidemiológicas, clínicas como pronósticas diferentes al no relacionado con VPH<sup>3</sup>.

En esta revisión nos proponemos analizar la evidencia actual en cuanto a epidemiología, presentación clínica, diagnóstico, tratamiento, resultados oncológicos y nuevas terapias para el CEOF, con énfasis en el relacionado al VPH, con el fin de determinar el estado actual del enfrentamiento a dicha patología.

### Epidemiología

Según cifras de GLOBOCAN en 2012, el carcinoma faríngeo, excluyendo aquellos de origen nasofaríngeo, presentó una incidencia de 142.000 casos, correspondiendo al 1% de todos los cánceres a nivel mundial; existiendo una mayor incidencia en Europa Occidental para ambos sexos, siendo 7,5 y 1,6 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres respectivamente; con las tasas más bajas reportadas en el Noroeste de África y Asia Occidental; existiendo una relación hombre mujer de 4:1 en cuanto a su incidencia<sup>1</sup>.

En relación a la situación de Centro y Sudamérica, Perdomo y cols. observaron en 2016, que la incidencia para cáncer de cavidad oral y de faringe varía en esta región, siendo Brasil el país con mayores tasas de incidencia para ambos sexos; 19,7 y 5,0/100.000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente; mientras que Cuba es el país Centroamericano con la mayor tasa de incidencia, siendo 10,0 y 3,6/100.000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente<sup>4</sup>.

Con respecto a la mortalidad asociada al cáncer de faringe, excluyendo nasofaringe, esta patología causó 97.000 muertes en todo el mundo en el año 2012, representando el 1,2% de las muertes por cáncer a nivel mundial. Interesantemente el 75% de estas muertes ocurrieron en regiones menos desarrolladas<sup>1</sup>. Sin embargo, existe un aumento progresivo de la incidencia del CEOF relacionado a VPH en las últimas décadas, especialmente en países desarrollados. Esto ha sido refrendado en estudios epidemiológicos que han mostrado, en Estados Unidos, un incremento de su incidencia en un 225% entre los años 1988-2004

(0,8/100.000 *versus* 2,6/100.000 habitantes), junto con una disminución concomitante del CEOF no relacionado a VPH en un 50% en este mismo periodo de tiempo (2,0/100.000 *versus* 1,0/100.000 habitantes)<sup>2,3,6</sup>. En este mismo estudio, se estimó que para el año 2020, la incidencia del CEOF relacionado con VPH será mayor que el cáncer cervicouterino y para el año 2030 la mitad de los CECC estarán relacionados a VPH<sup>6</sup>.

El CEOF relacionado a VPH actualmente da cuenta de un 18% a un 70% del total de los CEOF, siendo mayor su proporción en países desarrollados en comparación con países en vías de desarrollo. Un determinante que explicaría esta distribución asimétrica entre distintos países sería la distinta prevalencia de factores de riesgo presentes según la región analizada, debido a un perfil diferente de factores asociados a los dos tipos de CEOF<sup>2,3</sup>.

## Factores de riesgo

El perfil de factores de riesgo del CEOF no relacionado a VPH es el clásicamente asociado al resto de los CE de la VADS, especialmente el tabaquismo y el consumo de alcohol, los cuales actúan de forma sinérgica entre sí<sup>3</sup>. Mientras que el CEOF relacionado a VPH presenta un perfil de riesgo diferente, con menor asociación a consumo de alcohol y tabaco. En ese sentido, la mayoría de las series muestran que cerca de un 30% de pacientes con CEOF relacionados a VPH son no fumadores *versus* un 5% en el grupo no relacionado a VPH<sup>7</sup>. Además, el CEOF relacionado a VPH se ha asociado a conductas sexuales de riesgo y al uso de marihuana<sup>2,3,8</sup>. En relación a lo primero, tienen más probabilidad de tener un mayor número de parejas sexuales, sobre 8 a 10, y una historia de más de 4 parejas sexuales orales<sup>3</sup>. Sin embargo, este perfil de riesgo distinto no predice *a priori* el estatus VPH del paciente con CEOF.

## Presentación clínica

### Hallazgos clínicos

El perfil clínico de CEOF no relacionados a VPH es el habitual en CECC, presentándose en sujetos de mayor edad, con consumo excesivo de alcohol y tabaco, mientras que la

presentación clínica de los CEOF asociados a VPH es diferente. Primero, se presentan en una población más joven, en promedio 5 años menor, además, se presentan aún con mayor frecuencia en género masculino, en raza blanca y en población con mayor nivel socioeconómico<sup>3,9</sup>. En segundo lugar, las neoplasias orofaríngeas relacionadas con VPH se caracterizan por localizarse principalmente en tejido linfoide, específicamente amígdalas palatinas y linguales, teniendo un tumor primario habitualmente de tamaño pequeño. Además, estos pacientes presentan frecuentemente compromiso linfonodal temprano, siendo en algunos casos su motivo de consulta inicial; interesantemente, este compromiso está asociado con necrosis central y degeneración quística frecuente, lo que puede confundirse con un quiste branquial<sup>9-11</sup>. Además, el CEOF relacionado con VPH se presenta con mayor frecuencia como metástasis cervicales de primario desconocido (MCPD) en comparación con el no relacionado con VPH<sup>12,13</sup>; estudios retrospectivos muestran que hasta un tercio de los CEOF relacionados con VPH se presentan como MCPD, en comparación con 5% al 10% de todos los cánceres de cabeza y cuello<sup>14</sup>. Esta patología con una incidencia en aumento, junto con una caracterización clínica inhabitual y factores de riesgos no clásicos, sigue siendo poco conocida para muchos médicos, lo que lleva a una derivación, diagnóstico y tratamiento tardíos<sup>9</sup>.

### Evaluación clínica

Al momento de evaluar a un paciente con sospecha de una neoplasia maligna de orofaringe, el examen físico es importante para determinar el sitio del tumor primario, su extensión y compromiso de estructuras vecinas; junto con evaluar la presencia de compromiso linfonodal. Además, se debe realizar una evaluación bajo nasofaringolaringoscopia flexible para determinar la extensión del tumor primario e idealmente obtener una biopsia bajo anestesia local del tumor primario sospechado. Cabe señalar que la evaluación bajo anestesia y panendoscopia en pabellón está recomendada, pero no es obligatoria, salvo en caso de que no sea posible realizar una evaluación endoscópica flexible adecuada o no se haya podido realizar una biopsia de forma ambulatoria<sup>15</sup>.

En cuanto al estudio imagenológico, el análisis del tumor primario se puede realizar tanto con tomografía computarizada (TC) como con resonancia magnética (RM) de cuello, ambos con contraste. La RM tiene una mayor sensibilidad para evaluar la extensión del tumor primario, especialmente en relación al compromiso de partes blandas. La TC por su parte, detecta con una mayor sensibilidad el compromiso óseo mandibular y de base de cráneo. Además, actualmente el TC es la modalidad de elección en la evaluación del compromiso linfonodal, mientras que para el análisis de metástasis a distancia la modalidad con mayor rendimiento y costo-efectividad es la TC de tórax. Existen guías de manejo emanadas desde el Reino Unido que recomiendan complementar el TC de tórax con un TC de abdomen superior, para descartar compromiso a nivel hepático, sin embargo, esto no es una práctica generalizada<sup>16,17</sup>.

Con respecto a la utilidad del PET-CT en CEOF, puede ser de ayuda ante una etapificación clínica dificultosa, por ejemplo, en caso de trismus severo o cuando a nivel imagenológico existen dudas o hallazgos equívocos que puedan modificar la conducta. Sin embargo, su principal utilidad se encuentra postratamiento, principalmente para detectar, en caso de sospecha, recurrencia local, regional o a distancia. También está recomendado para realizar seguimiento activo a los pacientes con enfermedad nodal avanzada (N2 o N3) a las 10-12 semanas posquimioradioterapia, con el fin de detectar aquellos candidatos a estudio dirigido de la masa cervical residual o eventual disección cervical de rescate<sup>18</sup>.

### Hallazgos histopatológicos del CE relacionado con VPH

Una de las características más importantes de analizar en relación al grupo de CEOF relacionados con VPH es la histopatológica. Este tipo de carcinoma proviene principalmente de las criptas tonsilares, específicamente desde el epitelio reticular, por lo que presentan características morfológicas de dicho epitelio, siendo habitualmente tipo no queratinizantes. Presenta diferentes patrones histológicos, donde se encuentran el tipo clásico “basaloide”,

papilar, linfoepitelial, adenocarcinoma de base de lengua, adenoescamoso, células pequeñas, neuroendocrino con células gigantes y tipo sarcomatoide, estos 3 últimos con peor pronóstico<sup>11,19</sup>.

El tipo histológico “basaloide” clásico se caracteriza por ser no queratinizante, y presentar células con una relación núcleo/citoplasma elevado, dispuestas en láminas o cintas, con citoplasma sincicial, linfocitos entre sus células, con frecuente necrosis central<sup>11</sup>. Interesantemente, la distinción de carcinoma *in situ* versus invasor es difícil a nivel histopatológico en este tipo de carcinomas por ser derivados del epitelio reticular, el cual, en condiciones normales, presenta disrupción de la membrana basal. Además, este epitelio no presenta reacción dermoepitelial frente a la invasión por parte de células tumorales, por lo que actualmente se ha optado por no utilizar el concepto “*in situ*” en esta patología<sup>11,19</sup>.

### Relación con virus papiloma humano

Para el diagnóstico histológico de la relación oncológica entre CE y VPH, se disponen de pruebas que varían en sensibilidad y especificidad. Por un lado, existen pruebas inmunohistoquímicas (IHQ), donde se encuentra el marcador p16, el cual representa un marcador indirecto de integración del VPH al ADN celular. La proteína p16 se acumula en células tumorales del CE relacionado con VPH secundario a la acción inhibitoria de la oncoproteína E7 viral sobre la proteína de retinoblastoma que, normalmente, inhibe la proteína p16. Este marcador tiene una sensibilidad de hasta un 100%, pero con una especificidad cercana a 80%-85% para células tumorales relacionadas con VPH. El marcador p16 es considerado positivo en CECC cuando el 70% o más de las células tumorales muestran una tinción moderada a fuerte tanto a nivel nuclear como citoplasmático<sup>11,14,19</sup>.

Por otro lado, existen técnicas de biología molecular donde encontramos la hibridación *in situ* (ISH por sus siglas en inglés) para ADN y ARN viral y la PCR para ADN viral. Con respecto a la ISH para ADN viral, es una técnica altamente específica debido a que detecta directamente la integración del ADN viral al ADN celular; sin embargo, presenta una sensibilidad más baja ya que no detecta todos los

VPH oncogénicos, debido que depende de las sondas virales utilizadas<sup>11</sup>. Mientras que la PCR de ADN viral es una técnica altamente sensible, pero con una especificidad incierta para integración viral, debido a que detecta tanto el ADN integrado como el ADN "pasajero" a nivel citoplasmático no tumorigénico<sup>11</sup>.

En ese sentido, el Colegio Americano de Anatomopatólogos publicó en 2017 recomendaciones para el análisis del VPH en carcinomas de cabeza y cuello. Dentro de sus recomendaciones destaca el realizar detección de VPH, a través de IHQ con marcador p16, en todas las biopsias que sean compatibles con CEOF, independiente del subtipo histológico o también en caso de una muestra de tejido obtenida desde una MCPD localizada en el grupo ganglionar cervical II-III. No se recomienda realizar detección del VPH en biopsias desde otra parte de cabeza y cuello que no sea orofaríngeo o de otro grupo ganglionar cervical que no sea grupo II o III, tampoco se recomienda realizar este análisis en un carcinoma no escamoso de orofaríngeo<sup>14</sup>.

Por otro lado, se recomienda complementar con estudios específicos para VPH, especialmente ISH, frente a una biopsia con IHQ positiva para p16 cuando: esta muestra es obtenida de un tumor multisitio que compromete orofaríngeo; cuando la muestra de una MCPD no tiene localización certera, se origine en grupos diferentes al grupo II o III, provenga del grupo II o III, pero presente morfología queratinizante; y también cuando la IHQ con p16 muestre un 50% a 70% de tinción nuclear o citoplasmática para células tumorales<sup>14</sup>.

## Etapificación

El sistema de clasificación para CECC más utilizado es el sistema TNM, el cual desde 1987 se realiza de forma conjunta entre la *American Joint Committee on Cancer* y la *Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC). La 7<sup>ma</sup> edición publicada el 2010, no contempló la división del CEOF según su relación o no con VPH. El mayor conocimiento de esta patología, junto con múltiples reportes respecto al mejor pronóstico asociado, significó la inclusión de esta división en la 8<sup>va</sup> edición del TNM en 2017, aceptando el marcador p16

como marcador indirecto de integración viral al núcleo de la célula tumoral.

Actualmente, existe una nueva clasificación TNM tanto clínica como patológica para aquellos CEOF relacionados con VPH, manteniendo sin cambios el sistema de clasificación para aquellos no relacionados con VPH<sup>20,21</sup>. La nueva clasificación clínica se basa en el estudio ICON-S, publicado por O'Sullivan y cols., con 1.907 pacientes con diagnóstico de CEOF relacionado con VPH<sup>22</sup>. Sus principales modificaciones fueron: eliminación del Tis (*carcinoma in situ*) en cánceres asociados a VPH y la eliminación de la subclasificación de los tumores T4 (Tabla 1); modificación completa del compromiso nodal (N) (Tabla 2)<sup>21</sup>. Esto llevó a cambiar su etapificación final, siendo solamente etapa IV aquellos con metástasis a distancia (M1) con cualquier T o N (Tablas 3 y 4), en concordancia con el mejor pronóstico asociado a este tipo de tumores<sup>20,21</sup>.

La nueva clasificación patológica modifica el "N" basado en el estudio de Haughey y cols., quienes analizaron 704 muestras patológicas de CEOF relacionados con VPH tratados quirúrgicamente<sup>23</sup>. Este estudio determinó que el principal factor pronóstico patológico es la cantidad de linfonodos afectados, cuyo valor de corte es  $\geq 5$  linfonodos comprometidos; sin afectarse por la extensión extranodal ni el compromiso ganglionar *per se*. Tanto la nueva clasificación N patológica, como los nuevos estadios patológicos se encuentran en las Tablas 5 y 6 respectivamente<sup>20,23</sup>.

## Pronóstico y supervivencia

El CEOF relacionado con VPH, en comparación con CEOF no relacionado con VPH, presenta mejor pronóstico en términos de supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad independiente de la modalidad de tratamiento<sup>24-26</sup>. Destacamos el estudio RTOG 0129 publicado por Ang y cols., donde demostraron una reducción del riesgo de muerte del 58% en pacientes con CEOF relacionados con VPH etapa III y IV, comparados con su contraparte no relacionado con VPH<sup>24</sup>. Esto se atribuye a una mayor radiosensibilidad, como también a la menor presencia de tabaquismo, lo que reduciría la incidencia de segundos primarios y la cancerización de campo<sup>24</sup>.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Tabla 1. Sistema de Clasificación TNM Clínico UICC/AJCC 8<sup>va</sup> edición para carcinoma escamoso orofaríngeo: extensión de tumor primario (T)**

T (extensión tumor primario)	p16 negativo	p16 positivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	—
T0	Sin primario identificado	Sin primario identificado
T1	2 cm o menos de dimensión mayor	2 cm o menos de dimensión mayor
T2	Entre 2 cm y no mayor a 4 cm de dimensión mayor	Entre 2 cm y no mayor a 4 cm de dimensión mayor
T3	Mayor a 4 cm de dimensión mayor o extensión a superficie lingual de la epiglotis	Mayor a 4 cm de dimensión mayor o extensión a superficie lingual de la epiglotis
T4		
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada: Tumor invade laringe, musculatura extrínseca de la lengua, músculo pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula	Enfermedad local moderadamente avanzada: Tumor invade laringe, musculatura extrínseca de la lengua, músculo pterigoideo medial, paladar duro, mandíbula o más allá
T4b	Enfermedad local muy avanzada: Tumor invade músculo pterigoideo lateral, láminas pterigoideas, nasofaringe lateral, base de cráneo o compromete arteria carótida	—

**Tabla 2. Sistema de Clasificación TNM Clínico UICC/AJCC 8<sup>va</sup> edición para carcinoma escamoso orofaríngeo: compromiso linfonodal (N)**

N (compromiso linfonodal)	p16 negativo	p16 positivo
NX	Linfonodo regional no puede ser evaluado	Linfonodo regional no puede ser evaluado
N0	Sin metástasis en linfonodos regionales	Sin metástasis en linfonodos regionales
N1	Metástasis en un único linfonodo, ipsilateral, de 3 cm o menor en su dimensión mayor y extensión extranodal (ENE) negativa	Metástasis en uno o más linfonodos, ipsilaterales, no mayor a 6 cm de dimensión mayor
N2		
N2a	Metástasis en un único linfonodo, ipsilateral, mayor a 3 cm, pero no mayor a 6 cm en su dimensión mayor y ENE negativo	Metástasis linfonodal contralateral o bilateral, no mayor a 6 cm de dimensión mayor
N2b	Metástasis linfonodal ipsilateral múltiple, no mayor a 6 cm de dimensión mayor y ENE negativo	—
N2c	Metástasis linfonodal bilateral o contralateral, no mayor a 6 cm de dimensión mayor y ENE negativo	—
N3		
N3a	Metástasis linfonodal mayor a 6 cm de dimensión mayor y ENE negativo	Metástasis linfonodal mayor a 6 cm de dimensión mayor
N3b	Metástasis en cualquier linfonodo y ENE clínicamente positivo	—

**Tabla 3. Etapificación TNM Clínico y Patológico UICC/AJCC 8<sup>va</sup> edición para carcinoma escamoso orofaríngeo no relacionados con VPH (p16 negativo). Cualquier M1 es etapificado como etapa IVc**

Categoría T	N0	Categoría N		
		N1	N2a,b,c	N3a,b
T1	I	III	IVa	IVb
T2	II	III	IVa	IVb
T3	III	III	IVa	IVb
T4a	IVa	IVa	IVa	IVb
T4b	IVb	IVb	IVb	IVb

**Tabla 4. Etapificación TNM Clínico UICC/AJCC 8<sup>va</sup> edición para carcinoma escamoso orofaríngeo relacionados con VPH (p16 positivos). Cualquier M1 es etapificado como etapa IV**

Categoría T	N0	Categoría N		
		N1	N2	N3
T0	NA	I	II	III
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III

**Tabla 5. Sistema de clasificación TNM, UICC/AJCC 8<sup>va</sup> edición, N patológico para carcinoma escamoso orofaríngeo relacionados con VPH (p16 positivo)**

N (Compromiso linfonodal patológico)	Criterios
NX	Linfonodo regional no puede ser evaluado
pN0	Sin metástasis linfonodal regional
pN1	Metástasis en 4 o menos linfonodos
pN2	Metástasis en más de 4 linfonodos

**Tabla 6. Etapificación TNM patológico UICC/AJCC 8<sup>va</sup> edición para carcinoma escamoso orofaríngeo relacionados con VPH (p16 positivos)**

Categoría T	pN0	Categoría N	
		pN1	pN2
T0	NA	I	II
T1	I	I	II
T2	I	I	II
T3	II	II	III
T4	II	II	III

A pesar del mejor pronóstico en CEOF relacionado con VPH, la tasa de metástasis a distancia entre ambos grupos es similar; interesantemente, las metástasis de CEOF relacionados con VPH pueden ocurrir en sitios inesperados y después de largos periodos de seguimiento, siendo la principal causa de muerte en estos pacientes<sup>26</sup>. En ese sentido, Huang y cols. publicaron una cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de CEOF en el periodo 2000-2010 tratados con radioterapia o quimiorradioterapia. De un total de 624 pacientes con IHQ p16 realizada, 457 (73%) estaban relacionados con VPH; la media de seguimiento fue de 3,9 años. Se observó que la tasa de metástasis a distancia fue similar en ambos grupos (11% vs. 15% a 3 años,  $p = 0,25$ ); sin embargo, mientras que el 96% de dichas metástasis en CEOF no relacionados con VPH se presentaron dentro de 2 años de seguimiento, un 13% de aquellos relacionados con VPH tuvieron metástasis posterior a 3 años, incluso hasta 5,3 años. Interesantemente, la diseminación a más de dos órganos ocurrió en 33% de los casos relacionados con VPH *versus* ninguno de aquellos no relacionados con VPH. En cuanto a las localizaciones más frecuentes de metástasis a distancia, para CEOF relacionado con VPH fueron pulmón, seguido de piel, cerebro y linfonodos intraabdominales, mientras que para aquellos no relacionados con VPH las localizaciones más frecuentes fueron pulmón, hígado y hueso. Finalmente, la supervivencia posterior a la detección de dichas metástasis a distancia, fueron 11% vs. 4% a 2 años ( $p = 0,02$ ) para aquellos relacionados con VPH *versus* aquellos no relacionados con VPH<sup>27</sup>.

Actualmente, se han realizado estudios prospectivos para determinar distintos subgrupos de riesgo entre los CEOF relacionados con VPH, tomando en cuenta la tasa de metástasis a distancia y el riesgo de muerte<sup>24,26</sup>. O'Sullivan y cols. en 2013, publicaron un estudio prospectivo donde analizaron CEOF relacionados y no relacionados con VPH para determinar subgrupos de riesgo. Se determinó que dentro de los relacionados con VPH, el subgrupo de bajo riesgo fueron aquellos caracterizados por un T1-3 y N0-2a; 2b con bajo tabaquismo (índice paquete año (IPA) < 10), los cuales, siendo manejados con radioterapia exclusiva,

presentaron un control a distancia de 93% a 3 años de seguimiento; además de incorporar dentro de este subgrupo a aquellos pacientes con enfermedad nodal N2c que fueron tratados con quimiorradioterapia concomitante, presentando un 92% de control a distancia. Mientras que el subgrupo de alto riesgo, aquellos con T4 y N3, presentaron un control a distancia de 76% a 3 años de seguimiento<sup>26</sup>.

### Tratamiento actual

El manejo actual de los pacientes con CEOF no contempla diferencias entre aquellos relacionados y no relacionados con VPH, debido a que no existen estudios aleatorizados a la fecha que muestren que un manejo diferente tenga mejores resultados que los ofrecidos con el tratamiento actual<sup>15</sup>. Si bien las guías 2020 de la *National Comprehensive Cancer Network* para el manejo oncológico de los CECC realizan una división entre aquellos CEOF p16 positivos y negativos, utilizando el sistema de clasificación TNM en su 8<sup>va</sup> edición, el tratamiento de aquellos relacionados con VPH aún se basa en el estadio temprano o tardío de aquellos no relacionados con VPH por las razones señaladas<sup>28,29</sup>.

Para aquellos clasificados como etapa temprana (T1-T2 y N0) se recomienda una terapia unimodal, ya sea con cirugía o radioterapia primaria. La cirugía primaria puede realizarse con abordaje transoral, microcirugía transoral láser (LTM por sus siglas en inglés) o cirugía transoral robótica (TORS por sus siglas en inglés); o mediante abordaje abierto, los cuales han disminuido en frecuencia por su morbilidad asociada<sup>15,29</sup>. El tratamiento es con intención curativa, el cual, dependiendo de la evaluación histopatológica de la pieza resecada, se asociará o no a quimiorradioterapia o radioterapia adyuvante<sup>28,29</sup>.

Por otro lado, en cuanto a la radioterapia definitiva, debe realizarse, idealmente, mediante radioterapia intensidad modulada para disminuir su morbilidad, completando tradicionalmente una dosis total equivalente a 70 Gy, con 2 Gy por sesión en 35 sesiones en el tumor primario<sup>15,28</sup>.

El tratamiento con cirugía o radioterapia tiene que incluir tanto al tumor primario como



a grupos ganglionares cervicales ipsilaterales. Esto, porque se ha visto que pacientes con estadio temprano N0, tienen entre un 10% a un 31% de riesgo de compromiso linfonodal ipsilateral<sup>30</sup>. Por esto se debe abordar de forma selectiva los niveles ipsilaterales II, III y IV, incluyendo el nivel I en caso de extensión anterior o, en caso de radioterapia, frente a compromiso de pilar amigdalino anterior; desde el punto de vista quirúrgico, el nivel IIb no se aborda necesariamente si el nivel IIa no tiene patología clínica evidente. Por otro lado, el cuello contralateral se aborda en casos que el tumor primario se encuentre en línea media o muy cercano a ésta, especialmente cuando compromete más de 1 cm el paladar blando, base de lengua o pared posterior orofaríngea<sup>15</sup>.

Actualmente, no existen estudios comparativos de alta calidad que comparen ambas modalidades de forma directa; no obstante, análisis retrospectivos de series de casos han mostrado una supervivencia específica para enfermedad a cinco años de seguimiento de 81%-100% para cirugía primaria (con o sin radioterapia o quimiorradioterapia adyuvante) y 77%-89% para radioterapia primaria (con o sin cirugía de salvataje)<sup>15</sup>. Para aquellos pacientes de estadios tardíos (T3-T4 o N1-N3 M0), se recomienda un tratamiento multimodal, ya sea con cirugía primaria con radioterapia o quimiorradioterapia adyuvante; o quimiorradioterapia primaria<sup>15,28,29</sup>. No existen estudios que comparen directamente ambos tipos de manejo multimodal, sin embargo, actualmente el estándar de cuidado es la quimiorradioterapia primaria, la cual tiene el objetivo de lograr una “órgano-preservación” a nivel orofaríngeo<sup>15</sup>. Este tratamiento se caracteriza por la utilización de quimiorradioterapia basada en cisplatino. La quimioterapia de inducción, aun cuando existen reportes de su utilidad en CEOF, no hay evidencia de alta calidad que sustente su uso<sup>15</sup>.

La utilización de esta modalidad de “órgano-preservación” trae consigo una cuota de morbilidad asociada, afectando la calidad de vida del paciente. Por ejemplo, se observa que aproximadamente un 20%-30% de los pacientes requiere alimentación total o complementaria por gastrostomía de manera temporal posterior al tratamiento con quimiorradioterapia, la que incluso puede ser permanente<sup>31</sup>.

### Complicaciones y toxicidad

Como los CEOF relacionados con VPH se dan en una población más joven, con mejor *performance status* y mejor pronóstico en comparación con su contraparte no relacionada con VPH, esta población presenta mayor cantidad de tiempo para expresar complicaciones derivadas del tratamiento con radioterapia exclusiva o quimiorradioterapia con o sin cirugía previa, si sobreviven al cáncer<sup>29,32</sup>.

La *Radiation Therapy Oncology Group* en conjunto con la *European Organization for Research and Treatment Cancer* (RTOG/EORTC), definieron escalas de toxicidad posradioterapia para unificar criterios en el año 1995<sup>33</sup>. Dentro de la toxicidad aguda, definida como aquella que ocurre durante o en un periodo menor a 3 meses después del tratamiento, se encuentran: *mucositis*, la que puede generar alteraciones en la alimentación que varían desde leves a severas, que pueden requerir manejo con modificaciones dietarias, sonda nasogástrica o gastrostomía. Se debe poner énfasis en la realización de ejercicios de entrenamiento de deglución antes, durante y posradioterapia para disminuir la necesidad de gastrostomía; y *dermatitis actínica*, la que es favorecida con la utilización de nuevos agentes quimioterápicos como el cetuximab<sup>34</sup>. Por otro lado, en cuanto a la toxicidad tardía, la que puede desarrollarse hasta años después del tratamiento, se describen: *xerostomía*; *hipotiroidismo subclínico*, hasta en un 66% de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello que se someten a radioterapia en el compartimiento central del cuello; *estenosis faringoesofágica*, hasta en un 21% de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello que se someten a radioterapia exclusiva, requiriendo manejo con dilataciones endoscópicas; *trismus*, secundario a fibrosis de los músculos masticatorios; *osteoradionecrosis*, lo que requiere un cuidado continuo dental de por vida para evitar infecciones que puedan gatillar necrosis; *segundos primarios inducidos por radioterapia*, con una incidencia de un 0,1% a 0,5%, siendo el carcinoma de piel y los sarcomas de alto grado los más frecuentes, aumentando el riesgo con el tiempo<sup>34,35</sup>.

Matchay y cols. en 2008, realizaron un análisis retrospectivo de tres ensayos clínicos de RTOG, determinando que la edad, tamaño tumoral, sitio tumoral y la disección cervical

posrradioterapia eran factores asociados con toxicidad tardía severa posquimiorradioterapia concomitante para CECC localmente avanzados. Interesantemente, se observó una mortalidad relacionada a toxicidad por quimiorradioterapia, tanto aguda como tardía, cercana a un 5%<sup>36</sup>.

### De-intensificación de la terapia

Actualmente el paradigma es encontrar un tratamiento igualmente efectivo al actual, pero con disminución de la toxicidad en este grupo de pacientes más proclives a presentar complicaciones. En ese sentido, existen estudios fase II y III que buscan saber si la de-intensificación de la terapia en pacientes con CEOF relacionados con VPH, de bajo riesgo, disminuye la morbilidad postratamiento, manteniendo los resultados en cuanto a supervivencia general y libre de enfermedad, ya sea modificando esquemas de quimioterapia y/o reduciendo las dosis de radioterapia y/o agregando cirugía transoral como tratamiento primario<sup>26,37,38</sup>.

En relación a la modificación de quimioterapia para lograr disminuir la toxicidad asociada, destacamos el estudio De-ESCALaTE HPV, estudio fase III, donde se evaluaron pacientes con CEOF relacionados con VPH de bajo riesgo, definidos como aquellos no fumadores o fumadores con IPA < 10. El objetivo del estudio era determinar si el uso cetuximab como reemplazo del cisplatino en quimiorradioterapia concomitante, disminuye la toxicidad severa y global a dos años de seguimiento. En cuanto a sus resultados, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a toxicidad global y severa; pero sí hubo diferencias significativas entre cisplatino y cetuximab en supervivencia general a 2 años de seguimiento (97,5% vs. 89,4%, respectivamente) y en recurrencia a 2 años de seguimiento (6,0% vs. 16,1%, respectivamente)<sup>37</sup>.

Lo anterior también se observó por parte de Gillison y colaboradores en su estudio RTOG 1016<sup>39</sup>. Este ensayo clínico aleatorizado (ECA) evaluó la eficacia de la quimiorradioterapia concomitante basada en cetuximab (399 pacientes) *versus* la basada en cisplatino (406 pacientes), en CEOF relacionados con VPH. Se incluyeron pacientes T1-T2, N2a-N3 M0 o

T3-T4, N0-N3 M0, según clasificación TNM en su 7<sup>ma</sup> edición, con un buen estatus funcional (Zubrod 0 o 1), con un seguimiento promedio de 4,5 años. Este estudio determinó que el grupo que recibió cetuximab tenía menor supervivencia general a 5 años (77,9% *versus* 84,6%) y supervivencia libre de progresión a 5 años (67,3% *versus* 78,4%). Además, se observó que, en comparación con el grupo que recibió cisplatino, hubo una mayor tasa de falla locorregional a 5 años en el grupo que recibió cetuximab (9,9% *versus* 17,3%, respectivamente), sin haber diferencias en toxicidad aguda ni tardía de moderada a severa intensidad entre ambos grupos. Con la evidencia actual el cisplatino sigue siendo el estándar de cuidado para quimioterapia en este grupo de pacientes.

En relación a radioterapia, destacamos la actualización del estudio MARCH, el cual confirma que la radioterapia con hiperfraccionamiento es superior a otros tipos de fraccionamientos en supervivencia global y libre de progresión en pacientes con CECC; este hiperfraccionamiento presenta mayor incidencia de toxicidad aguda, pero con igual incidencia en toxicidad tardía comparada con el fraccionamiento convencional; por lo que actualmente es el estándar de cuidado en muchos centros académicos. Sin embargo, si se comparan los fraccionamientos alternativos contra quimiorradioterapia concomitante, donde se utiliza fraccionamiento convencional, los primeros presentan peores resultados en términos de supervivencia frente a la terapia multimodal, aunque no existen estudios que evalúen específicamente la radioterapia con hiperfraccionamiento contra quimiorradioterapia convencional<sup>40</sup>.

En relación al tratamiento quirúrgico, el abordaje abierto de tumores orofaríngeos presenta similares resultados en términos de supervivencia y recurrencia, con respecto al tratamiento de preservación de órganos comentado, en tumores estadio precoz y algunos avanzados resecables seleccionados; sin embargo, presenta entre un 10-60% de complicaciones posoperatorias, desde deformidad estética hasta disfagia severa y alteraciones del habla, lo que ha llevado a preferir estrategias de preservación de órganos<sup>41,42</sup>. Ahora bien, con el desarrollo de cirugías transorales, como LTM y especialmente TORS, ha llevado a un

cambio de paradigma, debido a la reducción de la morbilidad posoperatoria. El objetivo de estas técnicas es reducir la dosis de radioterapia adyuvante y la necesidad de quimioterapia, manteniendo un control locorregional y a distancia aceptables, disminuyendo de esa forma las complicaciones a largo plazo y así mejorar la calidad de vida<sup>41</sup>.

El uso de TORS en tumores en estadios tempranos y avanzados orofaríngeos, que presenten condiciones favorables de acceso y de reseabilidad, ha mostrado resultados similares en términos de supervivencia y de recurrencia al tratamiento de preservación de órganos, asociado a una disminución de la necesidad de traqueostomía, sonda nasogástrica, gastrotomía y de complicaciones en general a largo plazo<sup>41-44</sup>. Un estudio retrospectivo publicado por de Almeida y cols., analizó 410 pacientes tratados con TORS, siendo 88,8% de origen orofaríngeo. Se incorporaron pacientes tanto T1-T2 (83,5%) y T3-T4 (9,2%), destacando que la recurrencia local, regional y a distancia ocurrió en un 4,4%, 3,7% y 2,4%, respectivamente. Mientras que el control locorregional, supervivencia específica de enfermedad y supervivencia general fue de un 91,8%, 94,5% y 91% a 24 meses de seguimiento, respectivamente<sup>43</sup>.

Actualmente esta modalidad, específicamente el uso del Sistema Quirúrgico daVinci, se encuentra aprobada por la FDA desde el 2009 para el tratamiento de tumores malignos orofaríngeos T1-T2<sup>42</sup>. Un trabajo interesante es el estudio ORATOR, publicado por Nichols y cols. en 2019<sup>45</sup>. Este ECA fase II, fue diseñado para determinar el impacto en la calidad de vida del paciente, en relación a la deglución, frente a la utilización de TORS con disección cervical (con o sin radioterapia o quimiorradioterapia adyuvante según hallazgos histológicos), en comparación a radioterapia (o quimiorradioterapia concomitante según estadio tumoral) en pacientes con CEOF. Se eligieron pacientes con diagnóstico de CEOF T1-T2, N0-2 ( $\leq 4$  cm); con un reclutamiento final de 68 pacientes, aleatorizando 34 pacientes por grupo. Con un seguimiento promedio de 29 meses en el grupo de TORS más disección cervical y 25 meses en el grupo de radioterapia, utilizando la escala MD *Anderson Dysphagia Inventory* (MDADI), se determinó que el pun-

taje total de MDADI a 1 año de seguimiento fue en promedio 86,9 puntos en el grupo de radioterapia, en comparación con 80,1 puntos en el grupo TORS más disección cervical ( $p = 0,042$ ), con una menor funcionalidad en este último grupo. Además, observaron un perfil de eventos adversos diferentes entre los grupos, donde, para el grupo de radioterapia fueron disfagia, hipoacusia, neutropenia, constipación y tinnitus, mientras para el grupo de TORS fueron disfagia, trismus y sangrado oral, existiendo una muerte por sangrado. Por lo que se recomienda informar acerca de la utilidad de TORS con su patrón de toxicidad correspondiente.

Por otro lado, TORS tiene un rol en cirugías de salvataje de CEOF recurrentes, lo que, en casos seleccionados, tendría mejores resultados que cirugías abiertas, con menor morbilidad posoperatoria. Además, TORS tiene un rol establecido en el manejo de MCPD al abordar de mejor forma la orofaringe, especialmente la base de lengua<sup>41,42</sup>. Actualmente no existen ECA finalizados que comparen la utilización de este tipo de técnicas para lograr una de-intensificación de la terapia frente a las modalidades de preservación de órganos en este grupo de pacientes; no obstante, existen al menos tres ECA en curso: ADEPT, ECOG-E3311, PATHOS, que intentarán demostrar, con un mejor nivel de evidencia, la efectividad de TORS frente a otros tipos de modalidades terapéuticas<sup>42</sup>.

## Prevención y tamizaje

Según la Organización Mundial de la Salud, el VPH es causante de la infección por transmisión sexual más común en el mundo<sup>46</sup>. Se ha sugerido que la infección oral y orofaríngea es secundaria a contacto orogenital; ahora bien, la gran mayoría de las personas que la contraen, se liberan de esta en un plazo inferior a 2 años; por lo que sólo una pequeña cantidad de personas desarrollan su enfermedad. Estudios transversales, han determinado que un 6,9% de las personas presentan niveles de ADN viral detectables, no necesariamente de alto riesgo, a nivel oral y orofaríngeo<sup>47</sup>. Ahora bien, el VPH-16 es el subtipo de alto riesgo más frecuentemente encontrado en el CEOF

relacionado con VPH, correspondiendo al 90% de los casos<sup>48</sup>; por esto, se plantea que una alternativa para disminuir la incidencia de este cáncer es inmunizando contra este subtipo viral.

Actualmente existen 3 tipos de vacunas disponibles para la prevención de la infección del VPH, las cuales difieren según el subtipo de VPH cubierto. Estas son vacunas inactivadas, que actúan a través de la inoculación de un antígeno de la cápside viral (L1) del VPH<sup>3</sup>. La primera vacuna es bivalente contra VPH 16-18, los cuales son virus de alto riesgo, correlacionados con la oncogénesis del cáncer cervicouterino. La segunda vacuna disponible es tetravalente contra VPH 6-11-16-18, agregando protección contra virus de bajo riesgo que son causantes de condilomas acuminados genitales. La última vacuna cubre 9 subtipos de VPH (6-11-16-18-31-33-45-52-58). La bivalente está aprobada por la FDA para mujeres entre los 9 y 25 años de edad, mientras que las 2 últimas están aprobadas tanto para mujeres como para hombres entre los 9 y 26 años de edad que no hayan contraído la enfermedad, sin embargo, la cobertura real depende del programa de inmunización de cada país<sup>9,47</sup>.

Estas tres vacunas están enfocadas en la prevención del cáncer cervicouterino, además del cáncer anogenital; sin embargo, debido a la protección contra VPH-16, se cree que también tendrían efecto contra el CEOF. Un estudio publicado por Herrero y cols., mostró que la vacunación contra VPH de alto riesgo, redujo la prevalencia de infección oral en aquellos vacunados, con una eficacia estimada de un 93,3% (95% IC = 62,5%-99,7%), lo cual brinda algo de apoyo a la efectividad de la vacuna en cavidad oral y posiblemente en orofaríngeo<sup>49</sup>. A pesar que, en teoría, la utilización de esta vacuna conlleva una inmunización y posible protección contra la infección y a la oncogénesis por parte del VPH-16 a nivel orofaríngeo, actualmente no existen estudios que avalen esta afirmación<sup>3</sup>. Independiente de lo anterior, parte del mundo científico ha levantado la voz respecto a la calidad metodológica y la confiabilidad de los resultados de un metaanálisis de la Colaboración Cochrane sobre la efectividad de la vacuna contra VPH, por lo que la verdadera efectividad de esta medida de prevención está aún por ser determinada<sup>50</sup>.

Con respecto al tamizaje, actualmente no existe estrategia validada para ser utilizada. Se han evaluado pruebas citológicas, o detección de ADN en saliva o en hisopado orofaríngeo para VPH de alto riesgo, sin embargo, ninguno a la fecha ha mostrado ser confiable para guiar a la detección del CEOF<sup>3</sup>.

## Conclusión

El CEOF comprende dos grupos de patologías que presentan un enfrentamiento y un pronóstico distinto, aquellos relacionados y no relacionados con VPH. Actualmente existe un sistema de clasificación TNM distinto para ambos grupos, secundario al mejor pronóstico asociado al relacionado con VPH. Sin embargo, a la fecha, no existe una modificación de su tratamiento, debido a que no hay evidencia de alta calidad que sustente algún cambio. Actualmente se están realizando ECA que buscan responder si la de-intensificación de la terapia en aquellos CEOF relacionados con VPH de bajo riesgo presenta menor morbilidad manteniendo los buenos resultados oncológicos, en términos de supervivencia general y libre de enfermedad, ofrecidos por el tratamiento actual. La prevención es la medida más importante para disminuir la incidencia de este carcinoma, donde el control de factores de riesgo y estrategias como implementar vacunas en la población contra VPH de alto riesgo, especialmente contra VPH-16, pudiesen tener un efecto a largo plazo sobre esta patología.

## Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Fakhry C, Gourin C. Chapter 75: Human Papillomavirus and the Epidemiology of Head and Neck Cancer. En: Flint, Paul W., Haughey, Bruce H., eds. *Cummings Otolaryngology*. Filadelfia: Elsevier, 2015; 1083-087.
3. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2014;50(5):380-386. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.019.

4. Perdomo S, Martin Roa G, Brennan P, Forman D, Sierra MS. Head and neck cancer burden and preventive measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016;44 Suppl 1:S43-S52. doi: 10.1016/j.canep.2016.03.012.
5. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(9):709-720. doi: 10.1093/jnci/92.9.709.
6. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011;29(32):4294-4301. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596.
7. Hong AM, Martin A, Chatfield M, et al. Human papillomavirus, smoking status and outcomes in tonsillar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2013;132(12):2748-2754. doi: 10.1002/ijc.27956.
8. Stjernström KD, Jensen JS, Jakobsen KK, Grønhøj C, von Buchwald C. Current status of human papillomavirus positivity in oropharyngeal squamous cell carcinoma in Europe: a systematic review. *Acta Otolaryngol.* 2019;139(12):1112-1116. doi: 10.1080/00016489.2019.1669820.
9. You EL, Henry M, Zeitouni AG. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: review of current evidence and management. *Curr Oncol.* 2019;26(2):119-123. doi: 10.3747/co.26.4819.
10. Carpén T, Sjöblom A, Lundberg M, et al. Presenting symptoms and clinical findings in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer patients. *Acta Otolaryngol.* 2018;138(5):513-518. doi: 10.1080/00016489.2017.1405279.
11. Stevens TM, Bishop JA. HPV-related carcinomas of the head and neck: morphologic features, variants, and practical considerations for the surgical pathologist. *Virchows Arch.* 2017;471(2):295-307. doi: 10.1007/s00428-017-2118-y.
12. El-Mofty SK, Zhang MQ, Dávila RM. Histologic identification of human papillomavirus (HPV)-related squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes: a reliable predictor of the site of an occult head and neck primary carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2008;2(3):163-168. doi: 10.1007/s12105-008-0066-1.
13. Vent J, Haidle B, Wedemeyer I, et al. p16 expression in carcinoma of unknown primary: diagnostic indicator and prognostic marker. *Head Neck.* 2013;35(11):1521-1526. doi: 10.1002/hed.23190.
14. Lewis JS Jr, Beadle B, Bishop JA, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(5):559-597. doi: 10.5858/arpa.2017-0286-CP.
15. Mehanna H, Evans M, Beasley M, et al. Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2):S90-S96. doi: 10.1017/S0022215116000505.
16. Lewis-Jones H, Colley S, Gibson D. Imaging in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2):S28-S31. doi: 10.1017/S0022215116000396.
17. Ortega G, Cardemil F. Estudio imagenológico de linfonodos en oncología de cabeza y cuello. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2019;79(4):482-492. doi: 10.4067/S0718-48162019000400482.
18. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(15):1444-1454. doi: 10.1056/NEJMoa1514493.
19. Westra WH. The morphologic profile of HPV-related head and neck squamous carcinoma: implications for diagnosis, prognosis, and clinical management. *Head Neck Pathol.* 2012;6 Suppl 1(Suppl 1):S48-S54. doi: 10.1007/s12105-012-0371-6.
20. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(7):40. doi: 10.1007/s11864-017-0484-y.
21. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):122-137. doi: 10.3322/caac.21389.
22. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2016;17:440-451. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00560-4.
23. Haughey BH, Sinha P, Kallogjeri D, et al. Pathology-based staging for HPV-positive squamous carcinoma of the oropharynx. *Oral Oncol.* 2016;62:11-19. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.09.004.
24. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
25. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007;121(8):1813-1820. doi: 10.1002/ijc.22851.
26. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol.* 2013;31(5):543-550. doi: 10.1200/JCO.2012.44.0164.
27. Huang SH, Pérez-Ordóñez B, Weinreb I, et al.

- Natural course of distant metastases following radiotherapy or chemoradiotherapy in HPV-related oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2013;49(1):79-85. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.07.015.
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice in Oncology: Head and Neck Cancer. Version 1. 2020. February 12, 2020.
  29. Huang SH, Hahn E, Tsang RK, Chen ZJ, O'Sullivan B. The interplay of IMRT and transoral surgery in HPV-mediated oropharyngeal cancer: Getting the balance right. *Oral Oncol.* 2018;86:171-180. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.020.
  30. Lim YC, Koo BS, Lee JS, Lim JY, Choi EC. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the N0 neck. *Laryngoscope.* 2006;116:1148-52.
  31. Dixon L, Ramasamy S, Cardale K, et al. Long term patient reported swallowing function following chemoradiotherapy for oropharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2018;128:452-8. doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.014.
  32. Dias FL, Walder F, Leonhardt FD. The role of transoral robotic surgery in the management of oropharyngeal cancer. *Curr Opin Oncol.* 2017;29(3):166-171. doi: 10.1097/CCO.0000000000000365.
  33. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-1346. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
  34. Shah J. Chapter 20: Systemic Therapy. En: Shah J, Patel S, et al., eds. *Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology.* Fifth Edition. Filadelfia: Elsevier. 2020;833-846.
  35. Shah J. Chapter 19: Radiation Therapy. En: Shah J, Patel S, et al., eds. *Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology.* Fifth Edition. Filadelfia: Elsevier. 2020;815-832.
  36. Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3582-3589. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8841.
  37. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10166):51-60. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1.
  38. Howard J, Dwivedi RC, Masterson L, Kothari P, Quon H, Holsinger FC. De-intensified adjuvant (chemo)radiotherapy versus standard adjuvant chemoradiotherapy post transoral minimally invasive surgery for resectable HPV-positive oropharyngeal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD012939. doi: 10.1002/14651858.CD012939.pub2.
  39. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet.* 2020;395(10226):784]. *Lancet.* 2019;393(10166):40-50. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X.
  40. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2018;19(4):e184]. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1221-1237. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8.
  41. Baskin RM, Boyce BJ, Amdur R, et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer: patient selection and special considerations. *Cancer Manag Res.* 2018;10:839-846. doi: 10.2147/CMAR.S118891.
  42. US Food and Drug Administration. 501 (k) Summary: Indications for Use of Intuitive Surgical Endoscopic Instrument Control System for Transoral Otolaryngology Procedures. US Food and Drug Administration; Silver Spring, MD:2009.
  43. de Almeida JR, Li R, Magnuson JS, et al. Oncologic outcomes after transoral robotic surgery: a multi-institutional study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141:1043-1051.
  44. Hutcheson KA, Holsinger FC, Kupferman ME, Lewin JS. Functional outcomes after TORS for oropharyngeal cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:463-471.
  45. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2019;20(12):e663]. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1349-1359. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30410-3.
  46. World Health Organization (who). Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Web page]. Geneva, Switzerland: who; 2018. [Disponible en: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)] Consultado en: 27 de mayo de 2020.
  47. Guo T, Eisele DW, Fakhry C. The potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination on oropharyngeal cancer. *Cancer.* 2016;122(15):2313-2323. doi: 10.1002/cncr.29992.
  48. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):467-475. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551.

49. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013;8(7):e68329. Published 2013 Jul 17. doi: 10.1371/journal.pone.0068329.
50. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias [published correction appears in *BMJ Evid Based Med*. 2020;25(3):e3]. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(5):165-168. doi: 10.1136/bmjebm-2018-111012.