

CÁNCER DE OROFARINGE DE ORIGEN VIRAL



**EL AMOR ESTÁ EN TODOS
LADOS.
DESAFORTUNADAMENTE, EL
VPH TAMBIÉN.**



Hospital Universitario
Infanta Leonor

Comunidad de Madrid



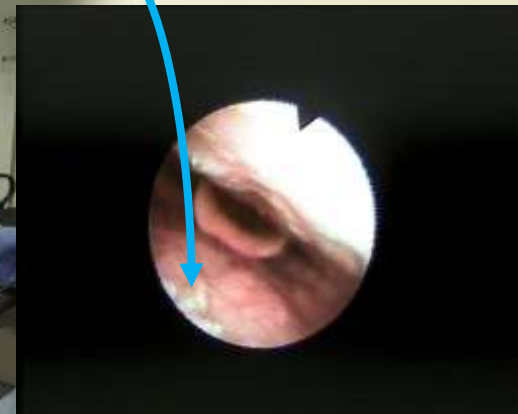
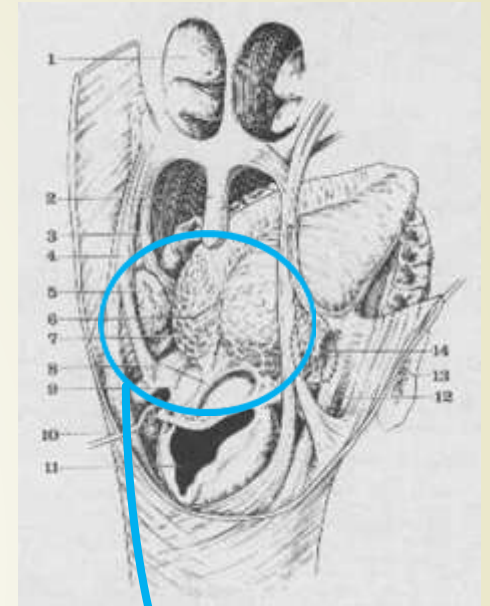
Presentación y conflicto intereses:

- Coordinadora del grupo de Otorrinolaringología de la Asociación HPV-Madrid
- Investigadora principal y promotora del estudio investigación financiado por MERCK "HPV Detection in Healthy Tonsillar Tissue" 2017-2021.
- igallegoa@gmail.com
- minmaculada.gallego@salud.madrid.org



El cáncer de orofaringe:

- Carcinoma epidermoide 95% casos.
- Incidencia de 4-5 casos por 100.000hab/año. Aumento progresivo incidencia por aumento VPH+.
- Factores de riesgo: alcohol/tabaco.
- Diagnóstico tardío por falta síntomas.
- Base de lengua sólo accesible al ORL.
- Estadios avanzados. Mal pronóstico.
- Tratamientos muy mutilantes: calidad vida.



Un poco de historia :

- **Francis Peyton** 1935 (ca.piel en conejos infectados).
- 1983 **Harald zur Hausen** descubre la relación en el ca.cérvix . Recibe Nóbel en 2008.
- Primera descripción en orofaringe en 1983 (Int. J. Oral Surg 12:418–24).
- La “epidemia” del cáncer de orofaringe :década 2000. En 2013 se “ hace viral”.
- En España vacuna en calendario en **2008**, en niños en 2024. En otros grupos adultos.
- En **2015** el Ca.Orofaringe es el carcinoma más frecuente asociado a VPH.
- A día de hoy responsable de aprox 30% a nivel mundial, del casi 60% en algunas áreas .

Datos de incidencias en España:

- Madrid 2012: 102 casos 26.7% VPH+
- Asturias 2014 : Laringe e hipofaringe: 124 14%VPH
- Cataluña 2015: 344 pacs orofaringe 12% VPH+
- ICO 2016 : internacional y varias localizaciones: 1264 orofaringe (587 casos europeos): 24.9% VPH+
- Madrid 2017 :175 pacs orofaringe 69 VPH+: 60.6%
- Cataluña 2022: 180 casos , 26% HPV+



Conociendo al agente:

- DNA virus
- Genes tempranos codifican prot E1 a E7: actúan en la replicación y transcripción del genoma (E1-E5) o en la transformación tumoral (**E6 y E7: oncogenes**).
- Genes tardíos: estructurales : **cápside L1 y L2**.
- Clasif E6,E7 y L1: **Genotipos**

De “bajo riesgo”: 6 y 11. Otros: 40,42,43,44,54,61,70,72 entre otros)

