

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología



TRABAJO DE FIN DE GRADO
INFLUENCIA DEL VPH EN EL
CÁNCER ORAL

Autora: Paula de Lluch Carrión Borreguero

Tutora: Lizett Castellanos Cosano

Sevilla, 2020.



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DR/DRA. LIZETT CASTELLANOS COSANO PROFESOR/A ASOCIADA
ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO DIRECTOR/A
DEL TRABAJO FIN DE GRADO.

CERTIFICA: QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO “INFLUENCIA
DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL CÁNCER ORAL” HA SIDO
REALIZADO POR “PAULA DE LLUCH CARRIÓN BORREGUERO” BAJO MI
DIRECCIÓN Y CUMPLE A MI JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS
PARA SER PRESENTADO Y DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE GRADO.

Y PARA QUE ASÍ CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMO EL
PRESENTE CERTIFICADO, EN SEVILLA A DÍA 24 DE MAYO DE 2020.

CASTELLANO Digitally signed
S COSANO by
LIZETT - CASTELLANOS
77819689V COSANO LIZETT -
77819689V
D/D^a LIZETT CASTELLANOS COSANO



Facultad de Odontología



D/Dña. Paula de Lluch Carrión Borreguero con DNI 48120651M alumno/a del Grado de Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado: **“INFLUENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL CÁNCER ORAL”**

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2019-2020, es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de NO APTO y que asumo las consecuencias legales que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla 24 de mayo de 2020

Fdo: Paula de Lluch Carrión Borreguero

Agradecimientos:

Deseo culminar esta etapa mostrando mi agradecimiento a todas aquellas personas que han formado parte de este gratificante camino, ya sea de forma profesional o personal.

A mi familia, principalmente a mi madre, por los innumerables valores y por darme siempre la autonomía para elegir mi camino en la vida. Gracias a su dedicación y apoyo incondicional hoy puedo escribir estas líneas.

A mis cordales, por crear los cimientos de una amistad sincera y ser mi refugio durante estos maravillosos años.

A mis amigas, especialmente a Bea y Marta, por el apoyo moral brindado durante la realización de este trabajo y prosperar a mi lado en todas las etapas.

A mi tutora Lizett, por ser mi guía y darme las herramientas necesarias para completar mi fin académico satisfactoriamente.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
CONCEPTO.....	3
EPIDEMIOLOGIA	4
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	4
CLASIFICACIÓN TNM	5
ENFOQUE TERAPÉUTICO Y PRONÓSTICO	7
FACTORES DE RIESGO	8
VPH Y CÁNCER.....	9
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN.....	19
POBLACIÓN AFECTADA	20
METÁSTASIS Y DIFERENCIAS MORFOLÓGICAS	20
CEPAS	21
SUPERVIVENCIA.....	23
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

RESUMEN

Introducción: El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) es el sexto cáncer humano más común en los países desarrollados y es una causa importante de morbilidad en el mundo. Aunque este concepto se usa para explicar tumores en diferentes lugares, es preciso centrarnos concretamente en aquellos localizados en la cavidad oral y en la zona orofaríngea. Estos carcinomas presentan una etiología multifactorial, estando fuertemente asociados con el consumo de tabaco y alcohol. Sin embargo, en los últimos años se han relacionado etiológicamente con la infección por el virus del papiloma humano, afectando sobre todo a la población más joven. **Objetivo:** analizar la influencia de la infección del virus del papiloma humano (VPH) en la carcinogénesis oral y orofaríngea. **Material y métodos:** Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica con la ayuda de las bases de datos Pubmed y Scopus para lo cual se determinaron criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Del total de 3098 artículos inicialmente obtenidos, solo 15 cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en la revisión bibliográfica. **Conclusiones:** Aunque la mayor parte de la evidencia científica obtenida encuentra cierta influencia en el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral y orofaríngea, parece jugar un papel mucho más importante en el cáncer orofaríngeo. Los carcinomas de células escamosas de la cavidad oral y orofaríngea asociados al VPH presentan una entidad tumoral distinta, así como diferentes patrones de diseminación y tasas de supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) is the sixth most common human cancer in developed countries and is a major cause of morbidity worldwide. Although this concept is used to explain tumors in different locations, we will focus specifically on those located in the oral cavity and oropharyngeal area. These carcinomas present a multifactorial etiology, being strongly associated to tobacco and alcohol consumption. However, in recent years they have been etiologically linked to an infection caused by the Human Papillomavirus, affecting mainly the youngest population.

Objective: to analyze the influence of Human Papillomavirus (HPV) infection on oral and oropharyngeal carcinogenesis. **Material and methods:** a bibliographical review has been carried out with the help of the Pubmed and Scopus databases for which inclusion and exclusion criteria were determined. **Results:** of the total of 3098 articles initially obtained, only 15 met the inclusion criteria and were included in the bibliographical review. **Conclusions:** although most of the scientific evidence obtained finds some influence on both, it seems to play a much more important role in oropharyngeal cancer. HPV-associated carcinomas have a distinct tumor entity, as well as different patterns of spread and survival rates.

INTRODUCCIÓN

CONCEPTO

La OMS define el cáncer como un grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo.¹ Es un problema de salud mundial que tiene tasas de incidencia y mortalidad cada vez mayores.²

Las células cancerosas proliferan sin ningún control por medio de mitosis repetidas y atípicas, extendiéndose más allá de los límites normales y llegando incluso a invadir otros órganos del cuerpo. Estas derivan de una única célula que en algún momento anterior ha desarrollado una mutación y ha provocado una reproducción anómala.¹

Aunque el término carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) se usa para explicar tumores en diferentes lugares, es preciso dividir los carcinomas por diferentes subsitios anatómicos y clínicos como carcinoma de células escamosas orofaríngeas (OPSC), OSCC (carcinoma de células escamosas de la cavidad oral), LSCC (carcinoma de células escamosas laríngeas) y carcinoma de células escamosas nasofaríngeas, centrándonos nosotros en OPSCC y OSCC.³

La orofaringe incluye el paladar blando y la región amigdalina, siendo el subsitio más afectado la zona de las amígdalas. La cavidad bucal abarca el labio y los tejidos internos orales como los dos tercios anteriores de la lengua, la mucosa bucal, suelo de la boca, paladar duro, triángulo retromolar y encías, siendo las zonas más afectadas la lengua, seguida de la encía y suelo de la boca.^{4, 5, 6}

