

**Infección Oral por Virus del Papiloma Humano como Factor Pronóstico de
la Supervivencia en Pacientes con Diagnóstico de Carcinoma
Escamocelular de base de Lengua: Una revisión sistemática**

Investigadores

Luis Fabián Benítez Moreno

Maryi Andrea Morales Gutiérrez

Lina María Salazar Peláez, PhD – Asesora e investigadora

Carlos Alberto Gómez Mercado, PhD – Co asesor

Facultad de Medicina

Grupo de Investigación en Ciencias Básicas

Línea de Investigación: Epidemiología Clínica y Molecular

Universidad CES – Medellín

2021

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	4
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	6
1.1. Planteamiento del problema	7
1.2. Justificación	10
1.3. Pregunta de investigación	13
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1. Definición cáncer	14
2.2. Cáncer de base de lengua	14
2.2.1. Generalidades del cáncer de base de lengua	14
2.2.2. Epidemiología global del cáncer de cavidad oral y faringe	16
2.2.3. Epidemiología del cáncer orofaríngeo en Colombia	17
2.2.4. Factores de riesgo del cáncer de base de lengua	18
2.2.5. Fisiopatología	19
2.2.6. Manifestaciones orales del cáncer	20
2.2.7. Diagnóstico	22
2.2.8. Tratamiento	32
2.2.9. Supervivencia	34
2.3. Virus del papiloma humano (VPH)	35
2.3.1. VPH y cáncer orofaríngeo	36
2.4. Biomarcadores pronósticos	37
2.4.1. Definición	37
2.4.2. Biomarcadores en cáncer orofaríngeo	38
3. HIPÓTESIS	40
3.1. Hipótesis de investigación	40

4.	OBJETIVOS	41
4.1.	Objetivo general	41
4.2.	Objetivos específicos	41
5.	METODOLOGÍA	42
5.1	Enfoque Metodológico de la investigación	42
5.2.	Tipo de estudio	42
5.3.	Pregunta PICOS	43
5.4.	Criterios de elegibilidad	43
5.5.	Criterios de exclusión	44
5.6.	Fuentes de información	44
5.7.	Estrategia de búsqueda	44
5.8.	Criterios de revisión de calidad	45
5.9.	Criterios de evaluación de sesgos	46
5.10	Análisis	48
6.	ASPECTOS ÉTICOS	50
7.	RESULTADOS	51
7.1	Análisis descriptivo de los estudios	54
7.2	Evaluación de calidad	58
7.3	Evaluación de riesgo de sesgos	60
7.4	Análisis de supervivencia	65
8.	DISCUSION	79
9.	CONCLUSIONES	83

Declaración de conflicto de intereses	84
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	85

RESUMEN

El virus del papiloma humano (VPH) como factor de riesgo en el carcinoma de células escamosas de base de lengua se encuentra plenamente establecido. Sin embargo, algunos estudios plantean la posibilidad de que este agente patógeno podría actuar como un factor pronóstico favorable para la supervivencia de cáncer en base de lengua. Lo anterior, hace necesario analizar la evidencia científica disponible para establecer si, en efecto, la infección oral por VPH influye la supervivencia de este tipo de cáncer.

Objetivo: el objetivo principal de este estudio consistió en evaluar la evidencia, con la mejor calidad disponible, sobre la relación entre la infección oral por VPH y la supervivencia en pacientes con diagnóstico de carcinoma escamocelular de lengua, a partir de la evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgos de los estudios disponibles, para sintetizar la evidencia científica.

Materiales y Método: se realizó una revisión sistemática de estudios científicos no aleatorizados (cohorte y serie de casos), publicados en inglés o español, publicados en las bases de datos PubMed, Ovid MEDLINE®, ScienceDirect y Scielo. En la búsqueda de literatura científica se utilizaron términos MeSH y DeCS, Oral Tongue squamous cell carcinoma, papillomavirus infections papillomaviridae, survival, survival análisis progression-Free survival, kaplan-Meier estimate, survival rate, disease-free survival, neoplasias de lengua. Dos investigadores realizaron la revisión de artículos atendiendo los criterios de selección, las diferencias fueron resueltas por consenso entre los revisores con apoyo de un tercer investigador experto en la temática de la revisión. Se utilizó la herramienta de PRISMA para reporte de revisiones sistemáticas, posteriormente se realizó evaluación de la evidencia científica recolectada mediante software de Review manager 5.0 para evaluación de sesgos, y evaluación de la calidad con la herramienta GRADE.

Resultados: 12 estudios fueron finalmente incluidos en la revisión sistemática. En diez de ellos se pudo observar que existe una posible favorabilidad para la supervivencia en pacientes con carcinoma escamo celular de base de lengua y con

infección oral por VPH (individuos VPH positivos) en comparación con pacientes con carcinoma escamocelular de base lengua VPH negativos, confirmando la hipótesis de investigación planteada para esta revisión sistemática.

Conclusión: Aunque aún se hace necesario ahondar más en el tema por medio de estudios que se enfoquen en el pronóstico de la enfermedad, se concluye que es más alta la supervivencia en aquellos pacientes que presentan infección oral por VPH y tienen carcinoma escamocelular de base de lengua, que aquellos que tienen este mismo carcinoma, pero no cursan con dicha infección. Los resultados de esta revisión sistemática podrían ser tenidos en cuenta en la práctica clínica y servir de apoyo en el abordaje terapéutico a fin de contrarrestar el impacto social y económico que trae consigo la resección quirúrgica de lengua en una persona, pero más importante aún, a partir de los hallazgos formular nuevas investigaciones con los vacíos teóricos encontrados.

Palabras clave: CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE LENGUA, CARCINOMA OROFARINGEO, SUPERVIVENCIA, SUPERVIVENCIA ESPECIFICA DE LA ENFERMEDAD, SUPERVIVENCIA LIBRE DE LA ENFERMEDAD, SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN, KAPLAN MEIER PAPILOMA VIRUS HUMANO, CARCINOMA OROFARINGEO, REVISIÓN SISTEMÁTICA, PRONOSTICO.TASA DE SUPERVIVENCIA.

Key words: ORAL TONGUE SQUAMOUS CELL CARCINOMA, SURVIVAL, DISEASE-SPECIFIC SURVIVAL, DISEASE-FREE SURVIVAL, PROGRESSION-FREE DISEASE-FREE SURVIVAL, KAPLAN MEIER, PAPILOMAVIRUS INFECTIONS, PAPILOMAVIRIDAE, SYSTEMATIC REVIEW, FORECAST, SURVIVAN RATE.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

El cáncer oral agrupa varias neoplasias malignas producidas en la mucosa oral. Puede comprometer labios, comisura labial, mejillas, suelo bucal, lengua móvil, paladar duro, zona retromolar e istmo. Por su parte, el cáncer orofaríngeo compromete, específicamente, al paladar blando, las paredes laterales y posteriores de la faringe, las amígdalas y la base de lengua (tercio posterior de lengua) (1). La neoplasia más común dentro de este tipo de cáncer es el carcinoma oral de células escamosas (escamocelular) o epidermoide, que se origina en el epitelio o en el tejido conectivo, presentándose en un 90% de los casos (2). Además, este suele clasificarse en cinco etapas, de 0 a 4 (3).

Según el GLOBOCAN (Global Cancer Observatory), para el año 2018, la incidencia del cáncer orofaríngeo, incluido aquel de base de lengua, fue de 92.887 casos a nivel mundial (4). Se estima que el VPH causa el 70% de los cánceres de orofaringe (5,6). Además, en términos de prevalencia e incidencia, África y América Latina son consideradas regiones de alto riesgo para el cáncer de orofaringe (7,8). Adicionalmente, el VPH está presente en aproximadamente un 80% de los casos de cáncer de base de lengua (9).

En Colombia, la incidencia de este cáncer ocupó el puesto 28, dentro de todos los tipos de cáncer, con 477 nuevos casos. En cuanto a la mortalidad, se presentaron 354 casos, de los cuales 134 casos correspondieron a cáncer en base de lengua (4). Sin embargo, es probable que la carga de morbilidad por esta enfermedad sea mucho mayor, ya que los Registros Poblacionales de Cáncer en Colombia (RPC) se encuentran en las principales ciudades del país, quedando una porción importante de la población por fuera de su cobertura, lo que pudiera originar un importante subregistro.

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad se trata, pese a que la cavidad oral tiene un acceso relativamente fácil que posibilita la examinación y detección de alguna anomalía, menos de la tercera parte de las lesiones se detectan en estadios premalignos (10). Esto, por supuesto, constituye un problema, ya que el pronóstico de los pacientes que padecen cáncer orofaríngeo se basa, principalmente, en ciertas características propias del tumor, tales como: los mecanismos moleculares de la neoplasia, los cuales son poco conocidos, el sitio anatómico afectado, el tamaño del tumor y la presencia de metástasis regionales o distantes, **(ver figura 1)**.

Por ejemplo, en lo concerniente al sitio anatómico afectado, la supervivencia de los pacientes con carcinoma escamocelular puede variar del 73% para los tumores localizados del labio, a solo el 12% para los tumores metastásicos de la orofaringe, contexto en donde ocurre el cáncer de base de lengua. En efecto, se ha demostrado que este tipo de cáncer tienen un pronóstico diferente, a pesar del estadio patológico similar (11).

Otro de los factores pronóstico es el tamaño del tumor, así como el tipo de estructuras invadidas por las células cancerosas, aunque no necesariamente existe una correlación positiva entre ambas variables. En efecto, un tumor de tamaño grande no siempre implica un pronóstico malo. Además, aquellos tumores originados en la base de la lengua no tienen que ser de un tamaño importante para infiltrar la orofaringe. De hecho, tumores de 2 a 3 cm disminuyen la supervivencia en un 50 a 70 % en estos pacientes (12). Por otra parte, los tumores recidivantes tienen un peor pronóstico que los tumores primarios, lo mismo que aquellos que tienen una mayor velocidad de crecimiento (13). Además, a mayor tiempo de evolución del tumor, mayor es la posibilidad de que este se haya extendido a otros órganos (13).

No obstante, el pronóstico y la supervivencia del cáncer de base de lengua no solo está determinado por factores relacionados con el tumor. Ciertamente, factores asociados con el individuo y su estilo de vida también pueden influenciar la

evolución de los pacientes aquejados con la enfermedad. Por ejemplo, la edad es un factor pronóstico importante, porque ciertos grupos etarios suelen tener hábitos que pueden influenciar el desenlace de la enfermedad (prácticas sexuales, consumo de cigarrillo y alcohol) (14,15).

Por otra parte, la presencia del VPH en personas de sexo femenino, sin factor de riesgo de consumo de alcohol o cigarrillo, registra una alta prevalencia como posible causa las prácticas sexuales (16). Así mismo, el nivel socio económico de la persona tiene una relación directa con el acceso a los servicios de salud, incluidas campañas educativas, estrategias de índole preventivo, así como el diagnóstico y abordaje terapéutico de la enfermedad. Esto, por supuesto, afectará la supervivencia del paciente aquejado por cáncer en base de lengua.

Por otra parte, la infección por ciertos serotipos del VPH (e.g. 16, 18, 31, 45, entre otros) se considera un factor de riesgo plenamente establecido para diversos tipos de cánceres, como el de cuello uterino, anal, de pene y, por supuesto, el cáncer orofaríngeo, ello se debe al mecanismo de transmisión de estos serotipos (i.e. transmisión sexual), lo mismo que a las estrategias replicativas del virus en las células del hospedero (e.g. células epiteliales), en las que el ADN viral se integra al ADN de tales células. Dicho proceso, causa diversas alteraciones en el ciclo celular que culminan con la transformación de la célula infectada, la cual va a proliferar de manera no regulada. Por tal motivo, el VPH es considerado un virus oncogénico. (17).

Sin embargo, el papel del VPH en el pronóstico de los pacientes con cáncer orofaríngeo es mucho menos claro. Diversos estudios han arrojado cierta evidencia que podría indicar que los pacientes con este tipo de neoplasia y que, a su vez, son positivos para infección oral por el virus tienen una mayor supervivencia que aquellos pacientes VPH negativos. (12) Sin embargo, la calidad metodológica y el riesgo de sesgos de los estudios disponibles al respecto no ha sido evaluada. Además, la inmensa mayoría de tales estudios no suele considerar, de manera

separada, los casos de cánceres originados en base de lengua, los cuales se han visto tienen un comportamiento distinto a otros tumores localizados en la cavidad bucal.

Lo anterior, podría tener implicaciones relevantes en el abordaje terapéutico del paciente aquejado por un cáncer orofaríngeo. A este respecto, la estrategia terapéutica de la enfermedad se basa en la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia (18). Sin embargo, la primera línea de tratamiento es la resección quirúrgica, la cual suele ser radical. Esto, por supuesto, tiene serias implicaciones en la calidad de vida del paciente. En efecto, la cirugía, dependiendo de su extensión, puede alterar la apariencia física del individuo y llegar a ser desfigurante, además, la resección tiene serias repercusiones funcionales, especialmente en lo referente al habla o a la deglución, en caso de afectación de la lengua, o cuando existe compromiso maxilar, respectivamente (19).

Por otra parte, las recomendaciones o guías de práctica clínica para el manejo del cáncer orofaríngeo contemplan estrategias de intervención primaria, secundaria y terciaria. Por ejemplo, las recomendaciones o guías para el manejo en prevención primaria buscan identificar y controlar los factores de riesgo personales para el desarrollo de la enfermedad, tales como: el consumo de cigarrillo, alcohol, la promiscuidad sexual y el sexo orogenital. Por lo tanto, esta estrategia se basa en las campañas de promoción y prevención, como aquellas que promueven el uso de preservativos (20).

En lo concerniente a la prevención secundaria, el examen oral está definido como la mejor estrategia que se debe implementar desde la consulta médica y odontológica, ya que su realización es relativamente sencilla y económica. Además, resulta una estrategia eficaz para reducir la carga de mortalidad, pues el diagnóstico temprano de la enfermedad puede reducir hasta en un 32% las cifras de muerte (21).

Las guías de práctica clínica sobre el manejo de la enfermedad, en lo referente a prevención terciaria, suelen enfocarse en limitar la progresión del carcinoma, para mejorar la supervivencia de los pacientes. El tratamiento para el carcinoma escamocelular de lengua depende de la etapa en la cual este se diagnostica, e involucra, de manera habitual, la extirpación quirúrgica del órgano (22) (23). Esto, por supuesto, conlleva a secuelas de índole funcional (i.e. se compromete el habla y la deglución) y estético. Por su parte, la radioterapia y quimioterapia suelen ser estrategias complementarias, pero estas también poseen otro tipo de efectos secundarios característicos, que no solo ocasionan complicaciones temporales, sino que también pueden dejar secuelas permanentes en los pacientes (13).

Si la infección oral por VPH es, en realidad, un factor pronóstico para la supervivencia del cáncer de lengua, esto podría influenciar la toma de decisiones referentes al abordaje terapéutico de aquellos pacientes VPH positivos aquejados con la enfermedad. Por lo tanto, resulta de vital importancia evaluar la mejor evidencia científica disponible acerca de la infección oral por VPH como factor pronóstico favorable en la supervivencia del cáncer de base de lengua y así contribuir a disminuir la incertidumbre durante la toma de decisiones sobre la estrategia de abordaje de la enfermedad.