De “alto riesgo”: 16 y 18.
Otros:31,33,35,39,45,51,52,56,58,66,68,73 y 82

- Cutáneos y mucosos

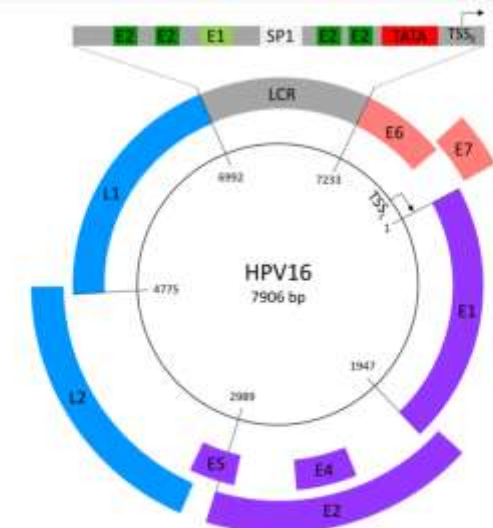
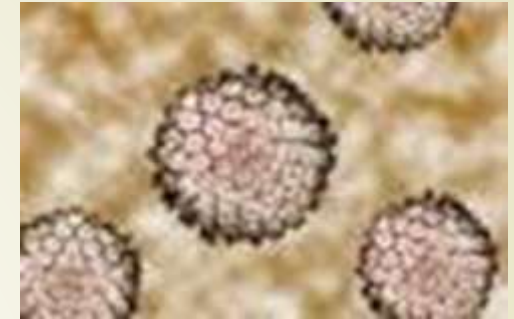
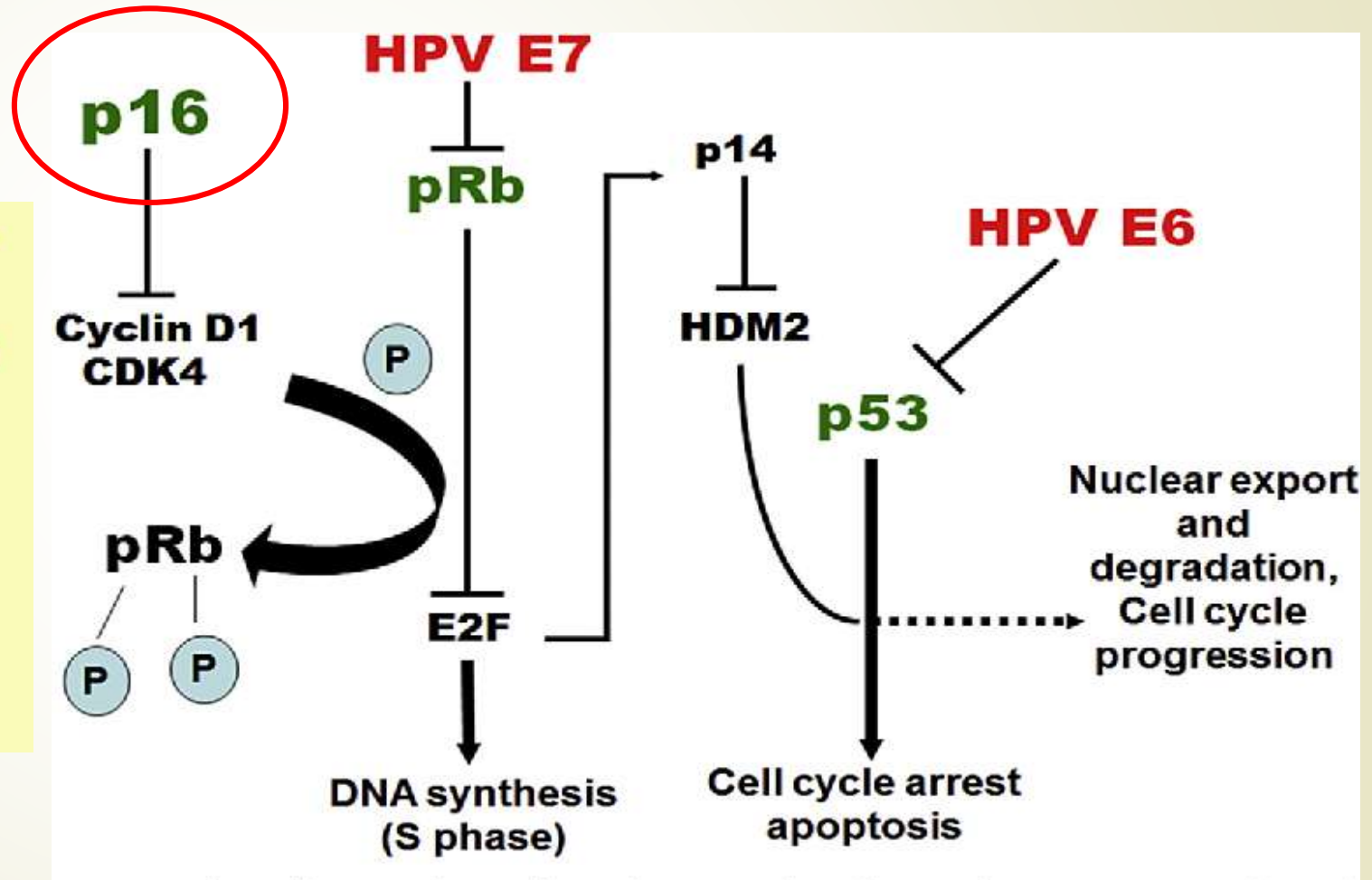
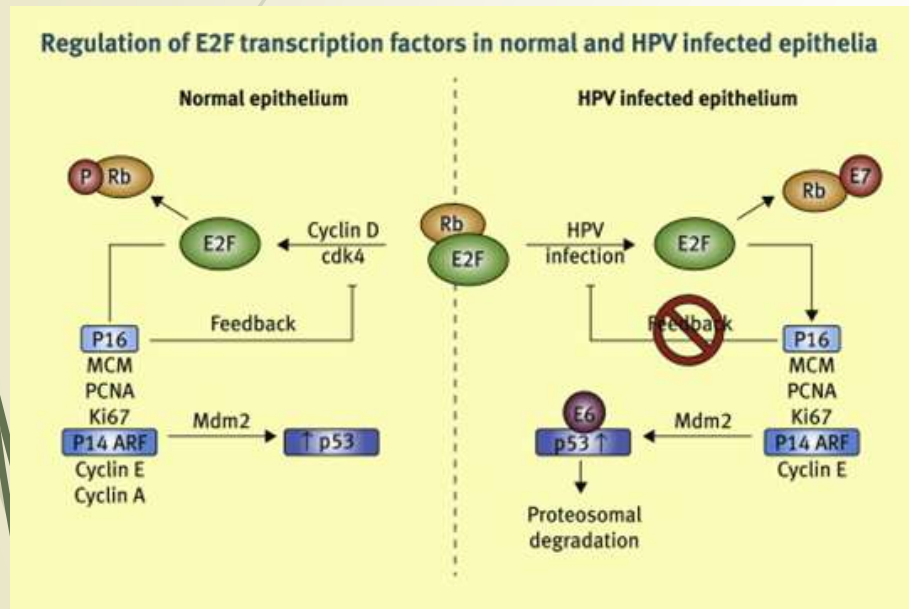


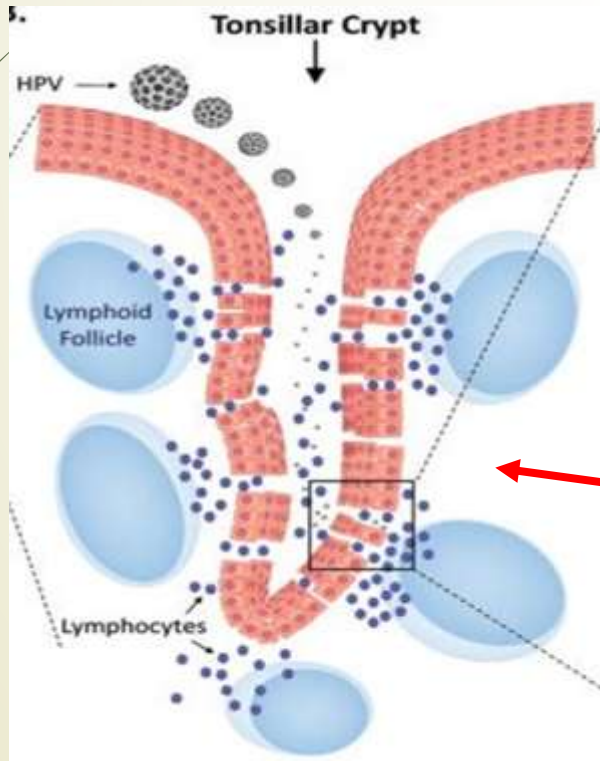
Fig. 1. The HPV16 genome. Schematic of HPV16 genome designed from Ref Seq entry: NC_001326. Viral genes E6 and E7 are marked in light red; E1, E2, E3, E4, E5 in purple; and L1 and L2 in blue. Green regions marked E1, E2 are binding sites for the corresponding promoters. LCR, long control region. TSS₁, transcription start site for viral early genes; TSS₂, transcription start site for viral late genes; TATA box represents the TATA box transcription factor binding site. SP1 represents the binding site for the best SP1 transcription factor. Although numerical base numbers represent viral genome positions, the coding elements are not to scale.