Son neoplasias malignas y se clasifican como carcinomas de células escamosas, ya que en el área oral el 90% de los cánceres se originan en dichas células. Tienen diferentes niveles de diferenciación y puede derivar en metástasis a los ganglios linfáticos.⁷

El tratamiento dependerá de lo avanzada que se encuentre la lesión. La suspensión de hábitos, la influencia de cualquier factor de riesgo, así como el diagnóstico temprano de las lesiones orales precancerosas y cancerosas en estadios iniciales, pueden contribuir en el tratamiento y ayudar a mejorar el pronóstico.¹

EPIDEMIOLOGIA

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) es el sexto cáncer humano más común en los países desarrollados y el 50% de todos los HNSCC ocurren en la cavidad oral. La estimación anual es de 400.000 casos nuevos diagnosticados en todo el mundo.⁵

El riesgo de padecerlo es mayor a medida que aumenta la edad, dándose la mayoría de los casos en personas mayores de 40 años, sin embargo, el aumento de la prevalencia de cáncer oral entre los adultos jóvenes en los últimos años supone una causa de especial preocupación.⁸

En la mayoría de los países, la práctica de hábitos de riesgo por el grupo masculino hace que sea más prevalente en los hombres, no obstante, a lo largo de las décadas la proporción de hombres diagnosticados de cáncer oral ha disminuido respecto a las mujeres.⁹

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La mayoría de los cánceres orales tempranos suelen ser asintomáticos, por lo que en las primeras etapas suele pasar desapercibido. Algunos surgen en una mucosa clínicamente normal, pero otros están precedidos por lesiones premalignas que se presentan en forma de parche blanco (leucoplasia), parche rojo (eritroplaquia) o una lesión mixta (eritroleucoplaquia).^{10,11}

Por lo general, a medida que la lesión se hace mayor puede convertirse en una lesión exofítica, caracterizada por una superficie papilar, o en una lesión endofítica que se presenta ulcerada deprimida con el borde elevado. La presencia de abultamiento, orificio de extracción que no cicatriza o un agrandamiento de los ganglios linfáticos cervicales, son otras consideraciones que hay que tener en cuenta a la hora de reconocer este cáncer, sobre todo si algunas de las características persisten más de 15 días.^{10,11}

El sitio más común para el carcinoma intraoral es el borde lateral o cara ventral de la lengua, pero además de los carcinomas de la cavidad oral propiamente dicha, a menudo se desarrollan carcinomas de células escamosas en el labio y la orofaringe.¹⁰

Los carcinomas del bermellón son más comunes en el labio inferior y suelen darse en individuos de piel clara que han estado expuestos al sol. Los carcinomas orofaríngeos aparecen en el paladar blando lateral y en la zona de las amígdalas, pero también pueden originarse en la base de la lengua. Estos últimos suelen ser más avanzados y extensos en el momento en el que se diagnostican y frecuentemente producen síntomas como dificultad para tragar, dolor durante la deglución y dolor relacionado con el oído.¹⁰

CLASIFICACIÓN TNM

Las metástasis de los carcinomas orales se dan en los ganglios linfáticos del mismo lado donde se encuentra la neoplasia, afectando así, los tumores del labio inferior y el suelo de la boca a los ganglios submentonianos. Las metástasis cervicales bilaterales y contralaterales son menos frecuentes, pero pueden ocurrir en tumores de la base de la lengua, en tumores que se encuentran cerca de la línea media o en aquellos que se encuentran muy avanzados.¹⁰

En particular, la lengua tiene mucho suministro de sangre y drenaje linfático, por lo que la mayoría de los pacientes con lesiones en la lengua tienen metástasis en el cuello en el momento del diagnóstico. Los órganos más afectados cuando se produce metástasis suelen ser los pulmones, agravando toda la enfermedad.¹⁰

La clasificación TNM del cáncer es importante para ver el estadio en el que se encuentra el tumor y establecer un tratamiento y pronóstico adecuado. Dicha clasificación tiene en cuenta el tamaño de tumor primario (T) (Tabla 1), el estado de los ganglios linfáticos regionales (N) (Tabla 2) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M) (Tabla 3).¹⁰

Tumor primario (T)

TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2	Tumor de más de 2 cm per inferior a 4 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor de más de 4 cm en su mayor dimensión
T4	El tumor invade las estructuras adyacentes

Tabla 1. Estadificación del tumor primario. Fuente: Ian M. Smith., Cook D, Smith. BP. *Cancer Staging Atlas. Dairy Science & Technology, CRC Taylor & Francis Group. 2012. 45–46 p.*¹²

Participación ganglionar (N)

NX	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su mayor dimensión
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, más de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión; o en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión; o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfáticos ipsilateral, más de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión
N3	Metástasis en un ganglio linfático de más de 6 cm en su mayor dimensión

Tabla 2. Participación ganglionar. Fuente: Ian M. Smith., Cook D, Smith. BP. Cancer Staging Atlas. Dairy Science & Technology, CRC Taylor & Francis Group. 2012. 45–46 p.¹²

Metástasis a distancia (M)

MX	La metástasis a distancia no puede evaluarse
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 3. Metástasis a distancia. Fuente: Ian M. Smith., Cook D, Smith. BP. Cancer Staging Atlas. Dairy Science & Technology, CRC Taylor & Francis Group. 2012. 45–46 p.¹²

La supervivencia de las personas con cáncer oral y orofaríngeo está relacionada con el momento del diagnóstico. Siendo la tasa de mortalidad más baja para pacientes con la enfermedad localizada y las tasas más altas para aquellos que ya presentan metástasis.¹⁰

La estadificación TNM se realiza después del examen clínico del paciente, sin embargo, para poder realizar un tratamiento idóneo hay que evaluar también el grado de diferenciación, el tipo de infiltración y el grado de recurrencia.¹¹

ENFOQUE TERAPÉUTICO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de elección será diferente según la etapa en la que se encuentre. En etapas iniciales (I y II) el tratamiento de elección es cirugía y/o radioterapia, aunque también se han usado técnicas poco invasivas como la microcirugía laser transoral (TLM) y la cirugía robótica transoral (TORS) en cánceres de orofaringe tempranos.^{11,13}

En aquellas neoplasias que se encuentran localmente más avanzadas y que presentan factores de riesgo adicionales, el tratamiento de elección será la cirugía combinada con radioterapia o quimioterapia. Hay que tener especial cuidado con la aplicación de este enfoque terapéutico, ya que una intervención quirúrgica en algunas zonas de la cavidad bucal podría provocar alteraciones en las funciones del paciente, pudiendo afectar al estado psicológico. En el caso de que la zona a intervenir sea de controversia, la mejor opción de tratamiento es la aplicación de una quimio-radioterapia concurrente que da como resultado un control localizado del tumor con preservación de las funciones.^{11,13}

En aquellos carcinomas en los que ya se ha producido metástasis a los ganglios linfáticos cervicales, se realiza la disección radical de los ganglios del cuello. Recientemente se ha desarrollado la disección selectiva y se están obteniendo mejores resultados en cuanto a disminución de tasas de morbilidad.¹¹

Cuando la enfermedad se diagnostica en etapas muy avanzadas las tasas de supervivencia son muy bajas, por tanto, el diagnóstico temprano sigue siendo el elemento clave para aumentar las tasas de supervivencia y evitar las intervenciones quirúrgicas invasivas que puedan afectar a las funciones del paciente.¹¹

FACTORES DE RIESGO

El cáncer es una enfermedad multifactorial causada por alteraciones genéticas y mecanismos que incluyen también factores no genéticos. Los factores relacionados con los estilos de vida son más importantes en la predisposición al cáncer, aun así, los factores genéticos o ambientales también tienen bastante influencia. Muchos de los factores que nombramos a continuación están en controversia y se siguen realizando estudios: ¹⁴

- Factores genéticos: se cree que ciertas personas heredan la incapacidad para metabolizar carcinógenos o procarcinógenos y / o una capacidad insuficiente para reparar el daño del ADN, esto desempeña un papel clave en la predisposición genética.¹⁵
- Hábito de fumar: las sustancias cancerígenas que contiene el tabaco se convierten en metabolitos activos capaces de interactuar con el ADN. Además, la exposición al calor mantenido en el tiempo por la combustión del tabaco puede agravar las lesiones de la mucosa bucal. ¹⁴
- Alcohol: es junto con el tabaco el principal factor etiológico del cáncer oral y tienen un efecto sinérgico. Actúa como factor irritativo local, disminuye la inmunidad y facilita la absorción de otras sustancias cancerígenas, provocando interferencias en la síntesis y reparación del ADN. ¹⁴
- Factores dietéticos: la deficiencia nutricional que tiene mayor relación con este tipo de cáncer es la anemia ferropénica, seguido del déficit de vitaminas A, E y C.¹⁴
- Factores ambientales: las radiaciones ionizantes, accidentes nucleares y los metales pesados como el níquel, arsénico y el cromo son cancerígenos. La carcinogénesis actínica en el labio es debida a las radiaciones ultravioletas de la luz solar. ¹⁴
- Infecciones bacterianas: en concreto las producidas por Candida, ya que posee enzimas para producir nitrosaminas y productos químicos que juegan un papel importante en la carcinogénesis. ¹⁵

- Infecciones virales: inducen la transformación maligna porque interfieren en el proceso del ciclo celular del huésped, afectando al crecimiento y proliferación celular. Los más relacionados con este tipo de cáncer son el virus del herpes simple (VHS), Virus Epstein-Barr (VEB) y en especial, el virus del papiloma humano (VPH).¹⁴
- Lesiones y condiciones precancerosas: un tejido con alteraciones morfológicas tiene mayor predisposición a la aparición de cáncer. Las lesiones precancerosas se dividen según su clínica en leucoplasia, eritroplasia, queilitis actínica y palatitis nicotínica; y según su etiología en displasia epitelial y carcinoma in situ. Por otro lado, el liquen plano, la sífilis, el xeroderma pigmentoso, el lupus y los estados de inmunosupresión son condiciones sistémicas precancerosas.¹⁴

VPH Y CÁNCER

Los factores de riesgo de mayor importancia en el cáncer oral son el tabaco y el alcohol, sin embargo, la incidencia del cáncer asociado a estos factores etiológicos ha disminuido en los últimos 20 años. Por el contrario, ha habido un aumento de la incidencia de cáncer en personas menores de 50 años sin antecedentes de tabaco y alcohol, y en los cuales se ha observado una gran asociación con el VPH.¹³

El aumento de la incidencia de este cáncer puede atribuirse al cambio en las prácticas sexuales de la población durante los últimos 40 años, sin embargo, existe cierta evidencia para pensar que otros factores etiológicos actúan sinérgicamente con el VPH provocando la enfermedad.^{13, 16}

Existen más de 140 tipos de VPH clasificados en alto o bajo riesgo dependiendo de su asociación con neoplasias malignas. Los serotipos 16 y 18 son considerados de alto riesgo y se han relacionado con cáncer de la cavidad oral y orofaringe.^{13, 5}

Se estima que las tasas de cáncer de orofaringe asociadas al VPH sigan aumentando, mientras tanto, las tasas de cáncer de la cavidad oral asociadas al VPH parecen estar disminuyendo.¹

OBJETIVOS

Dada la incidencia de cáncer oral asociada al VPH en los últimos años y la existente controversia sobre el papel que desempeña en la carcinogénesis, el objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica acerca de la influencia del VPH como en el cáncer oral. Como objetivos secundarios tenemos:

- Evaluar el potencial del VPH como factor etiológico en el cáncer oral, en base a la evidencia científica disponible.
- Identificar la población mas prevalente donde se dan los carcinomas positivos al VPH.
- Estudiar si existen diferencias morfológicas y en los patrones de diseminación con aquellos carcinomas negativos al VPH.
- Evaluar las cepas más comunes
- Comparar la supervivencia entre aquellos VPH+ y VPH-.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una revisión de la influencia del Virus del papiloma humano en el cáncer oral. Las búsquedas bibliográficas necesarias para la presente revisión han sido obtenidas de dos bases de datos electrónicas: PubMed y Scopus. La base de descriptores Decs ha sido muy útil para precisar las palabras claves que han sido añadidas a la estrategia de búsqueda.