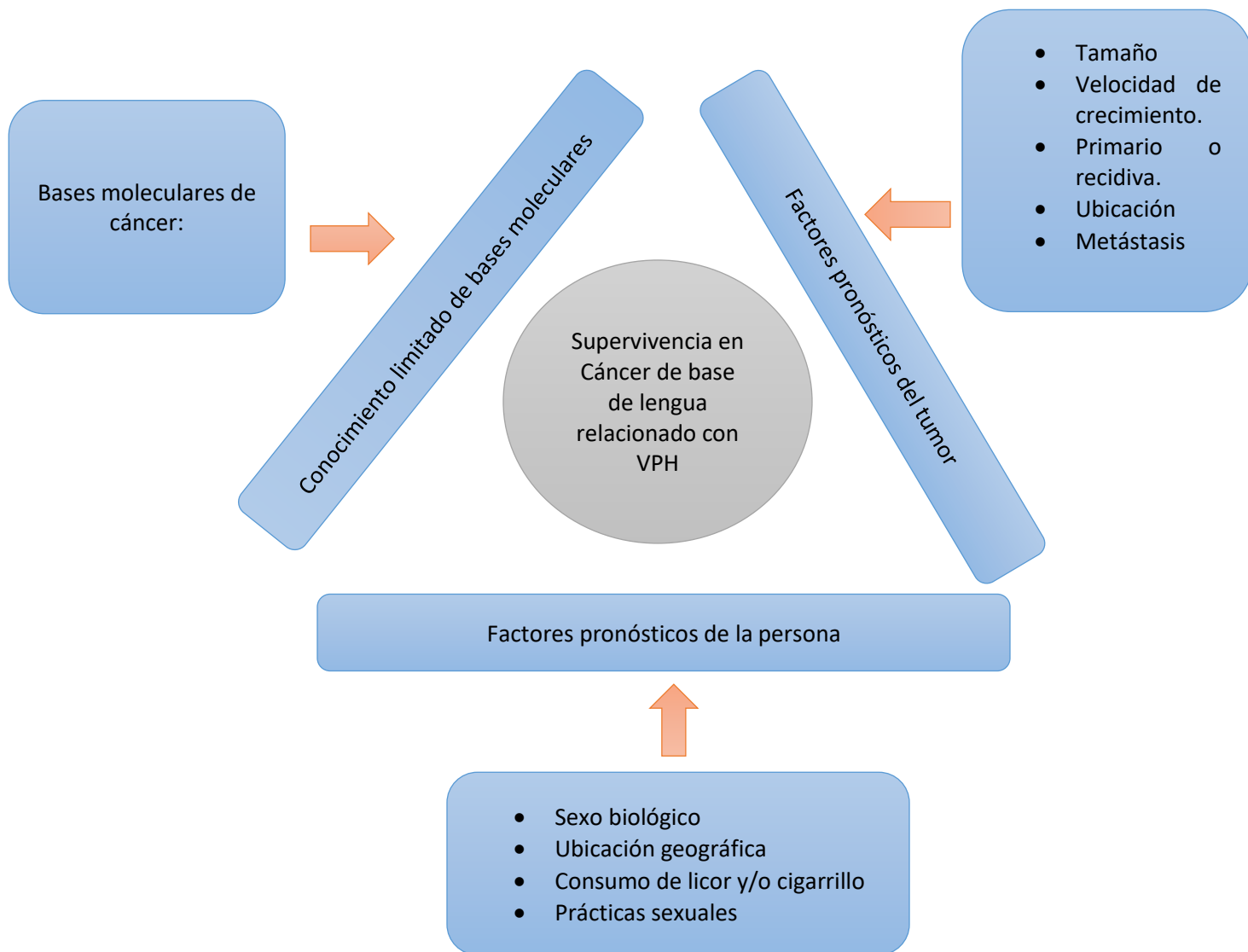


Figura 1. Planteamiento del problema. Diagrama con factores incidentes en la supervivencia de pacientes con carcinoma escamocelular de base de lengua.

1.2. Justificación

En el contexto de cualquier enfermedad, resulta fundamental identificar aquellos factores que mejor predicen su progreso. Esto, ya que pronosticar el comportamiento de la enfermedad permite orientar su estrategia de abordaje, de tal manera que esta logre ser más eficaz y eficiente. Por lo tanto, se hace necesario evaluar la evidencia existente en torno al tópico en cuestión y concluir sobre aquella de mejor calidad, de manera que sirva de base para el planteamiento de recomendaciones que sean de utilidad en la elaboración de guías de práctica clínica o, en su defecto, indique cuáles deberían ser las prioridades en lo que respecta al fortalecimiento de dicha evidencia.

En lo concerniente a la patogénesis del cáncer orofaríngeo, existe evidencia que muestra que el VPH es uno de los agentes etiológicos de esta enfermedad considerada multifactorial o compleja (17). Sin embargo, no ocurre lo mismo en lo que respecta a la relación entre el virus y el curso de la enfermedad, especialmente en el contexto del cáncer de base de lengua y su repercusión en el pronóstico (i.e supervivencia) del paciente. Adicionalmente, las opciones de tratamiento para los pacientes con carcinoma escamocelular de lengua son limitadas y poseen numerosos efectos secundarios que dejan secuelas permanentes. Por lo tanto, el clínico debería tener suficientes elementos de decisión que le permitan elegir la mejor estrategia de abordaje de la enfermedad; elementos de decisión que deberán sustentarse en el análisis riguroso de la evidencia científica disponible.

Sin embargo, la literatura científica disponible sobre cáncer escamocelular de base de lengua es bastante reducida, en comparación con la existente para otros tipos de cáncer cuya carga de morbilidad es mucho más alta. Además, este tipo de cáncer suele ser incluido dentro del denominado “grupo de carcinomas orofaríngeos”, en el que también se encuentran otros tipos de cáncer como el de paladar blando, amígdalas o paredes laterales y posteriores de faringe (1). Por lo

tanto, gran parte de los estudios disponibles no suelen diferenciar entre los distintos subtipos de carcinomas orofaríngeos, lo cual podría explicar la escasa evidencia en torno a la relación entre la infección oral por VPH y el comportamiento del cáncer de base de lengua, por lo que resulta importante recopilar y evaluar la mejor evidencia disponible al respecto.

Por otro lado, la recopilación y evaluación de la mejor evidencia disponible, sobre aquellos factores que podrían influenciar el curso de la enfermedad podría ayudar a la toma de decisiones que permitan un abordaje terapéutico estratificado y por consiguiente, beneficiar de manera imperativa la racionalización del abordaje terapéutico de la enfermedad, de manera que no solo se incremente la supervivencia del paciente, sino que se reduzca la probabilidad de efectos secundarios.

Sin embargo, tras haber realizado inicialmente un sondeo en bases de datos como PubMed y PROSPERO (donde se encuentran registradas las revisiones sistemáticas), no fue posible encontrar otras revisiones que consoliden la evidencia existente en lo referente a la relación entre la infección oral por el VPH y el pronóstico, en términos de la supervivencia, en pacientes aquejados con carcinoma escamocelular de base de lengua.

Por otra parte, y teniendo en cuenta el impacto que una enfermedad como el cáncer tiene para el individuo y la sociedad, diversas políticas públicas han subrayado la importancia de realizar investigación en cáncer. Por ejemplo, el Ministerio de Salud y de Protección Social, junto con el Instituto Nacional de Cancerología, propusieron un Plan Nacional para el Control del Cáncer en Colombia 2012 – 2020, con el propósito de posicionar el cáncer dentro de la agenda pública para movilizar diferentes actores, incluido el estado y el individuo en torno a la lucha contra el cáncer (24).

Además, la Política Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación 2015-2025 plantea que una de las áreas prioritarias de trabajo en el sector salud debería ser el priorizar las estrategias de diagnóstico, prevención y tratamiento del cáncer. Por

otro lado, el Plan Nacional de Tecnología e Innovación 2017 - 2022 incentiva la investigación científica en temas relacionados con el diagnóstico y tratamiento oportuno de enfermedades no transmisibles (25).

Dado lo anterior, una estrategia investigativa que puede ser puesta en marcha para la obtención de evidencia con relación a los factores pronósticos de supervivencia en diferentes tipos de cáncer, consistió en buscar y analizar la evidencia disponible en la literatura científica. Esto implicó evaluar su calidad metodológica para posteriormente realizar una síntesis de dicha evidencia.

Por tal motivo, este trabajo indagó por la evidencia de mejor calidad disponible en torno a la infección oral por VPH y su relación con el pronóstico y supervivencia de pacientes con carcinoma escamocelular de base de lengua. Tal evidencia, podrá servir de sustrato para la elaboración, implementación, evaluación y actualización de estándares, objetivos y modelos básicos de atención en el ámbito del manejo clínico de la enfermedad, propósito al que le apuntan dichas políticas.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación entre la infección oral por el virus del papiloma humano y la supervivencia en individuos con carcinoma escamocelular de base de lengua?

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Definición cáncer

El cáncer, o neoplasia maligna, es una enfermedad que se caracteriza por una alteración en el crecimiento y diferenciación celular, la cual puede originarse en cualquier tejido. En esta enfermedad, se presenta una afectación en la regulación de la proliferación celular fisiológica, a favor de los factores que promueven el crecimiento o la inhibición de la muerte celular programada. En efecto, la tasa de apoptosis celular disminuye, lo que implica la proliferación de células que debían experimentar senescencia o apoptosis (e.g. células con daño irreversible al ADN). Esto conduce a patrones de crecimiento tumoral, los cuales pueden ser benignos o malignos. Estos últimos, tiene poder invasivo y metastásico (26,27).

2.2. Cáncer de base de lengua

2.2.1. Generalidades del cáncer de base de lengua

Antes de definir el cáncer de base de lengua, se deben diferenciar dos tipos de cáncer, a saber: Cáncer oral, que comprende aquellos carcinomas originados en la mucosa oral y que comprometen labios, comisura labial, mejillas, suelo bucal, lengua móvil, paladar duro y zona retromolar. El otro tipo de neoplasia maligna es el cáncer orofaríngeo, que compromete el paladar blando, paredes laterales y posteriores de la faringe, amígdalas y base de lengua (tercio posterior de lengua) (1). Esta última zona, es el tópico central de este proyecto.

El cáncer orofaríngeo se inicia en las células epiteliales, por lo que esta neoplasia maligna se considera un carcinoma. La localización del tumor (e.g. dos tercios anteriores o tercio posterior de la lengua) ayuda a establecer el pronóstico y tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo, el cáncer orofaríngeo que se manifiesta en los dos tercios anteriores de lengua (i.e. lengua móvil) tiene mayores tasas de supervivencia, pues es más fácil de detectar y suele ser menos agresivo. Por el contrario, el cáncer de base de lengua (o de tercio posterior), usualmente presenta

pocos signos y síntomas, lo cual hace que su diagnóstico suela realizarse en estadios más avanzados, en donde posiblemente ya ha ocurrido metástasis a los ganglios linfáticos del cuello (28,29).

Entre un 90% y un 95% de las neoplasias orales se originan en el tejido epitelial (i.e. carcinoma escamocelular oral) (30,31). Otros carcinomas menos frecuentes son los carcinomas verrugosos (variante del carcinoma escamoso), linfomas (en úvula, base de lengua y amígdala), sarcomas (seno maxilar y mandíbula) y melanomas. Por otro lado, en términos de pronóstico, las neoplasias que son poco diferenciadas suelen incrementar las posibilidades de una metástasis regional, haciendo que su pronóstico sea desfavorable. En efecto, la invasión linfática es un signo de comportamiento agresivo de la neoplasia maligna, lo que aumenta las probabilidades de un desenlace mortal (32).

El cáncer oral se manifiesta, inicialmente, como lesiones protuberantes en la superficie de la mucosa oral que evolucionan a úlceras dolorosas, las cuales sangran de manera constante y no se curan. Además, puede presentarse odinofagia, dolor de oído referido, pérdida de dientes por compromisos periodontales y pérdida de peso con presencia de adenopatías palpables. En los tumores orofaríngeos, incluido el de base de lengua, los síntomas suelen manifestarse cuando la enfermedad está avanzada, por lo que es muy importante el examen físico exhaustivo en búsqueda de cualquier anomalía, para garantizar un diagnóstico oportuno por parte del profesional de la salud. En este tipo de tumores los síntomas suelen consistir en dolor de oído o garganta, sangrado, o la aparición de masas en el cuello (30,32). Las localizaciones más afectadas en este tipo de neoplasias malignas son el piso de boca y la lengua (2).

A este respecto, el carcinoma escamocelular de la lengua es uno de los de peor pronóstico, debido a su comportamiento agresivo, el cual se manifiesta con una tasa alta de metástasis de los ganglios linfáticos regionales (33). Además, este tipo de neoplasia maligna ha sido relacionada, entre otros factores, a la infección oral por el Virus del Papiloma Humano (VPH). El peor pronóstico de este tipo de cáncer orofaríngeo, implica una estrategia terapéutica agresiva, la cual tiene como eje

central la resección quirúrgica, afectando notablemente la capacidad de alimentarse y comunicarse de los pacientes, pero que también puede involucrar radioterapia y quimioterapia (28).

2.2.2. Epidemiología global del cáncer de labios, cavidad oral y faringe.

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial y su incidencia va en aumento. En efecto, en el 2012, la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), reportó 14,1 millones de nuevos casos de cáncer a nivel mundial, con un total de 8,2 millones de muertes. En el año 2018, la incidencia de la enfermedad registró un incremento, con 18,1 millones de nuevos casos, lo mismo que la mortalidad, con 9,6 millones de muertes (4).

En este último reporte, además, se registraron 559.453 casos para cáncer de labios, cavidad oral y faringe, con una mortalidad que alcanzó los 336.360 casos; lo que representa un porcentaje aproximado del 3,6% en la mortalidad mundial (4). Esto, comparado con el reporte realizado en el año 2012, donde se estimó una incidencia para el cáncer de labios, cavidad oral y faringe de 529.500 casos y 292.300 muertes, lo que representó aproximadamente el 3,8% de todos los casos de cáncer y el 3,6% de las muertes (34,35).

En cuanto a letalidad a causa del cáncer oral y orofaríngeo se refiere, Estados Unidos para el año 2021 se estimaba que se presentarían 10.850 muertes, tras de haber disminuido por varias décadas, la mortalidad se aumentó en 0.5% cada año de 2009 a 2018(36).

Por otro lado, mientras en el reporte GLOBOCAN 2012 la enfermedad fue más incidente en las mujeres de países en vía de desarrollo, en especial en aquellos localizados en el sur del continente asiático (34), en el reporte del año 2018 se encontró una mayor afectación en hombres, la cual fue observada a nivel mundial (4). La edad promedio para la aparición del cáncer oral está en el rango de los 56 a 64 años, debido a factores de riesgo comportamentales como el consumo de tabaco y de alcohol (4,10,34,37). Sin embargo, un 5% de los casos corresponde a pacientes entre los 25 y 40 años, sin exposición a estos factores de riesgo. Por lo

cual, se sugiere que la patogénesis del cáncer de cabeza y cuello difiere entre este grupo poblacional y la de los pacientes en edad avanzada (37,38), presentándose una mayor supervivencia a 5 años en pacientes menores de 40 años en comparación con pacientes mayores (38,39).