Relación de VPH y sobreexpresión de P16



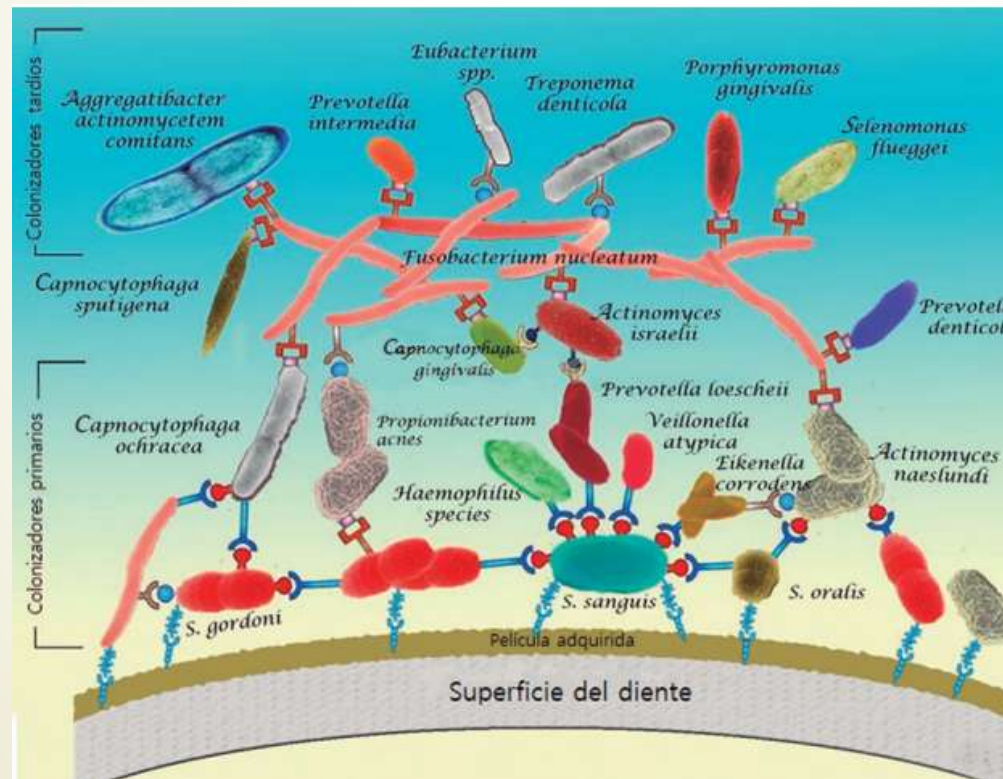
El tejido diana: el epitelio orofaringe

- Epitelio amígdalas palatina y lingual.
- Características especiales diferentes al cérvix.



Biofilm

- Aumento *Fusobacterium*, *Prevotella*
- Disminución de *Streptococo* y *Actinomyces*

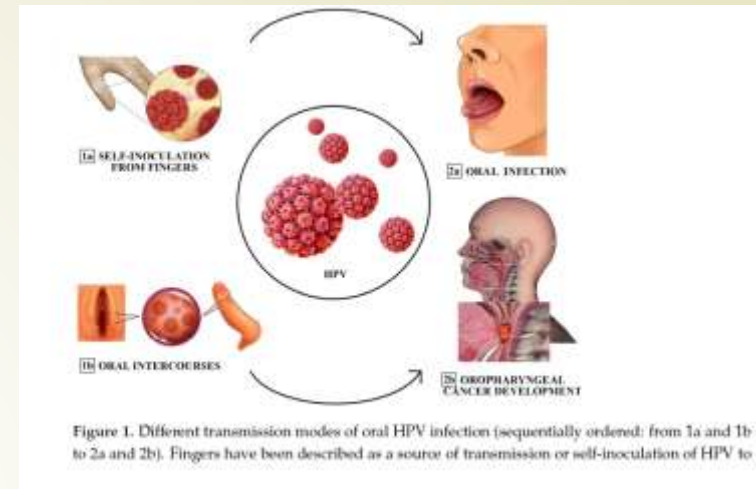


J Cancerol 2019;6:13-20
Front Oncol 2023,13,1273516
Front Microbiol 2022,13,968305
Sci Rep 2021,11,2925
Sci Rep 2021,11,1181
Oral microbiol 2023,38,9-22
J Dent Res 2020,99,666-675
J Oral Pathol Med 2020,49,835-841
Microbiol Res 2023,272,127370

La transmisión:

- La enfermedad de transmisión sexual más frec.
- En orofaringe SEXO ORAL , pero no sólo.
- Aumenta riesgo: Edad inicio relaciones , nº de parejas.
- 85% M y 95% V sexualmente activos se infectan.
- Infección de campo: el reservativo protege... pero NO del todo.
- Adyuvantes a la infección: composición biofilm de la faringe, coinfecciones (VIH, herpes, clamidia), polimorfismos HLA moduladores respuesta inmune, inmunodeficiencias, tabaco?...