La estrategia de búsqueda en ambas bases fue la siguiente:

- (“Papillomavirus infections” OR HPV OR “human papillomavirus”) AND (“mouth neoplasms” OR “squamous cell carcinoma of head and neck”)

Limitamos las estrategias de búsqueda con el fin de obtener el mayor nivel de evidencia existente. Para ello aplicamos los siguientes criterios de inclusión en PubMed:

- Tipos de artículos:
 - Ensayo clínico
 - Ensayo controlado aleatorizado
 - Estudio comparativo
 - Estudio observacional
- Fecha de publicación: últimos 5 años
- Especies: humanos
- Idioma: inglés y español
- Disponibilidad del artículo: “free full text”

Aplicamos los mismos criterios de inclusión en la base de datos Scopus:

- Fecha de publicación: periodo 2015-2020
- Idioma: inglés y español
- Disponibilidad del artículo: “Open Access”

Como criterios de exclusión se procede a rechazar todos aquellos estudios que se realicen en animales, que no se encuentren en los idiomas mencionados, los que no están relacionados con nuestro tema, aquellos que se encuentran duplicados y los que no cumplen con los criterios de inclusión.

RESULTADOS

El total de artículos encontrados en las dos bases de datos ha sido de 3.098. A continuación, se ha procedido a la eliminación de duplicados, la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión por resumen y títulos, por lo que el número de artículos válidos se redujo a 33. El proceso completo de la búsqueda quedó reflejado en un diagrama de flujo (Figura 1). Los 33 estudios obtenidos fueron leídos detalladamente siendo incluidos finalmente en el análisis 15 artículos (Tabla 4).

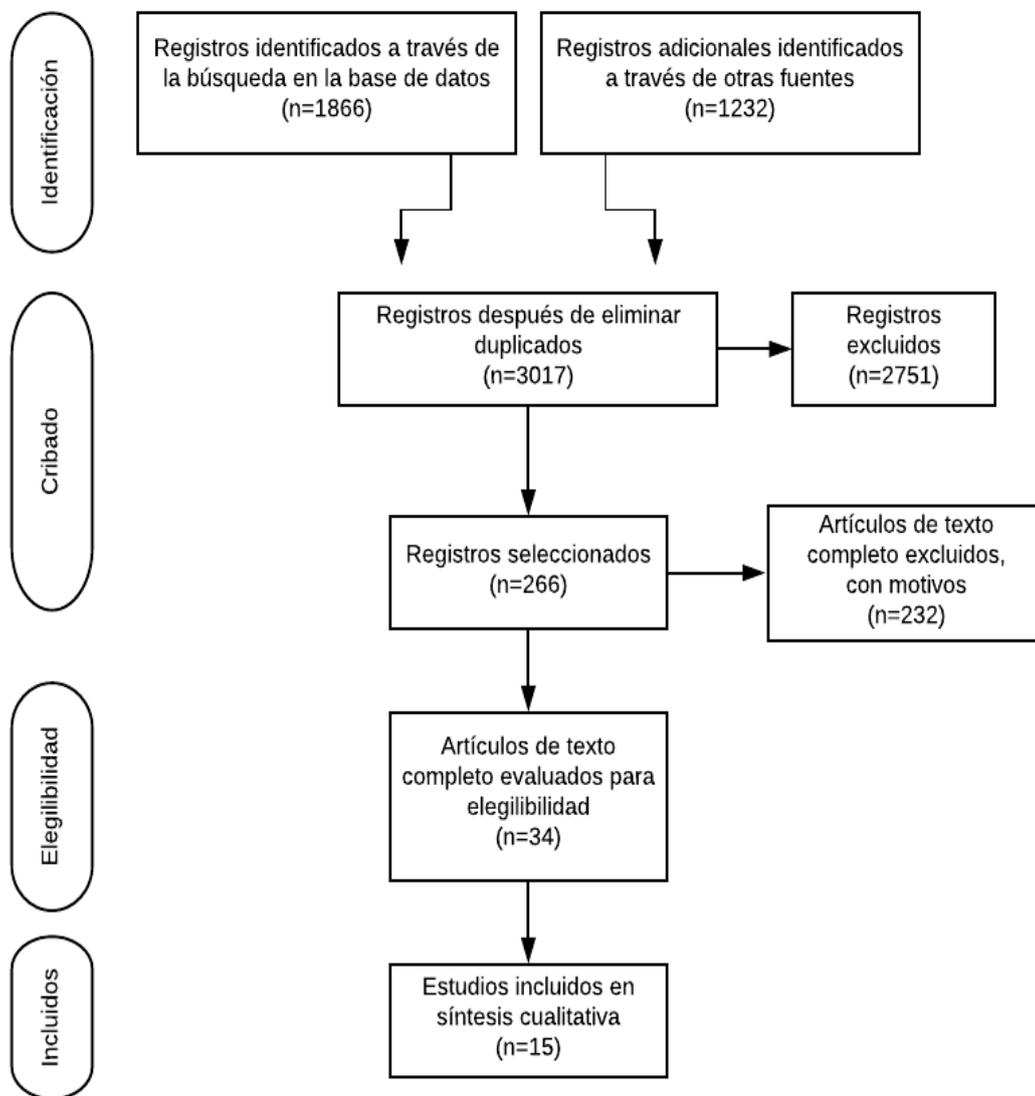


Figura 1. Diagrama de la metodología del proceso de selección de estudios.

Tabla 4. Resumen de los artículos obtenidos y utilizados en la discusión.

Autor <i>et al.</i> Año	Referencia	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Principales factores analizados	Evolución	Resultados
Sacks <i>et al.</i> 2020	<p>Unique Patterns of Distant Metastases in HPV-Positive Head and Neck Cancer.</p> <p>Oncología. 2020; 98 (3): 179-185.</p>	Estudio comparativo retrospectivo	1494 pacientes	Diferencias en la progresión de la enfermedad del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello VPH+ en comparación con VPH- mediante el análisis de la tasa, el patrón y el tiempo hasta la progresión de la metástasis.	18 meses	<p>No se observaron diferencias en el tiempo del desarrollo de metástasis entre los grupos VPH-/VPH+ con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.</p> <p>El grupo VPH+ mostró una tasa más alta de metástasis en el pulmón en comparación con el grupo VPH-.</p>
Zammit <i>et al.</i> 2018	<p>Examining the contribution of smoking and HPV towards the etiology of oral cavity squamous cell carcinoma using high-throughput sequencing.</p> <p>PLoS One. 2018 Oct 11;13(10).</p>	Estudio observacional prospectivo.	45 pacientes	Explorar si el VPH y otros cambios genéticos podrían ser responsables de la carcinogénesis en el cáncer oral.	2 años	El carcinoma de células escamosas de la cavidad oral (OCSCC) es una enfermedad que no se debe comúnmente al VPH, con presencia del VPH y cambios inducidos en menos del 5% de las muestras de OCSCC.

<p>Han <i>et al.</i> 2018</p>	<p>Correlation of human papiloma virus status with quantitative perfusión/difusión/metabolic imaging parameters in the oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma.</p> <p>Clin Radiol. 2018 Aug;73(8):757.e21-757.e27</p>	<p>Estudio comparativo retrospectivo</p>	<p>52 pacientes</p>	<p>Diferencias en los parámetros de perfusión/ difusión/ imagen metabólica según el estado del VPH en el cáncer oral y el carcinoma de células escamosas orofaríngeas.</p>	<p>4 años</p>	<p>La difusión y los parámetros metabólicos de los ganglios linfáticos metastásicos de carcinoma de células escamosas orofaríngeo (OPSCC) y de la cavidad oral (OCSCC) fueron diferentes según el estado del VPH.</p>
<p>Lai <i>et al.</i> 2017</p>	<p>Differences in survival outcome between oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma in relation to HPV status.</p> <p>J Oral Pathol Med. 2017 Sep;46(8):574-582.</p>	<p>Estudio comparativo retrospectivo</p>	<p>143 muestras de pacientes.</p>	<p>Importancia pronóstica del VPH en pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral (OCSCC) y orofaríngea (OPSCC).</p>	<p>14 años</p>	<p>El VPH es común tanto en el carcinoma de células escamosas de orofaringe (OPSCC) como de la cavidad oral (OCSCC) y se asocia con un mejor resultado de supervivencia en el carcinoma de células escamosas orofaríngeo, pero no en pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral.</p>

D'Souza <i>et al.</i> 2016	<p>Effect of HPV on head and neck cancer patient survival, by región and tumor site.</p> <p>Oral Oncol. 2016 Nov; 62:20-27.</p>	Estudio comparativo retrospectivo	1362 pacientes	Explorar si los biomarcadores relacionados con el VPH predicen la supervivencia del cáncer de células escamosas cabeza y cuello de manera similar en diferentes regiones globales, y explorar su utilidad pronóstica.	9 años	Los carcinomas de células escamosas orofaríngeos relacionados con el VPH tuvieron beneficios de supervivencia similares en estas tres regiones. La utilidad pronóstica del VPH entre los carcinomas de cabeza y cuello no orofaríngeos es limitada, por lo que las pruebas de HPV/ p16 tumoral no deben realizarse de manera rutinaria.
Villagómez - Órtiz <i>et al.</i> 2016	<p>Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe.</p> <p>Cir Cir. 2016 Sep-Oct;84(5):363-8</p>	Estudio observacional transversal descriptivo	45 pacientes	Prevalencia de infección por VPH de alto riesgo en pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cavidad oral, orofaringe y laringe.	3 años	Existe una baja prevalencia del carcinoma de células escamosas en la cavidad oral, orofaringe y laringe asociado al VPH en nuestra población.

Goodman <i>et al.</i> 2015	Human papillomavirus genotype and oropharynx cancer survival in the United States of America. Eur J Cancer. 2015 Dec;51(18):2759-67	Estudio comparativo	557 pacientes	Caracterizar la asociación del estado del VPH tumoral con la supervivencia en pacientes con carcinoma de células escamosas orofaríngeo (OPSCC).	11 años	Los pacientes con carcinoma orofaríngeo VPH 16+ sobreviven más que los pacientes con carcinoma VPH-. Los regímenes de tratamiento óptimos para carcinoma de células escamosas orofaríngeo podrían adaptarse al estado del VPH de cada paciente y al perfil pronóstico.
Seńkowska <i>et al.</i> 2019	Impact of HPV infection on gene expression and methylation in oral cancer patients. J Med Microbiol. 2019 Mar; 68 (3): 440-445.	Estudio observacional	47 pacientes	Examinar la asociación entre el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) y la infección con diferentes subtipos del VPH.	.	Detectamos infección por VPH en el 31, 92% de los casos de cáncer oral. El VPH 16, junto con el VPH 43/44, fueron los subtipos más frecuentes.
Ni <i>et al.</i> 2019	Human papillomavirus infection among head and neck squamous cell carcinomas in southern China PLoS One. 23 de septiembre de 2019; 14 (9): e0221045.	Estudio comparativo retrospectivo	388 pacientes	Estudiar la prevalencia de HPV+ y HPV- en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello con especial atención a los de orofaringe.	10 años	Los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello relacionados con el VPH representan proporciones significativas del total de HNSCC en el sur de China, por lo que el estado del VPH debe analizarse de manera rutinaria

Gomez-Armayones <i>et al.</i> 2019	Human papillomavirus in premalignant oral lesions: No evidence of association in a Spanish cohort PLoS ONE 14(1), e0210070	Estudio comparativo retrospectivo	83 pacientes	Evaluar la prevalencia del VPH-ADN y distribución de tipos de VPH en un conjunto de biopsias orales obtenidas de pacientes diagnosticados con Liquen plano oral y displasia, así como el papel del VPH en estas lesiones premalignas.	9 años	Encontramos una fracción baja de VPH-ADN atribuible en las lesiones premalignas de la cavidad oral, lo que sugiere que es poco probable que el VPH juegue un papel significativo en la carcinogénesis oral de nuestro entorno.
Sekee <i>et al.</i> 2018	Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinomas in a South African cohort Papillomavirus Res. 2018 Dec; 6:58-62	Ensayo clínico	112 pacientes	Genotipar VPH en biopsias de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC).	3 años	El VPH se identificó en 7 (6,3%) tumores, mientras que 22 (19,6%) tuvieron tinción inmunohistoquímica p16 positiva. Hubo concordancia entre los resultados obtenidos utilizando los tres ensayos de PCR.
Windon <i>et al.</i> 2018	Increasing prevalence of human Papillomavirus-positive Oropharyngeal Cancers among older adults Cancer. 2018 Jul 15;124(14):2993-2999.	Estudio comparativo retrospectivo	239 pacientes	Explorar si la prevalencia de tumores positivos para VPH está aumentando y si la ventaja pronóstica del VPH se mantiene entre los pacientes mayores.	18 años	La mediana de edad en el momento del diagnóstico para carcinoma de células escamosas orofaríngeo relacionado con el VPH está aumentando. La supervivencia favorable conferida por un estado tumoral positivo para VPH persiste en adultos mayores.

De abreu <i>et al.</i> 2018	Frequency of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma BMC Cancer. 2018 Mar 27;18(1):324	Estudio comparativo	101 pacientes	Prevalencia de VPH de alto riesgo en una gran cohorte brasileña de pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral.	.3 años	La cantidad de factores de riesgo junto con una baja frecuencia de ADN de VPH de alto riesgo, respaldan los hallazgos de que el VPH no está involucrado en la génesis del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral en la población brasileña
Chen <i>et al.</i> 2016	Absence of high-risk HPV 16 and 18 in Chinese patients with oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders Virol J. 2016 May 20;13:81.	Ensayo clínico	99 pacientes	Identificar la tasa de detección de los tipos 16 y 18 de VPH de alto riesgo en pacientes chinos con carcinoma de células escamosas orofaríngeo y de la cavidad oral.		La ausencia de VPH 16 y VPH 18 detectada en este estudio indica que las infecciones de alto riesgo por VPH 16 y 18 son poco frecuentes en pacientes chinos con carcinoma de células escamosas orofaríngeo y de la cavidad oral.
Sing <i>et al.</i> 2015	Do human papilloma viruses play any role in oral squamous cell carcinoma in North Indians? Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 16 (16), págs. 7077-7084	Ensayo clínico	250 pacientes.	Frecuencia del VPH y sus genotipos principales en pacientes del norte de India y su asociación con las características clinicopatológicas e histopatológicas y el patrón de expresión de p16.	15 meses	La frecuencia de VPH en carcinoma de células escamosas de la cavidad oral es baja en el norte de India y la mayoría de los casos están asociados con el hábito del tabaco

DISCUSIÓN

La proporción de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello asociados al VPH varía en todo el mundo. El porcentaje de carcinomas orofaríngeos positivos al VPH supera el 40% en los países más desarrollados (Europa, América del Norte, Nueva Zelanda, Australia, Japón y República de Corea) pero es mucho más bajo en países subdesarrollados como África y América Latina. Sin embargo, el porcentaje de cáncer oral asociados al VPH es mucho más bajo en todos los países.¹⁷

El papel del VPH en la carcinogénesis oral siempre ha mostrado mucha controversia. En un estudio de 2016, se encontró una alta incidencia de factores como alcohol, tabaquismo, enfermedad periodontal, sin embargo, el VPH solo fue aislado en el 4,4% de los pacientes del estudio.⁵ Esto fue apoyado por un ensayo en el que se encontró una fracción atribuible al VPH muy baja en lesiones premalignas de la cavidad oral, lo que sugiere que es muy poco probable que el VPH tenga un papel importante en la carcinogénesis.¹⁸

En un estudio observacional en el que se examinó las posibles etiologías del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, se demostró que el VPH tiene un papel mínimo en la carcinogénesis del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral, con cambios inducidos por VPH en menos del 5% de las muestras del VPH. Este porcentaje es muy diferente en el carcinoma de células escamosas orofaríngeo, en el cual el VPH es de los principales factores etiológicos.¹⁹ Esto concuerda con otro estudio que analiza la frecuencia del VPH en la cavidad oral, relacionando en concreto el subtipo 16 con el cáncer de orofaringe y demostrando que existe poca evidencia sobre que el VPH tenga un papel importante en la carcinogénesis oral.²⁰ Otro estudio de 2015 también asocia el subtipo 16 con el carcinoma de orofaringe, añadiendo además que las zonas más comunes donde se da en las amígdalas y la base de la lengua.²¹ Se especula que la razón de que el lugar primario del carcinoma orofaríngeo sea la amígdala puede estar relacionado con la presencia única de mucosa de transición, también presente en la mucosa cervical.²²

POBLACIÓN AFECTADA

Según la evidencia científica publicada, la mayoría de la literatura concuerda en que los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) positivos al VPH, suelen ser jóvenes, no fumadores, no consumen alcohol y son pacientes con actividad sexual.²³ Abdul Samad Gichki *et al.* 2012, informaron de la existencia de una mayor incidencia de carcinomas asociados al VPH entre los 20 y 59 años de edad.²¹ Sin embargo, en un estudio de la población Brasileña en el que se investigó la frecuencia del VPH en pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral, no se encontró diferencia entre la edad media de los individuos de los grupos VPH positivos y negativos.²⁰ Esto fue apoyado por otro estudio de 2018, en el que además de no encontrar diferencias significativas en la edad, tampoco encontró ninguna asociación entre el género y la positividad del VPH.¹⁷

Además, es un estudio reciente de la prevalencia de cánceres orofaríngeos asociados al VPH entre adultos mayores, se observa que la edad en el momento del diagnóstico para los pacientes con carcinoma de células escamosas orofaríngeos (OPSCC) ha aumentado en los últimos años, por lo que OPSCC ya no debe considerarse una enfermedad asociada específicamente a pacientes más jóvenes. A diferencia de esto, dicho estudio demuestra que la edad en el momento del diagnóstico para aquellos pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral se ha mantenido estable, pudiendo ser atribuible a la población joven.²⁴

METÁSTASIS Y DIFERENCIAS MORFOLÓGICAS

En concordancia con estudios anteriores, estudios recientes de 2018 y 2019 no observaron diferencias morfológicas, así como tampoco observaron diferencias entre los subsitios anatómicos, tamaño del tumor, metástasis a ganglios linfáticos y estadios TNM para aquellos positivos y negativos.^{20, 25}

Difiriendo con lo anterior, en un estudio sobre la infección del VPH en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en el sur de China, se encuentran diferencias histológicas comparando aquellos carcinomas positivos y negativos.²³

Esta diferencia histológica la apoya un estudio que observó que los carcinomas de células escamosas orofaríngeos positivos al VPH presentaban una morfología no queratinizante con una necrosis central muy pequeña, mientras que los carcinomas orofaríngeos negativos al VPH presentaban una morfología queratinizante con una gran necrosis central.²⁶