El aumento en los índices de envejecimiento es un factor demográfico que agrupa diversos factores de riesgo para el cáncer. Entre otras razones, debido a la disminución en los mecanismos de reparación celular propias de las edades avanzadas. Este incremento en la incidencia del cáncer también puede explicarse por un aumento en los niveles de radiación y contaminación ambiental, las cuales tienen un efecto acumulativo. Además, se observa una tendencia al alza en la incidencia y mortalidad del cáncer, especialmente en países con economías emergentes, en donde antes las tasas más altas de mortalidad eran debidas a enfermedades infectocontagiosas (4,40).

Por otra parte, aunque la eficacia del tratamiento se ha incrementado con el curso de los años, el aumento de la mortalidad por cáncer evidencia las limitaciones de las estrategias terapéuticas disponibles (41). A este respecto, aunque el cáncer de base de lengua no hace parte de las neoplasias malignas más frecuentes, si establece una diferencia con respecto a los demás tipos de cáncer, debido a su agresividad. Esto se debe, en parte, a que pese, a que la cavidad oral y orofaringe son fácilmente accesibles para la examinación, menos de la tercera parte de los casos de neoplasias malignas es esta zona se detectan en la primera etapa.

Además, la tasa de supervivencia a 5 años en etapas 1 y 2 es mayor en un 80% o más. Por el contrario, en etapas tardías, esta supervivencia puede ser hasta de un 60% o menos, aproximadamente (41).

2.2.3. Epidemiología del cáncer orofaríngeo en Colombia

En Colombia, según el GLOBOCAN del 2018, se reportaron un total 1.322 casos de cáncer oral y orofaríngeo, con una mortalidad de 488 personas y una prevalencia a 5 años de 3.600 nuevos casos en todas las edades (4). Además, según el reporte publicado por el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, para el año 2017 el cáncer de labio y cavidad bucal ocupó el puesto 14 dentro de las neoplasias malignas (1,6% de la población diagnosticada), con una proporción superior en individuos de sexo masculino (2,2% en hombres versus 1,4% en mujeres). En cuanto a la mortalidad por la enfermedad, esta tuvo una proporción de 2,8% en hombres y 1,9% en mujeres, respecto al número total de pacientes con cualquier tipo de cáncer (43).

Por otro lado, en dicho reporte se clasificó al cáncer de labios y cavidad oral (incluyendo faringe) en el grupo denominado “otro tipo de cáncer”, con una prevalencia del 4% en la población diagnosticada dentro de dicho grupo (el cual registró un total de 110.350 casos, 16.388 nuevos casos y 7.587 personas fallecidas). En cuanto a su frecuencia según el sexo, se observó una proporción del 5,1% para los hombres y 2,9% para las mujeres. La mortalidad global de este tipo de cáncer fue de 452 casos (0,9%). Por otro lado, el sitio anatómico más afectado fue la lengua con 757 casos, de los cuales 132 fueron nuevos casos y un total de 114 fallecidos (44).

Finalmente, cabe destacar que las cifras de cáncer de cabeza y cuello asociado a tabaquismo han disminuido. Pero, en las últimas dos décadas, la incidencia de carcinoma escamocelular de amígdala y carcinoma escamocelular de base de lengua positivos para VPH ha aumentado en países occidentales, y más del 70% de los casos ocurre en individuos de sexo masculino (45). Además, los pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas de orofaringe es cada vez más frecuente en grupos etarios menores de 60 años, los cuales nunca han fumado, pero se encuentran infectados con el VPH (46).

2.2.4. Factores de riesgo del cáncer de base de lengua

Identificar qué tipos de factores de riesgo influyen en la aparición de este tipo de cáncer, y de manera general en el cáncer orofaríngeo, resulta relevante para el diseño de estrategias de prevención. Uno de los principales factores de riesgo asociados es la existencia de historia familiar de la enfermedad. En efecto, se ha evidenciado que las personas con antecedentes familiares de carcinoma escamocelular de cabeza y cuello tienen casi el doble de probabilidades de desarrollar la enfermedad que aquellas sin tales antecedentes (47).

Además, se ha encontrado una posible relación entre el carcinoma escamocelular en cabeza y cuello y la anemia de Fanconi, presentándose como una complicación tardía tanto en individuos que han recibido trasplante de médula ósea como en aquellos no trasplantados. Del mismo modo, dicha condición se relaciona a carcinoma escamocelular de lengua (30,48).

Sin embargo, evidencia ampliamente documentada también señala a otros factores de riesgo, quizás de mayor importancia para la enfermedad, y que se relacionan con el estilo de vida, entre ellos: el consumo de tabaco, alcohol, higiene oral deficiente y una dieta alimenticia pobre en vitaminas. En efecto, el tabaco es uno de los principales determinantes de la enfermedad y se ha demostrado un efecto directamente proporcional entre el número de paquetes de tabaco consumidos al año y el riesgo de desarrollar carcinoma escamocelular (30,49). Además, al ser combinado con el consumo de alcohol, aumenta el riesgo de padecer cáncer oral hasta 20 veces más, en relación con aquellos pacientes que no consumen tabaco ni alcohol. Ello se debe a que el etanol induce a la atrofia del epitelio bucal y promueve la solubilización de las moléculas cancerígenas contenidas en el tabaco, especialmente hidrocarburos policíclicos y nitrosaminas.

Por otro lado, la mala higiene oral parece contribuir al desarrollo de cáncer oral, debido a que incrementa el riesgo y la severidad de la enfermedad periodontal, que involucra la inflamación crónica de la mucosa oral, lo que favorece el desarrollo de lesiones precancerosas (31,50). El consumo de la nuez de betel, principalmente en

la India, es otro factor de riesgo relacionado con el desarrollo del carcinoma escamocelular. Asimismo, el bajo consumo de verduras incrementa la aparición de lesiones precancerosas como la leucoplasia.

2.2.5. Fisiopatología

Los epitelios no queratinizados de la cavidad oral, como el del piso de la boca y el vientre de la lengua, están en constante renovación, debido a que los queratinocitos basales constituyen un tejido lábil con alto potencial de proliferación. Además, estas células son más susceptibles a las mutaciones genéticas por diversas exposiciones medioambientales. Por lo tanto, son células vulnerables para experimentar una transformación maligna. En efecto, la lengua y el piso de boca son los sitios con mayor prevalencia de cáncer oral (51).

La carcinogénesis oral y el desarrollo del carcinoma de células escamosas es un proceso multifactorial altamente complejo que ocurre cuando las células epiteliales alteran sus patrones de división y muerte celular, debido a la exposición crónica a diversos factores de riesgo medioambientales, lo que genera diversas mutaciones genéticas en los queratinocitos de la mucosa oral que superan los mecanismos de reparación del ADN (52). Una vez ocurre la transformación, estas células inestables inducen cambios neoplásicos malignos (51), al invadir el tejido subyacente, tras destruir la membrana basal que separa el epitelio del tejido conectivo (53).

Las bases moleculares de las neoplasias malignas no son completamente entendidas, pero la patogénesis se caracteriza por la proliferación de células cancerosas, inclusive sin estímulos externos, inestabilidad genómica y mutación de protooncogenes causada por defectos en la reparación del ADN, insensibilidad a las señales de crecimiento inhibitorias, evasión de la apoptosis o de los mecanismos de muerte celular programada, potencial replicativo ilimitado, angiogénesis sostenida, así como capacidad de invasión y metástasis, la cual puede ocurrir a través de extensión directa, vía sanguínea, linfática o nerviosa (54). A este respecto, los nódulos linfáticos son los mayor afectados en el caso del cáncer de cavidad oral (53). Finalmente, las células madre del tejido afectado también pueden

cambiar su genotipo, lo que puede hacerlas resistentes a las estrategias quimioterapéuticas (51,55,56).

2.2.6. Manifestaciones orales de cáncer

El carcinoma escamocelular representa el 95% de los cánceres de cavidad oral, incluyendo la faringe. El primer cambio clínico que evidencia que el epitelio sufre lesiones precancerosas, es la aparición de displasia epitelial, como son la leucoplasia, eritroplasia o lesiones exofíticas o endofíticas, con o sin ulceración e induración (52,53).

El término "trastorno oral potencialmente maligno", que se les da a las lesiones orales que tienen un alto riesgo de transformación maligna, fue adoptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2005, este incluye las leucoplasias, eritroplasia, liquen plano, lupus eritematoso y fibrosis submucosa oral. A través de varias etapas histopatológicas, éstas lesiones pueden evolucionar en cáncer cuando no hay una detección temprana de ellas, iniciando desde la hiperqueratosis o hiperplasia hasta llegar a la displasia epitelial oral, carcinoma in situ y, por último al carcinoma escamocelular invasivo (33).

Por ejemplo, el liquen plano, un trastorno oral potencialmente maligno, es una enfermedad inflamatoria autoinmune, con una frecuencia de transformación maligna de 0,4 a 5,3%, por lo que su diagnóstico histopatológico es un fuerte predictor de malignidad (50,57). Así mismo, el esófago de Barrett, es una condición que puede favorecer el desarrollo de adenocarcinoma faríngeo (50).

Por otro lado, los adenocarcinomas simples o quísticos son menos comunes y se pueden desarrollar en las glándulas salivares con una evolución más lenta. Pero, tales lesiones son más frecuentes en el paladar y suelen generar invasión ósea. Los tumores que no tienen origen epitelial son raros, como los sarcomas (osteosarcomas y rhabdomyosarcomas), y predominan en pacientes jóvenes. Los tumores histológicos como el melanoma de la mucosa y las hemopatías no suelen ser comunes (58).

En general, si una lesión en la mucosa oral no cicatriza en tres semanas, debe excluirse un tumor maligno u otra afección grave, lo que tiene indicación de biopsia para su análisis histopatológico (52). En efecto, la manifestación clínica más común de la malignidad oral son las ulceraciones, las cuales se presentan con mayor frecuencia en lengua y piso de boca. Además, estas suelen tener bordes irregulares y elevados, son duras a la palpación y pueden generar dolor severo que se irradia a los conductos auditivos. Por otra parte, también es posible observar la aparición de tumores exofíticos con superficies verrugosas, límites indefinidos y de difícil palpación. Síntomas como parestesia, entumecimiento, retraso en la cicatrización post extracción, disfagia, pérdida de peso o agrandamiento en los vasos linfáticos cervicales, se presentan cuando la enfermedad se encuentra en etapa avanzada y se puede asociar con metástasis en el cuello (59).

2.2.7. Diagnóstico

En el caso del cáncer de base de lengua, es de suma importancia establecer un diagnóstico basado en un examen histopatológico, debido a que posibilita la definición de la extensión del tumor. El estándar de oro para el diagnóstico de lesiones premalignas o malignas es el examen visual y táctil, que permiten una impresión general de la extensión de la enfermedad, sin embargo, diferenciar las lesiones benignas o inflamatorias de una lesión maligna, basados solo en el examen clínico resulta difícil, ya que estas últimas son de características clínicas muy heterogéneas, lo que dificulta su detección (49,60).

Debido a esta imprecisión para detectar visualmente las lesiones malignas, se recomienda la realización de biopsia y evaluación histológica para todas las lesiones sospechosas. Las lesiones se consideran premalignas y en riesgo de progresar a carcinoma escamocelular de cavidad oral cuando se realiza un diagnóstico histológico de displasia. Sin embargo, esta técnica limitada para establecer el pronóstico (61), aunque si se califica según la extensión del epitelio afectado, de acuerdo a anormalidades citológicas y cambios arquitectónicos (62).

El examen histopatológico de los carcinomas escamocelulares orales muestra células neoplásicas malignas que están dispuestas en islas o nidos de diferentes tamaños, cordones y células individuales dentro del tejido conectivo; además, se detectan criterios adversos como la invasión peri neural que es un importante predictor de afectación ganglionar en el carcinoma escamocelular de la cavidad oral (53).

Existen otras formas de diagnóstico que han sido usadas para determinar la malignidad de las displasias orales como la auto fluorescencia, la quimio luminiscencia y el azul de toluidina que, aunque pueden ayudar con el inicio de la etapa diagnóstica, no reemplazan el examen oral visual y táctil, ni tampoco las biopsias quirúrgicas (62).

Otras ayudas diagnósticas también son relevantes cuando se sospecha de invasión hacia otros tejidos o metástasis. Por ejemplo, las imágenes radiográficas son cruciales para evaluar la relación del tumor con el hueso adyacente, lo mismo que los ganglios linfáticos regionales. La tomografía computarizada (TC) es el método de elección para la evaluación de los ganglios óseos y cervicales, especialmente el compromiso cortical temprano y la diseminación ganglionar extracapsular. La resonancia magnética proporciona información complementaria sobre la extensión de la invasión peri neural y de tejidos blandos, y también es útil para evaluar la extensión de la afectación del hueso medular, pues la médula adulta suele ser reemplazada por grasa (49).

Para facilitar su diagnóstico y establecer tratamiento adecuados el sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para el cáncer de cavidad oral y de orofaringe es el sistema **TNM** del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (ver **tabla 1 y 2**), que se basa en tres piezas clave de información(63):

- La extensión del tumor (**T**): Qué tan grande es el **tumor** principal (primario) y hacia cuáles tejidos, si es el caso, de la cavidad oral o de la orofaringe se ha propagado.

- La propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes (**N**): ¿Se ha propagado el cáncer a los ganglios linfáticos adyacentes?
- La propagación (metástasis) a sitios distantes (**M**): ¿Se ha propagado el cáncer a órganos distantes tal como a los pulmones?