Pathogens 2023,12:1380



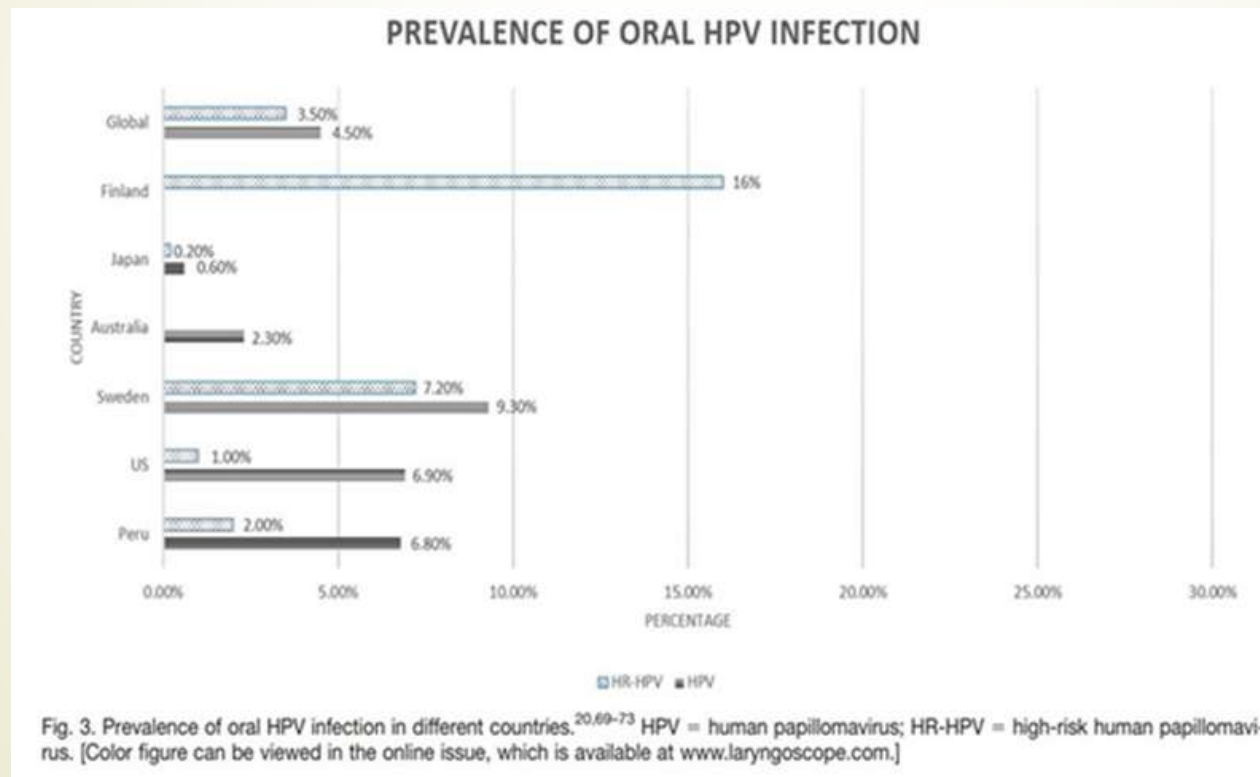
J.Clin Med 2024,13,1429.

Source of HPV infection	Infected	Pathway	Details
		Perinatal	Frequent. Mostly via vaginal delivery. Lessons transplacental or caesarean section.
		Autoinoculation	Rare. Possibility via hands.
		Genito-oral	Most frequent route. Risk factors: Heterosexual relationships Higher number of partners Oral-genital sex.
		Oral-oral	Rare. Via deep kissing.

Rev Med Virol 2023;33:e2337

La infección persistente :

Prevalencia infección persistente en orofaringe: del 8-16%
Específica HPV16 hasta 1,5%.



Oral Oncology 2018;82:91-99 (Rev sistemática)

Baja tasa infección en orofaringe:

POSIBLES MOTIVOS :

- 1- Mayor exposición inmunogénica.
- 2 - Zonas mas profundas : cels.epiteliales son más permisivas a la infección viral.
- 3 - Diferentes técnicas de estudio para su detección.
- 4 – Célula susceptible: receptor poco frecuente ó falta de reconocimiento de forma rara de un receptor habitual.

• *En el cérvix la infección es común pero la progresión no. En la orofaringe la infección es rara pero el % de ellas que progresan es alta”*



- Se aclara en el 93% casos en 2 años.
- Mas persistente si tb en cérvix.

La evolución natural:

Hay ciertas conductas sexuales que aumentan el riesgo de infectarse con el VPH, entre ellas:

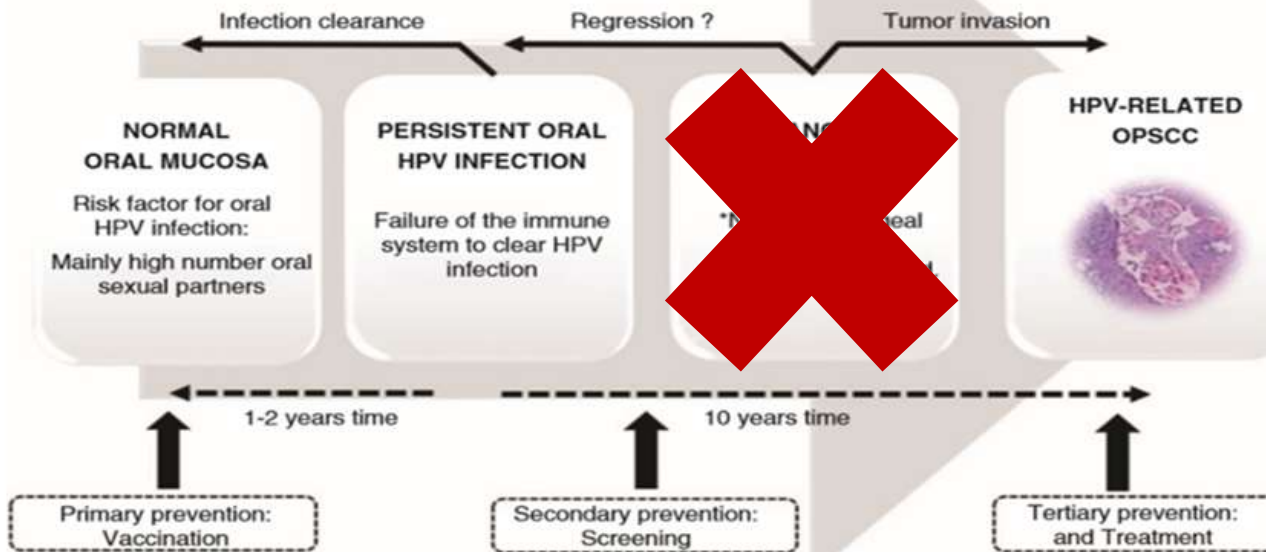
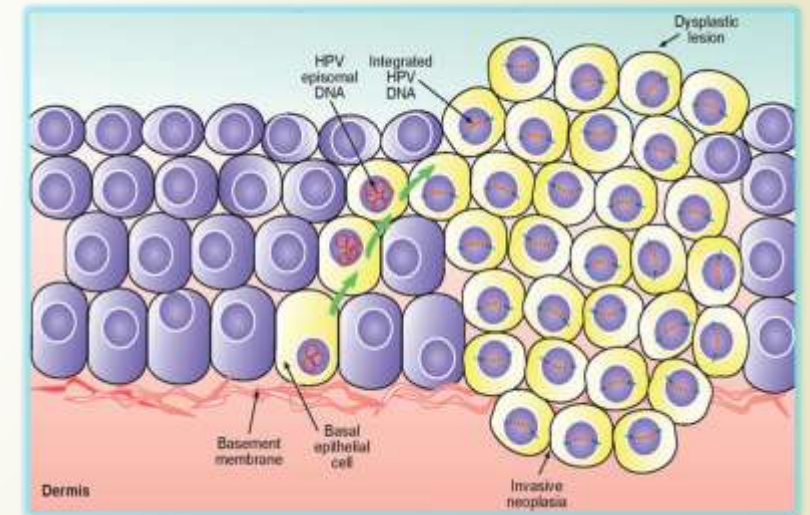
- Inicio temprano de la vida sexual
- Múltiples parejas sexuales
- Tener relaciones sexuales con una pareja que ha tenido muchas parejas sexuales