En otro estudio cuyo objetivo se centraba en estudiar la diferencia de metástasis de cáncer de cabeza y cuello positivo para VPH, se demostró que la progresión de la enfermedad fue similar independientemente del estado del VPH²⁷. A diferencia de otro estudio anterior, en el cual se observa que aquellos pacientes positivos al VPH, a pesar de ser más jóvenes y estar en una etapa T más temprana, tenían más probabilidades de tener metástasis ganglionares, así como a una mayor predisposición de cambios quísticos en los ganglios.²⁶

Sin embargo, en dicho estudio hubo un mayor porcentaje de metástasis pulmonares en aquellos pacientes positivos al VPH. Además, se demostró que los carcinomas VPH+ tenían una propensión a hacer metástasis a sitios atípicos como cerebro, riñón y musculo esquelético. Otro análisis muestra que, aunque el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) positivo al VPH demuestra un buen control locorregional, la metástasis a distancia puede ocurrir en sitios inesperados y después de intervalos prolongados.²⁷

CEPAS

Se han aislado más de 200 tipos de VPH y se clasifican en grupos de alto y bajo riesgo. En el VPH de bajo riesgo se incluyen los subtipos 6, 11, 40, 42, 43 y 44 y en el VPH de alto riesgo se incluyen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.²⁰ Las cepas de bajo riesgo suelen causar condilomas benignos, a diferencia de las cepas de alto riesgo que suelen ser las responsables de las neoplasias de células escamosas malignas.²⁵

En un estudio en el cual se discute sobre las cepas de VPH más prevalentes en HNSCC de cada país, Ndiave *et al.* 2014, llegaron a la conclusión de que los subtipos más comunes en la población europea son 16, 18, 31, 6, 33 y 11, esto fue apoyado por Guily *et al.* 2014, que obtuvieron resultados similares al examinar una población en Francia.²⁵

En otro estudio de la población griega, Blioumi *et al.* 2014, determinaron que los subtipos más comunes eran 16, 13, 56 y 66. En pacientes finlandeses se encontraron los subtipos 16, 18, 11 y 6.²⁵

A pesar de que todos los estudios de los subtipos mencionados estimaron que la prevalencia del VPH 43 y 44 era inferior al 5%, en dicho estudio observacional de la población polaca se detecta el VPH 43 y 44 en la mitad de los pacientes, lo que sugiere que estos subtipos pueden ser más comunes en la población polaca en comparación con otros países europeos. El VPH 16, junto con el VPH 43/44 fueron los subtipos más frecuentes, observando una mejor tasa de supervivencia en pacientes con VPH 16 y 18 en comparación con aquellos que tenían las cepas 43 y 44.²⁵

En otro estudio centrado en la prevalencia del VPH en el Sur de China, se observó que el VPH 16 fue el subtipo dominante, añadiendo además que los cánceres orales asociados a esta cepa suelen localizarse en la base de la lengua y las amígdalas.²³ Esto concuerda con un estudio de la cohorte sudafricana en los que también se observó con más frecuencia la infección de VPH 16 en estos tipos de cánceres.¹⁷ Por último, en otro estudio de E.E.U.U detectó el VPH en el 84% de los pacientes, por lo que se determinó que era el genotipo predominante.²⁸

A diferencia de todos los estudios anteriores en los que la mayor prevalencia es para el subtipo VPH 16, los resultados de un estudio de una cohorte brasileña del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral demuestran que la prevalencia de los subtipos de VPH de alto riesgo es inferior al 4%.²⁰ Al igual que en un estudio de la población china demuestra una tasa de prevalencia del 0% de los subtipos VPH 16 y 18 en pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral y orofaríngea, por lo que estas dos cepas de alto riesgo pueden no ser común en pacientes chinos.²⁹

SUPERVIVENCIA

En un estudio para comparar el efecto del VPH en aquellos cánceres de cabeza y cuello (HNSCC) en todos los continentes, no hubo diferencias importantes en la mortalidad para el cáncer orofaríngeo en relación con el VPH. A pesar de que el impacto del VPH en el HNSCC varía según la región, la tasa de supervivencia del carcinoma orofaríngeo fue similarmente alta.³⁰

La supervivencia media fue notablemente mayor entre los casos estadounidenses que en europeos y brasileños, esto puede ser debido al mayor número de cáncer asociados al VPH en E.E.U.U. Sin embargo, la mortalidad permaneció más alta para la población brasileña, lo que sugiere que pueden influir factores relacionados con el diagnóstico o el tratamiento que contribuyen a la supervivencia.³⁰

En un estudio realizado en China, los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello relacionados con el VPH responden mejor a la quimioterapia y radioterapia en comparación con aquellos pacientes que no presentan el virus.²³ Además, Riviera *et al.* 2012, demostraron un aumento de la supervivencia y la radiosensibilidad de las células tumorales de aquellos pacientes con cáncer oral VPH+, en concreto aquellos positivos al subtipo 16.²⁵ En un metaanálisis reciente de las diferencias de supervivencia en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello asociados al VPH se demostró una mejora del 50% en la supervivencia de pacientes VPH+ en comparación con aquellos negativos.²⁸

En un estudio del Sur de Sídney, se encontró que aquellos tumores positivos al VPH responden mejor al tratamiento, con un resultado favorable para el paciente y un buen pronóstico. Sin embargo, el OSCC positivo para VPH, tiene un pronóstico pobre.²¹

El beneficio de supervivencia para aquellos que presentan VPH parece perdurar con el aumento de la edad en el momento del diagnóstico, aunque es posible que este beneficio pueda atenuarse a medida que aumenta de la edad.²⁴

CONCLUSIONES

Tras un exhaustivo análisis de la información obtenida en la presente revisión bibliográfica, las conclusiones que podemos extraer son las siguientes:

