



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología

TRABAJO FIN DE GRADO DE ODONTOLOGÍA

VACUNACIÓN VPH Y CÁNCER ORAL

Autora: Arantxa Dioni Rosa

Tutor: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

Sevilla 2021



DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

D. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Medicina Bucal del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA: Que el presente trabajo titulado “VACUNACIÓN VPH Y CÁNCER ORAL”, ha sido realizado por D^a. Arantxa Dioni Rosa, bajo mi tutela y dirección, cumpliendo según mi criterio, todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como Trabajo Fin de Grado.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Sevilla a 31 de Mayo de 2021.

Fdo.: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

Código Seguro De Verificación	dmCC7dlwCp3L7iWvIt7jcw==	Fecha	25/05/2021	
Firmado Por	ANGEL MARTINEZ-SAHUQUILLO MARQUEZ			
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/dmCC7dlwCp3L7iWvIt7jcw==	Página	1/1	



Facultad de Odontología



Dña. Arantxa Dioni Rosa con DNI 28841354-K, alumna del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autora del Trabajo Fin de Grado titulado: “Vacunación VPH y Cáncer Oral”.

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2020/21, 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, 25 de Mayo de 2021

Fdo: Arantxa Dioni Rosa

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. CÁNCER ORAL	2
2.2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	4
2.3. COCE ASOCIADO AL VIRUS	5
2.4. VACUNACIÓN CONTRA EL VPH	6
3. OBJETIVOS	8
4. MATERIAL Y MÉTODO	9
5. RESULTADOS	11
6. DISCUSIÓN	19
6.1. PATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN ORAL POR VPH	19
6.2. LA VACUNACIÓN COMO PROFILAXIS	20
6.3. TASAS DE VACUNACIÓN Y CONCIENCIACIÓN DEL VIRUS	22
7. CONCLUSIONES	25
8. BIBLIOGRAFÍA	26

Vacunación VPH y Cáncer Oral

1. RESUMEN

En la actualidad, el cáncer oral ocupa la sexta posición en la clasificación mundial de incidencia de cáncer. La prevalencia de éste asociado al virus del papiloma humano ha aumentado significativamente en los últimos tiempos y la existencia de distintas vacunas profilácticas para prevenir la enfermedad hace que aparezcan algunos interrogantes relacionados con ellas.

El objetivo principal de este trabajo es conocer si resulta efectiva la vacuna del VPH para prevenir el cáncer oral y como objetivos secundarios, conocer que efectos adversos pueden provocar en nosotros, qué contraindicaciones existen en su aplicación, cuáles son sus tasas de vacunación y cómo es la concienciación sobre el virus.

En conclusión obtenemos que se espera que la vacuna sirva para prevenir el cáncer oral pero un estudio que lo demuestre podría no estar disponible en décadas. También se ha observado que los efectos secundarios que pueden aparecer tras la vacuna son leves y se resuelven pronto. Por otro lado, la vacuna no puede aplicarse en embarazadas por falta de conocimiento al respecto, tampoco existe suficiente concienciación en la población sobre el virus y las tasas de vacunación pueden considerarse mediocres.

ABSTRACT

Currently, oral cancer occupies the sixth position in the world ranking of cancer incidence. The prevalence of oral cancer associated with human papillomavirus has increased significantly in recent times and the existence of different prophylactic vaccines to prevent the disease raises some questions related to them.

The main objective of this work is to know if the HPV vaccine is effective to prevent oral cancer and as secondary objectives, to know what adverse effects they can cause in us, what contraindications exist in their application, what are their vaccination rates and how is the awareness about the virus.

In conclusion, the vaccine is expected to prevent oral cancer but a study to prove it may not be available for decades. It has also been observed that side effects that may appear after vaccination are mild and resolve quickly. On the other hand, the vaccine cannot be applied in pregnant women due to lack of knowledge, there is not enough awareness of the virus in the population and vaccination rates may be considered poor.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. CÁNCER ORAL

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) es el término utilizado para hacer referencia a los distintos tumores malignos que pueden ser hallados en la cavidad oral, la faringe, la laringe, o más raramente en la cavidad nasal. El 90% de ellos surgen de células epiteliales escamosas y todos ellos suponen el 4,8% del total de cánceres.(1)

El concepto CCC, al ser más general, recoge en su definición al cáncer oral y orofaríngeo (COCE) que surge en las superficies mucosas de la cavidad oral y la faringe, también engloba al cáncer laríngeo (CLCE) que surge en la zona de la glotis y al cáncer nasal (CNCE) que es muy poco habitual y que surge en la cavidad nasal y los senos paranasales.(1-3)

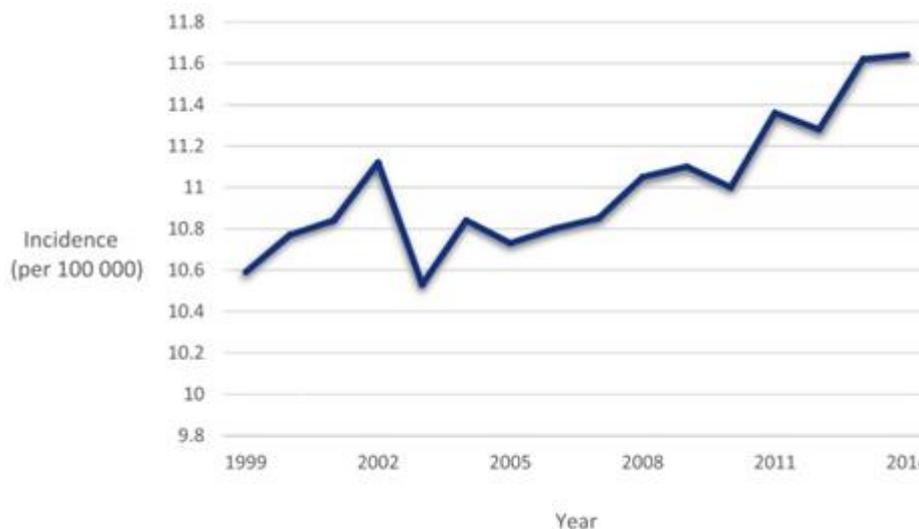
El cáncer oral u orofaríngeo de células escamosas (COCE) es un término que en numerosas publicaciones es usado de manera conjunta. Podemos encontrarlo tanto en la zona oral, ya sea mucosa labial, mucosa bucal, cara ventral de la lengua, suelo de boca, paladar duro y encías, como en la zona orofaríngea, que comprende paladar blando, amígdalas palatinas, úvula, cara dorsal de la lengua y faringe.(2)