Situación inmunológica favorable

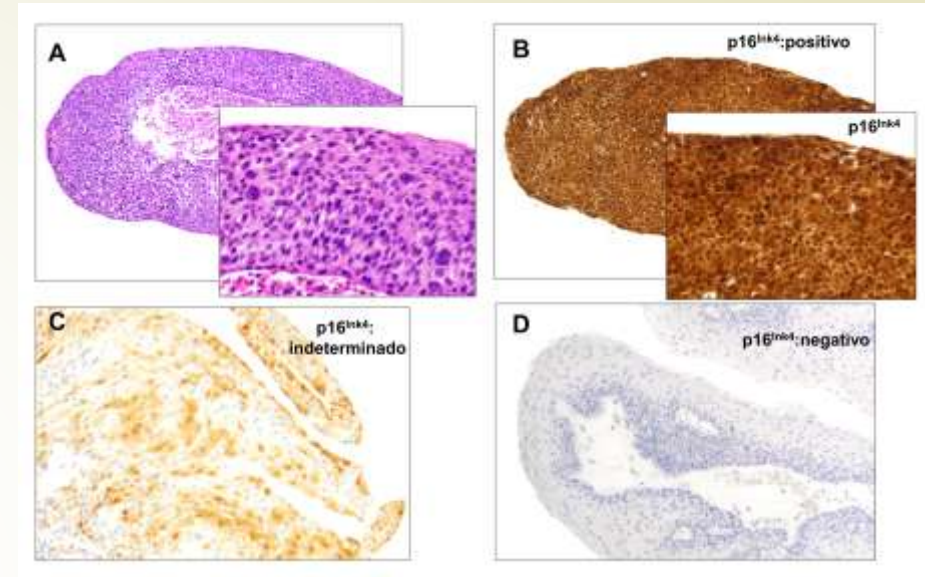
Annals of Oncology

Annals of Oncology 28: 2386–2398, 2017



Diagnóstico:

- **Inmunohistoquímica P16.** Baja especificidad (algunos positivos no serán HPV).
- Detección del DNA viral por PCR
- **RNA por hibridación in situ (E6/E7 mRNA):** confirma presencia de integración y transcripción activa del virus.
- Detección HPV DNA en punciones: búsqueda primario.
- DNA circulante en sangre (biopsia líquida): seguimiento, futuro para screening?



¿Por qué
diferenciarlos de
los “clásicos”?



Diferente célula tumoral

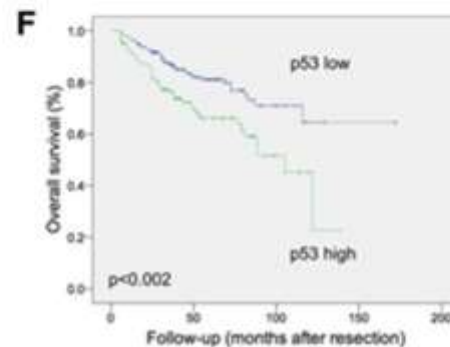
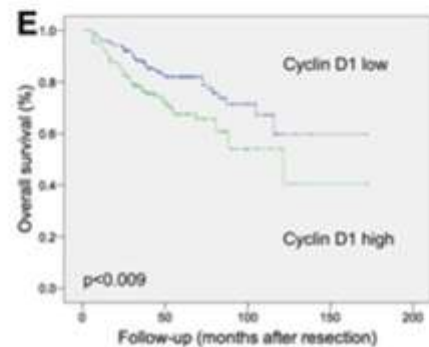
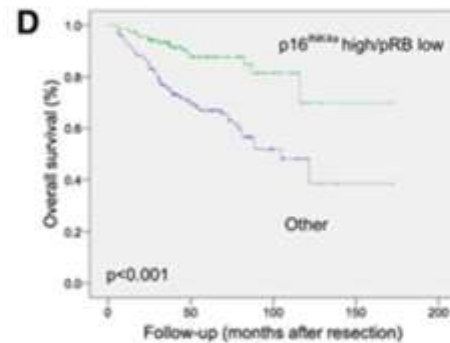
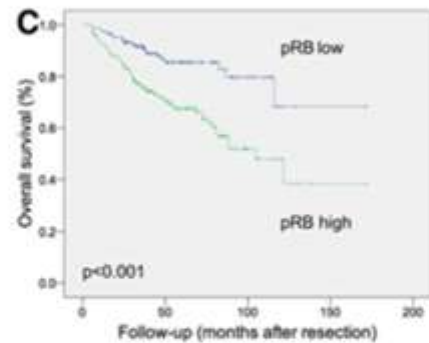
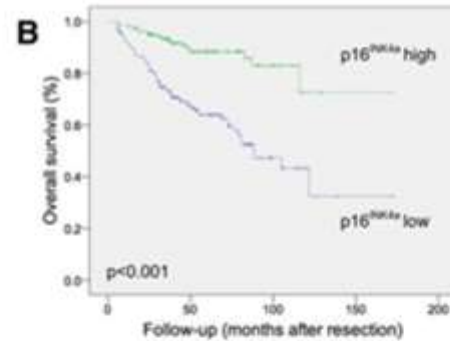
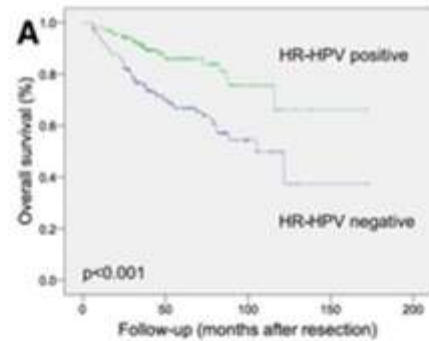


Superficie celular sujeta de
receptores
Mutaciones
presentación

Superficie celular: marcadores expresión

EGFR

Genoma
Alta tasa
Mutaciones
Amplificación
Deleción



otidos de

diación

Dos enfermedades diferentes



Edad mas avanzada

Tabaco/alcohol

Estadios T mayores

Estadios N menores

Peor resp.Qt/RT

Más MTS distancia

Segundos tumores

Peor supervivencia

Mutaciones p53, Bajos de P16 y altos de Rb.