1. El Virus del papiloma humano juega un papel importante en la carcinogénesis del cáncer orofaríngeo, sin embargo, juega un papel mínimo en la carcinogénesis del cáncer oral.
2. La población afectada con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral asociada al virus del papiloma humano ha aumentado el rango de edad en los últimos años, por lo que ya no debe considerarse una enfermedad relacionada con personas tan jóvenes.
3. Existen diferencias morfológicas y en los patrones de diseminación entre aquellos carcinomas positivos al VPH y negativos al VPH.
4. La prevalencia de las cepas difiere según la localización geográfica y la localización anatómica de la neoplasia, siendo los más comunes los subtipos 16 y 18.
5. La mayor parte de la evidencia científica coincide en que las personas con carcinoma de células escamosas que son positivos al VPH presentan un mejor pronóstico y mayores tasas de supervivencia que aquellos pacientes que son negativos al virus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML. Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. *Av Odontoestomatol.* 2015;31(4):247–59
2. García San Juan CM, González Manso BJ, Gil Milá JD. Nivel de conocimientos sobre cáncer oral en estudiantes de 3ro a 5to año de Estomatología. *MediSur.* 2019;17(3):365–73.
3. Götz C, Drecoll E, Straub M, Bissinger O, Wolff K-D, Kolk A. Impact of HPV infection on oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget [Internet].* 2016;7(47):76704–12.
4. Dang J, Feng Q. HPV16 infection in oral cavity and oropharyngeal cancer patients. *J Oral Sci.* 2016;58(2):265–9.
5. Villagómez-Ortíz VJ, Paz-Delgadillo DE, Marino-Martínez I, Ceseñas-Falcón LÁ, Sandoval-de la Fuente A, Reyes-Escobedo A. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. *Cir Cir.* 2016;84(5):363–8.
6. Ochoa M, Chipia J, Ordosgoiti N CE. Prevalencia de tumores benignos y malignos de cavidad oral, instituto autónomo hospital universitario de los andes. 2010-2014. *Rev GICOS.* 2017;2(1):26–32.
7. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884–94.
8. Gallegos Hernández JF. Factores clínicos e histológicos que repercuten en el pronóstico de los pacientes con cáncer de la cavidad oral Clinical and histological factors impacting on prognosis of patients with. *An Otorrinolagología Mex.* 2017;62(3):197–208.
9. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol [Internet].* 2009;45(4–5):309–16.
10. Neville B.W, Day T.A. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:195–215.
11. Markopoulos AK. Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma. *Open Dent J.* 2012;6(1):126–30.
12. Ian M. Smith., Cook D, Smith. BP. *Cancer Staging Atlas. Dairy Science & Technology, CRC Taylor & Francis Group.* 2012. 45–46 p.

13. Sathish N, Wang X, Yuan Y. Human Papillomavirus (HPV)-associated Oral Cancers and Treatment Strategies. *J Dent Res*. 2014 Jul;93(7 Suppl):29S-36S.
14. Miguel Cruz PA, Niño Peña A, Batista Marrero K, Miguel-Soca PE. Factores de riesgo de cáncer bucal. *Rev Cubana Estomatol*. 2016;53(3):128–45.
15. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Cáncer oral: etiología y factores de riesgo: una revisión. *J Can Res Ther* 2016; 12: 458-63
16. Montero PH. Cáncer de Cabeza y Cuello asociado a Virus Papiloma Humano: Prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]*. 2018;29(4):419–26.
17. Sekee TR, Burt FJ, Goedhals D, Goedhals J, Munsamy Y, Seedat RY. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinomas in a South African cohort. *Papillomavirus Res [Internet]*. 2018;6:58–62.
18. Gomez-Armayones S, Chimenos-Küstner E, Marí A, Tous S, Penin R, Clavero O, et al. Human papillomavirus in premalignant oral lesions: No evidence of association in a Spanish cohort. *PLoS One*. 2019;14(1).
19. Zammit AP, Sinha R, Cooper CL, Perry CFL, Frazer IH, Tuong ZK. Examining the contribution of smoking and HPV towards the etiology of oral cavity squamous cell carcinoma using highthroughput sequencing: A prospective observational study. *PLoS One [Internet]*. 2018;13(10).
20. De Abreu PM, Co ACG, Azevedo PL, do Valle IB, de Oliveira KG, Gouvea SA, et al. Frequency of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2018 Mar;18(1):324.
21. Singh V, Husain N, Akhtar N, Kumar V, Tewari S, Mishra S, et al. Do human papilloma viruses play any role in oral squamous cell carcinoma in North Indians. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(16):7077–84.
22. Lai K, Killingsworth M, Matthews S, Caixeiro N, Evangelista C, Wu X, et al. Differences in survival outcome between oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma in relation to HPV status. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(8):574–82.
23. Ni G, Huang K, Luan Y, Cao Z, Chen S, Ma B, et al. Human papillomavirus infection among head and neck squamous cell carcinomas in southern China. *PLoS One*. 2019;14(9).

24. Windon MJ, D'Souza G, Rettig EM, Westra WH, van Zante A, Wang SJ, et al. Increasing prevalence of human papillomavirus–positive oropharyngeal cancers among older adults. *Cancer*. 2018;124(14):2993–9.
25. Seńkowska AP, Kiczmer P, Strzelczyk JK, Kowalski D, Krakowczyk L, Ostrowska Z. Impact of HPV infection on gene expression and methylation in oral cancer patients. *J Med Microbiol*. 2019;68(3):440–5.
26. Han M, Lee SJ, Lee D, Kim SY, Choi JW. Correlation of human papilloma virus status with quantitative perfusion/diffusion/metabolic imaging parameters in the oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma: comparison of primary tumour sites and metastatic lymph nodes. *Clin Radiol*. 2018;73(8):757.e21-757.e27.
27. Sacks R, Law JY, Zhu H, Beg MS, Gerber DE, Sumer BD, et al. Unique Patterns of Distant Metastases in HPV-Positive Head and Neck Cancer. *Oncol*. 2020;98(3):179–85.
28. Goodman MT, Saraiya M, Thompson TD, Steinau M, Hernandez BY, Lynch CF, et al. Human papillomavirus genotype and oropharynx cancer survival in the United States of America. *Eur J Cancer [Internet]*. 2015;51(18):2759–67.
29. Chen X-J, Sun K, Jiang W-W. Absence of high-risk HPV 16 and 18 in Chinese patients with oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders. *Virology*. 2016;13(1).
30. Souza GD, Anantharaman D, Gheit T, Abedi-ardekani B, Beachler DC, Conway DI, et al. Effect of HPV on head and neck cancer patient survival, by region and tumor site: A comparison of 1362 cases across three continents. *Oral Oncol [Internet]*. 2016;62:20–7.