En cuanto a su incidencia, el COCE ocupa la sexta posición en la clasificación mundial. De 1999-2014 la incidencia de este cáncer en EEUU ha ido en considerable aumento (**Fig.1**). De hecho, se ha observado que en la última década ha aumentado un 0,6% al año. Con respecto al sexo, se ha observado un notable incremento en el número de nuevos casos en hombres y estos son diagnosticados 2,7 veces más y mueren 2,8 veces más que las mujeres.(3-5)

Es considerada una enfermedad con carácter multifactorial pero algunos de estos factores tienen más protagonismo que otros.(4)

Estos factores de riesgo son: el tabaco, el alcohol, la nuez de areca o tabaco de mascar, la mala higiene o la disbiosis oral, la exposición a contaminantes carcinógenos de la atmósfera, el envejecimiento, una dieta inadecuada, los factores genéticos de cada individuo y las infecciones por virus sobre todo las producidas por el VPH.(4,5)

Figura 1. Tasa de incidencia de COCE en la población de EEUU por cada 100000 habitantes.(3)



La genética de cada persona tiene influencia en la predisposición de padecer cáncer oral u otros tipos de cáncer. En el caso de individuos con anemia de Fanconi (enfermedad rara y hereditaria caracterizada por una reparación deficiente del ADN), tienen 500-700 veces más riesgo de desarrollar COCE.(5)

Cabe destacar el importante papel etiológico que tienen alcohol y tabaco en este cáncer. Ambos son factores de alto riesgo y los grandes consumidores de ambas sustancias tienen un riesgo 35 veces mayor de lo habitual de desarrollar COCE. Esta combinación es la que se da en mayor amplitud geográfica y en el caso del tabaco incluso con una baja frecuencia de consumo de cigarrillos.(5,6)

Además, existen lesiones potencialmente malignas que son previas al desarrollo del cáncer y que tienen una estrecha relación con la exposición a estas sustancias cancerígenas. Estas lesiones son: la eritroplasia, la leucoplasia (en especial las verrugas proliferativas con alto potencial de malignización), la queilitis actínica o queratosis palatina, el liquen plano, el lupus eritematoso discoide, fibrosis en la mucosa oral y lesiones palatinas en individuos fumadores. En ocasiones, estos estados precancerosos pueden ser reversibles si se adoptan las medidas oportunas, pero una vez que aparece el cáncer, la lesión proliferativa se vuelve irreversible y su evolución tiende a la diseminación.(4)

La tasa de supervivencia a los 5 años en este tipo de cáncer se ha visto aumentada en estas 3 últimas décadas. En el período de 1992-1996 era de un 55% y de 2002-2006 era

Vacunación VPH y Cáncer Oral

de un 66%. Sin embargo en el caso de pacientes con más edad (>75años) no se aprecia variación en este aspecto.(5)

En Australia y el Sur de Asia la prevalencia de esta enfermedad se ha visto incrementada en los últimos tiempos por su asociación con el consumo de sustancias cancerígenas, mientras que en EEUU y Europa Occidental ha aumentado a causa de infecciones por VPH.(4,5)

Dentro de los carcinomas orales de células escamosas se van a distinguir dos variedades: el asociado al virus que tiene mejor pronóstico y el no asociado al virus que se asocia a alcohol y tabaco principalmente.(4)

2.2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El VPH es un virus de doble cadena de ADN que se transmite por contacto directo y produce la enfermedad de transmisión sexual más frecuente y común en todo el mundo. Generalmente se adquiere por vía sexual, pero puede contraerse también de manera vertical de madre a hijo, por contacto con la mucosa cervical en el parto, por vía transplacentaria y por transmisión horizontal durante la infancia, aunque esta última es menos frecuente.(3,7)

En ocasiones, las personas infectadas no suelen ser conscientes de estar contagiadas por el virus, es más, la mayoría de las infecciones por VPH van a ser resueltas por el sistema inmune del organismo aunque va a existir cierto porcentaje de estas infecciones que sí van a originar problemas de salud.(3,8)

A nivel mundial, el riesgo de ser infectado al menos una vez en la vida por este virus es del 50% tanto en hombres como en mujeres.(8)

Existen más de 200 serotipos conocidos de este papilomavirus y se han clasificado en VPH de alto riesgo y VPH de bajo riesgo según su capacidad oncogénica. Los VPH de alto riesgo son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59, y de ellos, son más frecuentes el VPH16, VPH18, VPH52, VPH31 y VPH58.(7)

En la mayoría de los casos, la infección por VPH es asintomática, transitoria y puede pasar desapercibida, y en otros, puede tener diversas manifestaciones clínicas que

Vacunación VPH y Cáncer Oral

pueden ser desde simples verrugas comunes o lesiones benignas hasta posibles neoplasias como pueden ser el cáncer de cuello de útero (CCU), el cáncer anal (CA), el cáncer de pene (PIN), el cáncer de vagina o el cáncer orofaríngeo (COCE). Está demostrado que son estos VPH de alto riesgo los causantes de estas neoplasias.(3,7)

El VPH desempeña un importante papel etiológico en el COCE. Su vía de transmisión principal es la sexual y dentro de los subtipos de alto riesgo implicados en la carcinogénesis oral, el subtipo más común es el 16, con una prevalencia superior al 80% en el COCE, seguido del subtipo 33 con una prevalencia del 10% que ya es significativamente menor. También se han registrado los subtipos 18 y 35 pero en un número inferior de pacientes.(4,9,10)

2.3. COCE ASOCIADO AL VPH

Los subtipos 16 y 18 están asociados a la gran mayoría de los cánceres relacionados con el VPH en EEUU. Es más, el VPH 16 está reconocido como agente carcinógeno del COCE y el resto de subtipos representan un 10% de todos los cánceres positivos al VPH.(11)

Un estudio reciente de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en EEUU, informó que alrededor de unos 39000 cánceres asociados al VPH fueron diagnosticados anualmente durante el período de 2008 a 2012 y que aproximadamente el 40% de ellos se diagnosticó como COCE.(11)

Actualmente, los individuos con COCE asociado al VPH son descritos como personas menores de 60 años, hombres, de raza blanca y no hispanos, con poca o ninguna exposición al tabaco, de nivel socioeconómico más elevado y sexualmente activos donde se incluye un alto número de parejas sexuales, un aumento en prácticas orales sexuales, contacto entre personas del mismo sexo y un inicio temprano en la actividad sexual.(11)

Se hizo un análisis comparativo con datos registrados en EEUU de 1973 a 2012 y de 2000 a 2012 y reveló que la incidencia de COCE asociado al VPH se duplicó, mientras que la de COCE no asociado al VPH disminuyó simultáneamente.(12)

Vacunación VPH y Cáncer Oral

Está previsto que la carga de COCE asociado al VPH supere al CCU en un futuro cercano. Además, la tasa de incidencia en pacientes mayores de 65 años continúa aumentando.(11)

A pesar de que su incidencia está en considerable aumento, tiene mejor pronóstico que el COCE no asociado al VPH porque el riesgo de muerte es un 28% menor.(9)

2.4. VACUNACIÓN CONTRA EL VPH

La mejor estrategia para luchar contra el cáncer es la prevención, sobre todo cuando el agente patógeno es conocido e identificable. Por ello, la aplicación de una vacuna contra este virus es primordial.(9)

Existen actualmente 3 vacunas profilácticas aprobadas (Cervarix, Gardasil-4 y Gardasil-9) para proteger contra las infecciones por VPH. Cervarix es una vacuna bivalente que protege contra el subtipo 16 y 18 y Gardasil-4 al ser tetravalente protege contra el subtipo 16, 18, 6 y 11. Gardasil-9 es reciente y nonavalente, y además de proteger contra los 4 subtipos ya nombrados también comprende los subtipos 31, 33, 45, 52 y 58.(1)

La campaña de vacunación contra este virus comenzó en 2006 en Australia y posteriormente, se inició en muchos otros países americanos y europeos. En sus inicios solo se aplicaba en mujeres y no fue hasta 2009 que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó su uso en varones de 9 a 26 años de edad (**Tabla 1**). Posteriormente, en 2015, la FDA aprobó Gardasil-9 para hombres y mujeres.(13,14)

Tras los primeros 6 años de vacunación en EEUU, la prevalencia de la infección por VPH entre las mujeres de 14 a 24 años disminuyó significativamente.(13)

Estas vacunas pueden administrarse en 3 dosis por vía intramuscular a lo largo de 6 meses, pero Gardasil-9 ya ha sido aprobada por la FDA para aplicarse en 2 dosis.(15)

Estas vacunas están formadas por proteínas, son de carácter no infeccioso y en su composición contienen subunidades pentaméricas de la proteína del virión L1 que se autoensamblan con partículas similares al virus. Este autoensamblaje induce altos niveles de anticuerpos neutralizantes y protectores frente al contagio del virus.(15)

Vacunación VPH y Cáncer Oral

Tabla 1. Progreso de la aprobación, uso y desarrollo de la vacuna de 2006-2016.(14)

Fecha	Descripción
Junio 2006	La vacuna tetravalente Gardasil-4, que previene frente los VPH 16, 18, 11 y 6, fue aprobada por la FDA. Es aprobada para mujeres de 9 a 26 años de edad.
Octubre 2009	La FDA aprueba el uso de la vacuna en varones de 9 a 26 años de edad.
Octubre 2011	El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los CDC modificó la aprobación de la vacuna contra el VPH en 2009 para recomendar el uso rutinario de esta en niños de 11 a 12 años y para ponerse al día en niños de 13 a 21 años. También declararon que los chicos de 9-10 años de edad y de 22 a 26 años también podían recibir la vacuna tetravalente contra el VPH.
Febrero 2015	La vacuna nonavalente Gardasil-9 fue aprobada por la FDA y recomendada para su uso tanto en chicos como chicas. Esta vacuna protege frente a VPH 16, 18, 11, 6 y además frente VPH 31, 33, 45, 52 y 58.
2006-presente	La inmunización contra el VPH se ha mantenido muy por debajo de las tasas previstas tanto para los hombres (menos del 21%) como para las mujeres (menos del 60%), con tasas de vacunación inferiores a las previstas entre los grupos étnicos minoritarios.

3. OBJETIVOS

El COCE es la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral. Puede ubicarse en labios, encías, lengua, paladar duro y blando, garganta, amígdalas, úvula, etcétera, y suele estar formado en más del 90% de los casos por células escamosas.

Es considerable su incidencia a nivel mundial y se ha demostrado el importante papel que tiene el VPH en la prevalencia de la enfermedad. Es por esto que se distinguen dos variedades de COCE: el asociado al virus, con mejor pronóstico y cuya prevalencia está aumentando, y el no asociado al virus ligado a alcohol y tabaco y cuya prevalencia está disminuyendo.

La mejor alternativa para prevenir el contagio de este virus es la vacunación y actualmente existen 3 vacunas aprobadas (Cervarix, Gardasil-4 y Gardasil-9). Algunas protegen frente a más subtipos del virus que otros pero todas protegen frente al subtipo 16 cuya prevalencia en esta enfermedad es superior al 80%.

La vacuna se está aplicando desde 2006 y es aquí cuando surgen determinadas cuestiones relacionadas con su efectividad y con la prevalencia de ciertos cánceres relacionados con el VPH. Por lo tanto, este trabajo se va a centrar en los hallazgos relativos a la enfermedad a partir de la existencia de la vacuna.

- **OBJETIVO PRINCIPAL**

-Determinar si la vacunación contra el VPH resulta efectiva para la prevención del cáncer oral y/o orofaríngeo asociado a este virus.

- **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

-Evaluar si se logra concienciar sobre la importancia del contagio por VPH y por consiguiente se obtienen unas tasas de vacunación adecuadas.

-Conocer las diferentes reacciones adversas que puede suponer la vacuna y las contraindicaciones de su aplicación.

4. MATERIAL Y MÉTODO

A través de esta revisión bibliográfica se pretende determinar la efectividad de la vacuna contra el VPH en la prevención del cáncer oral. Para ello, la búsqueda será lo más actual posible.

La base de datos que hemos usado ha sido **PubMed** y las publicaciones a texto completo se han obtenido en su mayoría a través del Catálogo Fama de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla.

En primer lugar, se procedió a realizar la búsqueda utilizando los términos “*oropharyngeal cancer*” AND HPV y sin aplicar ningún filtro se encontraron 1277 artículos. Evidentemente, no todos eran relevantes para este trabajo.

Para conseguir una búsqueda más específica y ceñida al tema, seleccionamos los siguientes criterios de inclusión:

- Fecha de publicación: artículos de los *últimos 5 años*
- *Full text* o texto completo
- Idiomas: *inglés* y *español*
- Tipo de artículo: *Review* y *Systematic Review*

Y como criterio de exclusión se aplicó:

- Artículos que no tuviesen relación con la temática del trabajo.

Aplicando estos criterios los resultados se vieron significativamente reducidos y tras leer los resúmenes o abstracts se seleccionaron los más útiles. Además, se utilizaron estrategias de búsqueda distintas para obtener información más específica en relación con el tema a tratar.

Por ejemplo:

- “oropharyngeal cancer” AND HPV
- “oropharyngeal cancer” AND “vaccination HPV”
- “oral cancer” AND “human papillomavirus”
- "oropharyngeal cancer" AND "human papillomavirus" AND vaccination

Vacunación VPH y Cáncer Oral

Finalmente hicimos una selección de los artículos que más información útil aportaban a la temática elegida.

Tabla 2 y 3. Resultados obtenidos en PubMed y selección de artículos para cada estrategia de búsqueda.

Tabla 2. “oropharyngeal cancer” AND HPV

Nº de artículos

RESULTADOS	
	1482
Full text	1432
Últimos 5 años	927
Español e Inglés	908
Review, S. Review	151
Seleccionados	10

Tabla 3. "oropharyngeal cancer" AND vaccination AND HPV

Nº de artículos

RESULTADOS	
	262
Full text	247
Últimos 5 años	160
Español e Inglés	154
Review, S. Review	44
Seleccionados	7

Los artículos no seleccionados se descartaron tras consultar el título o el resumen/abstract y se determinó que no trataban sobre la temática ni contenían la información necesaria para el trabajo en cuestión.

5. RESULTADOS

Título, autor y año	Tipo	Objetivo	Conclusiones
Human papilloma virus in oral cancer, Soung Min Kim, J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2016;42(6):327.	Review	Recomendaciones actuales de vacunación relacionadas con el VPH e investigaciones recientes de cáncer oral basadas en los subtipos específicos de VPH encontrados en pacientes con cáncer oral.	En la infección por VPH y el cáncer oral hay que tener en cuenta muchos factores, como los grupos de estudio controlados, los métodos de investigación, las diferencias raciales, etc para evitar resultados independientes. Cirujanos maxilofaciales deben tener conocimientos sobre la vacunación contra el VPH y estar informados de los avances tecnológicos para reducir las infecciones y los cánceres relacionados con el VPH.
HPV and oral lesions: preventive possibilities, vaccines and early diagnosis of malignant lesions, D. Testi et al, ORAL Implantol. 2015;8(2-3):45-51.	Review	Analizar la expresión variable del VPH en la cavidad oral tanto maligno como benigno, su prevalencia y la importancia en la prevención y el diagnóstico temprano.	Es importante el diagnóstico preventivo del VPH. Es necesario un examen clínico e instrumental de lesiones cancerosas y precancerosas. Los dentistas tienen un papel clave en el diagnóstico de lesiones orales malignas y la vacuna como estrategia preventiva.

Vacunación VPH y Cáncer Oral

<p>The Potential Impact of Prophylactic HPV Vaccination on Oropharynx Cancer, Theresa Guo, David W. Eisele and Carole Fakhry, Cancer2. 2016;122(15):2313–23.</p>	<p>Review</p>	<p>Aportar visión general de la epidemiología de la infección oral por el VPH, el impacto potencial de la vacuna, y discutir las limitaciones de nuestro conocimiento actual de la infección oral por VPH y el cáncer orofaríngeo en el contexto de las vacunas.</p>	<p>El conocimiento y la aceptación de la vacuna continúa aumentando. Es necesario el conocimiento público y de los hombres para concienciar sobre la vacunación para que haya una disminución de la prevalencia global de VPH. Los cambios observados en la incidencia de OPC pueden proporcionar pruebas indirectas del posible impacto de las vacunas contra el VPH.</p>
<p>Human Papillomavirus Vaccine Update, Diane R. Blake and Amy B. Middleman, Pediatr Clin North Am. 2017;64(2):321–9.</p>	<p>Review</p>	<p>Examinar la epidemiología y las estrategias para controlar la difusión de los tipos de VPH más comunes y para los que existen vacunas preventivas.</p>	<p>Las tasas de cánceres por VPH está aumentando y la ubicación de ellos influye en la enfermedad. La opinión de los sanitarios es el factor más importante para que los padres inmunicen a sus hijos.</p>

Vacunación VPH y Cáncer Oral

<p>HPV vaccination to prevent oropharyngeal carcinoma: What can be learned from anogenital vaccination programs?, Takes RP et al, Oral Oncol. 2015;51(12):1057–60.</p>	<p>Review</p>	<p>Examinar las vacunas disponibles para el VPH y las experiencias hasta la fecha con los programas de prevención del cáncer anogenital y cervical.</p>	<p>La vacunación y el cribado está bien establecido para el cáncer cervical y con el aumento de incidencia en el COCE asociado al virus. La vacunación debe aplicarse a nivel mundial y es necesaria más información para determinar si es útil en la prevención del COCE.</p>
<p>Human papillomavirus vaccine for children and adolescents, M.I. Salvadori, Paediatr Child Heal. 2018;23(4):262–5.</p>	<p>Review</p>	<p>Actualización de la vacuna del VPH en niños y adolescentes.</p>	<p>Recomendaciones sobre cómo ha de aplicarse la vacuna, dosis, edad, etc.</p>
<p>HPV infection in the oral cavity: Epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer, V. Candotto et al, ORAL Implantol. 2017;10(3):209–20.</p>	<p>Review</p>	<p>Describir la historia natural de la infección por VPH en la mucosa oral y orofaríngea, formas de transmisión, manifestaciones clínicas, prevención y tratamiento.</p>	<p>El potencial oncogénico del VPH ha aumentado, se han realizado avances en diagnóstico, prevención y tratamientos terapéuticos. La población necesita más conocimiento acerca del virus y el importante rol del dentista en esto.</p>

Vacunación VPH y Cáncer Oral

<p>Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines, Alessandro Villa et al, J Am Dent Assoc. 2020;151(4):245-254.e24.</p>	<p>Systematic Review</p>	<p>Evaluar la seguridad, eficacia y efectividad de la vacuna para el VPH en la población en general.</p>	<p>Las vacunas disponibles contra el VPH son eficaces y efectivas contra la infección, incluyendo lesiones benignas y precancerosas asociadas al virus.</p>
<p>Cancer Prevention: HPV Vaccination, Tami L. Thomas, Semin Oncol Nurs. 2016;32(3):273–80.</p>	<p>Review</p>	<p>Proporcionar una visión general de la vacunación preventiva contra el VPH y con pautas actuales que las enfermeras pueden utilizar para ayudar a pacientes y padres a superar los obstáculos de la vacunación.</p>	<p>Las enfermeras pueden ayudar a prevenir el cáncer fomentando la vacunación contra el VPH durante la de rutina y haciendo que la vacunación sea normal y rutinaria.</p>
<p>Biological and clinical aspects of HPV-related cancers, Klaudia Anna Szymonowicz, Junjie Chen, Cancer Biol Med. 2020;17(4):864–78.</p>	<p>Review</p>	<p>Dar una visión general de las estadísticas, pruebas actuales, tratamientos y aspectos biológicos de la infección por VPH.</p>	<p>Se apoyan las pruebas de detección y tratamientos personalizados para cánceres relacionados con VPH para evitar resistencias y aplicar el tratamiento adecuado tras el diagnóstico.</p>

Vacunación VPH y Cáncer Oral

<p>HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection, Mary Roz Timbang et al, Hum Vaccines Immunother. 2019;15(7–8):1920–8.</p>	<p style="text-align: center;">Review</p>	<p>Describe la evolución de la epidemiología del COCE relacionado con el VPH. También la evidencia disponible correspondiente a su prevención, incluyendo la eficacia y seguridad de la vacuna.</p>	<p>El COCE asociado al virus conlleva una importante morbilidad, mortalidad y un coste considerable para el sistema sanitario. Con su creciente incidencia se debe dar importancia a la prevención de esta enfermedad y al diagnóstico precoz mediante técnicas de cribado eficaces.</p>
<p>There’s Much Yet to be Done: Diverse Perspectives on HPV Vaccination, Gregory D. Zimet and Nosayaba Osazuwa-Peters, Hum Vaccines Immunother. 2019;15(7–8):1459–64.</p>	<p style="text-align: center;">Review</p>	<p>Examinar cómo los medios sociales pueden afectar a las actitudes y a la aceptación de la vacuna contra el VPH. También examinar la legibilidad de la información en línea y presentar un análisis de contenido de la formación médica continua sobre la vacunación contra el VPH, respectivamente.</p>	<p>Siguen existiendo importantes obstáculos para una cobertura adecuada de la vacuna en muchos países y regiones, ya sea por barreras de actitud y comportamiento, desafíos logísticos y barreras políticas o normativas.</p>

Vacunación VPH y Cáncer Oral

<p>The role of HPV infection in oropharyngeal cancer, Vlad Andrei Budu et al, Rom J Morphol Embryol. 2019;60(3):769–73.</p>	<p>Review</p>	<p>Revisar los datos recientes sobre los COCE asociados al VPH, la epidemiología y la oncogénesis, las directrices para el diagnóstico, las estrategias de tratamiento actuales, el pronóstico y las estrategias de prevención, incluida la vacuna profiláctica contra el VPH.</p>	<p>Se sugiere la realización de pruebas de VPH de alto riesgo para todos los nuevos pacientes con COCE aplicando la IHC de p16. Las estrategias contra la infección por VPH, como la educación sanitaria y la vacunación rutinaria en adolescentes y jóvenes de ambos sexos pueden prevenir los cánceres de cuello uterino VPH-positivos y los COCE. La vacuna no puede ayudar a eliminar una infección, pero puede evitar que las personas contraigan un nuevo serotipo del VPH.</p>
<p>Human papillomavirus–associated oropharyngeal cancer: review of current evidence and management, E.L. You et al, Curr Oncol. 2019;26(2):119–23.</p>	<p>Review</p>	<p>Ayudar a los médicos a realizar un diagnóstico precoz y reconocer necesidades psicosociales de los pacientes, proporcionar una atención óptima y mejorar la calidad de vida de los supervivientes.</p>	<p>Las tasas de infección por el VPH siguen aumentando, y es evidente que los COCE asociados al VPH se convertirán en una importante prioridad en el futuro inmediato. Aunque la vacuna tiene el potencial de invertir la incidencia, las tasas de vacunación siguen siendo bajas en Canadá.</p>

Vacunación VPH y Cáncer Oral

<p>Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer</p> <p>Richard B. S. Roden and Peter L. Stern, Nat Rev Cancer. 2018;18(4):240–54.</p>	<p>Review</p>	<p>Mejorar las tecnologías de las vacunas y la aplicación de esas estrategias preventivas para reducir al máximo la enfermedad asociada al VPH, incluida la incorporación de una vacuna contra el VPH que cubra los tipos oncogénicos dentro de una vacuna pediátrica estándar multiobjetivo.</p>	<p>Hay esfuerzos continuos para aplicar plenamente los programas de vacunación en todo el mundo y para ampliar la cobertura a todos los genotipos de importancia médica, la carga del cáncer relacionado con el VPH recae principalmente en las poblaciones desfavorecidas y carentes de servicios médicos en el mundo y la prevención de los cánceres de cabeza y cuello relacionados con el VPH sería un resultado muy beneficioso, aunque no probado, de la vacunación.</p>
<p>Human Papillomavirus: Making the case for “Immunisation for all”, Gillian Prue et al, Oral Dis. 2017;23(6):726–30.</p>	<p>Review</p>	<p>Proponer la solución más eficaz, práctica, ética y potencialmente rentable en la vacunación universal contra el VPH en hombres y mujeres por igual.</p>	<p>Ofrecer la vacunación contra el VPH a los adolescentes de ambos sexos, lo que podría conducir en última instancia al control de las enfermedades relacionadas con el VPH tanto en hombres como en mujeres.</p>

Vacunación VPH y Cáncer Oral

<p>HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers Jessica St. Laurent et al, Curr Probl Cancer. 2018;42(5):493–506.</p>	<p>Review</p>	<p>Destacar la carga epidemiológica actual de los cánceres relacionados con el VPH, la eficacia de las vacunas actuales contra el VPH y especular sobre los beneficios de esta vacunación.</p>	<p>Alcanzar una tasa de vacunación ideal es un objetivo elevado, pero no imposible. Los enfoques para alcanzar este objetivo incluyen abordar tanto las barreras sistémicas como las locales. Para aumentar el cumplimiento de las vacunas a nivel local, los programas que incluyen campañas en los medios sociales y programas educativos para los padres han demostrado cierto éxito.</p>
--	---------------	--	--

6. DISCUSIÓN

Tal y como se menciona anteriormente, el objetivo principal de este trabajo es evaluar si la aplicación de la vacuna contra el VPH es efectiva en la prevención del cáncer oral asociado a este virus.

En la cavidad oral se han detectado 12 subtipos distintos de VPH relacionados con lesiones malignas. De todos ellos, destacan el subtipo 16 con al menos el 80% de los casos y el subtipo 33 con hasta el 10% de los casos, también son representativos los subtipos 18 y 31 aunque en menor porcentaje.(10)

6.1. PATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN ORAL POR VPH

La mayoría de los cánceres asociados al virus contienen ácido desoxirribonucleico (ADN) del VPH integrado en el genoma de la célula huésped. Las principales responsables de la transformación celular y desarrollo de cáncer son 2 genes virales que lo componen. Se denominan E6 y E7 y son proteínas oncogénicas capaces de afectar a dos importantes proteínas supresoras de tumores de nuestro sistema conocidas como p53 y pRb. También impiden los efectos antivirales, antiproliferativos, antiangiogénicos e inmunoestimuladores, efectos del interferón de tipo I (IFN).(13,16)

La biología del COCE asociado al virus se caracteriza por la disminución de las proteínas p53 y pRb (proteína del retinoblastoma) mediadas por E6 y E7 y el aumento compensatorio de la proteína p16.(13)

Hasta la fecha, las pruebas obtenidas sugieren que la mayoría de las personas con infección oral por VPH la eliminan en un plazo de 6 a 12 meses y que el 80% de las personas con infección oral por VPH la eliminan en 1 año independientemente del subtipo específico de VPH que sea. Pero en ocasiones, el sistema inmune de un cierto porcentaje de población no es capaz de reconocer esta amenaza y la infección persiste. Esto ocurre sobre todo cuando el contagio ha sido mediante subtipos de alto riesgo, que son los principales factores que conducen a la displasia y al aumento del riesgo de desarrollo de cáncer.(10,17)

El sexo masculino, la edad avanzada, las personas inmunocomprometidas, el consumo de alcohol o el tabaquismo son factores que se han asociado de forma

significativa con un mayor riesgo de persistencia del VPH. De entre todos los subtipos, el VPH 16 es el más persistente.(17,18)

El tiempo que puede transcurrir entre el contagio de la infección y el inicio del cáncer puede ser de al menos 15 años e incluso aparecer a los 25 años o más.(18)

6.2. LA VACUNACIÓN COMO PROFILAXIS

Afortunadamente, las vacunas son una importante herramienta en la prevención y disminución de la incidencia de las patologías asociadas a este virus. Y aunque es evidente que la vacunación previene el CCU y el CA entre otros, aún se cuestiona su papel en la prevención del COCE.(19)

En este momento hay 3 vacunas aprobadas contra el VPH. La más actual es Gardasil-9, vacuna nonavalente que protege contra el VPH 16, 18, 31, 33, 6, 11, 45, 52 y 58. Tanto ésta como Gardasil-4 son fabricadas por Merck&Co en Nueva Jersey, EEUU, mientras que Cervarix se fabrica en GlaxoSmithKline Biologicals en Bélgica.(20,21)

Ambas marcas gozan de tecnología recombinante a través de partículas no infecciosas que llevan en su composición, similares al virus y con antígenos proteicos para cada subtipo. Cervarix utiliza un recombinante de baculovirus y Gardasil utiliza un recombinante de *Saccharomyces cerevisiae*. Además, no contienen ADN viral, por lo que son inactivas y no pueden infectar a las células.(20,21)

Son muy eficaces para prevenir la infección persistente del virus porque impiden el contagio y la displasia celular posterior que precede al cáncer. Pero para que la eficacia de la vacuna sea óptima en la infección por VPH a largo plazo, debe administrarse antes de la adquisición del virus. Para ello, es importante vacunar antes de iniciar las relaciones sexuales ya que la aplicación de la vacuna ni trata ni cura la infección.(18,20)

El ACIP recomienda que los adolescentes comiencen con la vacunación a los 11-12 años y la completen antes de cumplir los 13 años de edad pero puede iniciarse su administración a partir de los 9 años. También debe aplicarse de forma rutinaria a hombres jóvenes hasta los 21 años que no se hayan vacunado anteriormente. Hombres que mantienen relaciones con hombres, hombres inmunodeprimidos y todos los que

Vacunación VPH y Cáncer Oral

deseen protegerse deben recibir la serie de vacunación hasta los 26 años, al igual que a mujeres a las que no se les haya aplicado anteriormente.(18)

Para aquellos cuya serie de vacunación se aplicase de los 9 a los 14 años de edad la vacuna se administra en 2 dosis, la 2ª a los 6-12 meses de la 1ª dosis y para los que comenzaron su serie de vacunación a partir de los 15 años o más se recomienda aplicar 3 dosis, la 2ª a los 2 meses de la 1ª o como mínimo a las 4 semanas. La 3ª dosis al menos a las 24 semanas de la 1ª dosis o a las 12 semanas de la aplicación de la 2ª dosis.(18)

La respuesta inmune a la vacuna es más robusta en los más jóvenes y disminuye a medida que la vacunación se aplica más tarde. Es mayor la respuesta en individuos de 9-15 años que de 16-26 años.(18)

Pueden tener efectos adversos tras su aplicación como pueden ser dolor en el lugar de la aplicación (82-92% de los casos), hinchazón (24-44% de los casos) o enrojecimiento (24-48%). En más del 94% de individuos que la reciben, las reacciones son leves o moderadas, se resuelven en pocos días y no impiden completar la serie vacunal.(20)

Aunque son muy poco habituales las reacciones anafilácticas (1,7 casos en 1 millón de dosis) ha sido notificado un caso de anafilaxia potencialmente mortal. Además, se han investigado posibles síndromes posvacunación relacionados con los adyuvantes de las vacunas que se denominan ASiAs (Síndrome autoinmune/antiinflamatorio inducido por adyuvantes) de los que se han notificado 3,6 casos por cada 100000 vacunas. Aún no está claro si los raros casos de muerte notificados tras la vacunación son causadas por los adyuvantes que la componen o por la propia vacuna.(21)

A pesar de ser raros los casos de síndromes posvacunación, las vacunas contra el VPH se han declarado como muy seguras y como la opción preventiva más eficaz. Sin embargo, no se recomienda en mujeres embarazadas debido a la falta de pruebas científicas en estudios clínicos. No obstante, los ensayos clínicos previos realizados en mujeres embarazadas no mostraron un aumento de los abortos espontáneos en comparación con mujeres no embarazadas.(21)

Desde 2017, en EEUU sólo se distribuye la vacuna nonavalente de Gardasil que posee una tasa de eficacia del 97%. Y aunque no se recomienda a nivel poblacional, las

Vacunación VPH y Cáncer Oral

personas vacunadas con una vacuna diferente a ésta, pueden aplicársela y aprovechar la protección adicional que aporta Gardasil-9.(14,20,22)

Esta vacuna es la que se ha aprobado más recientemente y su seguridad se comprobó en ensayos clínicos con más de 15000 participantes antes de su aprobación por la FDA. Gardasil-9 cubre además las cepas 31, 33, 45, 52 y 58 que junto con los otros 4 subtipos causan más del 90% de los cánceres relacionados con el VPH, incluido el COCE.(23)

La incidencia para el COCE asociado al virus ha aumentado significativamente en los últimos 15 años y aunque la vacuna aún no está indicada para su prevención como para el CCU y el CA, existe una indirecta evidencia de que la vacunación podría ser eficaz aunque la FDA no lo ha aprobado oficialmente.(23,24)

Esta falta de aprobación se debe a la incapacidad de los ensayos clínicos para demostrar la eficacia de la vacuna frente a este tipo de cáncer. Además, dado que el cáncer puede no desarrollarse durante muchos años después de la infección inicial del virus, un ensayo que demuestre una correlación entre el aumento del uso de la vacuna y la disminución de COCE podría no estar disponible durante muchas décadas.(23)

En cualquier caso, es razonable suponer que a largo plazo los beneficios de la vacuna también van a encontrarse para esta categoría de tumores.(25)

6.3. TASAS DE VACUNACIÓN Y CONCIENCIACIÓN DEL VIRUS

Actualmente la mayoría de los países europeos (por ejemplo Suecia, Italia, Francia, Países Bajos, Alemania, Dinamarca, Suiza, Bélgica y España) y más de 70 países de todo el mundo tienen la vacunación gratuita para las niñas de 9 a 17 años de edad. Estas campañas de vacunación tienen como objetivo, además de la protección individual, la llamada “inmunidad de rebaño” que se produce cuando al menos el 80% de la población está vacunada. Esto supone una menor circulación del virus y una menor probabilidad de que los no vacunados se contagien.(25)

Sin embargo, las condiciones o las coberturas para que los niños y los hombres reciban las vacunas sigue variando según el país. En el caso de Canadá, varía según la provincia, porque se cree que dicha vacunación es menos rentable.(26)

Vacunación VPH y Cáncer Oral

Una estrategia de vacunación exclusivamente femenina hace que la población masculina sea más vulnerable a la infección por VPH, porque aunque se dé el caso de esa “inmunidad de rebaño”, los varones heterosexuales no vacunados no están protegidos si se desplazan fuera de la zona ya sea por migración o por viaje a zonas donde las tasas de vacunación sean más bajas. Por lo tanto, la vacunación masculina ayudaría a disminuir más el riesgo de contagio.(27)

Por otro lado, para los hombres que mantienen relaciones con hombres sí que existen programas de vacunación específicos en algunos países. En Columbia Británica (Canadá) por ejemplo, se ofrece la vacunación gratuita a hombres “de riesgo” (homosexuales o sin hogar), aunque este enfoque puede tener una eficacia limitada en la prevención de enfermedades relacionadas con el VPH ya que ésta es más eficaz cuando se aplica a una edad más temprana y previa al inicio de las relaciones sexuales.(27)

A pesar de todas las recomendaciones, seguridad y eficacia demostradas de la vacuna frente a muchos cánceres, es aún muy baja la aceptación del virus. La tasa de vacunación en mujeres es inferior al 60% y la de los hombres es inferior al 21%.(14)

En algunos países desarrollados y de medianos y bajos ingresos se llevan a cabo programas de vacunación en las escuelas donde se llegan a alcanzar elevados porcentajes de vacunación (70-90%). Este porcentaje es suficiente como para lograr una reducción significativa de la prevalencia de contagio por VPH, pero lamentablemente, en la mayoría de los países altamente desarrollados este nivel de cobertura no ha sido alcanzado sistemáticamente. La cobertura vacunal no está siendo exitosa en la población.(28)

Esta situación se traslada a 79 millones de personas infectadas en la actualidad y a 14 millones de nuevos infectados cada año en EEUU. Con tasas de contagio tan alarmantes, completar la serie de vacunas profilácticas es de suma importancia.(14)

Es evidente que estas cifras ponen de manifiesto la necesidad de concienciar mejor a la población sobre esta enfermedad y hacer hincapié en la vacunación masculina dada la probabilidad de que se obtenga un beneficio aún mayor.(26)

También, la eficacia de los actuales programas de vacunación dependen tanto del acceso como de las actitudes hacia la vacunación. La falta de vacunación suele producirse por

Vacunación VPH y Cáncer Oral

la estigmatización del VPH como ETS. A menudo, los padres optan por retrasarla hasta que los niños están a punto de ser sexualmente activos.(29)

Y en países donde se imparte educación sobre las vacunas, existen disparidades drásticas en las tasas de vacunación a causa de las creencias culturales. Además, en países donde no hay cobertura sanitaria universal, el coste personal para los pacientes sigue limitando significativamente las tasas de vacunación en poblaciones con bajos ingresos.(29)

Para poder alcanzar una adecuada efectividad y protección de la vacuna frente al contagio, se recomienda la puesta al día en la vacunación a mujeres y hombres de 13 a 26 años si no han sido vacunados previamente o adecuadamente vacunados. Esto podría conducir a una disminución significativa (más del 90%) en la prevalencia del COCE después del año 2060 a nivel mundial.(13)

7. CONCLUSIONES

- 1.- Es razonable pensar que la vacuna es eficaz en la prevención del COCE pero un estudio que lo demuestre podría no estar disponible en décadas.
- 2.- La cobertura vacunal para hombres y niños varones continúa siendo escasa y sería de suma importancia para disminuir aun más el riesgo de contagio. Además, la estigmatización del virus, las creencias culturales y el coste personal de la vacuna hacen que las tasas de vacunación no sean lo suficientemente elevadas.
- 3.- No se recomienda la vacunación en embarazadas por la falta de pruebas científicas que demuestren si producen reacciones adversas tras su aplicación.
- 4.- Los posibles efectos adversos producidos por la vacuna son leves o moderados, se resuelven en pocos días y no impiden continuar con la serie vacunal. Por otro lado, las reacciones anafilácticas y los síndromes posvacunación que pueden aparecer tras la aplicación de la vacuna son bastante extraordinarios.
- 5.- La respuesta inmune a la vacuna es más potente en personas más jóvenes y debe administrarse antes de adquirir el virus. Su aplicación es la opción preventiva más eficaz y segura para prevenir el contagio de la enfermedad.
- 6.- Si se logra una tasa de vacunación elevada y considerable se podría observar una significativa disminución en la prevalencia del COCE a nivel mundial dentro de unos 40 años.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Tumban E. A current update on human papillomavirus-associated head and neck cancers. *Viruses*. 2019;11(10).
2. Yakin M, Seo B, Hussaini H, Rich A, Hunter K. Human papillomavirus and oral and oropharyngeal carcinoma: the essentials. *Aust Dent J*. 2019;64(1):11–8.
3. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2018;30(4):381–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.06.001>
4. Chimenos-Küstner E, Marques-Soares MS, Schemel-Suárez M. Aetiopathology and prevention of oropharyngeal cancer. *Semergen* [Internet]. 2019;45(7):497–503. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.03.004>
5. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1).
6. Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: An update. *Curr Opin Oncol*. 2020;32(3):178–86.
7. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Microbiological diagnosis of human papilloma virus infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2017;35(9):593–602. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.05.008>
8. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*. 2017;40(2):80–5.
9. Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2386–98.
10. Kim SM. Human papilloma virus in oral cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2016;42(6):327.
11. Tanaka TI, Alawi F. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *Dent Clin North Am* [Internet]. 2018;62(1):111–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.008>

Vacunación VPH y Cáncer Oral

12. Wittekindt C, Wagner S, Sharma SJ, Würdemann N, Knuth J, Reder H, et al. HPV - A different view on Head and Neck Cancer. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2018;97(S 01):S48–113.
13. Budu VA, Decuseară T, Balica NC, Mogoantă CA, Rădulescu LM, Chirilă M, et al. The role of hpv infection in oropharyngeal cancer. *Rom J Morphol Embryol*. 2019;60(3):769–73.
14. Thomas TL. Cancer Prevention: HPV Vaccination. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 2016;32(3):273–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2016.05.007>
15. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer*. 2017;123(12):2219–29.
16. Testi D, Nardone M, Melone P, Cardelli P, Ottria L, Arcuri C. HPV and oral lesions: Preventive possibilities, vaccines and early diagnosis of malignant lesions. *ORAL Implantol*. 2015;8(2–3):45–51.
17. Guo T, Eisele DW, Fakhry C. The Potential Impact of Prophylactic HPV Vaccination on Oropharynx Cancer. *Cancer*. 2016;122(15):2313–23.
18. Blake DR, Middleman AB. Human Papillomavirus Vaccine Update. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(2):321–9.
19. Takes RP, Wierzbicka M, D’Souza G, Jackowska J, Silver CE, Rodrigo JP, et al. HPV vaccination to prevent oropharyngeal carcinoma: What can be learned from anogenital vaccination programs? *Oral Oncol* [Internet]. 2015;51(12):1057–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.10.011>
20. Salvadori MI. Human papillomavirus vaccine for children and adolescents. *Paediatr Child Heal*. 2018;23(4):262–5.
21. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med*. 2020;17(4):864–78.
22. Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estrich CG, Pahlke SC, O’Brien KK, et al. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. *J Am Dent*

Vacunación VPH y Cáncer Oral

- Assoc [Internet]. 2020;151(4):245-254.e24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.adaaj.2019.10.010>
23. Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, Farwell DG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2019;15(7–8):1920–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1600985>
 24. Zimet GD, Osazuwa-Peters N. There's Much Yet to be Done: Diverse Perspectives on HPV Vaccination. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2019;15(7–8):1459–64. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1640559>
 25. Candotto V, Lauritano D, Nardone M, Baggi L, Arcuri C, Gatto R, et al. HPV infection in the oral cavity: Epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. *ORAL Implantol*. 2017;10(3):209–20.
 26. You EL, Henry M, Zeitouni AG. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: Review of current evidence and management. *Curr Oncol*. 2019;26(2):119–23.
 27. Prue G, Lawler M, Baker P, Warnakulasuriya S. Human papillomavirus (HPV): making the case for 'Immunisation for All.' *Oral Dis*. 2017;23(6):726–30.
 28. Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(4):240–54.
 29. St. Laurent J, Lockett R, Feldman S. HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2018;42(5):493–506. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.06.004>