VS

Edades jóvenes (10 años menos)

No fumadores

Estadios T menores

Estadios N mayores (quísticos)

AP: Verrucoso y basaloide

Mejor resp.a Qt-RT tb recidivas

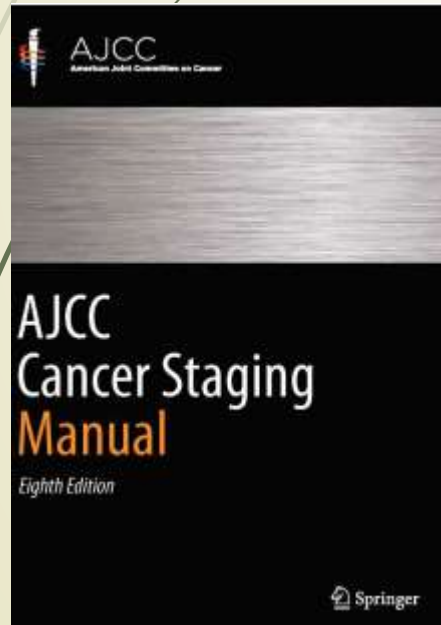
Menos segundos tumores

Mayor supervivencia

P53 , Bajos Rb y altos P16.

Aplicaciones prácticas

- Cambio TNM 2018 por las diferencias entre VPH-relacionados y los clásicos.
- Cambios guías tto?



AJCC Cancer Staging – 8th Edition

Cáncer de orofaringe mediado por HPV (p16 +)

Causado por HPV de alto riesgo (generalmente 16/18), se origina del epitelio reticulado que reviste las criptas de las amígdalas. p16 es un inhibidor de kinasa dependiente de ciclina up-regulado cuando el HPV16 (o 18) degrada p53 o Rb. p16 es un biomarcador inmunohistoquímico sustituto para HPV.

Todos los carcinomas orofaríngeos deben ser testados para p16.

Todas las metástasis cervicales de primario desconocido p16+ y con morfología consistente con carcinoma orofaríngeo HPV+ deben ser estadificadas con este sistema.

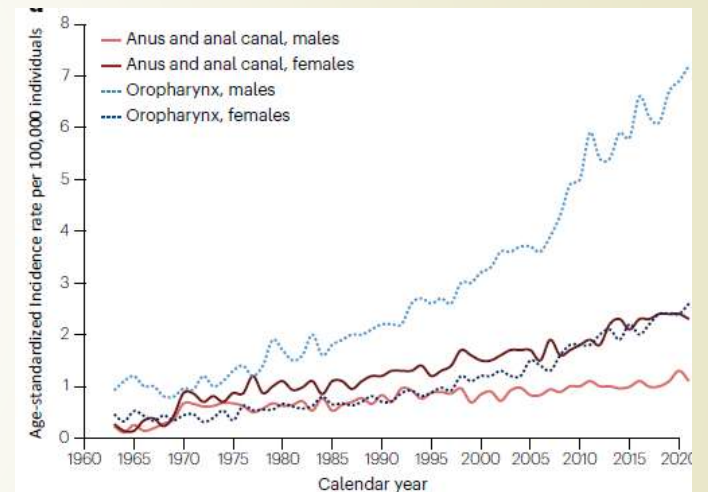
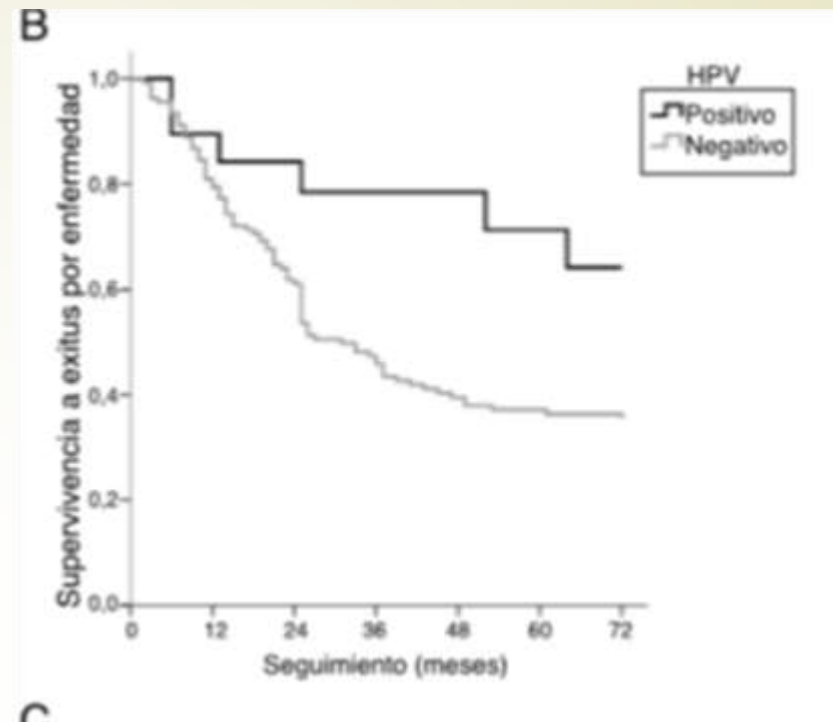


Fig. 2 | Incidence of oropharyngeal and anal cancer in Nordic countries. Charts include data for Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden (excluding the Faroe Islands and Greenland) age-standardized by sex over time (part a) and by age and cohort (part b). Data were obtained from NORDCAN⁵².

En resumen.....

- Diferente célula tumoral y diferente clínica.
- Diferente respuesta a tto.
- Diferente pronóstico: mayor supervivencia.
- Diferente estadiaje TNM desde 2018. No cambios protocolos.
- Diferentes factores riesgo: diferentes estrategias de prevención.



TRATAMIENTO:

- Quirúrgico: cirugía robótica, cirugía abierta , reconstrucciones.
- Radioterapia.
- Quimioterapia-RT.
- Inmunoterapia.

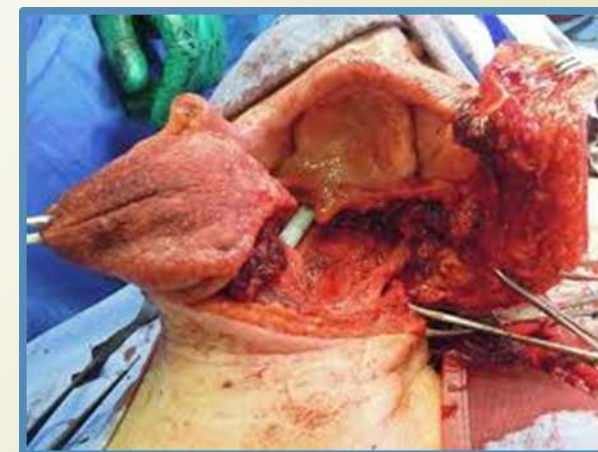


Alt calidad vida
Rehabilitación.