Tabla 1. Etapas de los cánceres de labio, cavidad oral y orofaringe p16 negativo

Etapas AJCC	Agrupación por etapas	Descripción de las etapas de los cánceres de labio, cavidad oral y orofaringe p16 negativo*
0	Tis N0 M0	El cáncer aún se encuentra dentro del epitelio (la capa superficial de las células que recubren la cavidad oral y la orofaringe) y todavía no se ha expandido a las capas más profundas. No hay propagación a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0). Esta etapa también se conoce como carcinoma in situ (Tis).
I	T1 N0 M0	El cáncer mide 2 cm (aproximadamente 3/4 de pulgada) o menos. No está creciendo en los tejidos cercanos (T1). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
II	T2	El cáncer mide más de 2 cm, pero no tiene más de 4 centímetros (aproximadamente 1½

	N0 M0	pulgadas). No está creciendo en los tejidos cercanos (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
III	T3 N0 M0	El cáncer mide más de 4 cm (T3). Para los cánceres de orofaringe, T3 también incluye tumores que están creciendo en la epiglotis (la base de la lengua). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
	O	
	T1, T2, T3 N1 M0	El cáncer tiene cualquier tamaño y puede haber crecido en estructuras cercanas del cáncer de orofaringe (T1-T3) Y se ha propagado a un ganglio linfático en el mismo lado del tumor primario. El cáncer no se ha propagado afuera del ganglio linfático y el ganglio linfático no mide más de 3 cm (aproximadamente 1¼ pulgadas) (N1). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IVA	T4a N0 o N1 M0	El cáncer tiene cualquier tamaño y está creciendo en estructuras cercanas tales como: Para los cánceres de labio: el tumor está expandiéndose hacia el hueso adyacente,

		el nervio alveolar inferior (el nervio de la mandíbula), el piso de la boca, o la piel del mentón o de la nariz (T4a) • Para los cánceres de cavidad oral: el tumor está expandiéndose hacia los huesos de las mandíbulas o del rostro, el músculo interno de la lengua, la piel del rostro o los senos maxilares (T4a) • Para los cánceres orofaríngeos: el tumor está expandiéndose hacia la laringe (órgano fonador), músculo de la lengua o huesos como el pterigoideo medio, el paladar duro o la mandíbula (T4a). Esto también se conoce como <i>enfermedad local moderadamente avanzada</i> (T4a). ADEMÁS, uno de los siguientes: • No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) • Se ha propagado a un ganglio linfático sobre el mismo lado del tumor primario, sin embargo, no ha crecido fuera del ganglio linfático y el ganglio linfático no mide más de 3 cm (aproximadamente 1 ¼ pulgadas) (N1). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
--	--	--

	O	
	T1, T2, T3 o T4a N2 M0	El cáncer tiene cualquier tamaño y podría haber crecido en estructuras adyacentes (T0-T4a). No se ha propagado a órganos distantes (M0). Se ha propagado a uno de los siguientes sitios: • Un ganglio linfático sobre el mismo lado del tumor primario, sin embargo, no ha crecido fuera del ganglio linfático y el ganglio linfático no mide más de 3 cm, pero menos de 6 cm (alrededor de 2 ½ pulgadas) (N2a) ○ • Se ha propagado a más de un ganglio linfático sobre el mismo lado del tumor primario, pero no ha crecido afuera de ninguno de los ganglios linfáticos y ninguno mide más de 6 cm (N2b) ○ • Se ha propagado a uno o más ganglios linfáticos ya sea sobre el lado opuesto al tumor primario o en ambos lados del cuello, pero no ha crecido afuera de ninguno de los ganglios linfáticos y ninguno mide más de 6 cm (N2c).
IVB	Cualquier T	El cáncer tiene cualquier tamaño y puede haber crecido hacia los tejidos blandos o estructuras

	N3 M0	cercanas (Cualquier T) Y cualquiera de los siguientes: • Se ha propagado a 1 ganglio linfático que mide más de 6 cm sin embargo no ha crecido afuera del ganglio linfático (N3a) ☐ • Se ha propagado a 1 ganglio linfático que mide más de 3 cm y claramente ha crecido afuera del ganglio linfático (N3b) ☐ • Se ha propagado a más de 1 ganglio linfático en el mismo lado, el lado opuesto o en ambos lados del cáncer primario con crecimiento afuera del/de los ganglios(s) linfático(s) (N3b) ☐ • Se ha propagado a 1 ganglio linfático en el lado opuesto del cáncer primario el cual mide 3 cm o menos y ha crecido afuera del ganglio linfático (N3b). No se ha propagado a órganos distantes (M0).
	☐	
	T4b	El cáncer tiene cualquier tamaño y está creciendo en estructuras cercanas tales como la base del cráneo u otros huesos cercanos o rodea la arteria carótida. Esto se conoce

	Cualquier N M0	como <i>enfermedad local muy avanzada</i> (T4b). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). No se ha propagado a órganos distantes (M0).
IVC	Cualquier T Cualquier N M1	El cáncer tiene cualquier tamaño y puede haber crecido en los tejidos blandos o estructuras cercanas (Cualquier T) Y podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). Se ha propagado a órganos distantes como los pulmones (M1).

Tabla 2. Etapas del cáncer orofaríngeo p16 positivo

Etapas AJCC	Agrupación por etapas	Descripción de las etapas del cáncer de orofaringe p16 positivo*
I	T0, T1 o T2 N0 o N1 M0	El cáncer no mide más de 4 cm (alrededor de 1 1/2 pulgadas) (T0 a T2) Y cualquiera de los siguientes: - No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) O - Se ha propagado a 1 o más ganglios linfáticos del mismo lado que el cáncer

		primario, y ninguno mide más de 6 cm (N1) No se ha propagado a sitios distantes (M0).
II	T0, T1 o T2 N2 M0	El cáncer no mide más de 4 cm (alrededor de 1 1/2 pulgada) (T0 a T2) Y se ha propagado a 1 o más ganglios linfáticos sobre el lado opuesto del cáncer primario o en ambos lados del cuello, y ninguno mide más de 6 cm (N2). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	O	
	T3 o T4 N0 o N1 M0	El cáncer mide más de 4 cm (alrededor de 1 1/2 pulgadas) (T3) O está creciendo en la epiglotis (la base de la lengua) (T3) O está creciendo en la laringe (órgano fonador), el músculo de la lengua, o en huesos tales como la placa pterigoidea media, el paladar duro o la mandíbula (T4) Y cualquiera de los siguientes: • No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) O • Se ha propagado a 1 o más ganglios linfáticos del mismo lado que el cáncer primario, y ninguno mide más de 6 cm (N1) No se ha propagado a sitios distantes (M0).

III	T3 o T4 N2 M0	El cáncer mide más de 4 cm (alrededor de 1 1/2 pulgadas) (T3) O está creciendo en la epiglotis (la base de la lengua) (T3) O está creciendo en la laringe (órgano fonador), el músculo de la lengua, o en huesos tales como la placa pterigoidea media, el paladar duro, o la mandíbula (T4) Y se ha propagado a 1 o más ganglios linfáticos sobre el lado opuesto al cáncer primario o en ambos lados del cuello, y ninguno mide más de 6 cm (N2). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IV	Cualquier T Cualquier N M1	El cáncer tiene cualquier tamaño y puede haber crecido en estructuras cercanas (Cualquier T) Y podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). Se ha propagado a sitios distantes como los pulmones o los huesos (M1).

Adaptado de Oropharyngeal Cancer American Joint Committee on Cancer eighth edition (AJCC).

*Las siguientes categorías adicionales no se describen en la tabla anterior:

- **TX:** No se puede evaluar el tumor principal debido a falta de información.
- **T0:** No hay evidencia de un tumor primario.
- **NX:** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales debido a falta de información.

La metástasis de los ganglios linfáticos cervicales es el factor pronóstico más importante en el cáncer oral, pues las posibilidades de supervivencia se reducen en un 50%, en comparación con aquellos con tumores primarios similares sin invasión; estos factores refieren el tamaño del tumor, grado histológico de la lesión, profundidad de la invasión, invasión peri neural e invasión vascular (49).

2.2.8. Tratamiento

La cirugía sigue siendo el método principal para el tratamiento de leucoplasias con displasia moderada a severa. En esta, la escisión por acero frío, láser o criocirugía se utilizan en el tratamiento de las lesiones orales potencialmente malignas. El método de bisturí tradicional ayuda a obtener márgenes y profundidades adecuadas para una buena histopatología, por lo que es el más usado para lesiones difusas más grandes (62).

Por otra parte, la búsqueda continua de tratamientos contra el cáncer tiene como objetivo principal brindar a las pacientes alternativas de terapias que ayuden a curar o prolongar significativamente la vida, además de mejorar su calidad de esta. Los programas de tratamientos eficaces y eficientes son aquellos que funcionan de forma continua y equitativa, están vinculados a un sistema de detección temprana, se basan en la evidencia científica y aplican enfoques multidisciplinarios para todos los tipos de cáncer, independiente de la etapa en que sean diagnosticados, teniendo una alta probabilidad de extender la supervivencia con calidad de vida (64).

Las alternativas de tratamientos para el cáncer oral y faríngeo dependen de características como el tamaño, localización del tumor primario, compromiso de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis. Las características histopatológicas del carcinoma escamocelular de la cavidad oral tienen un papel importante a la hora de seleccionar el tratamiento. Sin embargo, el tratamiento a elección es la cirugía; mientras que la radioterapia o la quimioterapia pueden usarse como terapia de apoyo (53,65). La edad de los pacientes y la etapa en que se encuentre el tumor son decisivos para la elección del tratamiento, pues a medida que la edad y la etapa del tumor aumentan, se requiere de la cirugía y la radioterapia combinadas (57).

Entre las técnicas quirúrgicas se encuentran: 1) el abordaje trans oral, el cual se utiliza para lesiones premalignas o tumores pequeños y superficiales del piso de la boca, alvéolos dentales y lengua; 2) la mandibulectomía para - mediana, que se utiliza para acceder a tumores de lengua en la zona más posterior, y 3) para el acceso de tumores maxilares se interviene en las mejillas o la zona medio facial (65). La mayoría de las cirugías que involucran resecciones tumorales grandes son desfigurantes y resultan en muchos efectos indeseables para los pacientes (53).

La radioterapia ha sido la elección tradicional para el tratamiento adyuvante post operatorio, mientras que la quimioterapia y radioterapia post operatorias controlan y mejoran el resultado del tratamiento en la zona local y regional del tumor, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello con diseminación extracapsular o márgenes quirúrgicos positivos, en comparación con radioterapia sola (49).

El manejo con terapias preventivas, que implican evitar factores de riesgo como el consumo de tabaco o alcohol, o hacer una vigilancia estrecha de la lesión y biopsias en serie, es más adecuado para lesiones difusas con displasia leve y en pacientes médicamente comprometidos (55). Por otro lado, en algunas ocasiones, hacer vigilancia de las lesiones puede ser más eficaz para retrasar el paso a transformación maligna en comparación con la cirugía como tratamiento primario preventivo. En efecto, las lesiones tratadas quirúrgicamente tienden a desarrollar cáncer a una tasa más alta que las lesiones no tratadas quirúrgicamente (66). Sin embargo, aún existe mucha controversia al respecto (67).

La quimioterapia se basa en terapia biológica o inmunoterapia, la cual se limita a pacientes con enfermedad en estadios avanzados, o con alto riesgo de recurrencia, incluidos los pacientes con enfermedad residual (márgenes positivos o carcinoma escamocelular irresecable) y metástasis a distancia o diseminación extracapsular en los ganglios linfáticos locales y regionales (53,68).

Finalmente, están surgiendo nuevas estrategias alternativas basadas en la capacidad de potenciar la respuesta antitumoral del sistema inmunitario del paciente (53,69).

2.2.9. Supervivencia

La supervivencia después de un diagnóstico de carcinoma orofaríngeo el cual incluye base de lengua, varía acorde con: el estado de salud general, las características del tumor y el tratamiento elegido; lo mismo que la actitud del paciente (i. e, estado de ánimo y formas de enfrentar la enfermedad). Por otra parte, la infección oral por VPH y el diagnóstico de la enfermedad en una etapa temprana se asocian con una mejor supervivencia, mientras que el consumo de tabaco y alcohol se asocian con resultados más pobres. Por otro lado, los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello tienen una alta incidencia de recurrencia, cercana al 4% por año de seguimiento, teniendo así una influencia negativa en la supervivencia global (47).

Después de la recurrencia, la mayoría de los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello no tendrán una opción quirúrgica de rescate o radiación. Desafortunadamente, la supervivencia para pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, tratados solo con quimioterapia paliativa, es de solo 8 a 10 meses aproximadamente (70).

Los resultados en estudios de ensayos clínicos aleatorizados en donde se comparan los enfoques quirúrgicos versus tratamientos no quirúrgicos no han logrado mostrar mejoras significativas en la supervivencia general o específica de la enfermedad. Por ejemplo, los análisis recientes coinciden en que los pacientes con cánceres supraglóticos avanzados tienen una tasa de supervivencia global a 5 años de entre 52% al 60%, cuando reciben tratamientos quirúrgicos. Por otra parte, se necesita identificar biomarcadores pronósticos y de respuesta al tratamiento y así ayudar a guiar la toma de decisiones terapéuticas para mejorar la supervivencia en los pacientes con cáncer orofaríngeo o de cabeza y cuello (71).

Finalmente, los pacientes con carcinoma orofaríngeo enfrentan desafíos psicológicos únicos en comparación con muchos otros sitios de cáncer. Los cáncer de cabeza y cuello y sus tratamientos pueden causar varios impedimentos físicos y funcionales, que se han asociado con el desarrollo de depresión, siendo este un factor importante en la sobrevida de la enfermedad (72).

2.3. Virus de papiloma humano (VPH)

Es un virus pequeño, no encapsulado, con un genoma de ADN de doble cadena de aproximadamente ocho mil pares de bases de longitud. Además, posee una estructura icosaédrica que mide entre 52 y 55 nm de diámetro, cuya cápside está formada por 72 capsómeros pentaméricos, donde la proteína L1 es la más común(73), Desde la perspectiva taxonómica, este virus se encuentra ubicado en la familia *Papillomaviridae*, la cual a su vez contiene 16 géneros, con más de 100 genotipos específicos, los cuales pueden dividirse en dos subgrupos: 1) De bajo riesgo o no oncogénicos (serotipos 6,11,40,42,53,54,57), comúnmente presentes en lesiones benignas (i.e. condilomas genitales y neoplasias intra epiteliales de bajo grado), y cuya infección deriva en un mínimo riesgo de progresión a lesiones de alto grado; 2) De alto riesgo u oncogénicos(serotipos 16,18,32,35,39,45,51,56,58), los cuales pueden conducir al desarrollo de neoplasias malignas. Entre éstos, los dos tipos más comúnmente conocidos son los genotipos 16 y 18 quienes suelen asociarse a los cánceres de cuello uterino y orofaríngeo (5,74).

La infección por VPH se considera un problema de salud pública, pues está catalogada como la infección sexualmente trasmisible más frecuente en el mundo. En efecto, de los más de 100 genotipos virales, cerca de 40 tiene la característica de propagarse, a través del contacto sexual directo, a áreas genitales, así como la región orofaríngea. Pero, esta transmisión puede ocurrir en contacto directo de tipo no sexual, o a través de fómites o juguetes sexuales (5,6).

En lo concerniente al VPH como agente etiológico de cáncer, las cifras son contundentes. En efecto, en países como Estados Unidos, se estima que el VPH causa el 70% de los casos de cáncer de orofaringe. Por otra parte, se estima que aproximadamente el 90% de los cánceres de cuello uterino y ano tienen como origen la infección por el VPH, así como el 70% de los canceres de vagina y vulva, y el 60% de los canceres de pene. Otros estudios, además, señalan que entre un 60 y 70% de los canceres orofaríngeos están vinculados a la infección por el VPH, sola o en combinación con el consumo de tabaco y alcohol (5,6).

En cuanto a su distribución, la mayor tasa de prevalencia e incidencia para infecciones por serotipos oncogénicos de VPH se halla en países de África y América Latina (6,75).

2.3.1. VPH y cáncer orofaríngeo

La infección por VPH es un factor de riesgo para la incidencia del cáncer orofaríngeo, incluido aquel de cáncer de base de lengua (76). En efecto, el virus del papiloma humano es el causante de hasta un 80% de los cánceres que se producen en la orofaringe. Este tipo de cánceres se originan en las criptas profundas del tejido linfóide de la amígdala o la base de la lengua y se puede distinguir de los cánceres de cabeza y cuello relacionados con el tabaco por la infiltración característica de linfocitos en el nido tumoral y el estroma (77).

Syrjänen y Col, en 1983, fueron los primeros en proponer al VPH como factor de riesgo en el desarrollo de carcinoma escamo celular de cabeza y cuello. Además, se han realizado investigaciones con el objetivo de identificar la presencia del virus en orofaringe. Tales estudios demuestran que, similar al de cuello uterino, uno de los factores principales de riesgo para el cáncer orofaríngeo es la infección por serotipos oncogénicos VPH. Esto puede deberse, en parte, a las similitudes histológicas que existen entre la mucosa orofaringe y aquella del cuello uterino. No obstante, es solo hasta el año 2010 que el panel de expertos de la Asociación Dental Americana (ADA) reconoce al VPH como un factor de riesgo en el desarrollo de cáncer orofaríngeo (78).

El VPH subtipo 16 (VPH16) es el genotipo viral más común relacionado con las tumoraciones que se originan para el carcinoma de células escamosas orofaríngeas (OSCC), donde predomina el carcinoma de células escamosas de amígdalas y carcinoma de células escamosas de base de la lengua (TSCC y BOTSCC)(45). Aunque las investigaciones emergentes insinúan que el VPH puede estar relacionado causalmente en una pequeña proporción de cánceres de cabeza y cuello, todo apunta a que la zona orofaríngea, aquella en donde se encuentra la base de lengua, es un lugar más sensible a la enfermedad por VPH, debido a la

accesibilidad de este subsitio a la exposición al antígeno extraño, lo mismo que a su estructura de bóvedas, rica en linfocitos, que proporciona el acceso a la capa basal epitelial(79).

Sin embargo entre los pacientes con TSCC Y BOTSCC, positivos para VPH se ha evidenciado una mejor y más alta supervivencia hasta en un 80% en relación a los pacientes sin VPH, los cuales han demostrado una supervivencia menor con tan solo un 40%(45). Además, estudios como el de Young y Cols. manifiestan que el comportamiento del cáncer de cabeza y cuello ha cambiado en las últimas décadas, evidenciando una disminución significativa en los carcinomas de células escamosas vinculados con el consumo de tabaco y alcohol, pero, a su vez, un aumento en los nuevos casos por relación a VPH. Estos casos presentan diversos patrones demográficos, aunque con un comportamiento sexual activo, asociado a un mayor riesgo para el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello relacionado con el VPH. La prueba más común para el estado del VPH es la tinción inmunohistoquímica para la proteína p16. Además, se recomiendan que todos los cánceres de la orofaringe se analicen para detectar la presencia de VPH(46).

2.4. Biomarcadores pronósticos

2.4.1. Definición

Según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en ingles), y los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en ingles), creadores del recurso BEST (Biomarkers , Endpoints y otras herramientas), un biomarcador es un indicador de un proceso biológico normal o patogénico, lo mismo que dé una respuesta a una posible exposición o intervención terapéutica (80).

Un biomarcador puede ser un gen, un ácido nucleico, una proteína, cualquier ion o molécula inorgánica u orgánica, producida en el contexto patológico que puede ser empleada para detectar la presencia de la enfermedad o establecer su evolución. Estos pueden determinarse en diferentes muestras biológicas y también pueden proporcionar información sobre la respuesta del organismo ante cualquier

intervención terapéutica; por lo que resultan relevantes para la toma de decisiones en lo que al enfoque terapéutico refiere (60,81).

2.4.2 Biomarcadores en cáncer orofaríngeo

Para mejorar los procedimientos terapéuticos en el manejo carcinoma escamocelular, se requieren biomarcadores confiables para facilitar la predicción del resultado clínico y monitorear la eficacia del tratamiento (82). Estudiar las moléculas biológicas involucradas en el mecanismo molecular de la carcinogénesis podría proporcionar datos de diagnóstico valiosos en el proceso de la enfermedad del cáncer (83). Los biomarcadores también se pueden usar para estimar el riesgo de enfermedad, la detección de cánceres primarios ocultos, distinguir hallazgos benignos de malignos o un tipo de malignidad de otro, determinar el pronóstico, actuar como predictores y monitorear el estado de la enfermedad, así como también pueden ser útiles para detectar la recurrencia de la patología o determinar la progresión o respuesta a la terapia utilizada (54).

El carcinoma escamocelular orofaríngeo, a menudo, se detecta en una etapa tardía, en donde existe un alto riesgo de presencia de metástasis loco regional. Para superar estos desafíos, los investigadores deben buscar biomarcadores de diagnóstico temprano y pronóstico (84). En efecto la identificación de estos biomarcadores que puedan predecir con precisión el comportamiento del carcinoma ayudará en la selección de estrategias de tratamiento apropiadas y pueden aumentar la posibilidad de detectar cánceres con alto riesgo de mal pronóstico (85).

A pesar del avance científico y tecnológico en las diferentes terapias que se utilizan para el tratamiento del cáncer orofaríngeo, la tasa de supervivencia a 5 años permanece por debajo del 50% y los pacientes con frecuencia desarrollan tumores secundarios y recurrentes (84). Los avances en cirugía, radioterapia y quimioterapia no han tenido un efecto significativo en las tasas de mortalidad por cáncer oral debido a la ausencia de biomarcadores de diagnóstico precoz y la pobre respuesta al tratamiento (86). Biomarcadores sensibles y específicos para el carcinoma

escamocelular orofaríngeo pueden ser útiles para la detección en pacientes de alto riesgo.

Los marcadores para la detección temprana del cáncer deben cumplir los siguientes criterios: el tejido alterado puede medirse objetivamente; debe ser medible en muestras pequeñas; debe estar alterado en tejidos de alto riesgo, pero no en tejidos normales; y debe estar alterado en las primeras etapas del desarrollo del cáncer. A diferencia de otros cánceres profundos, el carcinoma que ocurre en la cavidad orofaríngea es mucho más fácil de monitorear, y las muestras son más fáciles de recolectar para el diagnóstico. Los enfoques genómicos y proteómicos modernos de alto rendimiento se han utilizado ampliamente para observar las expresiones alteradas de genes y las proteínas en una variedad de cánceres, incluido el carcinoma escamocelular y es indispensable para facilitar la identificación de biomarcadores potenciales para esta displasia (87).

Para generar los perfiles de expresión genómica o proteómica, se requiere la recolección de muestras del tejido tumoral y del fluido corporal, como la saliva o la sangre (suero y plasma) ya que estos pueden transportar células enteras, así como también proteínas, ADN y ARN que permiten detectar alteraciones celulares relacionadas con el cáncer (87).

Las células cancerígenas desarrollan mecanismos que les permitan evadir su destrucción por parte del sistema inmunitario. La inmunoterapia funciona haciendo que el sistema inmunitario del huésped supere dichos mecanismos adquiridos por las células cancerosas, permitiendo así que el cuerpo reconozca el cáncer como no propio y lo elimine. Para esto, los linfocitos T deben poder infiltrarse en el tumor y generar respuestas apropiadas, un mayor número de linfocitos infiltrantes tumorales (TILs) están asociados con un resultado favorable en varias neoplasias malignas, incluyendo el carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (88).

3. HIPOTESIS

3.1. Hipótesis investigación

La infección por el virus del papiloma humano (VPH), es un factor pronóstico favorable en pacientes con cáncer de base de lengua, evidenciado por una mayor supervivencia, en comparación a los pacientes aquejados con esta neoplasia maligna, pero sin evidencia de infección oral por VPH.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Evaluar la evidencia con la mejor calidad metodológica disponible, que ayude a definir una posible relación favorable o desfavorable de pronóstico, entre la infección oral por VPH y la supervivencia en pacientes con diagnóstico de carcinoma escamocelular de base de lengua.

4.2. Objetivos específicos

1. Describir las características de los reportes y evidencia disponible en la literatura científica, sobre la relación entre la infección oral por VPH y la supervivencia de pacientes con diagnóstico de carcinoma escamocelular de base de lengua.
2. Evaluar la calidad metodológica de los reportes disponibles de investigaciones que hayan estudiado la relación entre la infección oral por el VPH y la supervivencia de pacientes con diagnóstico de carcinoma escamocelular de base lengua.
3. Evaluar los riesgos de sesgos de los estudios que cumplan los criterios para ser incluidos en la revisión sistemática.
4. Sintetizar la evidencia científica disponible en lo concerniente a la relación entre la infección oral por VPH y la supervivencia en pacientes con diagnóstico de carcinoma escamocelular de base lengua.

5. METODOLOGÍA

5.1. Enfoque metodológico de la investigación

Investigación integrativa con enfoque cuantitativo de tipo descriptivo, con paradigma científico positivista. Para dar cumplimiento a los objetivos establecidos, se pretendió, con la recolección y análisis de los datos, falsear una hipótesis investigativa planteada; esto es, la supervivencia de los pacientes con carcinoma de células escamosas e infección oral por el VPH no difiere de aquellos que no tienen signos de la infección.

Método de investigación

El método utilizado en esta revisión sistemática fue el empírico-analítico, el cual permitió establecer la relación entre la supervivencia de los pacientes con carcinoma de células escamosas en la base de la lengua y la infección oral por VPH. Esto, tras recopilar y seleccionar la evidencia de mejor calidad metodológica disponible, y luego de analizar las pruebas estadísticas implementadas que permitieron establecer la relación entre las variables estudiadas, minimizando la incertidumbre y los errores, y controlando los posibles sesgos. La hipótesis de investigación, por su parte, se derivó de una pregunta de investigación, la cual se estableció luego de delimitar la problemática de investigación, tras una revisión de la literatura que permitió establecer el estado el arte.

5.2. Tipo de estudio

Revisión sistemática de estudios no aleatorizados, de síntesis cualitativa sin metaanálisis. Con el fin que de responder a una pregunta y objetivo de tipo pronóstico. Revisión sistemática bajo una perspectiva epistemológica positivista, la cual tiene enfoque de investigación teórica cuantitativo de tipo descriptivo, siendo esta un modelo de investigación cuantitativo que identifica las revisiones sistemáticas de la literatura.

5.3. Tipo de Pregunta PICO en revisiones sistemática

¿Cuál es la mejor evidencia científica disponible que pueda orientar a una posible toma de decisiones concernientes al abordaje terapéutico y que además ayude a definir la relación entre la infección oral por el virus del papiloma humano y la supervivencia en pacientes adultos con carcinoma escamocelular de base de lengua?

5.4. Criterios de elegibilidad

5.4.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta a la hora de realizar el proceso de selección de los artículos fueron:

- Estudios que incluían pacientes con diagnóstico de cáncer de base de lengua y examen para la detección de infección oral por VPH positivo y negativo.
- Estudios en los que se reportó la medición de la supervivencia.
- Estudios disponibles con formato de publicación completa (full text).
- Estudios redactados en idioma español e inglés.
- Estudios con los siguientes diseños metodológicos:
 - a. Estudio de cohorte retrospectiva (siendo estos recomendados por NewCastle como evidencia 1a para investigaciones de pronóstico).
 - b. Estudio de cohorte prospectiva.
 - c. Estudios de casos y controles publicados
 - d. Estudios publicados en revistas médicas y literatura gris.

5.4.2 Criterios de exclusión

Fueron excluidos aquellos artículos donde:

- No analizó la supervivencia cuya variable de interés fue la que se pretendió analizar en esta revisión.
- Estudios que no hicieron la diferenciación anatómica afectada de interés que para este caso fue base de lengua.
- Estudios que no mostraron una comparabilidad que diera respuesta la pregunta de investigación.
- Estudios que estaban publicados únicamente en formato de resumen.
- Reportes de caso

5.5. Fuentes de información

Se realizó una búsqueda de literatura científica, con base en los criterios antes descritos, en las siguientes bases de datos: PubMed / MEDLINE, Science Direct, Scielo, Ovid, the Cochrane CentralRegister of Controlled Trial CENTRAL y literatura gris, open gray.

5.6. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos antes mencionadas, para todos los estudios publicados durante el periodo de tiempo 1991- 2021, utilizando términos [MeSH]) y [DeCs] (**ver tabla 3**).

Tabla 3. Términos [MeSH] y [DeCs]. Bases de datos y algoritmos utilizados.

Base de datos	Algoritmo de búsqueda	Resultado
Pubmed	(((((Oral Tongue squamous cell carcinoma) AND (Papillomavirus Infections OR Papilomaviridae) AND (survival OR Survival Analysis OR Progression-Free Survival OR Kaplan-Meier Estimate OR Survival Rate OR Disease-Free Survival))))).	840
Science Direct	(((((Oral Tongue squamous cell carcinoma) AND (Papillomavirus Infections OR Papilomaviridae) AND (survival OR Survival Analysis OR Progression-Free Survival OR Kaplan-Meier Estimate OR Survival Rate OR Disease-Free Survival))))).	462
Scielo	(neoplasias de lengua).	36
Medline (OVID)	Tongue Neoplasms/ or Carcinoma Squamous Cell/ or Papillomavirus Infections/ and Survival/ and Survival Analysis/) or Progression-Free Survival/ or Survival Rate/ or Disease-Free Survival/ Filtro por: abstracts and structured abstracts and ovid full text available and full text.	720
Literatura gris		0
Total, con duplicados		2058
Duplicados		96
Total		1962

Una vez se aplicaron todos los algoritmos de búsqueda, los resultados fueron almacenados en Zotero y se eliminaron los duplicados. Posteriormente, se creó una bibliografía partir de las referencias, las cuales fueron exportadas a Excel y organizadas en orden alfabético para crear la base de datos, además se les asignó un código numérico de identificación.

5.7. Criterios de revisión de calidad

Debido a que los hallazgos de la presente investigación pueden inducir a decisiones terapéuticas en la práctica clínica para la población con este tipo de cáncer, los investigadores decidieron ser rigurosos a la hora de hacer la evaluación de los estudios incluidos en esta revisión sistemática. Por lo tanto, la calidad metodológica de los estudios seleccionados fue evaluada para garantizar la validez la revisión. Se utilizó la herramienta de Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-

Analyses (PRISMA) versión 2020. PRISMA para reporte de revisiones sistemáticas, la cual enlista una serie de criterios mínimos que deberán ser reportados para la evaluación de riesgos de sesgos.

En la primera etapa, dos revisores (Luís Fabian Benítez Moreno y Maryi Andrea Morales Gutiérrez) realizaron una lectura crítica basada en los títulos y los resúmenes para configurar un primer filtro. Posterior a esto se realizó un segundo filtro teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, en una siguiente etapa los revisores extrajeron los artículos potencialmente relevantes para responder la pregunta de investigación planteada, de estos se realizó una lectura completa para luego ser consignados en una plantilla estándar en una hoja de cálculo Microsoft Office Excel. En dicha plantilla, se registraron las variables de interés extraídas de cada estudio: autores, título del estudio, año de publicación, diseño metodológico, participantes, intervenciones, desenlaces, análisis estadístico, resultados, limitaciones y conclusiones. Las diferencias fueron dirimidas por consenso entre los revisores con apoyo de un tercer investigador (Lina María Salazar Peláez).

Para cumplir con el objetivo de la evaluación de la calidad se utilizó la herramienta GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation versión gratuita), la cual consiste en realizar una evaluación de certeza, por medio de ciertos ítems: Diseño de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia directa, imprecisión. Cada revisor, de manera independiente, calificó los estudios incluidos en el análisis de acuerdo con su calidad metodológica, de igual manera tuvo en cuenta la existencia de reproducibilidad de estos. Las variables que se incluyeron fueron aquellas que tuvieran el dato disponible y claramente reportado, tales como: la población objeto de estudio, infección oral por VPH y la similitud en las pruebas empleadas en su detección, el subsitio anatómico de interés, el manejo de las variables confusoras. Finalmente, en la evaluación de la calidad el objetivo se basó en poder regular las recomendaciones originadas como producto de esta revisión sistemática de una manera cauta y objetiva.

5.9 Criterios de evaluación de sesgos

Teniendo en cuenta las diferentes herramientas para sesgos existentes, la evaluación de riesgo de sesgos se realizó empleando la evaluación de ciertos dominios específicos, siguiendo las indicaciones de Cochrane y la guía PRISMA, se adaptaron de manera global dichos dominios, considerando el diseño epidemiológico de cada estudio y teniendo en cuenta que eran estudios no aleatorizados. Posteriormente para la creación del gráfico de riesgo general y específico de sesgo, se utilizó el software de Review manager 5.0, la cual evalúa distintos dominios. Además, esta herramienta permite clasificar el riesgo de sesgo como: Low risk: bajo riesgo; High risk: alto riesgo; unclear risk: riesgo poco claro. **(ver tabla 4).**

Tabla 4 Tabla por dominios Review mánager 5.0. Criterios para la calificación del riesgo de sesgo.

Posibles sesgos	Juicio del investigador	Soporte al juicio
¿La selección de los participantes en el estudio resultó en grupos de comparación apropiados?	High risk ▼	
¿El estudio o análisis contó importantes variables de confusión y modificación?	High risk ▼	
¿Los datos del resultado fueron incompletos debido a la deserción o exclusión del análisis?	High risk ▼	
¿Podemos tener confianza en la caracterización de la exposición?	High risk ▼	
¿Podemos confiar en el resultado?	High risk ▼	
¿Se informaron todos los resultados medidos?	Low risk ▼	
¿Hay alguna otra amenaza potencial a la validez interna?	High risk ▼	
Otro sesgo	Low risk ▼	

Finalmente, luego de realizar la valoración de acuerdo con los criterios del Manual de Cochrane para cada uno de los estudios incluidos en esta revisión, se analizó el

grafico individual de riesgo de sesgos individual por estudio y grupal de los estudios incluidos (**Ver en resultados Figura 3 y 4**) .

5.10 Análisis

En la síntesis cualitativa, se realizó una descripción de la población, los países en donde se realizaron los doce estudios incluidos, las principales variables confusoras, los diferentes tipos de supervivencia analizada, los métodos estadísticos empleados para el tratamiento de los datos, el reporte de la población según subsitio anatómico y diagnóstico de infección oral por VPH.

Para esta revisión sistemática se tuvieron en cuenta variables como : País donde se realizó el estudio, diseño epidemiológico del estudio, tipo de supervivencia, estimador estadístico utilizado para medir supervivencia y sus respectivos límites de confianza, método de detección del VPH oral, subsitio anatómico del cáncer, años medidos de supervivencia, estado del VPH y posibles variables confusoras como sexo, edad, tratamiento recibido, hábito de fumar, comorbilidad, comportamiento sexual. Todas estas variables se midieron, ya que, según la literatura se han relacionado con el pronóstico de la enfermedad, por lo cual podían ser confusoras, por lo tanto, necesarias, en la finalidad de dar respuesta a la pregunta de investigación, realizar el análisis descriptivo. Los investigadores de la presente revisión sistemática no construyeron medidas adicionales a las extraídas de los estudios incluidos.

Al momento de intentar realizar un análisis cuantitativo de tipo analítico, se construyó una tabla de 2 x 2 con los doce estudios incluidos, identificando el desenlace (i.e. la supervivencia) y la exposición (i.e. diagnóstico de infección oral por VPH: positivo o negativo), la cual incluyó el dato de la n de cada subgrupo, Al final de este análisis, dos estudios cumplían con los datos necesarios como candidatos para el metaanálisis: estos fueron los reportes de Garnaes 2016 y Iyer 2015. Pero, al realizar la búsqueda de otros datos como el Hazar Ratio (HR), efecto estimado y error estándar, no se encontró toda la información requerida para

metanalizar. Sin embargo, la principal causa de no poder realizar el metaanálisis con estos dos estudios fue el tipo de desenlace medido, ya que Garnaes 2016 solo contempló la supervivencia general, mientras que Iyer, que midió tres tipos de supervivencia (general, específica de la enfermedad y libre de la enfermedad), solo incluyó en sus modelos del análisis multivariado la supervivencia específica de la enfermedad para base de lengua. Esto quiere decir que solo reportó este HR.

6. ASPECTOS ÉTICOS

La investigación titulada Infección Oral por Virus del Papiloma Humano como Factor Pronóstico de la Supervivencia en Pacientes con Diagnóstico de Carcinoma Escamocelular de Lengua: Una revisión sistemática, se realizó a partir de fuentes secundarias de información. A este respecto, se revisó que cada uno de los que los reportes incluidos en la revisión contasen con el aval del comité de ética de la universidad CES.

Por otra parte, la investigación planteada se clasificó como investigación sin riesgo, acorde con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, expedida por el Ministerio de Salud de la República de Colombia. Esto, ya que la realización del estudio implicó utilizar fuentes secundarias de información, obtenida tras una búsqueda sistemática de literatura científica disponible, utilizando las bases de datos electrónicas anteriormente descritas en la metodología.

Por otra parte, esta revisión sistemática, también respeta la normatividad vigente en lo referente a propiedad intelectual: Ley 23 del 28 de enero de 1982 sobre los derechos de autor, así como la ley que la modifica y por la que se establecen otras disposiciones en materia de derechos de autor y derecho conexos (Ley 1915 del 12 de julio de 2018). Además, sigue lo estipulado en la Resolución 0068 de 2018, por el cual se establece el Reglamento de Propiedad Intelectual de la Universidad Ces.

Finalmente, los investigadores del presente estudio manifiestan no tener ningún conflicto de interés que pudiera comprometer la objetividad o independencia del estudio, el cual se realizó con fines académicos y no obtuvo financiación por entidad externa alguna.

La presente investigación con el fin de respetar propósitos de transparencia en investigación, este estudio contó el aval del comité de Ética de la Universidad CES y fue registrado en PROSPERO con el número de identificación CRD42021227145.

7. RESULTADOS

A través de la estrategia de búsqueda inicial se identificaron 2.058 artículos en las bases de datos electrónicas consultadas. Posteriormente, se realizó la eliminación de los estudios duplicados ($n = 96$). Luego, 1.962 estudios fueron evaluados de forma independiente por los dos revisores, basados en la revisión de los títulos y los resúmenes. Esta revisión consistió en aplicar los criterios de exclusión previamente definidos. ($n = 598$). 26 reportes, en texto completo, fueron analizados para evaluar criterios de elegibilidad; tras esto, 14 de ellos no fueron tenidos en cuenta por no tener grupo comparador de infección oral por VPH, o porque la supervivencia fue reportada solo en porcentaje, sin reportar error estándar ni HR. Finalmente se incluyeron 12 artículos para la síntesis cualitativa. En la **Figura 2** se presenta el diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos para la síntesis cualitativa.

Diagrama de flujo PRISMA de revisión sistemática

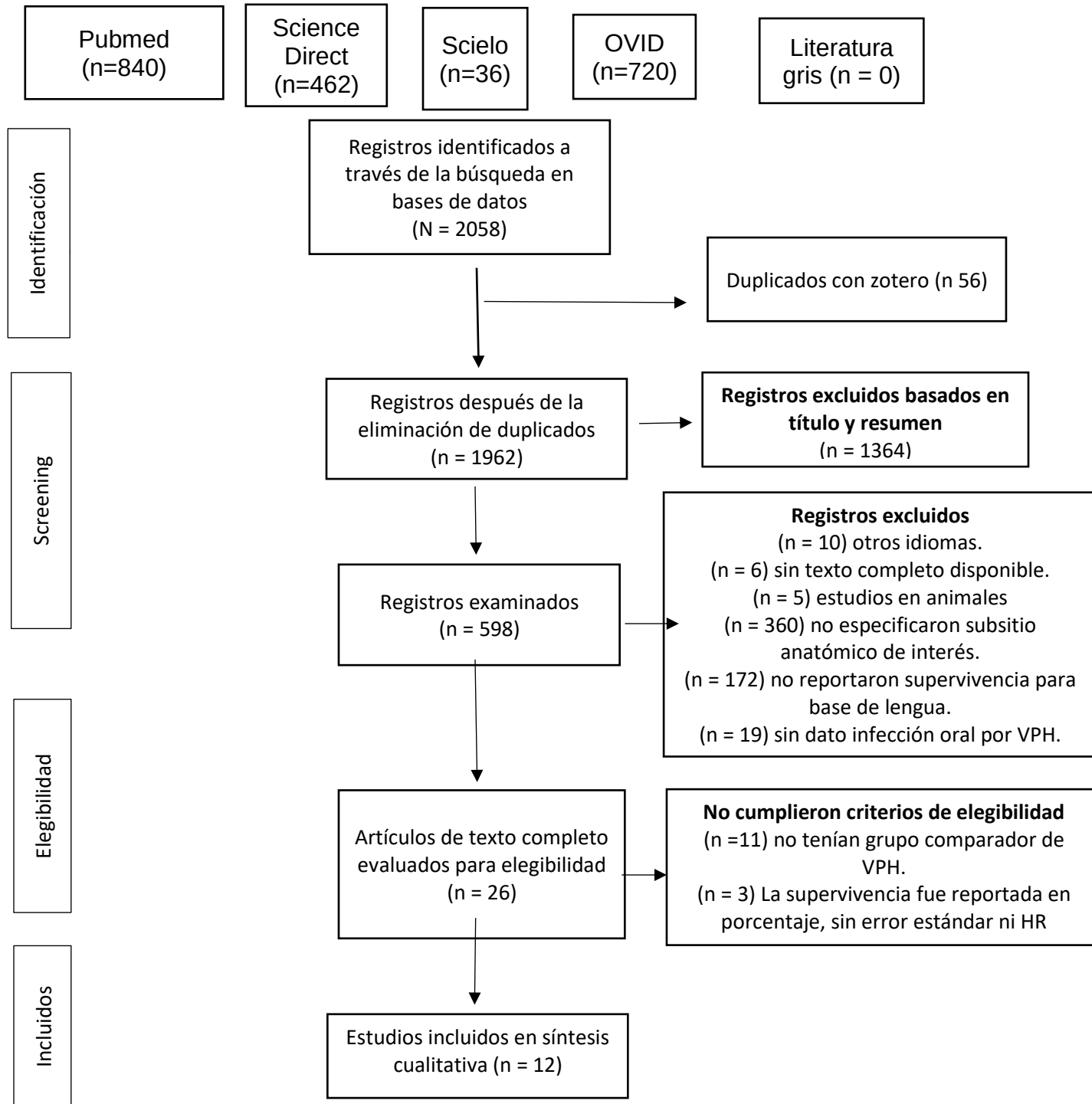


Figura 2. 26 reportes en texto completo fueron analizados para evaluar criterios de elegibilidad; 14 de ellos no fueron tenidos en cuenta por no tener grupo comparador de infección oral por VPH, o porque la supervivencia fue reportada solo en porcentaje.

7.1 Análisis descriptivo de los estudios

Luego de llevar a cabo cada etapa de esta revisión sistemática, fueron incluidos para el análisis cualitativo doce estudios, 10 de cohorte retrospectiva, uno de serie de casos y otro de cohorte prospectiva, de los cuales seis fueron llevados a cabo en Estados Unidos, tres en Canadá, dos en países europeos y uno en China. En total, se incluyeron un total de 77.649 pacientes con cáncer orofaríngeo o cabeza y cuello, de los cuales 34.943 pacientes fueron positivos para infección oral por VPH, mientras que 14.587 fueron negativos para la misma. Además, 35.295 individuos tenían diagnóstico de cáncer de base de lengua de los cuales solo reportaban el dato para 1.275 VPH positivo, 873 VPH negativo. Sin embargo, estudios como el de Gal 2020, Goel 2019, Hobbs 2017, Kurokawa 2020, LU 2019, Ren 2019, no reportaron cifras específicas para base de lengua.

Para esta revisión sistemática fue importante el análisis de variables como el país de origen de los estudios, posibles variables confusoras y el tipo de diseño de investigación (**ver Tabla 5 y 7**).

Tabla 5. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática, según país de origen, tipo de estudio y variables confusoras.

Variable	Categoría	n N = 12	%
País	Estados Unidos	6	50
	Canadá	3	25
	Dinamarca	1	8.3
	China	1	8.3
	Países Bajos	1	8.3
Confusoras	Sexo	10	83.3
	Edad	12	100
	Tratamiento	8	66.6
	Cigarrillo	5	41.6
	Alcohol	2	16.6
	Comorbilidad	5	41.6
	Comportamiento sexual	0	0
Diseño epidemiológico	Serie de casos	1	8.3
	Cohorte retrospectiva	10	83,3
	Cohorte prospectiva	1	8.3

El desenlace medido por los diferentes estudios, es decir la supervivencia, fue analizada para aquellos que tuvieron en cuenta esta variable en relación con el subsitio anatómico de interés que para este caso fue base de lengua. La supervivencia general en pacientes con carcinoma escamocelular de base de lengua fue la más comúnmente reportada en los estudios (n = 7): Gal 2020, Garnaes 2016, Goel 2019, Hall 2017, Hobbs 2017, Lu2018, Lu2019. Dos estudios midieron la supervivencia específica de la enfermedad (Ernster 2007, Iyer 2015), solo Kurokawa 2020 midió supervivencia libre de progresión, Melchers 2015 fue el único en reportar supervivencia específica de la enfermedad y libre de enfermedad, por su parte Ren 2019 reporto supervivencia general y libre de enfermedad. **(ver Tabla 6 y 7).**

Tabla 6. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática según tipo de supervivencia medida y método de detección VPH

Variable	Categoría	n (N = 12)	%
Tipo de supervivencia medida	General	7	50
	Específica de la enfermedad	2	16.6
	Libre de progresión	1	8.3
	Específica de la enfermedad y libre de la enfermedad	1	8.3
	General y libre de la enfermedad	1	8.3
Estimador estadístico	HR	12	100
	OR	1	8.3
Método detección del VPH oral	Inmunohistoquímica	9	75
	PCR	6	50
	Dato no disponible	1	8.3

En cuanto a lo relacionado con el método de detección de la infección oral por VPH, solo un estudio no proporciono datos acerca de la detección de este mismo (Gael 2020). Seis estudios implementaron la detección por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), cuatro estudios realizaron detección viral por dos métodos: PCR e inmunohistoquímica. A este respecto, las pruebas para detección viral mediante el uso de reacción inmunológica fueron las más empleadas.

Las variables confusoras que más fueron incluidas en los estudios fueron edad, sexo, estadio de la enfermedad, tratamiento y tabaquismo (**ver Tabla 5**). Solo cinco estudios analizaron la presencia de comorbilidades, dos el consumo de alcohol y ninguno tuvo en consideración el comportamiento sexual como posible variable confusora.

Tabla 7. Consolidado global de características generales de los estudios.

Autores	Ciudad (País)	Población	VPH +	VPH -	Detección de VPH	VPH DNA	Tipo estudio
Ernster et al(89).,2007	Denver, (Estados Unidos)	<51; 51 - 60 y >60 años	50	22	PCR 16 y 18	PCR 16 y 18	Serie de casos
Gal et al(90).,2020	Kentucky (Estados Unidos)	> 20 años	27663	10566	Dato no disponible	Dato no disponible	Cohorte retrospectiva
Garnaes et al(91).,2016	Conpenhague (Dinamarca)	<50; 50 - 60 y > 60 años	452	345	PCR /P16 Inmunohistoquímica	Si	Cohorte
Goel et al(92).,2019	Los Ángeles (Estados Unidos)	< 50; 51-60; 61-70 y > 71 años	2722	828	P16 O P18 Inmunohistoquímica	No reporta	Cohorte retrospectiva
Hall et al(93).,2017	Ontario (Canadá)	60 -79; 70-79 y >80 años	392	218	Inmunohistoquímica p16 - inmunoreactividad p16	VPH 16/18	Cohorte retrospectiva
Hobbs et al(94).,2017	Alberta (Canadá)	30 - 80 años	76	39	Inmunohistoquímica cuantitativa fluorescente p16	No reporta	Cohorte retrospectiva
Iyer et al(95)., 2015	New york (Estados Unidos)	27 a 84 años, pero los dividieron en > 60 o < 60	106	95	Inmunohistoquímica p 16	No reporta	Cohorte retrospectiva
Kurokawa et al(96)., 2020	Chiba (Japón)	> 60 años	46	29	PCR HPV-L1 (+). VPH 16, 18, 31 y 33	HPV-L1 (+). VPH 16, 18, 31 y 33	Cohorte prospectiva
Lu et al(97)., 2018	Estados Unidos	Adultos subgrupos <60, 60 - 69 y 70 o mas	Sometidos a radiación definitiva 1311 1032 sometidos a cirugía primaria		El estado del VPH se codifica en NCDB según cualquier tipo de prueba de VPH realizada, incluida la inmunohistoquímica p16, VPH en el lugar hibridación, o otras metodologías.	No reporta	Cohorte Retrospectiva
Lu et al(98)., 2019	Estados Unidos	70 años o +	1141	824	Inmunohistoquímica de p16 , la hibridación <i>in situ</i> del VPH u otras metodologías	No reporta	Cohorte Retrospectiva

Melchers et al(99)., 2015	Base de datos de registros de cáncer de los países bajos	Pacientes de registro de base de datos de población holandés.	47	146	Inmunohistoquímica y PCR p16 - El virus del papiloma humano-BRISH se utilizó como control adicional para los casos negativos para p16.	si	Cohorte retrospectiva
Ren et al(100)., 2019	Toronto (Canadá)	33 a 85 años	556	227	VPH, P16 inmunohistoquímica	VPH en suero, p16	Cohorte retrospectiva

7.2 Resultado de evaluación de calidad

La evaluación de calidad metodológica de los estudios se realizó empleando el enfoque GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), (GRADEpro GDT, versión gratuita), **(ver tabla 8)**. De los doce estudios incluidos en la revisión sistemática, ocho fueron valorados como de alta calidad; es decir el grado de confianza en las estimaciones del efecto reportados por estos estudios permite plantear recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con carcinoma escamocelular de lengua en los que se realiza indagación de infección oral por VPH.

Dos estudios fueron considerados de calidad moderada, de lo cual podría concluirse que el efecto real (i.e. la supervivencia de los pacientes con carcinoma escamocelular de lengua con infección oral por tipo oncogénico de VPH) pudiera generar limitaciones al intentar extrapolar los resultados y efecto a otra población. Las causas para ello fueron, principalmente, que dichos estudios fueron llevados a cabo con muestras pequeñas, o a la falta de unanimidad en las pruebas utilizadas para la detección del estatus de infección oral por VPH.

Por otra parte, dos de los estudios fueron calificados de baja calidad (en términos de la herramienta de evaluación, no en juicios que descalifiquen por partes de los investigadores de esta revisión sistemática), donde la calidad de evidencia científica reportada puede apartarse del efecto real investigado. En uno de ellos se evidenció que los datos del estatus de infección viral no eran claros, ya que no reportaron una cantidad importante de estos datos, sumado a que no es claro el método por el cual

detectó el virus. En el otro estudio las deficiencias consistieron en que no toda la población estudiada tenía el dato sobre infección oral por el serotipo viral P16 y este era relevante en la elección del tipo de tratamiento, lo cual podría alterar el resultado de supervivencia.

Tabla 8. Evaluación de calidad GRADE

Nº de estudio	Evaluación de certeza						Certeza
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	
1	Serie de casos (estudios no controlados de un solo brazo)	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta
2	Estudio observacional	Serio ^{a,b}	Serio ^c	No es serio	Serio ^d	Fuerte asociación	⊕⊕○○ Baja
3	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta
4	Estudio observacional	Serio ^{e,f}	No es serio	No es serio	No es serio	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	⊕⊕⊕⊕ Alta
5	Estudio observacional	No es serio	No es serio ^g	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta
6	Estudio observacional	Serio ^{h,i}	Serio ^j	No es serio	Serio ^h	Fuerte asociación	⊕⊕○○ Baja
7	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	Serio ^k	Ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado
8	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^l	⊕⊕⊕○ Moderado
9	Estudio observacional	No es serio	No es serio ^m	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta

Nº de estudio	Evaluación de certeza						Certeza
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	
10	Estudio observacional	No es serio	No es serio ⁿ	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta
11	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta
12	Estudio observacional	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta

- a. En total se incluyeron 16.845 sujetos. No es suficientemente clara la n de los subgrupos de interés con relación al estado de infección oral por VPH.
- b. Es difícil determinar si las similitudes observadas en los perfiles de supervivencia se deben al comportamiento de la enfermedad por extensión extra ganglionar de la enfermedad o simplemente a una manifestación de una enfermedad adecuadamente tratada.
- c. Debido a que la exposición del evento no es clara, los resultados pueden no ser tan confiables.
- d. La similitud de las supervivencias podrían ser el resultado de que la enfermedad se extendió de manera extra ganglionar o a que la enfermedad se trató de manera adecuada.
- e. La población fue de 3.550 individuos, no es suficientemente clara la n de los grupos de interés para los estados de infección oral por VPH.
- f. El historial de tabaquismo podría confundir los resultados con respecto al impacto que tiene el retraso del tratamiento en la supervivencia de la enfermedad.
- g. Inicialmente hubo dificultades con los estatus de infección oral VPH cuando se inició el estudio y los recursos médicos disponibles de la época, con resultados falsos negativos o positivos, pero los autores reportaron estas limitaciones.
- h. No toda la población objeto del estudio tenía disponible el dato de infección oral por VPH, no fue posible la imputación debido a la alta proporción de los faltantes.
- i. Se incluyeron 357 personas el Registro de Cáncer de Alberta. No es suficientemente clara la n de los subsitios de interés para el estatus de infección oral VPH.
- j. Datos perdidos p16. Además, para este estudio la comorbilidad era un dato relevante para la selección del tratamiento, y este dato no se registró en la historia clínica.
- k. Considerando que el desenlace se evaluó en una cohorte muy pequeña y no se contó con la supervivencia de los individuos sin infección oral por VPH, se debe considerar esta limitación.
- l. La muestra con la que se llevó a cabo el estudio puede ser limitada para poder extrapolar los resultados a otras poblaciones.
- m. No hay unanimidad en las pruebas utilizadas para la detección del VPH en los pacientes seleccionados para el estudio.
- n. No hay unanimidad en las pruebas utilizadas para la detección del VPH en los pacientes seleccionados para el estudio.

7.3 Evaluación de riesgo de sesgos

Para la evaluación de riesgo de sesgos se utilizó como guía el manual de Cochrane para revisiones sistemáticas. Los datos fueron organizados con el empleo de la herramienta Review manager 5.4.

En la evaluación de individual del sesgo (**Ver Figura 3**) se pudo observar que los

estudios que sugirieron menos riesgo de sesgos fueron, en primer lugar, Ernstern 2017, seguido de Garnaes 2016, Hall 2017, Lu 2018 y 2019, Melchers 2015 y Ren 2020.

En cuanto a la selección del grupo de participantes, de los doce estudios incluidos en la revisión sistemática, se encontró que en aproximadamente el 27% de los reportes la n de los subgrupos de interés no eran lo suficientemente clara; por ejemplo, carcinoma de base de lengua y estado de infección oral por VPH, lo cual debía ser considerado para interpretar los resultados en relación con la magnitud del efecto **(Ver Figura 4)**.

Se busco de forma estructurada y sistemática en cada uno de los artículos incluidos, con la finalidad de que los hallazgos tuvieran consistencia y una relación lógica para poder reportar los resultados en esta revisión sistemática, por tal razón los investigadores se apegaron a los criterios de inclusión y exclusión definidos previamente, cada estudio fue sometido de manera inicial a una estricta evaluación de sesgos definidos, buscando además otros posibles sesgos reportados o evidentes.

	¿La selección de los participantes en el estudio resultó en grupos de comparación apropiados?	¿El estudio o análisis contó importantes variables de confusión y modificación?	¿Los datos del resultado fueron incompletos debido a la deserción o exclusión del análisis?	¿Podemos tener confianza en la caracterización de la exposición?	¿Podemos confiar en el resultado?	¿Se informaron todos los resultados medidos?	¿Hay alguna otra amenaza potencial a la validez interna?	Otro sesgo
Ernster 2007	+	+	+	+	+	+	+	+
Gal 2020	?	+	+	-	-	+	+	-
Garnaes 2016	+	+	+	+	+	+	+	?
Goel 2019	?	+	+	+	+	+	+	?
Hall 2017	+	+	+	+	+	+	+	?
Hobbs 2017	?	+	-	-	+	+	-	+
Iyer 2015	+	+	+	+	-	?	+	+
Kurokawa 2020	+	+	+	+	+	+	-	+
Lu 2018	+	+	+	?	+	+	+	+
Lu 2019	+	+	+	?	+	+	+	+
Melchers 2015	+	+	+	+	+	+	+	?
Ren 2020	+	+	+	+	+	+	+	?

Figura 3. Resultado de la evaluación de riesgo de sesgo. Evaluación de riesgo de sesgo por estudio donde: (Verde, bajo riesgo de sesgo), (amarillo poco claro riesgo de sesgo), (rojo, alto riesgo de sesgo).

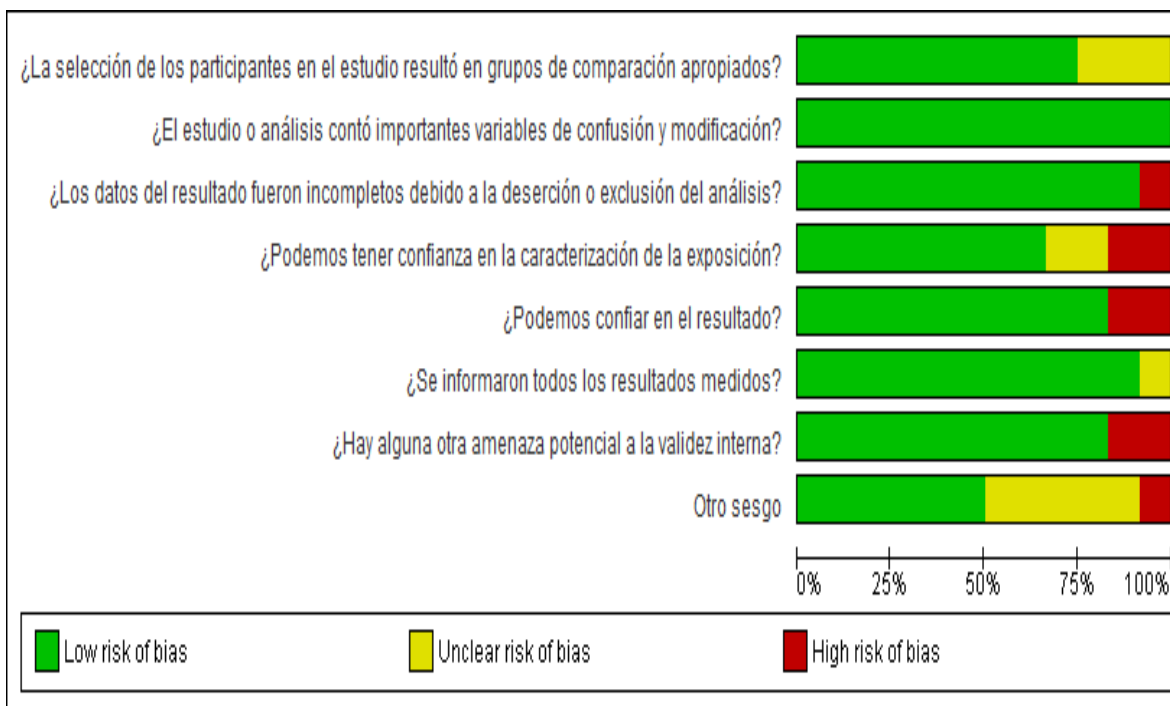


Figura 4. Riesgo general de sesgo. Teniendo en cuenta ocho dominios con el empleo de la herramienta Review m3nager 5.4.

Todos los estudios incluidos en la presente revisi3n contaron con control de confusi3n, mediante an3lisis de t3cnica de regresi3n multivariada, modelos de Cox multivariados, u otras pruebas estadísticas, las cuales incluían pruebas exactas de Fisher, t student, prueba no paramétrica de Wilcoxon, prueba de Mantel-Haenszel, regresi3n logística para OR, pruebas de correlaci3n de Schoenfield, curvas de Kaplan-meir y rango logarítmico. La variable de inter3s para este estudio (i.e. carcinoma de base de lengua) no fue incluida dentro de algunos de estos an3lisis multivariados y, por tanto, fue reportada como un HR crudo.

Solo en uno de los estudios seleccionados, Hobbs 2017, los resultados reportados fueron incompletos debido a que la poblaci3n objeto del estudio no tenía disponible el dato de infecci3n oral por VPH y no fue posible la imputaci3n de datos debido a la alta proporci3n de los faltantes.

En el estudio de Lu 2018, así como en Lu 2019, no es clara la caracterización de la exposición, ya que las pruebas utilizadas para la detección viral no fueron iguales dentro del estudio. De la misma manera, en el estudio de Gal 2020, Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), los datos del estado de VPH no fueron reportados en su totalidad. Por lo tanto, este ítem fue valorado como riesgo alto de sesgo.

Con respecto a la confianza en los resultados reportados, la mayoría los estudios que entraron a la revisión final reportaron las limitaciones que debían ser tenidas en cuenta para la interpretación de los resultados. En lo concerniente al desenlace de interés de esta revisión sistemática, en el estudio de Iyer 2015 se debe considerar que no reportaron el método empleado para la detección del virus no queda claro la similitud de las pruebas y por ende los resultados.

En general, los artículos informaron todos los resultados medidos, excepto en el estudio de Iyer 2015 donde no queda claro si no se midió o no se informó la supervivencia para el subgrupo de interés VPH negativo. En el análisis de posibles amenazas potenciales que afectaran la validez interna del estudio, se encontró que, en el estudio de Hobbs 2017, la comorbilidad era un dato muy importante para hacer la selección del tratamiento, y este dato no fue registrado de manera confiable en la historia clínica. Todo ello, sumado a los datos perdidos correspondientes a los VPH P16, afectan la manera en que se presentan los resultados, por lo cual este ítem fue valorado como de alto riesgo, por lo demás, en los otros estudios no se encontraron posibles amenazas y pudieron calificarse como de riesgo bajo.

Aproximadamente un 45% de los estudios tienen otro tipo de sesgos no categorizados. Por ejemplo, Goel 2019, el historial de tabaquismo podría generar confusión con respecto al impacto del retraso del tratamiento en la supervivencia. Otros estudios no reportaron datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones que pudiera dar como resultado una evaluación de 'Bajo riesgo' o 'Alto riesgo' o el estudio no abordó este resultado.

En Gal 2020, fue difícil determinar la similitud en los perfiles de supervivencia, debido al comportamiento de la enfermedad y la extensión extra ganglionar del cáncer, o simplemente una manifestación de una enfermedad debidamente tratada. En Hall 2017, hubo dificultades para identificar el estatus de infección oral por VPH, debido a las pruebas de detección disponibles para la época en la que se realizó el estudio, lo que conllevó a posibles resultados falsos negativos o positivos; pero, al final reportaron estas limitaciones.

Ren 2020, solo se detectó la presencia del serotipo viral p16, sin detección por PCR del ADN del VPH, lo cual conlleva a un grupo faltante dentro de la cohorte. Por otro lado, faltan datos sobre el comportamiento sexual y es un riesgo que casi ningún estudio analizó.

7.4 Análisis de supervivencia.

El 100% de los estudios utilizaron como técnica de análisis el modelo de regresión de Cox para medir los diferentes tipos de supervivencia, lo anterior brinda certeza de que los estudios realizaron control de posibles variables confusoras; de esta manera, los resultados obtenidos podrían tener mayor validez externa. Aquellos tipos de supervivencia reportados en los estudios fueron: supervivencia global o general, supervivencia libre la enfermedad, supervivencia libre de progresión, supervivencia específica de la enfermedad; en algunos estudios se media una o más tipos de supervivencia, sin embargo, el estudio de Ren 2019 además, utilizó regresión logística para calcular OR ajustado como medida epidemiológica de impacto para la supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad.

Para la presente revisión sistemática se tuvieron en cuenta los diferentes tipos de supervivencia relacionados con subsitio anatómico de interés (i.e. carcinoma en base de lengua **(ver Tabla 9 y 11)** y el estatus de infección oral por VPH **(ver Tabla 10 y 11)**).

Tabla 9. Regresión de Cox para supervivencia según subsitio anatómico.

Estudio	Subsitio anatómico	Tipo de supervivencia	Estimador		IC LI	95% LS
Ernster et al., 2007	Amígdala *	Específica de la enfermedad	HRa	Ref	-	-
	Base de la lengua		HRa	1.49	0.42	5.32
Gal et al., 2020	Base de la lengua	General	HRa	1,57	1,44	1,71
	Amígdala *		HRa	Ref	-	-
Garnaes et al., 2016	Base de la lengua (VPH-)	General	HRa	Ref	-	-
	Base de la lengua (VPH+)		HRa	0,27	0,17	0,43
Goel et al., 2019	Amígdala*	SG (Mortalidad general)	HRa	Ref	-	-
	Base de la lengua		HRa	1,76	1,39	2,24
	Paladar blando / pared faríngea		HRa	2,78	1,54	5,03
	Orofaringe, (NOS), no especificado de otra manera;		HRa	1,61	1,02	2,54
Hall et al., 2017	Amígdala*	General	HRc	Ref	-	-
	base de la lengua		HRc	1,289	1,007	1,651
Hobbs et al., 2017	Amígdala vs base de la lengua / otro	General	HRc	0,66	0,46	0,94
	Amígdala vs base de la lengua / otro		No incluido en el modelo multivariante			
	Amígdala vs base de la lengua / otro		HRc	0,6	0,44	0,83

	Amígdala vs base de la lengua / otro		No incluido en el modelo multivariante			
	Amígdala vs base de la lengua / otro		HRc	0,68	0,44	1,05
	Amígdala vs base de la lengua / otro		No incluido en el modelo multivariante			
Iyer et al., 2015	Amígdalas / BOT	Especifica de enfermedad	HRa	Ref	-	-
	Paladar suave		HRa	4,8	1,3	17,2
Kurokawa et al., 2020	Base de la lengua	Libre de progresión	HRc	0,3	0,08	1,4
Lu DJ et al., 2018	Sometidos a radiación definitiva.	General				
	Amígdala		HRc	Ref	-	-
	Base de la lengua		HRc	0,953	0,822	1,105
	Otro		HRc	1,605	1,31	1,966
	Sometidos a cirugía primaria					
	Amígdala		HRc	Ref	-	-
	Base de la lengua		HRc	1,553	1,078	2,237
	Otro		HRc	2,315	1,352	3,962
	Lu et al., 2019		Amígdala	General	HRc	Ref
Base de la lengua		HRc	0,883		0,752	1,035
Otro		HRc	1,612		1,284	2,023
Amígdala		HRa	Ref		-	-
Base de la lengua		HRa	0,946		0,804	1,113
Otro		HRa	1,22		0,963	1,544
Melchers et al., 2015	Base de lengua	Especifica de enfermedad(n19 3)	HRc	Ref	-	-
	Amigdala		HRc	0,66	0,42	1,05

	base de lengua	Especifica de enfermedad y libre de la enfermedad	HRc	Ref	-	-
	Amígdala		HRc	0,6	0,33	1,09
Ren et al., 2019	Base de Lengua		ORa	Ref	-	-
	Amígdala		ORa	0,97	0,50	1,80
	Otro		ORa	0,09	0,03	0,2
	Base de Lengua		ORa	Ref	-	-
	Amígdala	General Y Supervivencia libre de enfermedad	ORa	0,65	0,3	1,6
	Otro		ORa	0,24	0,1	0,8
	Base de Lengua		ORa	Ref	-	-
	Amígdala		ORa	0,72	0,3	1,7
	Otro		ORa	0,25	0,1	0,8
	Base de la lengua		ORa	Ref	-	-
	Otro		ORa	0,05	0,02	0,13
	Amígdala		ORa	0,87	0,5	1,5
	Base de la lengua	General	HRc	Ref	-	-
	Otro		HRc	2,03	1,05	3,92
	Amígdala		HRc	0,95	0,58	1,55
	Base de la lengua	Libre de enfermedad	HRc	Ref	-	-
	Otro		HRc	1,6	0,9	2,9
	Amígdala		HRc	0,9	0,6	1,4

Siete de los estudios (58%, Ernster 2007, Lyer 2015, Kurokawa 2020, Lu 2018, Lu 2019, Ren 2020 y Hobbs 2017) evidenciaron que la ubicación del subsitio anatómico, entre base de lengua y amígdalas u otros como paladar blando, no son significativos para reducir o aumentar la probabilidad de supervivencia, específicamente para la supervivencia libre de recurrencia, tal como lo fue para el caso de Hobbs 2017 (HRc: 0.68; IC del 95% 0.44 -1.05). Por el contrario, este mismo estudio evidencia una favorabilidad en el pronóstico con relación a su aparición en base de lengua para la supervivencia específica y general (HRc: 0.66; IC del 95% 0.46-0.94), (HRc: 0.60; IC del 95% 0.44-0.83), respectivamente; siendo el único estudio que refleja esta favorabilidad para el subsitio anatómico base de lengua (8.3%).

Cuatro de los estudios (33%, Gal 2020, Goel 2019, Hall 2017, y Melchers 2015), evidenciaron un aumento en la probabilidad de supervivencia referente a la aparición en el subsitio anatómico de la amígdala.

En lo concerniente a la relación de la infección oral por VPH y su relación con los diferentes tipos de supervivencias (**ver Tabla 10**), se evidenció que diez de los estudios (83%) demostraron un aumento de favorabilidad de VPH positivo relacionado con los diferentes tipos de supervivencias estudiadas. Sin embargo, para el estudio de Hobbs 2017, en la supervivencia específica de la enfermedad (HRa: 0.33; IC del 95% 0.12-0.095), y Kurokawa 2017, en supervivencia global (HRc: 0.3; IC del 95% 0.1-0.9), mostraron favorabilidad para el estado de infección oral VPH negativo.

Tabla 10. Regresión de Cox para supervivencia según estatus de infección oral por VPH.

Estudio	Estado de VPH		Tipo de supervivencia	Estimador		IC LI	95% LS
Ernster et al., 2007	VPH(Modelo1)	No *	Especifica de enfermedad	HRa	Ref	-	-
		Si		HRa	0,12	0,03	0,61
	VPH(Modelo2)	No *	Especifica de enfermedad	HRa	Ref	-	-
		Si		HRa	0,07	0,02	0,22
	VPH (Modelo3)	No *	Especifica de enfermedad	HRa	Ref	-	-
		Si		HRa	0,15	0,07	0,36
Gal et al.,2020	VPH	No	General	HRa	2,51	2,22	2,83
		Desconocido		HRa	2,1	1,89	2,32
		Si *		HRa	REf	-	-
Garnaes et al.,2016	VPH	HPV-	General	HRa	Ref	-	-
		HPV+		HRa	0,27	0,17	0,43
		p16 -		HRa	Ref	-	-
		p16 +		HRa	0,28	0,17	0,45
		HPV -/p16-		HRa	Ref	-	-
		HPV+/p16-		HRa	0,66	0,31	1,37
		HPV-/p16+		HRa	0,83	0,39	1,75
		HPV+/p16+		HRa	0,2	0,12	0,34
Goel et al., 2019	VPH	No	SG (Mortalidad general)	HRa	Ref	-	-
		Si		HRa	0,36	0,29	0,45
	VPH	SI	General	HRc	Ref	-	-

Hall et al., 2017	VPH	No		HRc	1,799	1,387	2,333
		VPH n610		HRa	1.043	0,823	1,323
		VPH n610		HRa	0,983	0,734	1,318
		VPH Positivo n392		HRa	0,948	0,642	1,4
		VPH Negativo n218		HRa	1.083	0,68	1,727
Hobbs et al., 2017	VPH	P16 positivo vs p16 negativo Univariado	Especifica de enfermedad	HRc	0,2	0,1	0,4
	VPH	P16 positivo vs p16 negativo Multivariado		HRa	0,33	0,12	0,095
	VPH	P16 positivo vs p16 negativo Univariado	General	HRc	0,19	0,1	0,36
	VPH	P16 positivo vs p16 negativo Multivariado		HRa	0,38	0,14	1,05
	VPH	P16 positivo vs p16 negativo Univariado		HRc	0,71	0,29	1,73
	VPH	P16 positivo vs p16 negativo Multivariado		HRa	0,46	0,12	1,73
	VPH o p16 postivo	solo p16+	Especifica de enfermedad	HRa	4,8	1,3	17,2
	VPH	VPH	Libre de progresión	HRc	0,3	0,2	0,7
Kurokawa et al., 2020	VPH	VPH (+) vs VPH (-)		HRa	1 × 10 ⁻⁹		
			Libre de progresión	HRc	0,3	0,2	0,7
			Global	HRc	0,3	0,1	0,9

		Sometidos a radiación definitiva.					
Lu DJ et al., 2018	VPH	Negativo	General	HRc	Ref	-	-
		Positivo		HRc	0,536	0,469	0,613
	VPH	Negativo		HRa	Ref	-	-
		Positivo		HRa	0,631	0,551	0,723
	Sometidos a cirugía primaria						
	VPH	Negativo		HRc	Ref	-	-
		Positivo		HRc	0,33	0,234	0,466
	VPH	Negativo		HRa	Ref		
Positivo		HRa	0,369	0,254	0,534		
Lu et al., 2019	VPH	Negativo	General	HRc	Ref	-	-
		Positivo		HRc	0,532	0,46	0,615
	VPH	Negativo		HRa	Ref	-	-
		Positivo		HRa	0,682	0,579	0,803
Melchers et al., 2015	VPH	Negativo	Especifica de enfermedad(n193)	HRc	Ref	-	-
		Positivo		HRc	0,24	0,11	0,52
	VPH	Negativo		HRa	Ref	-	-
		Positivo		HRa	0,22	0,1	0,47
	VPH	Negativo	Especifica de enfermedad(n156)	HRc	Ref	-	-
		Positivo		HRc	0,26	0,1	0,67
	VPH	Negativo		HRa	Ref	-	-
		Positivo		HRa	0,23	0,09	0,59
	VPH	Negativo	Especifica de enfermedad y libre de la enfermedad	HRc	Ref	-	-
		Positivo		HRc	0,1	0,02	0,42
	VPH	Negativo		HRa	Ref	-	-
		Positivo		HRa	0,1	0,02	0,42
Ren et al., 2019	VPH sero	Negativo	General Y Libre de enfermedad	ORa	Ref	-	-
		Positivo		ORa	121,0	35,0	419,0
	VPH s1-16E6	Negativo		ORa	Ref	-	-
		Positivo		ORa	90,0	26,0	310,0
	VPH sero	Negativo		ORa	Ref	-	-
		Positivo		ORa	144,0	54,0	383,0
	VPH mi solo	Negativo		ORa	Ref	-	-
		Positivo		ORa	10,3	5,9	18
	VPH	p16 positivo	General	HRc	0,21	0,13	0,33
		HPVsero positivo		HRc	0,31	0,2	0,48
	VPH	p16 positivo	Libre de enfermedad	HRc	0,2	0,2	0,4
		HPVsero positivo		HRc	0,3	0,2	0,5

Tabla 11. Consolidado de la supervivencia de los estudios según subsitio anatómico y estado de VPH.

Autores	Variable	Categorías	Desenlace	Estimador	IC 95%		Confusores
					LI	LS	
Ernster et al.,2007	Subsitio anatómico	Amígdala *	Supervivencia específica de la enfermedad	HRa	Ref	-	Sexo, década diagnosticada, edad por categoría, