

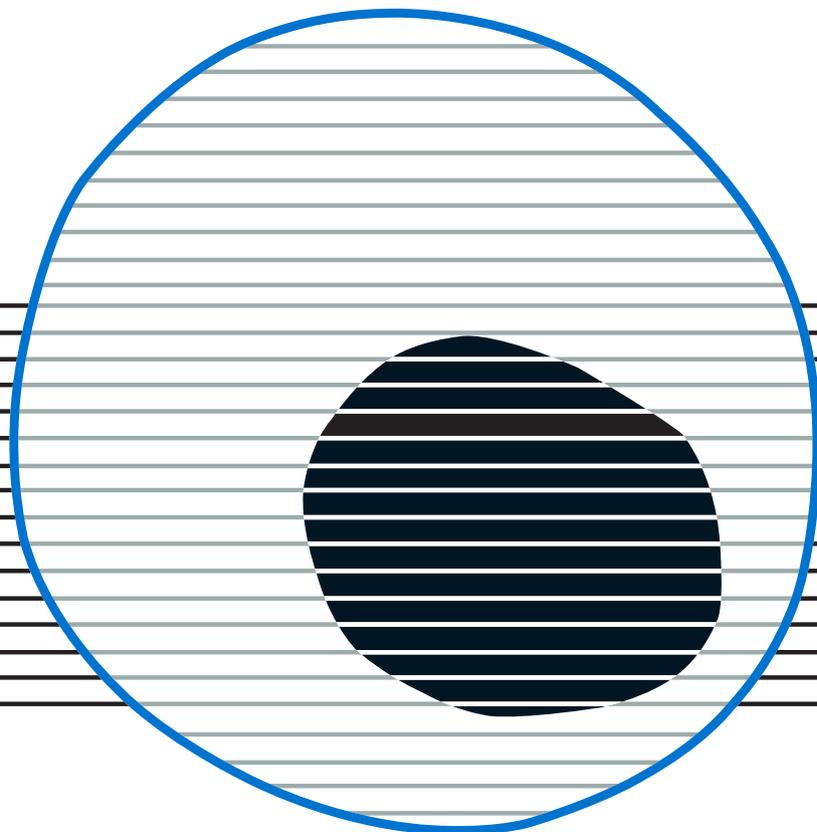
revisiones en

CÁNCER

ENERO • FEBRERO 2024

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO (I)

VOLUMEN 38. NÚMERO 1. PÁGS. 1-37



revisiones en CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2024. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Publicación bimensual con 6 números al año

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 64,00 € - Médicos Especialistas 95,00 € - Organismos y Empresas 152,00 €
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.

C/ Orense, 11, 4ª - 28020 Madrid - Telf: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

CÁNCER

Enero • Febrero 2024

Sumario

Vol. 38

N.º 1

Papel de la FDG- PET/TC en el diagnóstico y el seguimiento del cáncer de cabeza y cuello <i>E. M. Triviño-Ibáñez</i>	1
Patología del cáncer de cabeza y cuello en la era del virus del papiloma humano <i>J. C. Plaza Hernández</i>	9
Valoración de la calidad de vida en pacientes supervivientes de cáncer de cabeza y cuello <i>P. Infante Cossío, V. Núñez Vera, J. Herce López, Á. Rollón Mayordomo</i>	17
Prevención del cáncer de orofaringe asociado al virus del papiloma humano <i>A. Ferrando-Díez, M. Á. Pavón, B. Cirauqui, L. Alemany, R. Mesía</i>	26
Estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello. Papel de la cirugía <i>M. C. Iglesias Moreno, J. Gimeno Hernández, A. Poch Pérez-Botija, D. M. Hernanpérez Hidalgo, P. Sarrió Solera, J. Roán Roán</i>	33

revisiones en

CÁNCER

January • February 2024

Summary

Vol. 38

No. 1

Role of FDG-PET/CT in diagnosis and follow-up head and neck cancer <i>E. M. Triviño-Ibáñez</i>	1
Pathology of head and neck cancer in the human papillomavirus infection era <i>J. C. Plaza Hernández</i>	9
Assessment of quality of life in head and neck cancer survivors <i>P. Infante Cassío, V. Núñez Vera, J. Herce López, Á. Rollón Mayordomo</i>	17
Prevention of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer <i>A. Ferrando-Díez, M. Á. Pavón, B. Cirauqui, L. Alemany, R. Mesía</i>	26
Early stages of head and neck cancer. Role of surgery <i>M. C. Iglesias Moreno, J. Gimeno Hernández, A. Poch Pérez-Botija, D. M. Hernanpérez Hidalgo, P. Sarrió Solera, J. Roán Roán</i>	33

Papel de la FDG- PET/TC en el diagnóstico y el seguimiento del cáncer de cabeza y cuello

Role of FDG-PET/CT in diagnosis and follow-up head and neck cancer

Eva María Triviño-Ibáñez

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Resumen

Palabras clave:

FDG PET/TC.
Cáncer de cabeza y cuello. Diagnóstico. Estadificación. Respuesta terapéutica. Seguimiento.

Durante las últimas dos décadas se ha extendido el uso clínico de la tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada con 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG PET/CT) en la valoración del cáncer de cabeza y cuello, ya que proporciona información valiosa en el tratamiento de estos pacientes y en la predicción de resultados de supervivencia. Actualmente su uso se contempla en la guía NCCN y en otras guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Está indicada en la evaluación inicial, en la planificación de la radioterapia, en la evaluación posterior de la respuesta a la terapia y a lo largo del seguimiento para detectar recurrencias. Las direcciones futuras incluyen la evaluación de los distintos parámetros volumétricos y de heterogeneidad tumoral, así como la implementación de IA en evaluaciones diagnósticas y terapéuticas. En este trabajo se revisa el estado actual de la FDG PET/TC en el cáncer de cabeza y cuello.

Abstract

Keywords:

FDG PET/CT. Head and neck cancer. Diagnosis. Staging. Treatment response. Follow-up.

During the past two decades, clinical use of con 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/ computed tomography (FDG PET/CT) has expanded in the evaluation of head and neck cancer, providing valuable information in treatment. of these patients and in predicting survival outcomes. Currently, is widely included in NCCN and other evidence based clinical practice guidelines. It is indicated in the initial evaluation, planning of radiotherapy, subsequent evaluation of response to therapy, and follow-up for recurrence. Future directions would include the evaluation of different volumetric and tumour heterogeneity parameters and the implementation of IA in diagnostic and therapeutic evaluations. This work reviews the status of FDG PET/CT in head and neck cancer.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflictos de interés.

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

Triviño-Ibáñez EM. Papel de la FDG- PET/TC en el diagnóstico y el seguimiento del cáncer de cabeza y cuello. Rev Cáncer 2024;38(1):1-8

DOI: 10.20960/revcancer.00065

Correspondencia:

Eva María Triviño-Ibáñez. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda. de las Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada
e-mail: eva_gor@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores de cabeza y cuello (CyC) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, que representan en torno al 5 % de todas las neoplasias (1). En España, ocupan el sexto lugar en incidencia, que se sitúa en torno a los 12-14 000 casos nuevos al año, con una mortalidad de unos 3800 casos anuales, que afectan especialmente a personas de entre 45 y 60 años (2,3).

Este grupo de tumores abarca diferentes localizaciones, que incluyen las neoplasias de senos paranasales, la cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de la boca), las glándulas salivales, la nasofaringe, la orofaringe (amígdala, paladar blando y base de la lengua), la hipofaringe y la laringe. Se excluyen los tumores de piel, de cerebro y de tiroides.

Existen algunas variaciones en cuanto a su frecuencia en distintas áreas geográficas. En Europa la localización más frecuente es la laringe, seguida de la orofaringe, la cavidad oral y la nasofaringe, mientras que el subtipo histológico más frecuente es el epidermoide, que constituye hasta el 90 % de los casos (3). Es un tumor predominantemente masculino (ratio de 4 a 1 para el varón), aunque en los últimos años está modificándose debido al aumento del tabaquismo en la mujer (1).

Entre los factores de riesgo más comunes se encuentran el consumo de tabaco y de alcohol, especialmente en el cáncer de la cavidad oral, de orofaringe, de hipofaringe y de laringe, lo que condiciona que estos pacientes tengan un mayor riesgo de desarrollar un segundo tumor primario en cabeza y cuello, pulmón o esófago (4).

La clínica es muy variada y depende fundamentalmente de la localización. Por lo general, suelen permanecer de forma subclínica largo tiempo y mostrar síntomas cuando la enfermedad está muy avanzada (5).

El diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con cáncer de CyC es complejo y requiere una colaboración multidisciplinar. La localización y la extensión de la enfermedad, así como los hallazgos histopatológicos, condicionan el tratamiento adecuado, que puede incluir distintas modalidades (cirugía, radioterapia o quimioterapia).

En este sentido, durante las últimas dos décadas, la tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada (PET/TC) con 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) ha transformado las imágenes clínicas del cáncer de CyC. Constituye una técnica de imagen funcional de utilidad a la hora de planificar el tratamiento y el seguimiento de estos pacientes y proporciona información valiosa en la predicción de resultados de supervivencia (5).

INDICACIONES DE LA FDG PET/TC

El uso de la FDG PET/TC en los tumores de CyC está cada vez más extendido. Sus indicaciones incluyen (6) (Fig. 1):

- Valoración inicial:
 - Estadificación.
 - Metástasis cervical de primario desconocido.
- Planificación de la radioterapia.
- Valoración de la respuesta al tratamiento.
- Seguimiento y detección de la recurrencia.

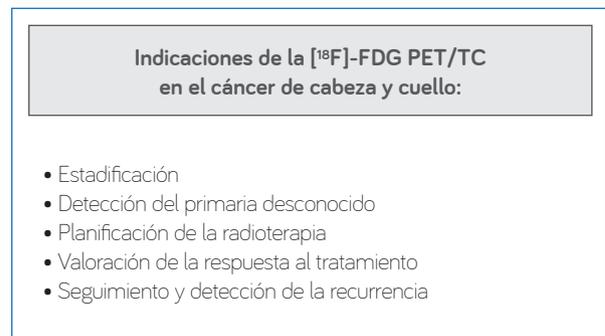


Fig. 1. Indicaciones de la FDG PET/TC en la valoración del cáncer de cabeza y cuello.

VALORACIÓN INICIAL

La valoración inicial de los pacientes con tumores de CyC se basa en la anamnesis, en la exploración física detallada, en la endoscopia con biopsia dirigida y en estudios de imagen convencionales, que incluyen la ecografía, la TC y la RM, dependiendo de la localización. Estos procedimientos diagnósticos permiten detectar cambios en el tamaño y en la distorsión anatómica, es decir, tienen en común que necesitan de la existencia de una alteración morfológica o estructural (7). Sin embargo, presentan algunas limitaciones, como la baja sensibilidad para detectar lesiones de pequeño tamaño que se asientan sobre un órgano sano, detectar la respuesta precoz al tratamiento o diferenciar la persistencia de enfermedad residual de los cambios secundarios al tratamiento (7,8).

La FDG PET/TC es una técnica que integra la información morfológica y la funcional, lo que ha permitido mejorar los resultados de las técnicas convencionales, no solo a la hora de detectar o de delimitar el tumor primario, sino también la extensión de la enfermedad. Los estudios realizados, así como los datos de metaanálisis, han mostrado su mayor utilidad para distinguir tumores malignos de procesos benignos, lo que proporciona información muy valiosa a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado en cada caso (9,10).

Estadificación

La sensibilidad (SE) y la especificidad (E) de la FDG PET/TC en la detección del tumor primario son similares a las del resto de las técnicas de imagen convencionales (TC y RM), aunque algunos estudios muestran una ligera superioridad en los tumores localizados en la cavidad oral, donde supera el 90 % (11,12) cuando existen artefactos dentales (empastes) o cuando es difícil determinar la presencia de invasión mandibular (13,14). Sin embargo, la FDG PET/TC no está exenta de limitaciones debidas fundamentalmente a la dificultad para definir lesiones pequeñas (<5 mm) o superficiales, así como para precisar con exactitud el grado de invasión y la relación del tumor con estructuras vecinas que pueden tener captación de forma fisiológica, como la cavidad oral o tejidos linfoides orofaríngeos (15).

La afectación de los ganglios linfáticos constituye uno de los principales factores pronósticos en los pacientes con tumores de CyC, ya que su reduce la tasa de supervivencia a 5 años de un 82 a un 53 % (9). La afectación ganglionar se asocia con distintos factores, que incluyen la localización y la extensión del tumor primario, por ejemplo. Los tumores de glotis rara vez presentan enfermedad ganglionar, mientras que los tumores localizados en la nasofaringe pueden presentar ganglios afectados en hasta el 80 % de los pacientes al diagnóstico (16) (Fig. 2).

En comparación con las técnicas convencionales, que presentan una tasa de falsos negativos (FN) en torno al 20-30 % para los ganglios de tamaño inferior a 1 cm, la FDG PET/TC muestra unos valores de SE y E superiores, en torno al 91 % y 87 %, respectivamente. No obstante,

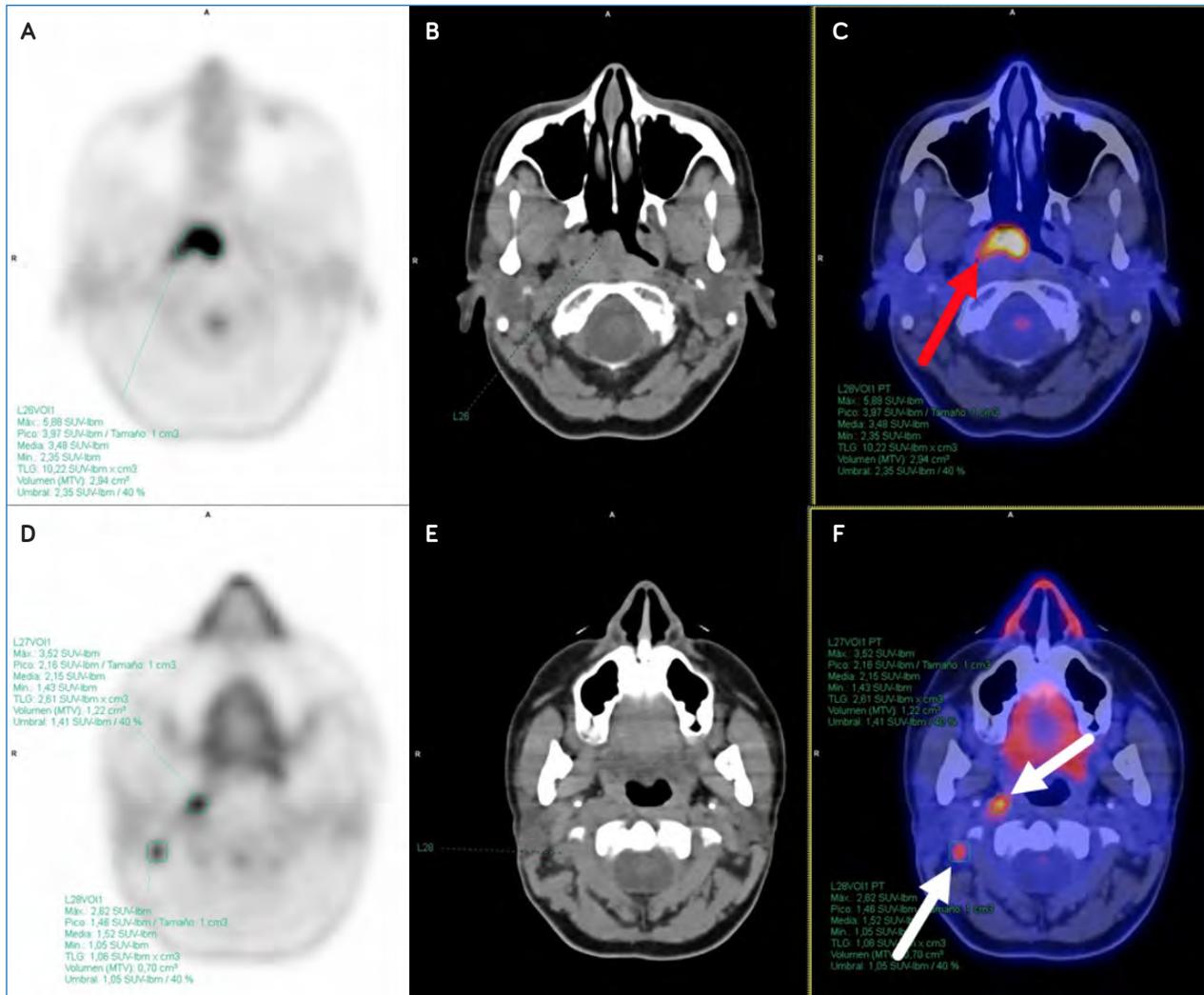


Fig. 2. Paciente con tumor nasofaríngeo. FDG PET/TC de estadificación en el que se evidencia una tumoración hipermetabólica en la nasofaringe (A: PET. B: TC. C: Fusión PET/TC), así como dos adenopatías hipermetabólicas laterocervicales bilaterales (D: PET. E: TC. F: Fusión PET/TC).

al igual que el resto de las técnicas de imagen, presenta limitaciones, especialmente para detectar la afectación microscópica y ganglios afectados con un tamaño por debajo de la resolución espacial del equipo (5 mm), así como las metástasis ganglionares con componente quístico o necrótico, que suelen captar FDG con menor avidéz, lo que es una causa de FN. Además, también encontramos resultados falsos positivos (FP) motivados por ganglios inflamatorios/reactivos en los que se hace necesaria su confirmación histológica (17).

La incidencia de enfermedad a distancia depende del estadio inicial y de la localización del tumor primario. Puede afectar hasta al 25 % de los pacientes con tumores de hipofaringe o nasofaringe (6). La localización más frecuente de las metástasis a distancia es el pulmón, seguida del hueso y el hígado (18). La búsqueda de metástasis hematógenas en los tumores de CyC se recomienda en los estadios localmente avanzados, cuando existe importante afectación ganglionar o cuan-

do se evidencia afectación extracapsular e invasión perineural en el estudio histopatológico. En este contexto, la FDG PET/TC es capaz de evidenciar enfermedad a distancia no sospechada en hasta en el 15,6 % de los casos, incluyendo lesiones metastásicas o tumores sincrónicos, principalmente de pulmón o del sistema digestivo (Fig. 3). En cuanto a la validez diagnóstica, en la estadificación inicial se ha descrito una SE y E global para la detección de M1 y tumores sincrónicos del 88 y del 95 % (18).

En la práctica clínica, según las guías actuales de la NCCN, en la valoración inicial de los CCC, la FDG PET/TC se reserva para los estadios avanzados (T3-4 o N1) debido a la alta probabilidad de encontrar enfermedad locorregional o diseminada en el momento del diagnóstico, que puede provocar cambios significativos en la actitud terapéutica, como evitar la realización de cirugías agresivas (6,19).

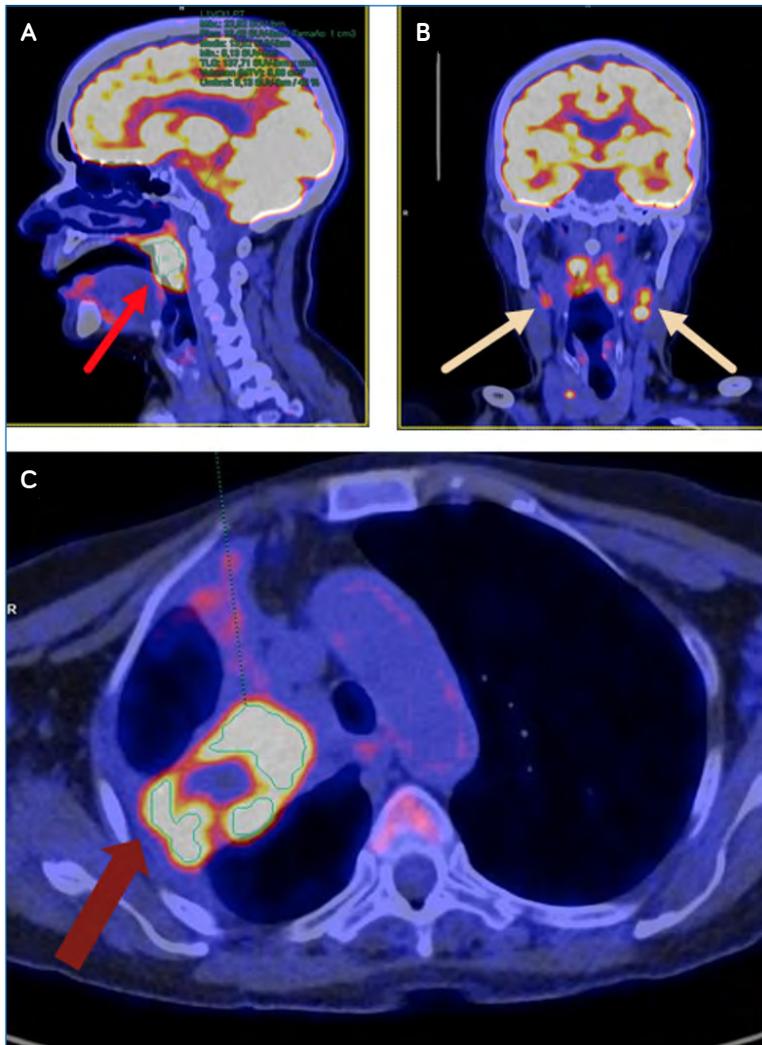


Fig. 3. Carcinoma escamoso de amígdala izquierda. FDG PET/TC que evidencia una tumoración orofaríngea de intensa captación junto a múltiples adenopatías laterocervicales bilaterales (A y B). Además, de forma sincrónica se detectó una segunda masa pulmonar hipermetabólica en el lóbulo superior derecho (C).

Metástasis cervical de primario desconocido

La FDG PET/TC constituye la técnica de elección en la búsqueda o en la detección del tumor primario cuando se identifica una adenopatía metastásica cervical. Las metástasis cervicales de tumores primarios de origen desconocido representan hasta el 2 % de los pacientes con CCC. Localizar el tumor primario permite la individualización del tratamiento, lo que aumenta la eficacia y disminuye las morbilidades asociadas a este. Se ha descrito que, en el 80 % de los casos, el origen del tumor primario no puede identificarse con las técnicas de imagen convencionales (Fig. 4) (20). La FDG PET/TC mejora la tasa de detección de los tumores primarios y puede guiar la exploración física, así como la toma de biopsia de las áreas sospechosas. En este contexto, se ha descrito una tasa de detección del 39,3 % con una SE y E del 84 % (21). Las principales limitaciones se deben a la presencia de actividad fisiológica en la cavidad oral y en el tejido linfático que pueden dificultar

la identificación de lesiones pequeñas o superficiales, así como las derivadas de la limitada resolución espacial de la imagen metabólica.

Planificación de la radioterapia

A la hora de planificar el tratamiento con radioterapia (RT), la identificación de las áreas del tumor metabólicamente más activas permite optimizar la delimitación tumoral, lo que se traduce en un mejor control local de la enfermedad y en una disminución de los efectos secundarios provocados por la irradiación de estructuras adyacentes, así como de las tasas de recurrencias locorregionales (6). Entre las ventajas de la FDG PET/TC destacan que incrementa la exactitud (disminuye el volumen a irradiar) a la hora de definir los volúmenes a irradiar cuando se compara con la TC, minimiza la irradiación de los tejidos sanos adyacentes

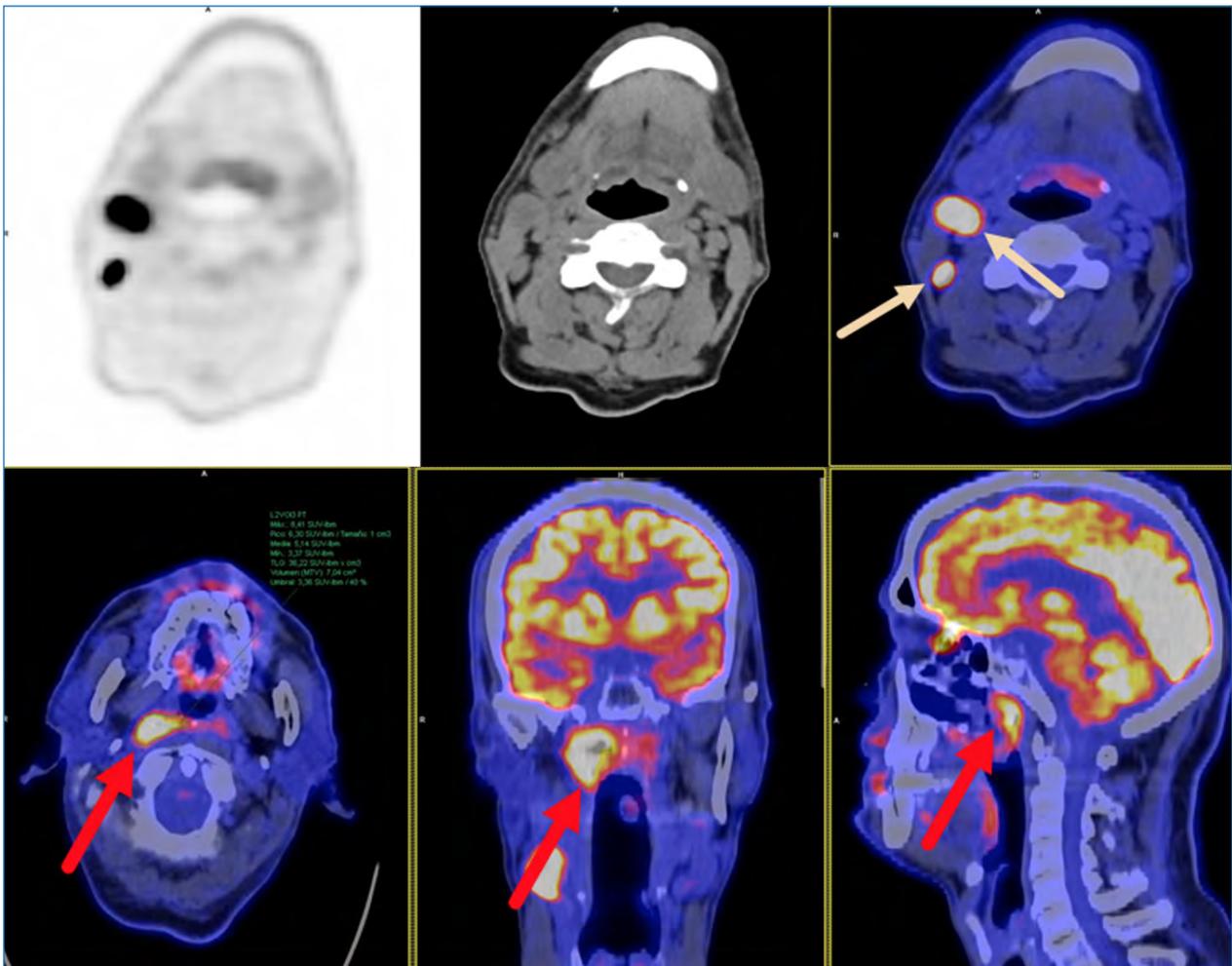


Fig. 4. FDG PET/TC en un varón de 58 años con un nódulo cervical derecho detectado en la exploración física y con criterios de agresividad en su estudio ecográfico sin evidencia de tumor primario conocido. Las imágenes muestran las adenopatías laterocervicales derechas (flechas amarillas) junto a una tumoración hipermetabólica en nasofaringe derecha (flechas rojas) cuyo estudio histopatológico fue compatible con carcinoma linfoepitelial.

y permite una mejor delimitación de las lesiones de la cavidad oral cuando existen artefactos dentales. La imagen PET previa al tratamiento ayuda a identificar aquellos pacientes que necesitan estrategias de tratamiento más agresivas o bien escalada de dosis. El principal inconveniente es la falta de método estandarizado para la segmentación del volumen funcional (22).

En este contexto, se ha estudiado la utilidad de otros radiofármacos que pueden contribuir a una mejor segmentación de los volúmenes a irradiar. Es el caso de los radiofármacos de hipoxia, entre los que destacan el ^{18}F -misonidazol y el ^{18}F -fluoroazomicina arabinósido, capaces de identificar las áreas hipóxicas de tumor, que son menos sensibles al efecto de la radiación y se han asociado con una mayor resistencia a tratamientos convencionales y con una mayor predisposición a hacer metástasis a distancia y recurrencias (23). Sin embargo, hoy en día no contamos con su autorización para el uso en la práctica clínica en España.

Valoración de la respuesta al tratamiento

Los procedimientos diagnósticos que tradicionalmente se han empleado para valorar la respuesta al tratamiento incluyen, además de la exploración física, la TC y RM, es decir, técnicas de imagen que tienen en común que se basan en la identificación de los cambios estructurales de las distintas regiones anatómicas. Sin embargo, es bien sabido que los cambios funcionales o de metabolismo preceden a los cambios anatómicos, es decir, la respuesta funcional o metabólica precede a la respuesta anatómica. Además, estos métodos presentan otras limitaciones, especialmente en la valoración de lesiones residuales: no pueden diferenciar la presencia de tejido tumoral viable de fibrosis (24).

Respecto a la TC, la FDG PET/TC permite diferenciar el tejido tumoral viable de la fibrosis o del tejido cicatricial y, además, puede determinar la viabilidad tumoral en lesiones que no presentan cambios morfológicos, por lo que se ha convertido en una herramienta esencial en la valoración de la respuesta terapéutica de forma precoz y para dirigir las cirugías de rescate (24) (Fig. 5).

Tras el tratamiento con quimioterapia (QT) y RT se producen alteraciones en los tejidos, tanto tumorales como circundantes. En el caso de la RT, induce una reacción inflamatoria que se asocia con una elevada captación de FDG que persiste hasta la 12-16 semanas y que puede dar lugar a resultados falsos positivos, por lo que se ha establecido un intervalo de tiempo de 12-16 semanas tras finalizar el tratamiento como momento ideal para la valoración de la respuesta terapéutica. En cambio, para valorar la respuesta a la QT es posible un intervalo menor de tiempo debido a que no suelen producirse estos cambios inflamatorios inducidos por la RT, aunque

se producen otros fenómenos, como el aturdimiento celular, por lo que se recomienda un intervalo mínimo de 3 semanas para la evaluación de la respuesta pos-QT (25).

La valoración de la respuesta terapéutica de los tumores sólidos se basa en los hallazgos de la TC o de la RM según los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) (2016_Lawrence). Los criterios de respuesta PET en tumores sólidos (PERCIST) son similares a los criterios RECIST, pero teniendo en cuenta la información funcional o metabólica aportada por la PET, concretamente, la cuantificación de la actividad metabólica de las lesiones, determinada mediante un índice corregido de captación (SUL) (26). También se han descrito métodos cualitativos, como los criterios de Hopkins, que evalúan la respuesta terapéutica basándose en una escala de 5 puntos según la intensidad de captación comparada con la actividad de la vena yugular interna (26,27). La aplicación de estos criterios, según los metaanálisis publicados, muestra una SE global para la detección de la enfermedad residual tras el tratamiento del 94 % y una E del 82 %, con un VPN del 95 % (10). Es especialmente de utilidad para la detección de la enfermedad ganglionar tras el tratamiento inicial, con un VPN superior al 95 %, de tal forma que publicaciones recientes consideran seguro evitar el vaciamiento cervical en aquellos pacientes con PET/TC negativa tras el tratamiento con RT (28).

Seguimiento y detección de recurrencias

Los pacientes con CCC presentan una tasa de recurrencia locorregional de hasta el 45 %. La recaída a distancia, aunque es menos frecuente, pueden afectar al 10 % de los carcinomas de orofaringe y suele ser más frecuente en los dos primeros años del seguimiento. El órgano más afectado es el pulmón, seguido del hueso y del hígado (29).

Los principales factores que tradicionalmente se han asociado con el riesgo de recurrencia incluyen: estadios avanzados en el momento del diagnóstico (III-IV), la invasión perineural, la extensión extracapsular ganglionar y los márgenes afectados en el estudio anatomopatológico (6). En los últimos años, están estudiándose otros factores basados en parámetros biológicos relacionados con el tumor, ya que su identificación nos permitiría modificar y personalizar la estrategia terapéutica. Es el caso de los parámetros de cuantificación de la actividad metabólica del estudio PET, entre los que destaca el SUV-max. Este parámetro ha demostrado una buena correlación con la expresión de los transportadores de glucosa GLUT-1 y la glicólisis, ambos aumentados en las células tumorales (6). En la actualidad, los nuevos equipos PET y las estaciones de procesado permiten el cálculo de otros parámetros de cuantificación más complejos, que incluyen fundamentalmente el volumen tumoral metabólico (MTV) y la tasa de glicólisis total (TLG). El MTV es un parámetro de cuantificación que pro-

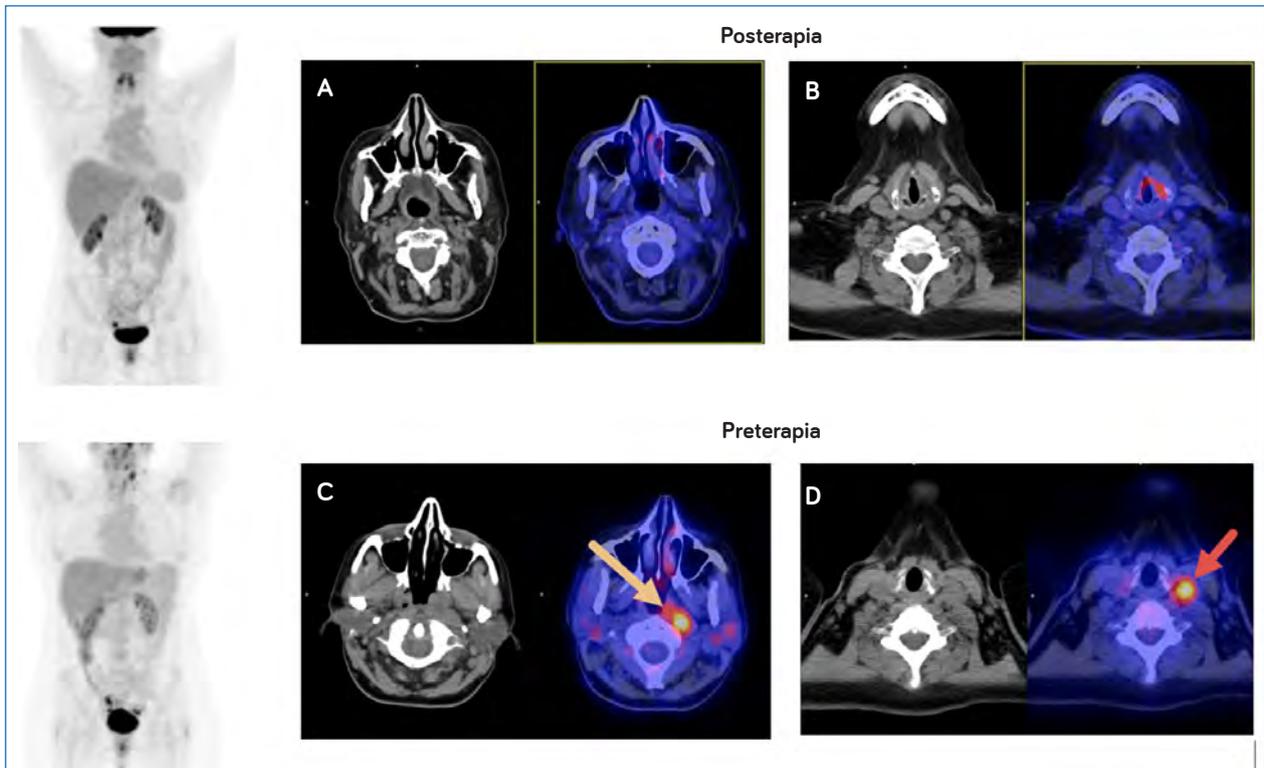


Fig. 5. FDG PET/TC en la evaluación de la respuesta terapéutica. Se trata de mujer de 57 años diagnosticada de un carcinoma de nasofaringe de estadio T2N2bM0 que recibe tratamiento QT-RT concomitante. En el estudio PET/TC de estadificación (C y D) puede apreciarse un área hipermetabólica localizada en la nasofaringe que se extiende caudalmente por la pared lateral izquierda de la rinofaringe (flecha amarilla) y una adenopatía hipermetabólica en el nivel III (flecha roja). En el estudio FDG PET/TC, tras finalizar el tratamiento (A y B), puede comprobarse cómo ha desaparecido el hipermetabolismo de las lesiones descritas, lo que es compatible con una respuesta funcional completa.

porciona información sobre el volumen de células tumorales que presentan elevada avidéz por la FDG (metabólicamente más activas), mientras que la TLG nos proporciona una idea de la actividad glicolítica de las células (MTVx SUV medio). En la actualidad existe un interés creciente por estudiar su papel como factores pronósticos o predictores de respuesta terapéutica. Algunos estudios muestran su superioridad frente al SUVmax, aunque clínicamente aún no se ha extendido su uso en la práctica clínica (30).

Para la detección de la recurrencia (ya sea locorregional o a distancia) las técnicas convencionales muestran unas cifras de SE y E que oscilan entre el 28 y el 90 %, muy inferiores a las cifras descritas para la FDG PET/TC, que están en torno al 75-100 %. Esto se debe a las dificultades a la hora de valorar lesiones en las que existen cambios inducidos por el tratamiento, como la fibrosis o la radionecrosis. En el caso de la FDG PET/TC, sus principales limitaciones derivan de la captación inespecífica del tejido inflamatorio, especialmente en tumores avanzados, en los que las secuelas postterapia, como la mucositis o la osteoradionecrosis, son más prevalentes. Por ello, es fundamental conocer,

en el momento de la evaluación de la respuesta, el estado clínico del paciente y la presencia de cualquier patología adicional concomitante (6).

CONCLUSIONES

1. Las indicaciones de la FDG PET/TC incluyen la valoración inicial, ya sea en la estadificación de tumores localmente avanzados o pacientes con metástasis cervicales de primario desconocido.
2. La [¹⁸F]-FDG PET/TC presenta una mayor precisión diagnóstica en la valoración de la enfermedad ganglionar y a distancia que las técnicas convencionales (TC y RM).
3. El uso de la [¹⁸F]-FDG PET/TC para la delimitación del tratamiento con radioterapia mejora la precisión del tratamiento. Es la técnica de imagen que mejor define el volumen tumoral. Además, tiene valor pronóstico; evita el vaciamiento ganglionar en los pacientes respondedores al tratamiento.

4. La [¹⁸F]-FDG PET/TC es una herramienta útil en la valoración de la respuesta al tratamiento. Se recomienda retrasar su realización unas 16 semanas tras finalizar la RT y 3 semanas tras la QT.
5. Reduce la morbilidad asociada al QT-RT en pacientes no respondedores y ayuda a seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia, que se benefician de terapias más agresivas.
6. La [¹⁸F]-FDG PET/TC ofrece una mayor rentabilidad diagnóstica en el seguimiento de pacientes con CCC; detecta recidivas no sospechadas en otras técnicas de imagen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Can* 2018;103:356-87. DOI: 10.1016/j.jejca.2018.07.005
3. Singh P, Contente M, Bennett B, Hall J, Bailey H, Bailey A, et al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Head and Neck Cancer: Point-in-Time Survey of Oncologists in Italy and Spain. *Adv Ther* 2021;38(9):4722-35. DOI: 10.1007/s12325-021-01851-2
4. Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J* 2022;233(9):780-6. DOI: 10.1038/s41415-022-5166-x
5. Subramaniam RM. Quarter Century Positron Emission Tomography/Computed Tomography Transformation of Oncology. *Head and Neck Cancer. PET Clin* 2024;19(2):125-9. DOI: 10.1016/j.cpet.2023.12.013
6. Bellón Guarida ME, Talavera Rubio MP, Poblete García VM, Noriega Álvarez MJ, Tello Galán MJ, et al. Tomografía por emisión de positrones en los tumores de cabeza y cuello. En: Soriano Castrejón Á (editor). *Tratado de Medicina Nuclear en la Práctica Clínica*. 3ª edición. Toledo: Grupo Aula Médica; 2019. p. 631-41.
7. Arias de la Vega F, García-Velloso MJ, Asín G, Rico M, Vila MT, Chicata V. Estado actual del PET en los tumores de cabeza y cuello: impacto en la planificación del tratamiento radioterápico. *An Sist Sanit Navar* 2009;32(2):73-84. DOI: 10.4321/S1137-66272009000400008
8. Junn JC, Soderlund KA, Glastonbury CM. Imaging of Head and Neck Cancer with CT, MRI, and US. *Semin Nucl Med* 2021;51(1):3-12. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2020.07.005
9. Sun R, Tang X, Yang Y, Zhang C. 18FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with head and neck cancer: A meta-analysis. *Oral Oncol* 2015;51(4):314-20. DOI: 10.1016/j.joraloncology.2015.01.004
10. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol* 2008;33(3):210-22. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2008.01688.x
11. Walloway P, Diener J, Grünwald F, Kovács AF. 18F-FDG PET for detecting metastases and synchronous primary malignancies in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Nuklearmedizin* 2009;48(5):192-9. DOI: 10.3413/nukmed-0242
12. Ryu IS, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, et al. Impact of (18) F-FDG PET/CT staging on management and prognostic stratification in head and neck squamous cell carcinoma: A prospective observational study. *Eur J Cancer* 2016. 63:88-96. DOI: 10.1016/j.jejca.2016.05.002
13. Hong HR, Jin S, Koo HJ, Roh JL, Kim JS, Cho KJ, et al. Clinical values of (18) F-FDG PET/CT in oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MRI. *J Surg Oncol* 2014;110(6):696-701. DOI: 10.1002/jso.23691
14. Gu DH, Yoon DY, Park CH, Chang SK, Lim KJ, Seo YL, et al. CT, MR, (18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Acta Radiol* 2010;51(10):1111-9. DOI: 10.3109/028418512010520027
15. Krabbe CA, Balink H, Roodenburg JLN, Dol J, De Visscher JGAM. Performance of 18F-FDG PET/contrast-enhanced CT in the staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40(11):1263-70. DOI: 10.1016/j.ijom.2011.06.023
16. De Bondt RB, Nelemans PJ, Bakers F, Casselman JW, Peutz-Kootstra C, Kremer B, et al. Morphological MRI criteria improve the detection of lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma: multivariate logistic regression analysis of MRI features of cervical lymph nodes. *Eur Radiol* 2009;19(3):626. DOI: 10.1007/s00330-008-1187-3
17. Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET or PET/CT for detection of lymph node metastasis in clinically node negative head and neck cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol* 2019;40(2):297-305. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.10.013
18. Xu GZ, Guan DJ, He ZY. (18)FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Oral Oncol* 2011;47(7):560-5.
19. Wiggins RH, Hoffman JM, Fine GC, Covington MF, Salem AE, Koppula BR, et al. PET-CT in Clinical Adult Oncology-V. *Head and Neck and Neuro Oncology. Cancers (Basel)* 2022;14(11). DOI: 10.3390/cancers14112726
20. Jain S, Takalkar AM, Hall LT. Molecular Imaging of Head and Neck Cancers. *Mol Imaging Ther* 2023;15-36. DOI: 10.36255/molecular-imaging-of-head-and-neck-cancers
21. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2009;19(3):731-44. DOI: 10.1007/s00330-008-1194-4
22. Delouya G, Igjdbashian L, Houle A, Bélair M, Boucher L, Cohade C, et al. 18F-FDG-PET imaging in radiotherapy tumor volume delineation in treatment of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2011;101(3):362-8. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.07.025
23. Zschaek S, Löck S, Hofheinz F, Zips D, Saksø Mortensen L, Zöphel K, et al. Individual patient data meta-analysis of FMISO and FAZA hypoxia PET scans from head and neck cancer patients undergoing definitive radio-chemotherapy. *Radiother Oncol* 2020;149:189-96. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.05.022
24. Helsen N, Van den Wyngaert T, Carp L, Stroobants S. FDG-PET/CT for treatment response assessment in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of diagnostic performance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(6):1063-71. DOI: 10.1007/s00259-018-3978-3
25. Morelli I, Desideri I, Romei A, Scoccimarro E, Caini S, Salvestrini V, et al. Impact of radiation dose on patient-reported acute taste alteration in a prospective observational study cohort in head and neck squamous cell cancer (HNSCC). *Radiol Med* 2023;128(12):1571-9. DOI: 10.1007/s11547-023-01707-5
26. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl.1)(Suppl.1):122S-50S. DOI: 10.2967/jnumed.108.057307
27. Marcus C, Ciarallo A, Tahari AK, Mena E, Koch W, Wahl RL, et al. Head and neck PET/CT: therapy response interpretation criteria (Hopkins Criteria)-interreader reliability, accuracy, and survival outcomes. *J Nucl Med* 2014;55(9):1411-6. DOI: 10.2967/jnumed.113.136796
28. Kim SA, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Lee SH, Choi SH, et al. 18F-FDG PET/CT surveillance for the detection of recurrence in patients with head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2017;72:62-70. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.11.009
29. Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini RM. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol-Head Neck Surg* 2006;132(7):762-6. DOI: 10.1001/archotol.132.7.762
30. Rijo-Cedeño J, Mucientes J, Álvarez O, Royuela A, Seijas Marcos S, Romero J, et al. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis as prognostic factors in head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2020;42(12):3744-54. DOI: 10.1002/hed.26461

Patología del cáncer de cabeza y cuello en la era del virus del papiloma humano

Pathology of head and neck cancer in the human papillomavirus infection era

José Carlos Plaza Hernández

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Resumen

El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, y especialmente el localizado en la orofaringe, es una entidad propia con unas características histológicas, epidemiológicas y pronósticas diferentes. Se trata de un tumor relacionado con la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), que, pese a mostrar una histología agresiva y metastatizar de forma precoz, tiene un mejor pronóstico que el carcinoma no relacionado con el VPH.

Existen en el mercado multitud de técnicas para determinar la presencia del VPH en el tumor. La más utilizada actualmente es la expresión de p16, una oncoproteína relacionada con el virus, utilizada como marcador subrogado de la infección, que se considera positiva cuando más del 70 % de las células tumorales muestra expresión intensa en el núcleo y el citoplasma.

No obstante, debido a su baja especificidad (y pese a su alta sensibilidad), se recomienda realizar otra técnica de detección directa (PCR, FISH para detectar ADN o ARN) asociada a esta, manteniendo el p16 como metodología de cribado de la infección.

En la actualidad todas las guías clínicas internacionales recomiendan el estudio del VPH en los carcinomas epidermoides de orofaringe, independientemente del subtipo histológico.

Palabras clave:

Carcinoma epidermoide.
Orofaringe. VPH. p16.

Abstract

Squamous cell carcinoma of the head and neck, especially that located in the oropharynx, is a unique entity with different histologic, epidemiologic and prognostic characteristics. It is a tumor related to high-risk human papillomavirus infection (HR-HPV), which despite showing an aggressive histology and metastasizing early, has a better prognosis than carcinoma unrelated to HPV.

There are a multitude of techniques on the market to determine the presence of HPV in the tumor, the most widely used currently being the expression of p16, an oncoprotein related to the virus, used as a surrogate marker of infection, being considered positive when more than 70 % of the tumor cells show intense expression in the nucleus and cytoplasm.

However, due to its low specificity (and despite its high sensitivity), it is recommended to perform another direct detection technique (PCR, FISH to detect DNA and/or RNA) associated with it. Maintaining p16 as a screening methodology for infection.

At present, all international clinical guidelines recommend the study of HPV in epidermoid carcinomas of the oropharynx, regardless of histological subtype.

Keywords:

Squamous cell carcinoma.
Oropharynx. HPV. p16.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: el autor declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Plaza Hernández JC. Patología del cáncer de cabeza y cuello en la era del virus del papiloma humano. Rev Cáncer 2024;38(1):9-16

DOI: 10.20960/revcancer.00072

Correspondencia:

José Carlos Plaza Hernández. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Calle del Prof Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid
e-mail: josecarlos.plaza@salud.madrid.org

Cuando hablamos de "cáncer de cabeza y cuello" nos referimos de manera general a cualquier neoplasia maligna que se origina en alguna de las numerosas estructuras que se ubican en esa localización (piel, glándulas salivales, ojos, cavidad oral, naso-, oro- e hipofaringe, laringe, etc.). Sin embargo, cuando nos referimos a "neoplasias malignas de cabeza y cuello relacionadas con el virus del papiloma humano (VPH)", entonces la práctica totalidad de las lesiones corresponderá a carcinoma escamoso (o epidermoide) de orofaringe (con sus diferentes variantes), y es en este en el que nos vamos a centrar en esta revisión.

El cáncer de la cavidad oral y de la orofaringe constituye en la actualidad el sexto tumor maligno más frecuente a nivel mundial. En España, en el año 2021, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello constituyó el 5 % de todos los nuevos cánceres diagnosticados en adultos (1).

Más del 90 % de estos tumores corresponde con carcinomas epidermoides (2). De forma tradicional este tipo de tumores se ha asociado con conductas de riesgo claramente establecidas, como el consumo de tabaco y de alcohol, que además actúan de manera sinérgica en el desarrollo tumoral, lo que aumenta su riesgo 30 veces más, lo que evidencia, asimismo, la relación entre la cantidad de exposición al tóxico y el riesgo de desarrollar el tumor (3).

De forma más reciente ha aparecido como un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma epidermoide la infección por el virus del papiloma humano (3-12).

Las lesiones originadas en cabeza y cuello relacionadas con el virus del papiloma humano han generado mucho interés en los últimos años, principalmente debido a la creciente incidencia de carcinomas epidermoides orofaríngeos relacionados con este virus. Pese a la disminución del tabaquismo y del consumo de alcohol en los países desarrollados, se ha producido un incremento en la incidencia del carcinoma epidermoide de orofaringe como consecuencia directa de la infección por el VPH (13). Este cambio se ha relacionado con cambios en las prácticas sexuales. Este origen es abrumadoramente más frecuente entre los varones de raza blanca en el grupo etario entre los 50 y los 60 años (14).

El virus del papiloma humano consiste en una familia de ADN virus encapsulados que contiene más de 130 serotipos, que se clasifican como de "bajo" y "alto" riesgo en función de su potencial oncogénico (15). Los genotipos de alto riesgo más comúnmente relacionados con el incremento de riesgo de desarrollar carcinoma epidermoide son el serotipo 16 (implicado en más del 90 % de las ocasiones) y el serotipo 18, que, además de afectar a cabeza y cuello,

están también relacionados con un riesgo incrementado de carcinoma epidermoide en otras localizaciones, como la cérvix, la vulva y el ano (4-8).

La asociación causal entre la infección por el virus del papiloma humano y el desarrollo del carcinoma epidermoide se explica biológicamente porque la integración del ADN del virus del papiloma en el genoma de la célula huésped conduce a una regulación negativa de las proteínas supresoras tumorales p53 y Rb que conlleva a la expresión de los oncogenes *E6* y *E7* de la célula huésped. El oncogén *E6* está relacionado con la degradación del gen *TP53*, mientras que el oncogén *E7* está implicado en la unión y la desestabilización de otro gen supresor tumoral RB (gen del retinoblastoma) (16).

Cuando nos referimos a orofaringe, estamos hablando de una región anatómica que corresponde con la continuación de la faringe, extendiéndose desde la parte superior del paladar blando hasta la parte superior del hueso hioides (o vallécula). En ella se encuentra incluida la base de la lengua con la amígdala lingual, la pared anterior del paladar blando, la úvula y los pilares amigdalinos con la amígdala palatina (17).

El carcinoma epidermoide de orofaringe relacionado con el VPH muestra unas características histológicas, moleculares y pronósticas específicas que lo diferencian del resto de carcinomas que no tienen relación con la infección por VPH.

Histológicamente se trata de una neoplasia de estirpe epitelial con origen en las células escamosas (fundamentalmente del epitelio reticulado de las criptas de las amígdalas), constituida por células que pueden mostrar desde escaso citoplasma (basaloides) a células con moderado acúmulo citoplasmático (epitelioides), cuya queratinización solo es evidente con el uso de grandes aumentos al microscopio óptico.

Las células se disponen en diferentes patrones de crecimiento: nidos, islas o ribetes (patrón transicional). En este último patrón sí puede observarse la maduración y la presencia de células queratinizadas aplanadas (Fig. 1).

La presencia de queratinización evidente, en forma de perlas o de nidos córneos, debe hacernos sospechar que el tumor no tenga relación con la infección por VPH.

Un rasgo histológico muy característico de este tipo tumoral es el patrón de maduración *inside out*, según el cual las células tumorales queratinizantes se localizan en la periferia de los nidos tumorales y las células proliferantes de aspecto más inmaduro se localizan en el centro de los nidos.

Esta disposición es contraria a la maduración característica de los carcinomas epidermoides VPH negativos, en los que las células inmaduras se disponen en la periferia de los nidos y van madurando y adquiriendo queratinización según progresan hacia el centro del nido, ocupado por nidos de queratina.

En algunas ocasiones pueden observarse células tumorales anaplásicas con núcleos bizarros o multinucleadas y que constituyen un peor pronóstico (17).

En este tipo de tumores relacionados con el VPH, el grado de diferenciación no es relevante para el pronóstico, a diferencia de lo que ocurre con los carcinomas escamosos no relacionados con el VPH.

Los tumores VPH+, pese a ser más pequeños en tamaño, desarrollan metástasis en ganglios linfáticos de forma más precoz. Característica e invariablemente, estas metástasis muestran un aspecto quístico, conservando las mismas características histológicas del tumor primario, expuestas anteriormente. Sin embargo, algunas de estas metástasis muestran un grado de maduración excepcional que "obliga" al patólogo a realizar un diagnóstico diferencial con quistes de los arcos branquiales.

Pese a su aspecto morfológico menos diferenciado y a la tendencia precoz en el desarrollo de metástasis linfoganglionares en el curso de la enfermedad (una característica que habitualmente está relacionada con agresividad), los carcinomas epidermoides desarrollados en el seno de una infección por el VPH muestran un mejor pronóstico que aquellos sin relación con el VPH. Los carcinomas epidermoides de orofaringe relacionados con el VPH tienen entre un 30 y un 50 % menor tasa de mortalidad

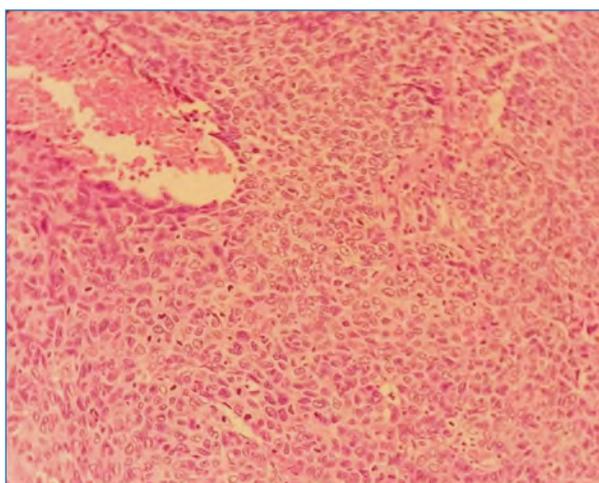


Fig. 1. Neoplasia epitelial con crecimiento de patrón difuso, sin queratinización evidente. Se identifican frecuentes mitosis, atipia y necrosis.

que los carcinomas VPH negativos. Sin embargo, este mejor pronóstico queda diluido en aquellos pacientes con fuerte historia de tabaquismo o que actualmente son grandes fumadores (18).

Este mejor pronóstico también está relacionado con el hecho de que los carcinomas relacionados con el VPH muestran una mejor respuesta tanto a la quimioterapia adyuvante como a la cirugía. Esto puede deberse a que los tumores relacionados con el VPH tienen una menor carga mutacional y son genéticamente menos complejos que aquellos no relacionados con el VPH.

Esta mejoría pronóstica se ha confirmado mediante estudios prospectivos, hasta tal punto que la comunidad científica relacionada con la oncología en el ámbito de "cabeza y cuello" ha defendido la idea de que a todos los nuevos pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de orofaringe debería hacerseles un test para la infección por el virus del papiloma humano con el fin de identificar serotipos de alto riesgo, independientemente de la histología del tumor, ya que el desarrollo de otras variantes histológicas, como papilar, adenoescamoso, *Infoepitelioma-like*, sarcomatoide y con rasgos basaloides, también están relacionadas con la infección por VPH (19).

Todas estas evidencias han conducido a que la American Joint Committee on Cancer (17) en su última edición (8ª edición) haya actualizado la clasificación del cáncer orofaríngeo añadiendo un capítulo independiente para el carcinoma epidermoide relacionado con el VPH (p16+), separándolo del carcinoma epidermoide de orofaringe clásico no relacionado con el VPH (Fig. 2).

En esta última clasificación, la categoría T de la clasificación TNM no se modifica entre ambas neoplasias (VPH+ / VPH-), pero sí lo hace en la categoría N, poniendo de manifiesto que en los tumores relacionados con el VPH es más importante para el pronóstico el número de ganglios linfáticos metastásicos que el tamaño del depósito tumoral intraganglionar, la presencia de extensión extracapsular (muy importante en el carcinoma VPH-) o la lateralidad de la afectación metastásica. Y dado que la categoría N3 se comporta desde el punto de vista pronóstico de manera inusualmente similar a la categoría N1, esta categoría (N3) se ha eliminado de la clasificación patológica del TNM (pTNM), permaneciendo en la clasificación clínica (cTNM). (20-23)

Si como parecen recomendar la mayoría de los expertos debemos investigar la relación entre los carcinomas epidermoides originados en la orofaringe y la infección por el virus del papiloma humano, entonces se nos plantean nuevas cuestiones: ¿cómo debemos testar esa posible relación? ¿Con que metodología contamos actualmente? Y de todas ellas, ¿cuál es la más sensible? ¿Y la más específica?

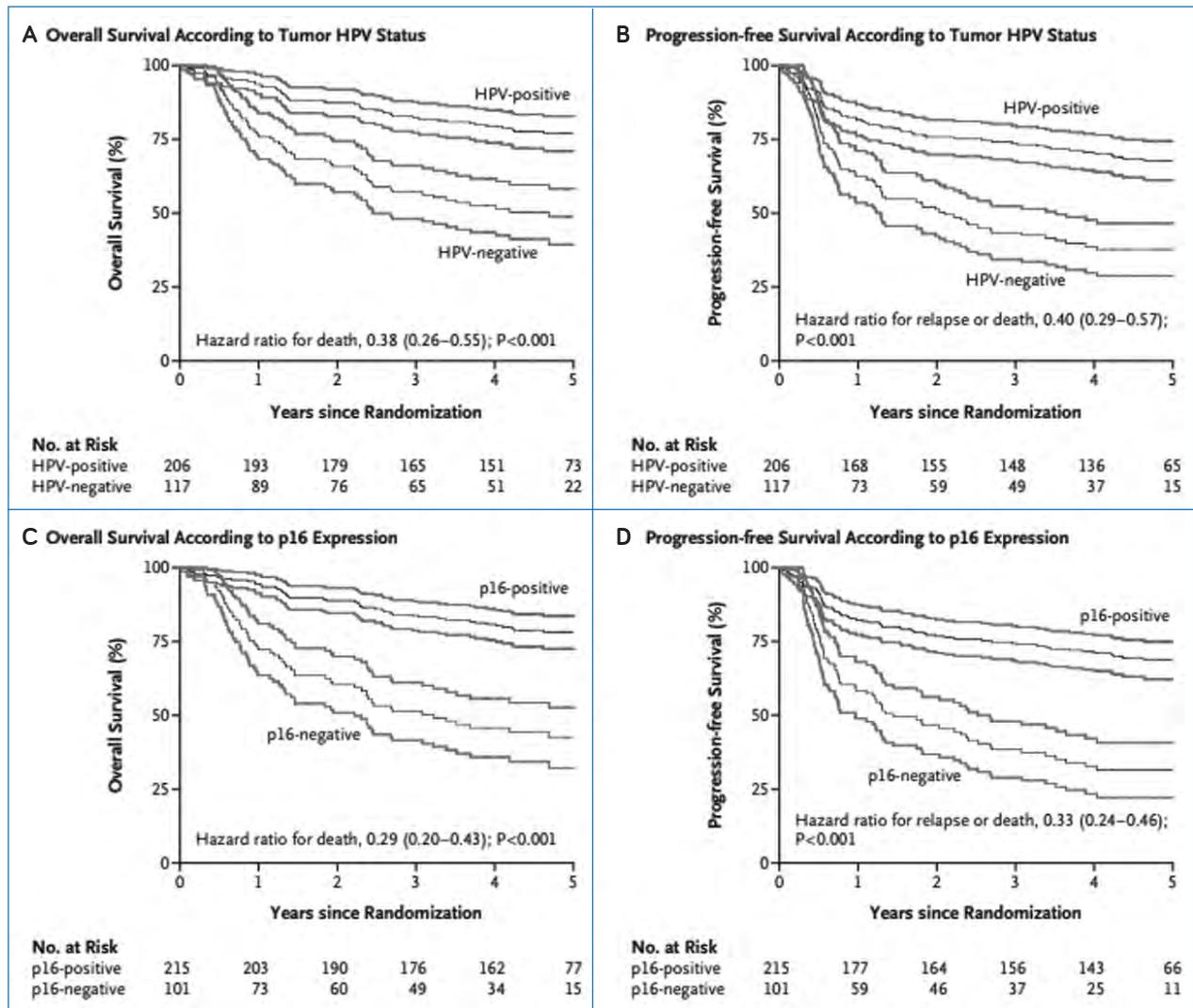


Fig. 2. Curvas de supervivencia estimada entre los pacientes con carcinoma de orofaringe en función del estatus de la expresión de p16 y de VPH (20).

Las estrategias de detección para el carcinoma escamoso de orofaringe relacionado con el VPH difieren tanto en la diana a valorar como a la metodología a emplear. Grupos diferentes varían en el uso de pruebas específicas para el VPH, testando con marcadores subrogados, como el p16 o en combinación con otros. Además, muchas de las recomendaciones están hechas en un contexto clínico específico. Para el carcinoma epidermoide de orofaringe, por ejemplo, está ampliamente aceptado el uso de p16 como un buen marcador subrogado de infección por VPH.

Estas incluyen:

- Estudio de los oncogenes virales E6/E7 del ADN del virus del papiloma humano mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR-ADN VPH).
- Detección de los oncogenes virales E6/E7 del ARN del virus del papiloma humano mediante reacción

en cadena de la polimerasa por retrotranscripción reversa cuantitativa (qRT-PCR).

- Estudio mediante hibridación *in situ* del ADN del VPH (ISH).
- Estudio mediante hibridación *in situ* del ARN del VPH (ISH).
- Estudio de la expresión de la proteína p16 mediante técnica de inmunohistoquímica como marcador subrogado de infección por VPH.

Actualmente no existe un consenso claro sobre qué método obtendría el calificativo de "tratamiento estándar" para la detección del VPH.

La investigación basada en la evidencia y la mayoría de las guías clínicas recomiendan, por su disponibilidad en los laboratorios de anatomía patológica, su bajo coste y su

sensibilidad, el estudio de la expresión de la proteína p16 mediante inmunohistoquímica (24,25). Es la metodología más implementada.

P16INK4A (p16) es una proteína supresora tumoral que regula el ciclo celular mediante la inhibición de la fosforilación de las cinasas dependientes de la ciclina-4 (CDK4) y -6 (CDK6), lo que impide la fosforilación de la proteína RB (esta proteína mantiene su estado activo en la forma hipofosforilada) y, por tanto, su inactivación. La proteína RB en su forma activa mantiene “secuestrada” a la proteína E2F, que, al ser “liberada” por la proteína RB, actuaría como factor de transcripción nuclear, activando genes implicados en la progresión a través del ciclo celular (Fig. 3).

Durante el ciclo vital del virus del papiloma humano, la oncoproteína E7 inactiva a la proteína RB, lo que conlleva la sobreexpresión de varias proteínas asociadas al ciclo celular, incluyendo la p16 (15). Por todo ello, la expresión de la proteína p16 se utiliza como un marcador subrogado de infección por VPH y la valoración de esa expresión mediante la técnica de la inmunohistoquímica se ha establecido como un procedimiento complementario esencial para la detección del VPH, alcanzando sensibilidades cercanas al 100 % en la detección del carcinoma epidermoide asociado a VPH (26,27). Sin embargo, su baja especificidad condiciona enormemente su uso como test único estándar. Además, la adecuada interpretación de la inmunotinción

requiere la valoración por patólogos expertos. Además, es imprescindible su correlación con la información clínica e histológica del tumor.

De manera extendida el punto de corte para su valoración positiva se considera en el 70 % de las células y con intensidad moderada-fuerte de tinción nuclear y citoplasmática (Fig. 4). Aquellos tumores con expresiones moderadas-fuertes nuclear y citoplasmática comprendidas en el 70-50 % se reconocerán como “equivocas” (15).

Todo ello ha justificado que los índices de discordancia entre la valoración de p16 por inmunohistoquímica y la detección directa del virus mediante técnicas de ARN/ADN se estime en torno al 25 %, lo que muestra tumores p16 positivos sin presencia del virus en la mayoría de estos casos discordantes (28).

Sin embargo, al estudiar el comportamiento de esos tumores p16 positivos / VPH negativos, no se encontraron diferencias pronósticas entre ambos grupos, lo que lleva a hacernos pensar que es posible entonces que exista un subgrupo de tumores no asociados con el VPH con un fenotipo histológico, unas características moleculares y un pronóstico similar a los asociados con el VPH, lo que conlleva a plantearnos si lo realmente importante es identificar los tumores asociados con la infección por VPH o aquellos que independientemente de su relación con el virus sean p16 positivos (29-31).

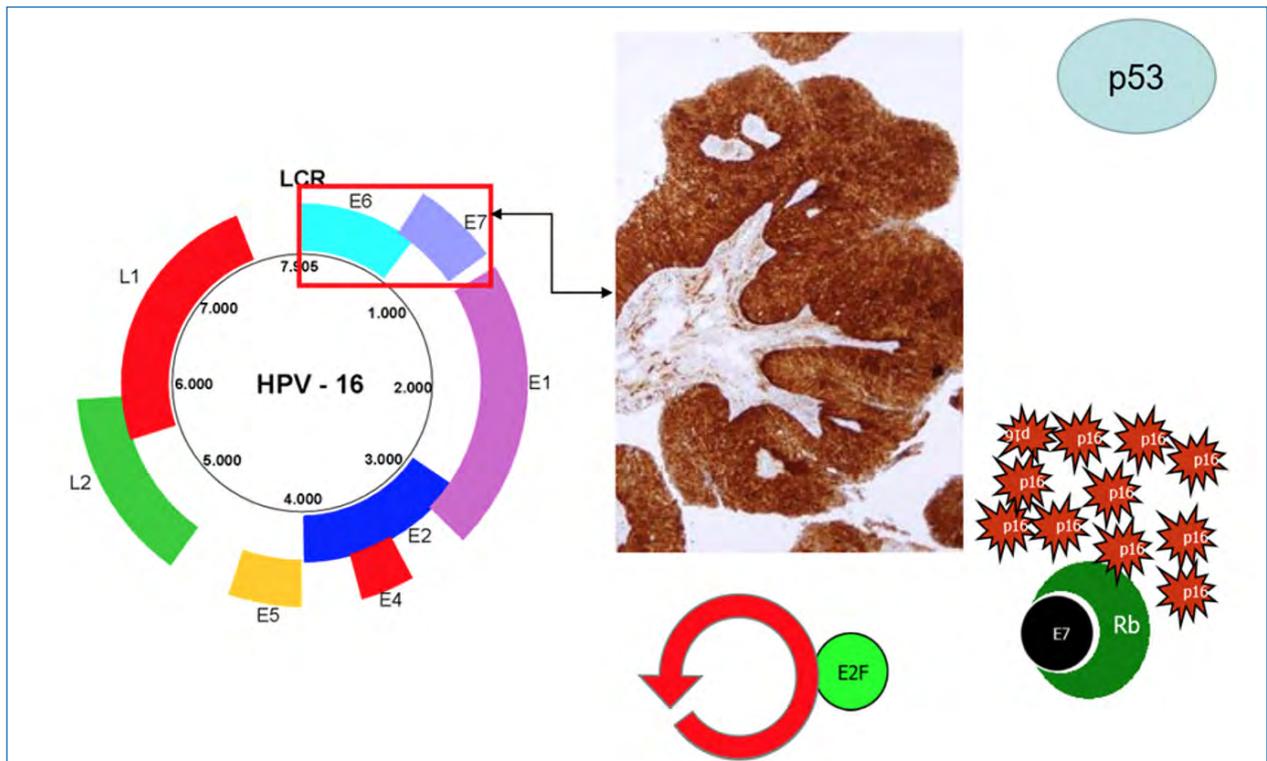


Fig. 3. Esquema de la oncogenicidad del VPH.

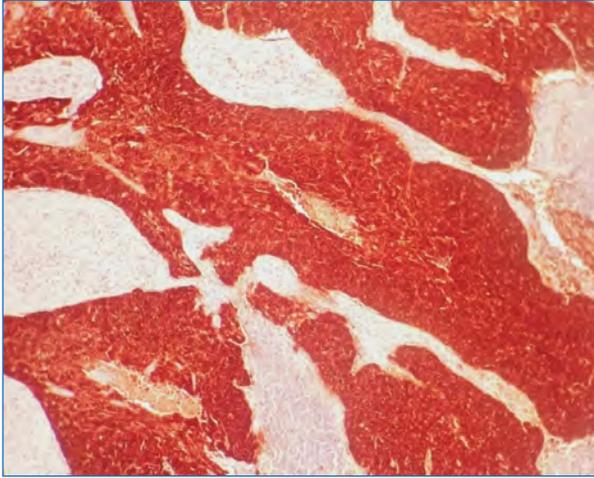


Fig. 4. Presencia de expresión nuclear y citoplasmática intensa en más del 70 % de las células tumorales.

Debido a esa baja especificidad, se han implementado otro tipo de pruebas basadas en técnicas moleculares, como las PCR o hibridación *in situ*.

A favor de las técnicas que utilizan la PCR, está la extensa disponibilidad en la mayoría de los laboratorios de anatomía patológica, su alta sensibilidad (con detección del virus incluso por debajo de una copia viral por genoma celular) y su coste-efectividad. Sin embargo, no debemos olvidar que son técnicas muy complejas, que requieren de personal experto formado y que en determinadas situaciones pueden mostrar una baja especificidad, ya que no son capaces de diferenciar entre virus que actúan como un *driver* oncogénico de partículas víricas que son transcripcionalmente silentes, además del alto riesgo de contaminación que siempre acompaña a estas técnicas moleculares. Todo ello disminuye su capacidad de detección del virus en situaciones especiales (32). De todos los *primers* disponibles en el mercado, los más ampliamente utilizados tanto en la investigación como en la práctica clínica diaria son los que contienen las secuencias GP5+/GP6+ y la SPF10 (33).

La técnica de hibridación *in situ* basada en ADN es un método molecular con una alta especificidad que permite la detección directa de la presencia del virus del papiloma humano (el único método molecular que lo permite), correlacionándolo con su localización topográfica y asegurando con ello que las partículas víricas identificadas corresponden a fragmentos víricos originados en las células tumorales y localizados en el interior de la célula y no en tejidos vecinos. La hibridación *in situ* tiene la ventaja de que puede valorarse en tejidos fijados en formol e incluidos en parafina, pero, al ser un método menos sensible, no se usa actualmente como método de cribado de rutina.

Esta técnica utiliza una sonda de ácido nucleico complementario frente al ADN o el ARN viral a estudio y marcado con un cromógeno (CISH, de las siglas en inglés *Chromogen In Situ Hybridation*) o un fluoróforo (FISH, de las siglas en inglés *Fluorescent In Situ Hybridation*). La positividad punteada o en patrón *dot like* intranuclear, observada bajo el microscopio, indica la integración del genoma viral en el interior del genoma de la célula huésped, mientras que, si la señal que se observa es difusa, indica la presencia de ADN vírico episomal no transcriptor.

Problemas derivados de esta técnica tienen que ver fundamentalmente con la señal o con la tinción de fondo (definida como unión no específica de la sonda a moléculas no diana) o con la ausencia de señal. Ambas tienen que ver con problemas técnicos durante la fase preanalítica, aunque la ausencia de señal también puede estar relacionada con un insuficiente número de copias del virus, ya que se estima que aproximadamente son necesarias entre 10-20 copias por núcleo para su detección por técnicas estándares (34,35).

Para intentar mejorar la sensibilidad de estas técnicas, han aparecido en el mercado conjugados de sustancias que permiten una amplificación de la señal, lo que incrementa la sensibilidad entre 10 y 100 veces (34).

Sin embargo, la técnica de hibridación *in situ* basada en el ARN mensajero (ARNm) de las oncoproteínas E6 y E7, que permite la visualización directa de los transcritos virales en tejidos fijados en formol e incluidos en parafina, alcanza una sensibilidad comparable con la inmunohistoquímica de p16 y la qRT-PCR (36,37). Debido a que estas oncoproteínas contienen unos transcritos de mayor tamaño, la señal obtenida es más fácilmente identificable. Algunos autores han demostrado una mayor sensibilidad de la técnica usando ARN que ADN en situaciones de baja carga viral, ya que con la técnica de ARN es posible detectar positivities con 1-2 copias del virus por célula tumoral.

Dicho todo lo cual, la hibridación *in situ* es un método marcadamente específico que intenta mejorar su sensibilidad mediante los avances de la ciencia y que constituye una importante metodología que complementa la inmunohistoquímica de p16 en la determinación del estatus del VPH de alto riesgo.

Una vez evidenciada la necesidad de realizar la detección del virus del papiloma humano en determinados tumores, y desarrolladas ya las diferentes técnicas para ello, queda realizar un repaso a lo que dicen las diferentes guías clínicas nacionales e internacionales.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en su última actualización (versión 3.2024) recomienda testar a todos los pacientes diagnosticados de carcinoma,

sin recomendar ninguna metodología específica, si se pone de manifiesto la alta sensibilidad de la inmunohistoquímica para p16 (38).

El Colegio Americano de Patólogos (CAP) está en proceso de actualización de sus recomendaciones en cuanto a biomarcadores a estudiar en cáncer de cabeza y cuello se refiere, pero en su última actualización (del 2017) recomienda la realización de un estudio de VPH de alto riesgo a todos los pacientes con diagnóstico reciente de carcinoma epidermoide de orofaringe, incluyendo a todos los subtipos histológicos, que puede realizarse en el tumor primario o en la metástasis ganglionar si sospechamos que su origen es la orofaringe. Asimismo, indican como test a utilizar la inmunohistoquímica para p16, que puede acompañarse de otra técnica molecular a criterios del patólogo o del médico tratante. Estas recomendaciones quedan acotadas al diagnóstico de carcinoma epidermoide de orofaringe (14).

La European Society for Medical Oncology (ESMO), en la última guía clínica que data del año 2020, recomienda el testado del VPH en los mismos términos que el Colegio Americano de Patólogos, y con base en que el papel pronóstico de la expresión de p16 solo se ha demostrado en los cánceres de orofaringe, su uso no está recomendado en otros carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, como el de hipofaringe, de laringe o el de la cavidad oral (39).

Debido a todas a esas diferencias pronósticas antes comentadas, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello se clasificó en el nuevo esquema de la OMS como VPH positivo o VPH negativo (40).

Por último, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) actualiza su última recomendación, en la que aconsejaba la realización de p16 como método subrogado de infección de VPH, y actualmente recomienda asociar una segunda prueba de detección directa del virus con base en los resultados del estudio de Taberna *et al.* (41).

A modo de pincelada, vamos a revisar otros carcinomas de "cabeza y cuello" relacionados con el VPH, aunque en estos casos no está demostrada, a diferencia del carcinoma epidermoide de orofaringe, la relación entre el virus y el pronóstico.

Al menos el 12 % de los cánceres de faringe, el 3 % de los de cavidad oral y aproximadamente el 12 % de los carcinomas nasosinuales están relacionados con el VPH (42).

El carcinoma epidermoide no queratinizante nasosinusal es una rara entidad; entre el 30 y el 50 % la infección por el VPH se identifica como agente etiológico principal. Aunque, como se ha comentado anteriormente, su papel influyente en el pronóstico no está del todo desarrollado. Una nueva

entidad relacionada con el VPH y con este carcinoma no queratinizante es el carcinoma con rasgos tipo "adenoide quístico", más frecuente en las mujeres de 40-75 años, y cuya presencia del VPH-AR se ha postulado como agente etiológico. Se necesitan más estudios para confirmarlo (40).

La incidencia etiológica del virus en la cavidad oral es mucho menor, de forma inesperada, ya que el VPH muestra gran facilidad para infectar las células epiteliales de la mucosa oral. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la orofaringe, el sistema inmunológico del huésped es capaz de actuar de manera más eficaz en estas localizaciones. Una hipótesis para explicarlo es que en las criptas de las amígdalas se forma una "biopelícula" a partir de las microcolonias bacterianas allí presentes que permiten al virus "escapar" del sistema inmune (43).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, et al. Correction to: SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol* 2021;23(5):1001. DOI: 10.1007/s12094-021-02582-0. Erratum for: *Clin Transl Oncol* 2021;23(5):913-21.
2. Chaudhary AK, Pandya S, Mehrotra R, Bharti AC, Singh M, Singh M. Comparative study between the Hybrid Capture II test and PCR based assay for the detection of human papillomavirus DNA in oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma. *Viro J* 2010;7:253. DOI: 10.1186/1743-422X-7-253
3. Adelstein DJ, Rodríguez CP. Human papillomavirus: changing paradigms in oropharyngeal cancer. *Current Oncol Reports* 2010;12(2):115-20.
4. Allen CT, Lewis Jr. JS, El-Mofty SK, Haughey BH, Nussenbaum B. Human papillomavirus and oropharynx cancer: biology, detection and clinical implications. *Laryngoscope* 2010;120(9):1756-72.
5. Feller L, Wood NH, Khammissa RA, Lemmer J. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 2: human papillomavirus associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Face Med* 2010;6:15. DOI: 10.1186/1746-160X-6-15
6. Jung AC, Briolat J, Millon R, et al. Biological and clinical relevance of transcriptionally active human papillomavirus (HPV) infection in oropharynx squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2010;126(8):1882-94. DOI: 10.1002/ijc.24911
7. Syrjanen S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl.7):vii243-5.
8. Bădulescu FI, Crișan A, Bădulescu A, Schenker M. Recent data about the role of human papillomavirus (HPV) in oncogenesis of head and neck cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2010;51(3):437-40.
9. Attner P, Du J, Nasman A, et al. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer* 2010;126(12):2879-84.
10. Dahlstrom KR, Li G, Tortolero-Luna G, Wei Q, Sturgis EM. Differences in history of sexual behavior between patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma and patients with squamous cell carcinoma at other head and neck sites. *Head and Neck* 2011;33(6):847-55.
11. Lajer CB, von Buchwald C. The role of human papillomavirus in head and neck cancer. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica* 2010;118(6-7):510-9.
12. Feller L, Khammissa RA, Wood NH, Lemmer J. Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV. *Infect Agent Cancer* 2009;4:16. DOI: 10.1186/1750-9378-4-16

13. 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):4294-301.
14. College of American Pathologist. Head and Neck Biomarker Reporting Template; 2023.
15. Bhatia A, Burtneß B. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: defining risk groups and clinical trials. *J Clin Oncol* 2015;33:3243-50. DOI: 10.1200/JCO2015.61.2358
16. Rampias T, Sasaki C, Weinberger P, Psyrri A. E6 and e7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:412-23. DOI: 10.1093/jnci/djp017
17. 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
18. Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, DC. *Head Neck* 2009;31(11):1393-422.
19. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356(19):1944-56
20. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35.
21. Dahlstrom KR, Garden AS, William Jr WN, Lim MY, Sturgis EM. Proposed staging system for patients with HPV-related oropharyngeal cancer based on nasopharyngeal cancer N categories. *J Clin Oncol* 2016;34:1848-54.
22. Huang SH, Xu W, Waldron J, Siu L, Shen X, Tong L, 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.
23. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, 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;17:440-51.
24. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Brandsma J, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol* 2006;24:736-47. DOI: 10.1200/JCO2004.00.3335
25. Hoffmann M, Ihloff AS, Gorogh T, Weise JB, Fazel A, Krams M, et al. p16(INK4a) overexpression predicts translational active human papillomavirus infection in tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2010;127:1595-602. DOI: 10.1002/ijc.25174
26. Chernock RD, El-Mofty SK, Thorstad WL, Parvin CA, Lewis Jr. JS. HPV-related nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the oropharynx: utility of microscopic features in predicting patient outcome. *Head and Neck Pathology* 2009;3(3):186-94.
27. Kim SH, Koo BS, Kang S, 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* 2007;120(7):1418-25.
28. Rietbergen MM, Snijders PJ, Beekzada D, Braakhuis BJ, Brink A, Heideman DA, et al. Molecular characterization of p16-immunopositive but HPV DNA-negative oropharyngeal carcinomas. *Int J Cancer* 2014;134:2366-72. DOI: 10.1002/ijc.28580
29. Chernock RD, El-Mofty SK, Thorstad WL, Parvin CA, Lewis Jr. JS. HPV-related nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the oropharynx: utility of microscopic features in predicting patient outcome. *Head and Neck Pathol* 2009;3(3):186-94.
30. Lewis Jr. JS, Thorstad WL, Chernock RD, et al. P16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. *Am J Surg Pathol* 2010;34(8):1088-96.
31. Thavaraj S, Stokes A, Guerra E, et al. Evaluation of human papillomavirus testing for squamous cell carcinoma of the tonsil in clinical practice. *J Clin Pathol* 2011;64(4):308-12.
32. Nuovo GJ. In situ detection of human papillomavirus DNA after PCR-amplification. *Methods Mol Biol* 2011;688:35-46. DOI: 10.1007/978-1-60761-947-5_4
33. Spence AR, Franco ELF. Screening for cervical cancer using HPV tests. In: Jordan JJ, Singer A, Jones HW, Shafi MI (editors). *The Cervix*, 2nd edition. Malden, Mass, USA: Blackwell Publishing; 2006. p. 373-86.
34. Snow AN, Laudadio J. Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinomas. *Advances in Anatomic Pathol* 2010;17(6):394-403.
35. Lizard G, Demares-Poulet MJ, Roignot P, Gambert P. In situ hybridization detection of single-copy human papillomavirus on isolated cells, using a catalyzed signal amplification system: GenPoint. *Diagnostic Cytopathology* 2001;24(2):112-6.
36. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, Jones TM, Ma XJ, Wang H, et al. Validation of a novel diagnostic standard in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013;108:1332-9. DOI: 10.1038/bjc.2013.63
37. Kang H, Kiess A, Chung CH. Emerging biomarkers in head and neck cancer in the era of genomics. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:11-26. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.192
38. Head and Neck Cancers. Version 3.2024®. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®); 2024
39. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, EHNS Executive Board. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462-75. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
40. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. *Int Agency Res Cancer* 2005;85:75-81.
41. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol* 2021;23(5):913-21. DOI: 10.1007/s12094-020-02533-1 Erratum in: *Clin Transl Oncol* 2021.
42. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24(Suppl.3):S11-S25.
43. Rieth KKS, Gill SR, Lott-Limbach AA, Merkley MA, Botero N, Allen PD, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus in tonsil tissue in healthy adults and colocalization in biofilm of tonsillar crypts. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg* 2018;144:231-7.

Valoración de la calidad de vida en pacientes supervivientes de cáncer de cabeza y cuello

Assessment of quality of life in head and neck cancer survivors

Pedro Infante Cossío¹, Victoria Núñez Vera¹, Javier Herce López², Ángel Rollón Mayordomo²

¹Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Universidad de Sevilla. Sevilla. ²Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario Virgen Macarena. Universidad de Sevilla. Sevilla

Resumen

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello (CCC) puede tener un impacto significativo en la calidad de vida (CV). Su valoración a través de cuestionarios es un importante aspecto en la evaluación clínica y terapéutica de los pacientes. Existe un interés creciente en la valoración de la CV en CCC mediante cuestionarios estandarizados puesto que, junto con la recurrencia y la supervivencia, ayuda a comprender los resultados del tratamiento. Los estudios revelan qué factores del paciente (edad, sexo, comorbilidades, etc.), qué tipo de tumor (localización, tamaño, etc.) y qué tipo de tratamiento (cirugía, radioquimioterapia, etc.) están asociados con la CV. Aunque las puntuaciones globales de CV suelen disminuir tras el tratamiento, en general suelen recuperarse con el tiempo. La valoración de la CV se ha convertido en un parámetro adicional a considerar en el cuidado y en el manejo de supervivientes de CCC. Es necesario evaluar sus resultados a largo plazo, ya que los pacientes pueden requerir mucho tiempo para recuperarse de la enfermedad y de los efectos adversos del tratamiento.

Palabras clave:

Calidad de vida.
Cáncer de cabeza y cuello. Calidad de vida relacionada con la salud.
Supervivientes.
Cuestionarios.

Abstract

Treatment of head and neck cancer (HNC) can significantly impact on quality of life (QoL), its assessment through questionnaires being an important aspect in the clinical and therapeutic evaluation of patients. There is growing interest in assessing QoL in CCC using standardized questionnaires since, together with recurrence and survival, it helps to understand treatment results. Studies reveal that factors of the patient (age, sex, comorbidities), tumor (location, size) and type of treatment (surgery, radio-chemotherapy) are associated with QoL. Although global QoL scores typically decrease after treatment, they generally recover over time. The assessment of QoL has become an additional parameter to consider in the care and management of HNC survivors. It is necessary to evaluate its long-term results since patients may require a long time to recover from the disease and the adverse effects of treatment.

Keywords:

Quality of life. Head and neck cancer. Health-related quality of life. Survivors. Questionnaires.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

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

Infante Cossío P, Núñez Vera V, Herce López J, Rollón Mayordomo Á. Valoración de la calidad de vida en pacientes supervivientes de cáncer de cabeza y cuello. Rev Cáncer 2024;38(1):17-25

DOI: 10.20960/revcancer.00062

Correspondencia:

Pedro Infante Cossío. Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla
e-mail: pinfante@us.es

INTRODUCCIÓN

La definición de *calidad de vida* (CV) más aceptada y difundida es la desarrollada por la OMS, que la define como “la percepción adecuada y correcta que una persona tiene de sí misma en el contexto cultural y de valores en que está inmersa en relación con sus objetivos, normas, esperanzas e inquietudes. Su percepción puede estar influida por su salud física, psíquica, su nivel de independencia y sus relaciones sociales” (1). Si bien la supervivencia en un paciente oncológico es un objetivo crucial, no siempre se traduce en una mejor CV. Algunos tratamientos agresivos pueden prolongar la vida, pero a costa de una CV deteriorada debido a los efectos secundarios.

La valoración de la CV de los pacientes no es un hecho novedoso y desde hace años se busca encontrar instrumentos válidos y fiables para medirla. La CV relacionada con la salud se refiere a una evaluación subjetiva que incluye la función física, social, cognitiva, el autocuidado y el bienestar emocional (2). Este término, “CV relacionada con la salud”, enfatiza la relación entre enfermedad y CV y permite una evaluación más integral del estado de salud o de enfermedad y su impacto sobre la vida de una persona.

La CV se centra en la percepción individual de cómo la enfermedad oncológica tiene impacto en la vida del enfermo en tres momentos claves: antes, durante y después del tratamiento. No se limita a un solo aspecto, sino que abarca una amplia gama de dominios que pueden verse afectados por el cáncer y su tratamiento, de manera única para cada persona, ya que lo que afecta a un paciente puede no tener el mismo efecto en otro. En definitiva, se trata de una apreciación personal del paciente sobre cómo su estado de salud afecta a diferentes áreas de su vida, abarcando varios dominios específicos:

- CV física. Es el dominio más ligado a la medicina. Valora el dolor, los síntomas, las limitaciones funcionales y la función cognitiva.
- CV social. Incluye indicadores relativamente objetivos de relación con el mundo externo. Su nivel óptimo varía según los individuos (relación social, contactos, participación en actividades y espacio social).
- CV percibida. Generalmente representa el análogo subjetivo de la CV social, como la calidad familiar, de amigos y del tiempo y la seguridad económica.
- CV psicológica. Se compone de los afectos posibles, de los síntomas disfóricos y de las necesidades personales que tienen un efecto más generalizado en la CV global.

La relevancia de la CV radica en que aporta la perspectiva del paciente como un parámetro de resultado, independiente de la supervivencia, de la recurrencia de la enfermedad y de los años libres de enfermedad. La in-

formación que proporcionan estas medidas de CV permite identificar distintos estados de morbilidad y bienestar (o malestar), valorar el impacto de distintos tratamientos e intervenciones sanitarias, identificar las características sociodemográficas de la población de estudio y la forma en que repercute el estado de salud/enfermedad en el ámbito físico, psicológico y social. Por lo tanto, las mediciones de la CV no solo ofrecen una perspectiva más completa del paciente, sino que también pueden ayudar en la toma de decisiones clínicas, en el seguimiento terapéutico, en la comunicación médico-paciente y en la planificación de políticas públicas sanitarias.

CALIDAD DE VIDA EN EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) representa un problema de salud preocupante, ya que su incidencia y su mortalidad han aumentado gradualmente en el mundo durante las últimas décadas (3). Si se consideran los cánceres originados en la cavidad oral y los de orofaringe, hipofaringe y laringe, en conjunto representan la novena causa de muerte por cáncer a nivel mundial (4) y se estima que su incidencia y su mortalidad podrían aumentar en los próximos años.

Los objetivos últimos del tratamiento del CCC son la curación o el control de la enfermedad a nivel local y sistémico, así como la consecución de una adecuada CV. Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia, juntas o por separado, con finalidad curativa o paliativa. Cada una de ellas cuenta con indicaciones específicas, pero a menudo se utilizan en combinación. El tratamiento quirúrgico es el más utilizado primariamente para lesiones reseables o tras el fracaso de la radioterapia (en caso de enfermedad residual o recidiva). El propósito de la cirugía es la extirpación del tumor para evitar recidivas locales; el manejo del cuello, para prevenir recidivas regionales y la reconstrucción, para lograr resultados estéticos y funcionales óptimos. El enfoque multidisciplinario es fundamental para determinar el plan de tratamiento más adecuado para cada paciente.

En el CCC localmente avanzado el manejo ha evolucionado hacia un enfoque multimodal que combina cirugía, radioterapia y quimioterapia. Esta estrategia ha demostrado un mayor control de la enfermedad y se traduce en mejores resultados para los pacientes, pero al mismo tiempo ha elevado la incidencia de efectos secundarios, tanto agudos como tardíos, que pueden afectar a su función y a su CV de manera considerable.

Las diferentes alternativas terapéuticas y las importantes secuelas tanto funcionales como sociales, así como la he-

terogeneidad de la presentación clínica del CCC y la complejidad del área anatómica afectada, provocan un impacto en la estética y en la funcionalidad de los pacientes en mayor o en menor medida y afectan a funciones básicas como el habla, la masticación y la deglución. Esta merma de las funciones básicas para la relación del paciente con su entorno (el habla, la alimentación o el aspecto físico) produce un impacto negativo en la CV del paciente.

El propósito de valorar la CV en el CCC es múltiple. Por una parte, medir la CV de los pacientes sometidos a tratamiento tiene la finalidad última de perfeccionarlos y seleccionar los más apropiados en cada caso. Por otra, sirve para analizar cuáles son los factores (del paciente, del tumor y del tratamiento) que influyen en la CV. La relevancia de estos estudios aumenta a medida que la incidencia de estos tumores se incrementa, y con ella, su demanda asistencial.

RECORRIDO HISTÓRICO

En el año 1947, Karnofsky y Burchenal (5) introdujeron estos aspectos en estudios de quimioterapia en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, pero no fue hasta 1952 cuando la OMS se planteó considerar la CV como una medida específica para tener en cuenta, ya que representa el resultado final de una actuación médica desde la visión de su protagonista, el propio paciente (6). Desde entonces, el auge de la CV ha adquirido un papel importante, lo que se demuestra por (7,8):

- El desarrollo y la validación de numerosos cuestionarios de CV relacionada con la salud.
- La publicación de muchos artículos en que estos cuestionarios se utilizan como un parámetro objetivo de evaluación de resultados.
- La creación de sociedades científicas interesadas específicamente en este tema.
- La aparición de revistas médicas específicas (por ejemplo, *Quality of Life Research*).

A nivel mundial, la CV se ha convertido en un instrumento ampliamente utilizado por las autoridades sanitarias para la planificación y el desarrollo de políticas de salud. Por ejemplo, instituciones del prestigio del National Cancer Institute (NCI), el National Institute of Health (NIH), la American Cancer Society (ACS), la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la US-FDA utilizan los resultados de la CV como una herramienta más de trabajo (9) dentro del marco conceptual de los resultados reportados por pacientes, donde la metodología juega un papel trascendente para su validez y aplicabilidad (10).

En España, diversos estudios se han ocupado de la valoración de la CV en pacientes con CCC. Infante-Cossío

y cols. (11,12) utilizaron el cuestionario EORTC para valorar la CV de un subgrupo de 149 pacientes con cáncer oral y orofaríngeo y establecer el impacto de la edad, el sexo, la localización y el estadio tumoral. Arraras y cols. publicaron dos estudios (13,14) con una muestra de 201 pacientes con CCC y realizaron tres mediciones para validar la versión española del EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35. Herce y cols. (15) han empleado el cuestionario SF-36 (*Short Form 36-Item Health Survey*) para comparar la CV en pacientes sometidos a cirugía por un cáncer oral con una tasa de supervivencia superior a 5 años con los valores de referencia para la población española. Estos mismos autores (16) publicaron una revisión sobre 50 pacientes con el mismo cuestionario y otro estudio sobre 60 pacientes para analizar la CV de pacientes que han sobrevivido más de 5 años (17). Más recientemente, Rollon-Mayordomo y cols. (18) han publicado un estudio en supervivientes de cáncer oral después de la reconstrucción con colgajo libre de antebrazo. Álvarez-Buylla y cols. (19) evaluaron la CV en pacientes intervenidos de cáncer de orofaringe, hipofaringe y laringe mediante EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35. Nazar y cols. (20) llevaron a cabo la validación al español del *The University of Washington Quality of Life questionnaire* (UW-QoL). López-Jornet y cols. (21) establecieron un estudio sobre 109 pacientes con CCC en la región de Murcia empleando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35. Barrios y cols. (22,23) han estudiado la CV en pacientes con cáncer oral mediante cuestionarios de salud oral. Asensio-Salazar y cols. (24) han reportado la CV de 60 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por cáncer de lengua con los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35. Recientemente, Agea Martínez y cols. (25) han publicado sus resultados de CV con estos mismos cuestionarios tras la reconstrucción de defectos oncológicos con colgajos locales.

La valoración de la CV debe incluir todas las áreas de la vida que se encuentran afectadas no solo por la enfermedad, sino también por su tratamiento: la física, la psicológica, la social y la espiritual. Uno de los problemas para medir la CV ha residido en la falta de un instrumento único y global capaz de acomodar todos los componentes que definen el concepto de CV. De hecho, hasta la fecha no existe consenso en cuanto al tratamiento de referencia de los cuestionarios (8).

Las encuestas de CV en pacientes presentan diversas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados de los estudios publicados (26). En primer lugar, la heterogeneidad en las mediciones y la falta de un instrumento único y estandarizado dificultan la comparación entre estudios, ya que cada instrumento se enfoca en diferentes síntomas y aspectos funcionales de la CV, lo que reduce la generalización de los hallazgos. En segundo lugar, la variabilidad en las metodologías, en los diseños de investigación y en la selección de las muestras,

e incluso el relativo reducido número de pacientes en algunos estudios, conllevan limitaciones estadísticas. En tercer lugar, en la CV están implicados otros factores adicionales, como comorbilidades y adicciones (incluyendo el tabaquismo y el alcoholismo) que pueden afectar de manera independiente al cáncer, como también la diversidad de localizaciones del tumor y el estadio de la enfermedad. Finalmente, hay que tener en cuenta las diferencias en las modalidades de tratamientos aplicados, que alteran la CV de forma desigual.

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

Los instrumentos para medir la CV son los cuestionarios específicamente diseñados para ello. Los cuestionarios de CV no sustituyen a las evaluaciones clínicas, sintomáticas, analíticas, morfológicas, etc., sino que las complementan, introduciendo algo tan trascendente como la visión del propio paciente sobre su percepción de la salud. Estos deben tener una serie de características sin las que un cuestionario no puede considerarse válido (27):

- Amplio, que incorpore una parte considerable de los aspectos de la salud.
- Válido para medir dichos aspectos y conceptos.
- Fiable, reproducible y que tenga consistencia interna, de manera que no haya contradicciones en las respuestas y, en caso de haberlas, que puedan detectarse.
- Sensible, capaz de revelar variaciones, incluso pequeñas, en el estado de salud y, por tanto, capaz de reflejar las modificaciones sintomáticas tras un determinado tratamiento.

Otras propiedades claves de los cuestionarios son: facilidad para su administración (debe ser rápido y fácil de completar por el paciente), comprensión (el lenguaje debe ser sencillo y adaptado al nivel educativo del paciente, adecuado a sus características culturales y lingüísticas y con un diseño atractivo, que sea fácil de leer), interpretación de la puntuación (la puntuaciones deben reflejar con precisión las experiencias de CV del paciente y los resultados deben ser interpretables en términos de su significado clínico y de utilidad) y relevancia clínica (los resultados deben ser útiles para la toma de decisiones clínicas y la planificación del tratamiento).

Los cuestionarios o las escalas están compuestos por ítems o preguntas, organizadas en dominios o campos, que pueden analizarse individual o globalmente. Son instrumentos de medida que contienen instrucciones para su cumplimentación, dimensiones (o conceptos que pretende medir) y un número determinado de preguntas que describen

cada dimensión. Estos cuestionarios contemplan aspectos físicos (síntomas frecuentes de la enfermedad y efectos secundarios de tratamientos antitumorales), psíquicos (fundamentalmente ansiedad y depresión, frecuentes en estos pacientes), sociales (cantidad y calidad de relaciones con personas del entorno) y funcionales (nivel de actividad para realizar tareas cotidianas y cuidados personales).

La principal dificultad en la utilización de cuestionarios radica en que su desarrollo requiere una apropiada metodología que asegure su validez, su fiabilidad y su pertinencia y que además tengan en cuenta las variaciones culturales que puedan existir de un país a otro. Estos cuestionarios deben ser fáciles de entender y de responder, autocumplimentables, multidimensionales (que valoren diversas áreas para poder tener una percepción global del paciente), adaptados transculturalmente al medio donde van a aplicarse y presentar las adecuadas propiedades psicométricas (validez, fiabilidad y sensibilidad).

Para obtener resultados fiables y relevantes en investigación sobre la CV en CCC es crucial considerar las siguientes características metodológicas (28):

- La muestra del estudio debe ser representativa de la población diana de pacientes con CCC evitando el sesgo de selección.
- El instrumento de medición debe ser capaz de detectar tanto el empeoramiento (efecto suelo) como la mejora (efecto techo) en la CV.
- Debe estar adaptado para diferentes culturas y razas cuando se aplica en poblaciones diversas.
- La herramienta debe ser fácil de usar en el contexto clínico, con un esfuerzo mínimo para el personal y los pacientes. La autoadministración por el paciente puede facilitar la recolección de datos y reduce el sesgo del entrevistador.
- El cuestionario debe proporcionar una puntuación global de la CV, así como puntuaciones específicas para diferentes dominios (físico, psicológico, social, etc.) para conseguir una evaluación más detallada.

CUESTIONARIOS GENÉRICOS

Los cuestionarios genéricos de salud general suelen usarse para medir la CV en personas o pacientes sin centrarse en la enfermedad o en la patología específica y permiten comparar pacientes con más de una enfermedad o con diferentes procesos patológicos. Las escalas genéricas intentan cubrir todos los aspectos de la vida y se resumen en una puntuación global. Sin embargo, estos cuestionarios genéricos son poco adecuados para detectar cambios inducidos por un tratamiento concreto en una determinada enfermedad. Los más utilizados en pacientes con CCC son el Short Form-36 (SF-36) y el *Sickness Impact Profile* (SIP) (29).

CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS

Los cuestionarios específicos son aquellos que solo incluyen los ítems que suelen estar afectados por la patología o el tratamiento concreto que esté evaluándose. Entre ellos distinguiremos (29):

- Los cuestionarios dirigidos a pacientes oncológicos de forma genérica, tales como el *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30), el *Functional Assessment of Cancer Therapy General* (FACT G), *Functional Living Index-Cancer* (FLIC) y el *Cancer Rehabilitation Evaluation System* (CARES).
- Hay otros dirigidos a pacientes afectados de CCC, como el *University of Washington QoL Questionnaire* (UWQOL), el *European Organization for Research into the Treatment of Cancer* (EORTC HN-C35), el *Functional Assessment of Cancer Therapy Head and Neck Cancer Questionnaire* (FACT HN), el *Head Neck Cancer Inventory* (HNCI) y el *Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey* (VHNSS).
- Otros cuestionarios de CV encaminados más específicamente a los síntomas del CCC son el *Voice Related QOL* (VRQOL), el *MD Anderson Dysphagia Inventory* (MDADI), el *Swallowing Quality of Life* (SWAL QOL) y el *MD Anderson Dysphagia Inventory* (MDADI), el *Xerostomia-related Quality of Life Scale* (XeQoLS) y el *Shoulder Pain and Disability Index* (SPADI).
- Además, hay otros instrumentos que se ocupan específicamente de evaluar los tratamientos, como el *UWQOL for surgical patients*, el *Head and Neck Radiotherapy Questionnaire* (HNRO), el *Quality of Life Radiation Therapy Instrument Head and Neck Module* (QOL-RTI/H&N) y el *Liverpool Oral Rehabilitation Questionnaire*.

En la revisión de Rathod y cols. (30) se seleccionaron 26 trabajos que analizaban la CV en pacientes que habían sido intervenidos quirúrgicamente por CCC con o sin radioquimioterapia adyuvante. El test más frecuentemente utilizado fue el de UWQoL, seguido del EORTC QLQ-H&N35, mientras que el test general de cáncer más usado fue el EORTC QLQ-C30. El SF36 fue el cuestionario de CV general más utilizado. La revisión sistemática de Rooij y cols. (31) sobre cirugía reconstructiva en CCC identificó 30 estudios con al menos 50 pacientes y un seguimiento de más de un año. El cuestionario más utilizado es el UW-QoL, seguido del EORTC QLQ-C30 y del EORTC QLQ-H&N35.

Recientemente, Ghazali y cols. (8) han publicado una revisión bibliográfica sobre CV en pacientes con CCC y encuentran que está produciéndose un cambio en la tendencia de los estudios de CV. Se constata una preferencia actual por publicaciones con cuestionarios de CV específicos,

como disfagia, xerostomía y mucositis oral. Al mismo tiempo se enfatiza la importancia de que los estudios consideren las perspectivas de CV en los pacientes supervivientes de CCC, priorizando su supervivencia y la implementación de planes integrales para atender sus necesidades a largo plazo.

MOMENTO DE PASAR EL CUESTIONARIO

Un elemento a tener en cuenta al enfrentarse a un estudio sobre CV en CCC es el momento elegido para pasar el cuestionario a los pacientes. En la literatura se observa una gran variabilidad en cuanto a esta elección, puesto que existen numerosos trabajos que analizan la CV de los pacientes al primer año del tratamiento, algunos menos (a los 2-3 años) y muy pocos se centran en los resultados a largo plazo, concretamente pasados los 5 años. Este aspecto es muy relevante, puesto que la CV en pacientes con CCC varía claramente según se estudie en supervivientes o en aquellos que no lo son (y que eventualmente fallecerán debido a la enfermedad). Los pacientes supervivientes mostrarán una mejoría durante los primeros años, posiblemente motivada por la finalización del tratamiento y por su esperanza en la recuperación. Por el contrario, los no supervivientes no experimentarán ninguna mejoría o incluso exhibirán un deterioro en su CV.

Antes de iniciar el tratamiento, las dimensiones más afectadas son el dolor, la actividad, el habla, la deglución y la ansiedad (32). Se refieren mejores valores globales de CV en el momento inicial en los jóvenes, en las mujeres, en tamaños tumorales T1-T2 y en los localizados en la zona posterior (33). Sin embargo, es importante considerar si la medida de CV en el momento inicial se ha realizado antes o después de que el paciente fuese informado de su enfermedad, tratamiento, pronóstico, etc., ya que todo ello puede afectar negativamente a su CV, independientemente de la repercusión de su enfermedad.

En cuanto a la evolución temporal del cambio de la CV a lo largo del tiempo, no se observa una consistencia en la literatura. Mientras algunos autores describen un empeoramiento significativo de CV global (32,34), otros consideran que permanece estable o con un mínimo empeoramiento (35) y otros reportan un empeoramiento inmediato tras el tratamiento, que luego se recupera (36).

Rogers y cols. (37) consideraron que la CV evaluada después de un año del tratamiento constituye un indicador útil a más largo plazo y que, por tanto, los resultados obtenidos en ese momento nos servirían para concluir cómo estarán esos pacientes a medio y largo plazo. Sin embargo, otros autores, como Schlipake y cols. (38), encontraron

que la CV general puede mejorar a partir de los 3 años y que, por tanto, las mediciones hechas con anterioridad a este tiempo no aportarían datos fiables para saber cómo estarán esos pacientes a largo plazo. Otros trabajos también han detectado cambios entre el primer y el quinto año, especialmente en pacientes tratados con radioterapia (39). Herce y cols. (15-17) también reportaron que la medición de CV a los 5 años tras el tratamiento aporta una visión real de cuál es la situación del paciente cuando este tiene la percepción de haber superado la enfermedad.

En muchos casos, los efectos de los tratamientos combinados pueden durar meses o incluso años en los pacientes con CCC. Aunque el paciente se adapta con el tiempo, los resultados a corto plazo (un año) no son comparables a los de largo plazo (3-5 años). Adicionalmente, a los 5 años del diagnóstico muchos pacientes dejan de acudir a las consultas o las espacian considerablemente, ya que consideran que han superado la enfermedad. Pasar los cuestionarios en este momento proporcionará una visión más realista de la CV a largo plazo.

FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR A LA CALIDAD DE VIDA

Los factores que afectan a la CV son múltiples y se relacionan con el paciente, el tumor o el tratamiento.

- *Edad.* Parece que los pacientes mayores reportan mejores resultados en el dolor, en la limitación física y en el aspecto (36).
- *Sexo.* Los resultados son algo más contradictorios. Sobre todo, se ha descrito mayor dolor en las mujeres (40) y, en los tumores avanzados, tienen peor CV global y en determinados síntomas, como la deglución, el habla, la apariencia, trismo, etc.
- *Localización del tumor.* Los cánceres de la cavidad oral tienden a tener un mayor impacto en la CV en comparación con otros sitios. Afectan al funcionamiento físico y cognitivo, la fatiga, el apetito, el dolor, las náuseas y los vómitos, la disnea, la alimentación, el contacto social, la apertura de la boca y a la tos. En general, los situados en la parte anterior de la cavidad oral tienen peor CV pretratamiento y empeoran poco durante el seguimiento y los situados en la parte posterior, justo al contrario (32,33). Los pacientes con cáncer de hipofaringe adolecen de un apoyo emocional deficiente y de falta de estrategias de afrontamiento (41).
- *Estadio del tumor.* Los estudios sobre la relación entre el estadio del tumor y la CV son poco consistentes. Aunque algunos no encuentran una asociación significativa, la mayoría reportan una peor CV en pacientes con enfermedad avanzada (estadios III-IV), ya que un tratamiento más agresivo sue-

le derivar en efectos secundarios a corto y a largo plazo que tienen un impacto negativo en la CV (12). En estadios precoces se obtiene una mejor CV en aspectos como la alimentación, el apetito, el rol social, el dolor, la sequedad de la boca y en las dificultades financieras.

- *Cáncer de orofaringe asociado al virus del papiloma humano (VPH).* Estos casos se diagnostican sobre todo en pacientes más jóvenes, sin antecedentes de tabaquismo o alcoholismo y con menos comorbilidades (4). En general muestran un pronóstico significativamente mejor que los cánceres no asociados al VPH. Por todo ello, los pacientes con cáncer de orofaringe asociado al VPH exhibirán una mejor CV general que los que no se asocian al VPH (42,43).
- *Tratamiento quirúrgico.* La cirugía extensa con reconstrucción con colgajos tiene peor CV (30), incluyendo linfedema, fibrosis, desfiguración, pérdida de la voz, disfagia y babeo. La laringectomía genera temor en los pacientes, pero la CV no disminuye a largo plazo. La disección cervical se asocia también a peores resultados en cuanto a la CV global (44), así como en diferentes dimensiones más específicas (deglución, habla, apariencia y funcionalidad del hombro) (40).
- *Radioterapia.* Aunque existen trabajos que no hallan peores resultados de CV por radioterapia en cáncer de laringe y orofaringe (45), la mayoría reporta un efecto negativo (25,30). Los efectos secundarios a largo plazo incluyen la hiposalivación (que puede causar caries, enfermedad periodontal y osteorradionecrosis), linfedema y fibrosis, que afectan a la deglución y a la movilidad mandibular, a la del cuello y a la de los hombros. La irradiación de la laringe puede manifestar más problemas con el habla y el gusto. Los estudios que comparan la cirugía seguida de radioterapia (adyuvante) con la radioquimioterapia no han encontrado una diferencia significativa entre ambas opciones en la CV a largo plazo. En el carcinoma avanzado de laringe, la CV a largo plazo es similar en pacientes que se sometieron a una extirpación total de la laringe (laringectomía total) o a radioquimioterapia para preservar el órgano (46).

SÍNTOMAS ESPECÍFICOS Y SU EFECTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA

Los pacientes con CCC sometidos a tratamientos multimodales experimentan diversos síntomas, de intensidad moderada a grave, que suelen asociarse con una disminución de la CV (47,48):

- *Desfiguración.* El CCC y su tratamiento quirúrgico pueden afectar a la apariencia y a la estética del paciente, lo que puede tener un impacto significativo

en la CV, especialmente en los cánceres que afectan a la cara. La desfiguración puede afectar a la imagen corporal, a la autoestima y a las relaciones sociales del paciente.

- *Disfagia*. Es un problema común en pacientes con CCC. En el momento del diagnóstico, la disfagia suele estar causada por el tumor inicial y después, por los tratamientos administrados. Puede afectar a la nutrición, al apetito y a la CV global del paciente.
- *Linfedema*. La acumulación de líquido linfático puede ocurrir en el cuello y en otras áreas tras el tratamiento del CCC. El linfedema puede causar dolor, hinchazón cervical o submental y disfunción de la laringe o faringe.
- *Voz*. La pérdida de la voz después de una laringectomía total puede suponer un desafío importante para los pacientes con CCC. Sin embargo, la mayoría se adapta y logra recuperar una CV satisfactoria.
- *Xerostomía*. La boca seca es un efecto secundario común de la radioterapia por CCC. Puede dificultar el habla, la deglución y la masticación y también puede afectar al sentido del gusto.
- *Síntomas sistémicos*. El CCC y su tratamiento pueden causar una variedad de síntomas sistémicos como fatiga, dolor o malestar generalizado, ansiedad, depresión y problemas neurocognitivos, desregulación de la temperatura, trastornos del sueño y disfunción gastrointestinal.

CALIDAD DE VIDA A LARGO PLAZO COMO PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA

Los estudios sobre el impacto del CCC en la CV muestran que, en el primer año tras el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, hay un descenso en los niveles de CV en la mayoría de los parámetros estudiados, pero se observa una mejora a partir de los 6 meses, especialmente en la CV general, el habla y algunos aspectos funcionales (49-51). Sin embargo, la evaluación a largo plazo es más limitada, ya que pocos trabajos se centran en valorar la CV más allá del quinto año postratamiento (30,38).

La dificultad para llevar a cabo evaluaciones a largo plazo radica en la complejidad de encontrar muestras de pacientes de un tamaño adecuado. Sin embargo, estudios como los realizados por Herce y cols. (15-17), que analizan el impacto del tratamiento quirúrgico del cáncer oral en pacientes con supervivencia superior a 5 años, proporcionan datos valiosos. Estos estudios muestran diferencias estadísticamente significativas en dimensiones como la salud general, la vitalidad y la limitación física, lo que sugiere que los pacientes que sobreviven más de cinco años logran adaptarse y superar las limitaciones físicas propias de la enfermedad y su tratamiento. Los estudios de Oskam (52,53) encontraron que el empeoramiento

en los niveles de CV en el primer año de diagnóstico se mantiene en el tiempo y que la CV al año no es predictora de la CV a los 10 años.

Por otro lado, se ha observado que la CV al diagnóstico de la enfermedad puede tener un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes con CCC (54). Estudios como los de Montazeri y cols. (55) y Klein y cols. (56) han encontrado una asociación entre puntuaciones altas de CV al diagnóstico y una mejor tasa de supervivencia, aunque la evidencia es más limitada en comparación con otros tipos de cánceres. Además, se ha constatado que la CV pretratamiento es un predictor de supervivencia global y la función física pretratamiento también se ha asociado positivamente con la supervivencia (57). Estos hallazgos sugieren que, dado que los pacientes pueden necesitar mucho tiempo para recuperarse de la enfermedad y de los efectos adversos del tratamiento, la valoración de la CV a largo plazo en pacientes con CCC se convierte en un parámetro adicional a considerar para comprender los resultados de los tratamientos, de la morbilidad y de la supervivencia.

CONCLUSIONES

Los futuros estudios de CV en CCC deberían enfocarse hacia intervenciones y estrategias para mejorar no solo la supervivencia, sino también el tratamiento efectivo de los síntomas y de las toxicidades específicas y el impacto de las nuevas modalidades terapéuticas. La detección temprana y el tratamiento de estos síntomas son vitales para mejorar la CV de los pacientes durante y después del tratamiento. Es fundamental considerar las perspectivas de los pacientes supervivientes de CCC para poder implementar planes integrales y atender sus necesidades a largo plazo. Para ello, se hace necesario una estrecha colaboración interdisciplinaria con el fin último de mejorar el bienestar general de los supervivientes de CCC.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995;41(10):1403-9.
2. Torres-Carranza E, Infante-Cossío P, Hernández-Guisado JM, Hens-Aumente E, Gutiérrez-Pérez JL. Assessment of quality of life in oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E735-41.
3. Durán-Romero AJ, Infante-Cossío P, Pereyra-Rodríguez JJ. Trends in mortality rates for oral and oropharyngeal cancer in Spain, 1979-2018. *Oral Dis* 2022;28(2):336-44.
4. Infante-Cossío P, Durán-Romero AJ, Castaño-Seiquer A, Martínez-de-Fuentes R, Pereyra-Rodríguez JJ. Estimated projection of oral cavity and oropharyngeal cancer deaths in Spain to 2044. *BMC Oral Health* 2022;22(1):444.

5. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En: Macleod CM, editor. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia; 1947. p. 37-56.
6. World Health Organization (WHO). Constitution of the World Health Organization. En: Ten years of the World Health Organization (Annexe I). Geneva: OMS; 1958.
7. Barrios R, Montero J, González-Moles MA, Baca P, Bravo M. Levels of scientific evidence of the quality of life in patients treated for oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18:e578-84.
8. Ghazali SNA, Chan CMH, Nik Eezamuddeen M, Manan HA, Yahya N. Quality of Life for Head and Neck Cancer Patients: A 10-Year Bibliographic Analysis. *Cancers* 2023;15:4551.
9. Lipscomb J, Gotay CC, Snyder CF. A review of recent research and policy initiatives of patient-reported outcomes in cancer. *CA Cancer J Clin* 2007;57:278-300.
10. Reeve B, Wyrwich K, Wu A, Velikova G, Terwee C, Snyder C, et al. ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res* 2013;22:1889-905.
11. Infante-Cossío P, Torres-Carranza E, Cayuela A, Gutiérrez-Pérez JL, Gili-Miner M. Quality of life in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:250-5.
12. Infante-Cossío P, Torres-Carranza E, Cayuela A, Hens-Aumente E, Pastor-Gaitán P, Gutiérrez-Pérez JL. Impact of treatment on quality of life for oral and oropharyngeal carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:1052-8.
13. Arraras JI, Arias F, Tejedor M, Pruja E, Marcos M, Martínez E, et al. The EORTC QLQ-C30 (version 3.0) Quality of Life questionnaire: validation study for Spain with head and neck cancer patients. *Psychooncology* 2002;11:249-56.
14. Arraras JI, Arias F, Tejedor M, Vera R, Pruja E, Marcos M, Martínez E, et al. El cuestionario de calidad de vida para tumores de cabeza y cuello de la EORTC QLQ-H&N35. Estudio de validación para nuestro país. *Oncología* 2001;24:482-91.
15. Herce J, Rollón A, Polo J. Calidad de vida en pacientes intervenidos de cáncer bucal con supervivencia superior a 5 años: comparación con los valores de referencia de la población española. *Med Clin (Barc)* 2007;128:692-6.
16. Herce López J, Rollón Mayordomo A, Lozano Rosado R, Salazar Fernández CI, Gallana S. Quality of life in long-term oral cancer survivors: a comparison with Spanish general population norms. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1607-14.
17. Herce-López J, Rollón Mayordomo A, Lozano-Rosado R, Infante-Cossío P, Salazar-Fernández CI. Assessment of quality of life of oral cancer survivors compared with Spanish population norms. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:446-42.
18. Rollón-Mayordomo A, Herce-López J, Lozano-Rosado R, Gallana-Álvarez S, Salazar-Fernández CI, Infante-Cossío P. Quality of life after reconstruction with a free forearm flap in patients who have survived oral cancer for more than five years. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2018;56(2):158-9.
19. Álvarez-Buylla Blanco M, Herranz González-Botas J. Quality of life evolution in patients after surgical treatment of laryngeal, hypopharyngeal or oropharyngeal carcinoma. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011;62:103-12.
20. Nazar G, Garmendia ML, Royer M, McDowell JA, Weymuller EA Jr, Yueh B. Spanish validation of the University of Washington Quality of Life questionnaire for head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:801-7.
21. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, López-Tortosa J, Palazón Tovar T, Rodríguez-González MA. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer in Spain by means of EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:614-20.
22. Barrios R, Tsakos G, Gil-Montoya JA, Montero J, Bravo M. Association between general and oral health-related quality of life in patients treated for oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20:e678-846.
23. Barrios R, Bravo M, Gil-Montoya JA, Martínez-Lara I, García-Medina B, Tsakos G. Oral and general health-related quality of life in patients treated for oral cancer compared to control group. *Health Qual Life Outcomes* 2015;23:13:9.
24. Asensio-Salazar J, Olavarria-Montes E, Mejía-Nieto M, Vico-Alonso C, Sánchez-Aldehuelo R, Cabrera-de-Diego M, et al. Quality of life after surgical treatment for tongue cancer. *Front Oral Maxillofac Med* 2022;4:11.
25. Agea Martínez M, Antúnez-Conde R, Navarro Cuéllar C, Tousidonis Rial M, Navarro Cuéllar I, López López AM, et al. Assessment of Quality of Life in Head-and-Neck Oncologic Patients with Intraoral Soft-Tissue Defects Reconstructed with Buccinator Myomucosal Flap. *J Clin Med* 2022;11:7458.
26. Schutte HW, Heutink F, Wellenstein DJ, van den Broek GB, van den Hoogen FJA, Marres HAM, et al. Impact of Time to Diagnosis and Treatment in Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;162(4):446-57.
27. Monés J. ¿Se puede medir la calidad de vida? ¿Cuál es su importancia? *Cir Esp* 2004;76:71-7.
28. Nguyen LB, Vu LG, Le TT, Nguyen XT, Dao NG, Nguyen DC, et al. Impact of interventions on the quality of life of cancer patients: a systematic review and meta-analysis of longitudinal research. *Health Qual Life Outcomes* 2023;21(1):112.
29. Herce López J, Rollón Mayordomo A, Infante-Cossío P. Evaluación de la calidad de vida de los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello. *Rev Cancer (Madrid)* 2016;30(4):209-16.
30. Rathod S, Livergant J, Klein J, Witterick I, Ringash J. A systematic review of quality of life in head and neck cancer treated with surgery with or without adjuvant treatment. *Oral Oncology* 2015;51:888-900.
31. Van Rooij JAF, Roubos J, Vrancken Peeters NJMC, Rijken BFM, Corten EML, Mureau MAM. Long-term patient-reported outcomes after reconstructive surgery for head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck* 2023;45(9):2469-77.
32. Biazevic MG, Antunes JL, Togni J, de Andrade FP, de Carvalho MB, Wunsch-Filho V. Survival and quality of life of patients with oral and oropharyngeal cancer at 1-year follow-up of tumor resection. *J Appl Oral Sci* 2010;18:279-84.
33. Rogers SN, Humphris G, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. The impact of surgery for oral cancer on quality of life as measured by the medical outcomes short form 36. *Oral Oncol* 1998;34:171-9.
34. Fang FM, Chien CY, Kuo SC, Chiu HC, Wang CJ. Changes in quality of life of head-and-neck cancer patients following postoperative radiotherapy. *Acta Oncol* 2004;43:571-8.
35. Rogers SN, Lowe D, Fisher SE, Brown JS, Vaughan ED. Health-related quality of life and clinical function after primary surgery for oral cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40:11-8.
36. Derks W, de Leeuw RJ, Hordijk GJ, Winnubst JA. Quality of life in elderly patients with head and neck cancer one year after diagnosis. *Head Neck* 2004;26:1045-52.
37. Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. The University of Washington head and neck cancer measure as a predictor of outcome following primary surgery for oral cancer. *Head Neck* 1999;21:394-401.
38. Schliephake H, Maximilian J. Impact of intraoral soft-tissue reconstruction on the development of quality of life after ablative surgery in patients with oral cancer. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:421-30.
39. Nordgren M, Hammerlid E, Bjordal K, Ahner-Elmqvist M, Boysen M, Jannert M. Quality of life in oral carcinoma: a 5-year prospective study. *Head and Neck* 2008;30:461-70.
40. Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Priante AV, de Melo RL, Correia LM, et al. Long-term quality-of-life evaluation after head and neck cancer treatment in a developing country. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1209-13.
41. Mahalingam S, Spielmann P. Quality of Life Outcomes following Treatment of Hypopharyngeal Cancer. *Adv Otorhinolaryngol* 2019;83:126-34.
42. Pearlstein KA, Wang K, Amdur RJ, Shen CJ, Dagan R, Weiss J, et al. Quality of Life for Patients with Favorable-Risk HPV-Associated Oropharyngeal Cancer After Deintensified Chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103:646.
43. Silver JA, Schwartz R, Roy CF, Sadeghi N, Henry M. Patient-Reported Outcome Measures of Psychosocial Quality of Life in Oropharyngeal Cancer Patients: A Scoping Review. *J Clin Med* 2023;12:2122.

44. Klozar J, Lischkeova B, Betka J. Subjective functional results 1 year after surgery and postoperative radiation for oropharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:546-51.
45. Tschudi D, Stoeckli S, Schmid S. Quality of life after different treatment modalities for carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope* 2003;113:1949-54.
46. Trivedi NP, Swaminathan DK, Thankappan K, Chatni S, Kuriakose MA, Iyer S. Comparison of quality of life in advanced laryngeal cancer patients after concurrent chemoradiotherapy vs total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139(5):702-7. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.06.002
47. So WK, Chan RJ, Chan DN, Hughes BGM, Chair SY, Choi KC, et al. Quality-of-life among head and neck cancer survivors at one year after treatment-a systematic review. *Eur J Cancer* 2012;48(15):2391-408. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.04.005
48. Wulff-Burchfield E, Dietrich MS, Ridner S, Murphy BA. Late systemic symptoms in head and neck cancer survivors. *Support Care Cancer* 2019;27(8):2893-902.
49. De Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJG, Hordijk GJ, Blijham GH, Winubst JAM. Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110:98-106.
50. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients, part II: longitudinal data. *Laryngoscope* 2001;111:1440-52.
51. Goldstein DP, Hynds Karnell L, Christensen AJ, Funk GF. Health-related quality of life profiles based on survivorship status for head and neck cancer patients. *Head Neck* 2007;29:221-9.
52. Oskam IM, Verdonck-de Leeuw IM, Aronson NK, Witte BL, de Bree R, Doornaert P, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in long-term oral and oropharyngeal cancer survivors and the perceived need for supportive care. *Oral Oncology* 2013;49:443-8.
53. Mehanna H, Morton R. Deterioration in quality-of-life of late (10-year) survivors of head and neck cancer. *Clin Otolaryngol* 2006;31:204-11.
54. Oskam IM, Verdonck-de Leeuw IM, Aaronson NK, et al. Quality of life as predictor of survival: a prospective study on patients treated with combined surgery and radiotherapy for advanced oral and oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 2010;97:258.
55. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:102. DOI: 10.1186/1477-7525-7-102
56. Klein J, Livergant J, Ringash J. Health related quality of life in head and neck cancer treated with radiation therapy with or without chemotherapy: A systematic review. *Oral Oncol* 2014;50:254-62.
57. Van Nieuwenhuizen AJ, Buffart LM, Brug J, Leemans CR, Verdonck-de Leeuw IM. The association between health related quality of life and survival in patients with head and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncol* 2015;51:1-11.

Prevención del cáncer de orofaringe asociado al virus del papiloma humano

Prevention of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer

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

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

Resumen

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

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

Palabras clave:

Virus del papiloma humano. Cáncer de orofaringe. Prevención.

Abstract

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

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

Keywords:

Human papillomavirus. Oropharyngeal cancer. Prevention.

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

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

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

DOI: 10.20960/revcancer.00071

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

Correspondencia:

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

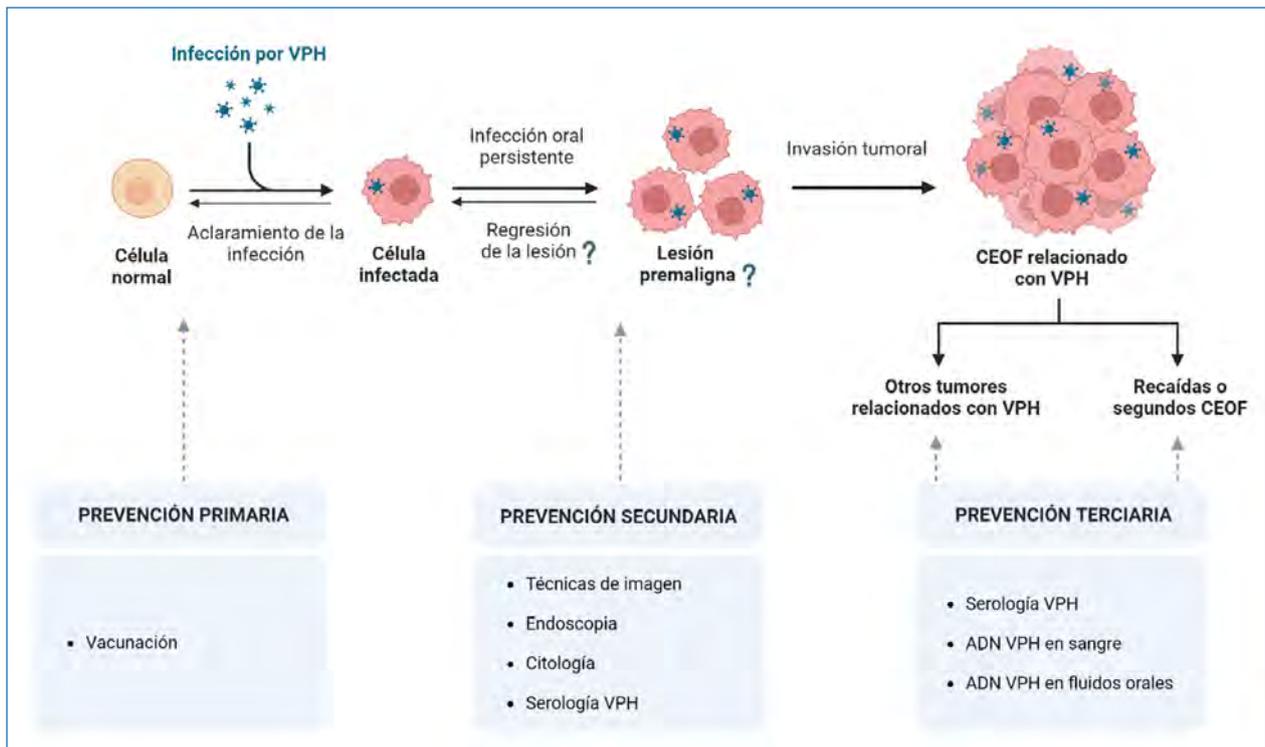


Fig. 1. Historia natural de la infección oral por el virus del papiloma humano (VPH), el proceso carcinogénico y las estrategias de prevención. Esta figura ilustra la historia natural de la infección oral por VPH, así como el proceso carcinogénico y los diferentes tipos de prevención, incluyendo las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

PREVENCIÓN PRIMARIA

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

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

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

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

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

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

PREVENCIÓN SECUNDARIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PREVENCIÓN TERCIARIA

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSIÓN

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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

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

Estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello. Papel de la cirugía

Early stages of head and neck cancer. Role of surgery

María Cruz Iglesias Moreno, Jesús Gimeno Hernández, Adriana Poch Pérez-Botija, Diana María Hernanpérez Hidalgo, Pablo Sarrió Solera, José Roán Roán

Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Resumen

En el cáncer de cabeza y cuello la cirugía queda reservada para estadios iniciales o para estadios muy avanzados, en los que, en muchas ocasiones, han fallado otro tipo de tratamientos. Durante mucho tiempo solo disponíamos de técnicas quirúrgicas abiertas y se realizaba una gran variedad de ellas en función de la localización tumoral y de su extensión. La introducción del láser CO₂ en la cirugía de cabeza y cuello supuso un gran avance, ya que nos permitía tratar tumores de cabeza y cuello en estadios iniciales por vía endoscópica bajo control microscópico. Hoy en día, contamos con técnicas más novedosas, como TOUSS (*Transoral Ultrasonic Surgery*) y TORS (*Transoral Robotic Surgery*), que permiten una buena exposición tumoral y una gran precisión de corte.

En estadios iniciales también puede optarse por tratamientos radioterápicos. La elección del tipo de tratamiento será multidisciplinar y personalizada.

Palabras clave:

Cáncer de cabeza y cuello. Láser CO₂
TOUSS. TORS.

Abstract

In head and neck cancers, surgery management is reserved for early stages or severely advanced ones, where in many cases other previous treatments have failed. For an extended period of time, only open surgery techniques were available and a great variety of them were performed depending on the tumor site and its extension. CO₂ laser introduction in head and neck implied a significant advance because it made surgical management of early-stage head and neck tumors available endoscopically under microscopic control. Nowadays, we have access to newer techniques, such as TOUSS (*Transoral Ultrasonic Surgery*) and TORS (*Transoral Robotic Surgery*), which allow good tumor exposure and high cutting precision.

In early stages, radiotherapeutic treatment can also be considered. The election of the type of treatment will be multidisciplinary and personalized.

Keywords:

Head and neck cancer. CO₂ laser.
TOUSS. TORS.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

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

Iglesias Moreno MC, Gimeno Hernández J, Poch Pérez-Botija A, Hernanpérez Hidalgo DM, Sarrió Solera P, Roán Roán J. Estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello. Papel de la cirugía. Rev Cáncer 2024;38(1):33-37

DOI: 10.20960/revcancer.00063

©Copyright 2024 Arán Ediciones SL. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

[Rev Cáncer 2024;38(1):33-37]

Correspondencia:

María Cruz Iglesias Moreno. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínico San Carlos. C/ del Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid
e-mail: mariacruz.iglesias@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello es el sexto en frecuencia y se trata según las directrices que marcan los comités oncológicos de cabeza y cuello de los diferentes centros, ya que el abordaje de este tipo de pacientes es multidisciplinar y personalizado. En general, todos nos regimos por las mismas guías y la cirugía va a quedar reservada para los estadios iniciales o para fases muy avanzadas en las que han fracasado otros tratamientos. En estas fases avanzadas estaríamos hablando de cirugía de rescate, de la que no va a comentarse nada en este capítulo. Se trata sin duda de una cirugía que debe realizarse en centros especializados, dotados de unidades de apoyo con una buena cirugía reconstructiva.

En líneas generales, el 80 % de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello va a ser tratado en algún momento con cirugía y más de la mitad de ellos en estadios iniciales (1).

Los objetivos fundamentales del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello son:

- Conseguir un buen control locorregional de la enfermedad: es necesario extirpar la pieza con buenos márgenes de seguridad para conseguir un buen resultado oncológico.
- Mantener la funcionalidad del órgano: este segundo objetivo es muy importante para que no se deteriore la calidad de vida de los pacientes debido a las secuelas posquirúrgicas, pero nunca debemos obviar que necesitamos obtener un buen resultado oncológico. Sin un buen resultado oncológico tampoco habrá un buen resultado funcional.
- Por supuesto, y como es obvio, no podemos estar pensando durante la fase exéresis en la reconstrucción, ya que el tipo de reconstrucción no puede marcar el pronóstico de la enfermedad, que viene dado por la agresividad biológica de la lesión (1).

En líneas generales, en estadios tempranos de la enfermedad (I y II), el tratamiento de elección será cirugía o radioterapia. Las dos técnicas presentan unos buenos resultados oncológicos y funcionales. Nos decantaremos por una u otra en función de la localización del tumor (accesibilidad), de las comorbilidades asociadas del paciente, de sus preferencias, etc. No debemos olvidar que el abordaje de este tipo de pacientes no solo es multidisciplinar, sino que es personalizado, y un mismo estadio tumoral en una misma localización puede no tener el mismo tratamiento en función de los pacientes (edad, comorbilidad, profesión, etc.).

Hoy en día disponemos de diferentes técnicas quirúrgicas. A las tradicionales técnicas de cirugía abierta se sumaron en los años setenta del siglo pasado las técnicas endoscópicas con láser CO₂ y microscopio y en la actualidad se realiza TOUSS (*Transoral Ultrasonic Surgery*) y TORS (*Transoral Robotic Surgery*).

TUMORES DE LA CAVIDAD ORAL

Existen diferentes localizaciones oncológicas en la cavidad oral donde puede asentarse un tumor: labio, mucosa oral, apófisis alveolares, suelo de boca, legua móvil, paladar duro y trigono retromolar (2).

En líneas generales los tumores de la cavidad oral en sus estadios iniciales van a ser susceptibles de tratamiento quirúrgico por vía endobucal, bien con cirugía abierta y cierre directo, bien con interposición de injertos o bien con láser CO₂.

- *Labio*. En general es posible realizar exéresis en V con cierre directo en los tumores menores de 2 cm. Si es necesario puede recurrirse a algún colgajo local pediculado para la reconstrucción de la zona y conservar el cierre bucal, con resultados cosméticos aceptables.
- *Mucosa oral*. En estadios iniciales se realiza la extirpación directa o con láser CO₂. En ocasiones se diagnostican amplias zonas leucoplásicas que precisan vaporización con láser CO₂.
- *Apófisis alveolares*. En estadios iniciales se realiza exéresis transoral.
- *Suelo de boca*. En fases iniciales se realiza exéresis endobucal, pero es necesario que el tumor no invada en profundidad ni alcance otras estructuras como la lengua o la mandíbula.
- *Lengua móvil*. Se realiza glosectomía parcial o incluso hemiglosectomía por vía intraoral.
- *Paladar duro*. Escisión intraoral en estadios precoces de la enfermedad.
- *Trigono retromolar*. Extirpación endobucal de tumores pequeños superficiales y tratamiento del hueso subyacente mediante fresado para ampliar el margen de resección.

Manejo del cuello en tumores de la cavidad oral

Los tumores de la cavidad oral son muy linfófilos y tenemos que tener en cuenta el tratamiento del cuello incluso en estadios iniciales, por lo que en muchos casos será necesario realizar algún tipo de vaciamiento cervical.

Sabemos que en torno al 25 % de los tumores de apófisis alveolar con NO clínico y radiológico serán N+ histopatológicos en los espacios I y II del cuello, el 15 % de los tumores de suelo de boca y de los de lengua móvil también y que el 44 % de los tumores de mucosa oral NO clínico y radiológicos serán N+ en el espacio I del cuello (3). Esto quiere decir que en todos estos tipos de tumores será necesario realizar al menos un vaciamiento cervical de esos espacios.

TUMORES DE LA OROFARINGE

Los tumores de la orofaringe comprenden los tumores de la región amigdalina, del velo del paladar, de la pared posterior de la faringe y de la base de la lengua (2).

Los tumores de orofaringe son tumores muy linfófilos, sobre todo cuando la profundidad de la invasión tumoral es mayor a 4 mm, y siempre precisarán un vaciamiento cervical. Existe un porcentaje importante de pacientes que debuta con la adenopatía antes de dar clínica el tumor primario. Incluso el mayor porcentaje de tumores primarios de origen desconocido se asienta en la amígdala y en la base de la lengua.

Por otro lado, son tumores muy relacionados con la infección por el VPH, por lo que es obligado descartarlos en todos los análisis anatomopatológicos. En caso de ser positivos, como ya se ha comentado en otros capítulos, se modifica el estado TNM y las líneas de tratamiento, lo que presenta un pronóstico más favorable.

En estadios iniciales los tumores de amígdala, del velo del paladar y de la pared posterior de orofaringe pueden extirparse por vía endobucal. Se trata de tumores de pequeño tamaño y la localización es bastante accesible a través de la boca.

La amigdalectomía puede realizarse con instrumental convencional, con bisturí eléctrico, con láser CO₂ o con las nuevas técnicas quirúrgicas, que aportan una extraordinaria visión y precisión de movimiento. Estamos refiriéndonos a la cirugía transoral ultrasónica y, sobre todo, a la cirugía transoral robótica (4).

Un caso diferente es el tumor de base de lengua. En estadios iniciales es susceptible de tratamiento quirúrgico. Hace unos años el acceso a esta localización para garantizar un buen resultado oncológico era complicado: o había que hacer mediante técnica cervical abierta una faringotomía o por vía endoscópica solo contábamos con el láser CO₂, con la escasa visibilidad que da.

En el momento actual disponemos de cirugía transoral ultrasónica y cirugía transoral robótica, cuya principal indicación en otorrinolaringología es la cirugía de la base de la lengua. Tiene un acceso muy cómodo. Ofrece una visibilidad muy buena y una gran precisión de corte. En el momento actual es el tratamiento de elección en estadios iniciales de tumores de base de lengua (4). El tratamiento sobre los ganglios cervicales se realiza en primer lugar y se liga la arteria lingual para que, en un segundo tiempo, cuando se intervenga el tumor primario, se garantice la hemostasia.

TUMORES DE LA HIPOFARINGE

En la mayoría de los tratados los tumores de hipofaringe se estudian junto con los tumores de la laringe porque tienen una clínica similar y una localización muy próxima, por lo que terminan por afectar a las mismas estructuras.

En líneas generales se siguen los mismos principios que para el resto de tumores. En estadios iniciales es posible realizar cirugía abierta mediante diferentes técnicas de faringectomías parciales (hemifaringolaringectomía supracricoidea, faringotomía transtiroidea...), que hoy están prácticamente en desuso. También disponemos de técnicas más modernas endoscópicas con láser CO₂ o con TORS (cirugía transoral robótica) (5). El advenimiento de las técnicas endoscópicas ha supuesto una revolución en el manejo posoperatorio y en las secuelas de los enfermos. La deglución se recupera mucho antes y se trata de técnicas que añaden menos morbilidad.

El problema es que diagnosticar un tumor de seno piriforme o de la región retrocricoidea en estadios precoces es muy infrecuente, prácticamente un hallazgo casual. Tumores de esta localización suelen diagnosticarse en estadios avanzados.

Los tumores de hipofaringe, como ya hemos visto en los tumores de otras localizaciones faríngeas, son tumores muy linfófilos que van a exigir un tratamiento de los ganglios del cuello, incluso en N0. Si el paciente no va a someterse a quimio o radio porque se trata de un T1 que se extirpará quirúrgicamente con buen margen de seguridad, va a ser necesario hacer un vaciamiento ganglionar cervical.

TUMORES DE LA LARINGE

Dentro de la laringe existen diferentes sublocalizaciones tumorales de las que depende la sintomatología, la evolución, el pronóstico y, sobre todo, el plan terapéutico (2).

En líneas generales los tumores vestibulares dan muchas adenopatías cervicales, incluso en estadios precoces (el 20 % de los T1 y el 40 % de los T2), y en muchas ocasiones tienen un comportamiento más parecido a tumores faríngeos y de seno piriforme que a tumores endolaríngeos puros.

Por el contrario, los tumores glóticos dan clínica precozmente (disfonía), por lo que es mucho más frecuente diagnosticar tumores glóticos en estadios precoces que tumores vestibulares. Debemos, no obstante, obviar los tumores de comisura anterior, que aunque estén en el plano glótico,

rápido se hacen transglóticos y extralaringeos. Los tumores glóticos no tienen la misma afinidad por los ganglios cervicales, como los tumores supraglóticos, lo que hace que en estadios precoces de la enfermedad no sea necesario realizar ningún tratamiento adicional sobre el cuello.

Los tumores del piso inferior de la laringe, los tumores subglóticos, crecen hacia la tráquea y no dan muchos ganglios.

En general, estadios precoces de tumores de cualquier piso laríngeo van a responder bien al tratamiento quirúrgico y a la radioterapia y van a tratarse con una sola modalidad de tratamiento (2,6). Nos decantaremos por uno u otro en función de las condiciones generales del paciente. Con ambas técnicas conseguimos un buen control oncológico y funcional. Tumores glóticos con RT tendrán mejor conservada la función fonatoria laríngea que si se tratan con cirugía y, por el contrario, si optamos por el tratamiento quirúrgico tenemos que obtener un buen margen de resección. Si tras la cirugía realizamos un tratamiento radioterápico posoperatorio, los resultados funcionales no serán tan buenos (2).

Muchos han sido los esfuerzos que ha realizado el otorrinolaringólogo por evitar la laringectomía total y preservar el órgano. Fruto de ello contamos con un buen número de técnicas de cirugía parcial laríngea con un buen control oncológico y unos resultados funcionales aceptables que forman parte del *armamentarium* de la preservación de órgano. En los años setenta del siglo pasado la llegada del láser CO₂ al tratamiento de los tumores laríngeos supuso una revolución, puesto que desde entonces es posible tratar las lesiones pequeñas laríngeas con técnicas endoscópicas.

Tumores supraglóticos o tumores vestibulares

Un tumor supraglótico en estadios iniciales es susceptible de ser tratado con cirugía o con RT. En caso de realizarse cirugía, optaríamos por la laringectomía horizontal supraglótica. Se trata de una técnica que tuvo su auge en los años setenta del siglo pasado, muy segura a nivel oncológico y funcional. Se basa en la idea de que la supraglotis tiene un origen embriológico diferente a la glotis, por lo que la invasión inicial de estructuras es diferente y es posible extirpar la mitad superior de la laringe desde el fondo del ventrículo. Se preservan las cuerdas vocales, los aritenoides, la base de la lengua y el hueso hioides (6).

En sus inicios se trataba de cirugía abierta y con el desarrollo de las técnicas endoscópicas también se realiza con láser CO₂. Hay estudios que publican los mismos resultados con las técnicas endoscópicas que con cirugía abierta (7,8). Una limitación importante de la técnica endoscópica será la mala exposición tumoral.

Actualmente es posible realizar una laringectomía supraglótica mediante cirugía robótica (TORSS) con similares resultados a las anteriores técnicas (9).

Los tumores supraglóticos sí dan metástasis cervicales ganglionares, incluso en estadios iniciales en los espacios II, III y IV del cuello, por lo que es necesario tratar los ganglios cervicales de estos pacientes, excepto en los T1 (6). La elección de tratamiento en estadios precoces dependerá del tipo de tratamiento del tumor primario. Si se opta por la RT o por la preservación del órgano, el manejo del cuello será con RT, pero si el tratamiento del tumor primario es quirúrgico, se realizará un vaciamiento cervical en el mismo acto quirúrgico.

Tumor glótico

El tumor glótico en estadios iniciales (I y II: T1N = T2N0) puede tratarse con cirugía o con RT sin necesidad de hacer ningún tratamiento sobre los ganglios cervicales. Como ya hemos comentado, los resultados oncológicos y funcionales son muy buenos.

Si optamos por el tratamiento quirúrgico se realizará una cordectomía, en general con láser CO₂. En un principio se realizaban mediante laringofisura (cirugía abierta), pero desde que el láser CO₂ se usó en la cirugía su número descendió drásticamente. Hoy queda reservada para un número contado de pacientes con mala exposición laríngea que impide el tratamiento endoscópico y que, por algún motivo, tienen contraindicada la radioterapia. La cordectomía endoscópica con láser CO₂ tiene unos resultados similares a la cordectomía abierta y presenta menor morbilidad asociada, estancias hospitalarias menores y mejor conservación de las funciones laríngeas (2,10,11). En manos experimentadas, los resultados oncológicos de la cirugía con láser CO₂ son los mismos que con cirugía abierta, mejorándose los resultados funcionales (12,13).

Existen 5 tipos de cordectomías en función de su profundidad y de su extensión:

1. Tipo I: cordectomía subepitelial.
2. Tipo II: cordectomía subligamentosa.
3. Tipo III: cordectomía transmuscular.
4. Tipo IV: cordectomía total.
5. Tipo V: cordectomía ampliada:
 - Tipo Va: cordectomía ampliada a cuerda vocal contralateral.
 - Tipo Vb: cordectomía ampliada al aritenoides.
 - Tipo Vc: cordectomía ampliada a la supraglotis.
 - Tipo Vd: cordectomía ampliada a la subglotis.

A veces el tumor es más extenso y requiere una hemilaringectomía vertical en la que se extirpan la cuerda vocal y la banda ventricular.

Un capítulo aparte dentro de los tumores glóticos son los tumores de comisura anterior, ya que tienen un comportamiento y pronóstico totalmente diferentes. Se trata de tumores con peor control local, tanto con cirugía como con radioterapia (14,15). Hay autores que defienden que no son los tumores de comisura anterior puros los que tienen peor pronóstico, porque el tendón de la comisura supone una fuerte barrera a la extensión tumoral, sino que son los tumores que crecen en sentido vertical desde la supraglotis hasta la subglotis pasando por la comisura anterior los que tendrán peor resultado (16).

En estadios precoces un tumor de comisura puede tratarse con una laringectomía frontolateral, lo que ofrece buen control oncológico de la enfermedad en un 80-90 % de los casos (6).

Con el desarrollo del uso del láser CO₂ también es posible controlar la enfermedad por vía endoscópica en las fases iniciales (17).

Los tumores glóticos en sus estadios iniciales dan pocas metástasis ganglionares, por lo que no es necesario tratar los ganglios del cuello, salvo los casos N+ clínico o radiológico en el momento del diagnóstico, que, como decimos, son excepcionales (6). En esos casos habría que hacer el vaciamiento cervical y RT posoperatoria.

Tumores subglóticos

Los tumores supraglóticos se diagnostican casi siempre en estadios avanzados. Como en los casos anteriores, estadios precoces pueden tratarse con RT o con cirugía. La técnica de elección en estos tumores va a ser casi siempre la laringectomía total, incluso en estadios iniciales, por lo que, si se diagnostica un tumor subglótico T1, el tratamiento de elección será RT con el fin de preservar la laringe.

BIBLIOGRAFÍA

1. ONCOSUR. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de tumores de cabeza y cuello. Disponible en: www.oncosur.org
2. Poch Broto J. Otorrinolaringología y patología cervicofacial. Madrid: Panamericana; 2006.
3. Patel SG. Tumours of the oral cavity. Florida: CRC Press; 2003.
4. Weinstein GS, Quon H, Newman HJ, et al. Transoral robotic surgery alone for oropharyngeal cancer: an analysis of local control. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2012;138(7):628-34. DOI: 10.1001/archoto.2012.1166
5. Takes RP, Strojan P, Silver CE, et al. Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer: the declining use of open surgery. Head Neck 2012;34:270-81. DOI: 10.1002/hed.21613
6. Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health; 2021.
7. Ambrosch P, Kron M, Steinert W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 1998;107:680-8. DOI: 10.1177/000348949810700810
8. Iro H, Waldafahrer F, Altendorf-Hofmann A, et al. Transoral laser surgery of supraglottic cancer: follow up of 141 patients. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:1245-50. DOI: 10.1001/archoto.124.11.1245
9. Park YM, Kim WS, Bryeon HK, et al. Surgical techniques and treatment outcomes of transoral robotic supraglottis partial laryngectomy. Laryngoscope 2013;123(3):670-7. DOI: 10.1002/lary.23767
10. Rudert H, Werner A. Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO₂ laser. Eur Arch Otorhinolaryngol 1995;252:146-8. DOI: 10.1007/BF00178101
11. Perreti G, Nicolai P, Piazza G, et al. Oncological results of endoscopic resections of T1s and T1 glottic carcinomas by carbon dioxide laser. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;110:82-6. DOI: 10.1177/000348940111000904
12. Canis M, Ihler F, Martin A, et al. Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases. Head Neck 2015;37:889-95. DOI: 10.1002/hed.23688
13. Day AT, Sinha P, Nussehaum B, et al. Management of primary T1-T4 glottic squamous cell carcinoma by transoral laser microsurgery. Laryngoscope 2017;127:597-604. DOI: 10.1002/lary.26207
14. Friedman AD, Hillman RE, Landau-Zenner T, et al. Voice outcomes for photoangiolytic KTP laser treatment of early glottic cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol 2013;122:151-8. DOI: 10.1177/000348941312200302
15. Bradley PJ, Rinaldo A, Suárez C, et al. Primary treatment of the anterior vocal commissure squamous carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006;263:879-88. DOI: 10.1007/s00405-006-0138-3
16. Kirchner JA, Carter D. Intralaryngeal barriers to the spread of cancer. Acta Otolaryngol 1987;103:503-13.
17. Steiner W, Ambrosch P, Rodel RM, et al. Impact of the anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. Laryngoscope 2004;114:1485-91. DOI: 10.1097/00005537-200408000-00031