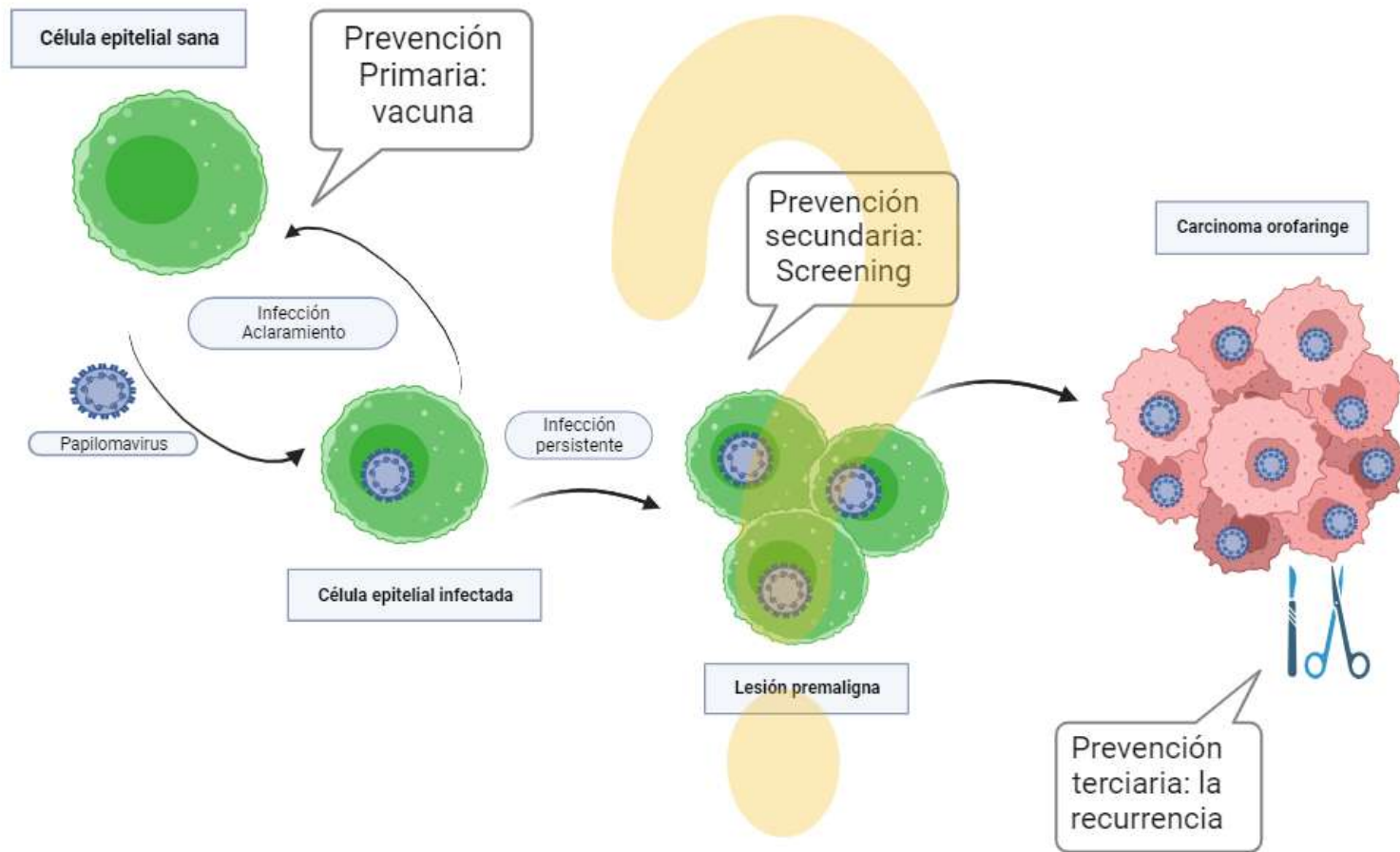
Supervivencia: 65% a 3 años (90% en caso de HPV) ;
libre de enfermedad a 3 años de 49% (85 si HPV +).

RECURRENCIA:

- 35% VPH + fumadores.
- 6% VPH + no fumadores.
- 50% VPH -.



LA PREVENCIÓN



Prevención primaria: VACUNACION

- ▶ En calendario desde 2008 en niñas , tb niños desde 2024. Tb grupos riesgo adultos menores de 26.
 - ▶ NO evita patología de infecciones previas.
-
- Disminuye la prevalencia infección oral. Estudio poblacional: tb en varones no vacunados. (frente a mujeres no vacunadas)
 - No hay estudios en incidencia de cáncer de orofaringe.
 - Disminuye incidencia papilomatosis laríngea juvenil.
 - Disminuye infección persistente y lesiones precancerosas en cérvix.
-
- Bivalente HPV 16,18
 - Tetravalente HPV 6, 11, 16,18
 - Nonavalente HPV: 6,11,16,18,31,33,45,52,58.

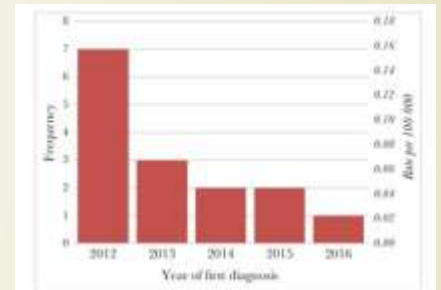
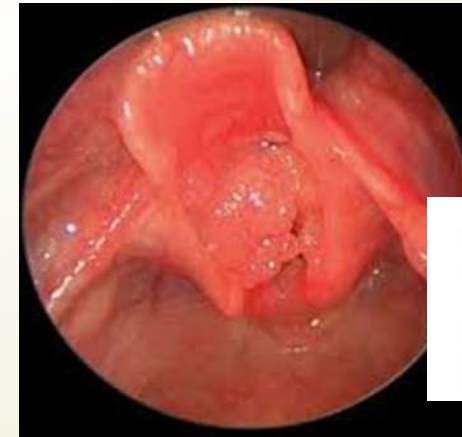


Figure 1. Incident cases of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis notified in Australia per year 2012–2016. *Frequency and rates per 100,000 children aged 0–14 years. Notes: Difference between rate in 2012 and 2016 $P=0.036$. *Surveillance commenced in October 2011 but no cases were reported in 2011.

210 • JID 2018;217 (15 January) • Novakovic et al

► J Infect Dis. 2018 Jan 4;217(2):208–212. doi: 10.1093/infdis/jix488.

A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program

Daniel Novakovic¹, Alan T. L. Cheng², Yvonne Zurynski³, Robert Booy⁴, Paul J. Walker⁵, Robert Berkowitz⁶, Hendry Harrison⁷, Robert Black⁸, Christopher Perry⁹, Shyan Vijayasekaran¹⁰, David Wabnitz¹¹, Hannah Burns¹², Sefahir N. Tabrizi¹³, Suzanne M. Garland¹⁴, Elizabeth Elliott¹⁵, Julia M. L. Brotherton¹⁶

Prevención secundaria: el screening.



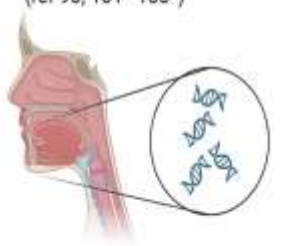
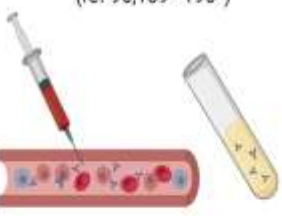
NO TÉCNICAS SCREENING:

- ▶ Periodo latencia desconocido (mayor que en cérvix).
- ▶ No lesión precursora: en las criptas (?) ningún estudio las demuestran (cepillado/ amigdalectomías).

MÉTODOS:

- Detección en saliva : solo infección , 90% lavada en 2 años.
- Anticuerpos en suero : sujetos en riesgo?? (alto nº falsos positivos).
- Otras pruebas: exploración endoscópica dif tipos luz, ECO transcervical, NINGUNA utilidad en screening.

JAMA Otolaryngol Head and Neck surg 2020, 146:656-664
Oncogene 2024;43:543-554.

<p>Ultrasound, radiological and optical imaging (ref 171*-180*)</p>  <ul style="list-style-type: none">• Pro: convenient to use; narrow band imaging works well for small and superficial tumors• Cons: High inaccuracies in oral cancer. Insufficient evidence for OPSCC precancer and early cancer	<p>Cytological test (ref 170*, 174*)</p>  <ul style="list-style-type: none">• Pro: convenient to use; already established for cervical cancer.• Con: only detect invasive OPSCC but not precancer or early cancer
<p>Oral HPV test (ref 93, 181*-188*)</p>  <ul style="list-style-type: none">• Pro: Samples are easy to collect.• Con: Risk of developing OPSCC is low. even after testing positive; test has poor sensitivity. Oral HPV DNA may be cleared within 1-2 years	<p>Serum HPV E6 antibodies (ref 96,189*-196*)</p>  <ul style="list-style-type: none">• Pro: Samples are easy to collect; high specificity and sensitivity in OPSCC of over 90%.• Con: Risk of developing OPSCC is low even after testing positive. This suggests the need to enrich high-risk population to justify screening.

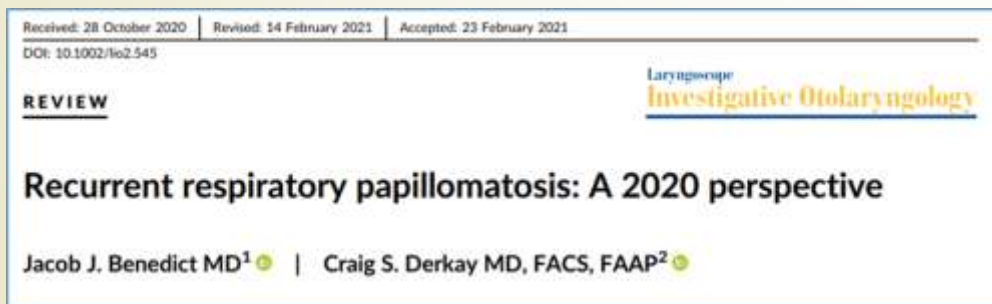
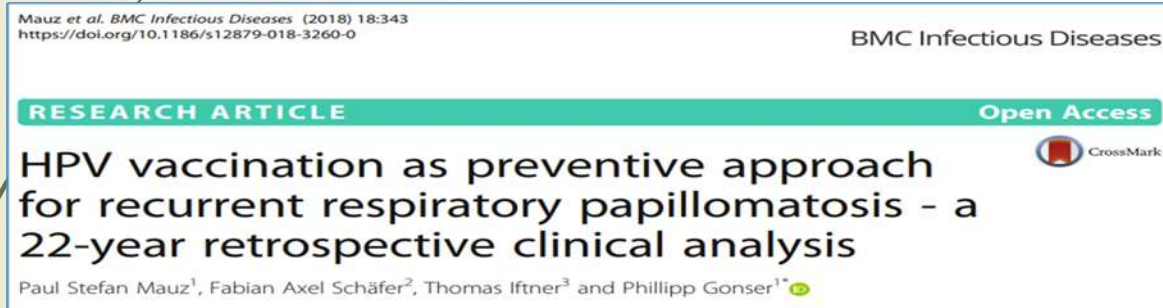
Prevención terciaria : recidivas.

- **HPVDNA en enjuagues orales a los 9-12-18 y 24 meses de tto:** si positivo peor supervivencia . Baja sensibilidad , poco valor predictivo positivo.
- **Serología HPV16E6 seguimiento** predice recidiva.
- ***HPV DNA circulante tumoral en sangre (PCR): biopsia líquida.***

Annu Rev Pathol. 2023 January 24; 18: 515–535.

¿Vacunar como prevención terciaria?

- En papilomatosis laríngea del adulto: Reducción estadísticamente significativa del nº de cirugías después de la vacunación : 7,02 meses-----34,45 meses.
- ¿En cáncer?; en cérvix indicación tras ttos .



Otras formas : la educación sanitaria.



- Uso de preservativo.
- Informar sobre síntomas de alarma , cuando hay que consultar.
- Autoexploración oral.
- Oportunidad de informar de vacuna
- SIEMPRE INDAGAR en hábitos tóxicos y CONSEJO TERAPÉUTICO: el 90% tumores de cabeza y cuello están relacionados con el tabaco y el alcohol.



TIPS para consulta.

- Las lesiones benignas : papilomas **NO** son lesiones precursoras. Los genotipos benignos producirán nunca cáncer. Oportunidad vacunación.
- El VPH puede reactivarse y ello **NO** significa que sea por un nuevo contacto sexual (nuestro ó de nuestra pareja). **OJO**
- **NUNCA** hacer test oral en sanos por exposición ó por pareja con enfermedad.
- El VPH **NO es el único factor de riesgo** : El alcohol y tabaco **SIGUEN** siendo factores casuales FUNDAMENTALES.



MUCHAS GRACIAS

minmaculada.gallego@salud.Madrid.org



¿DUDAS?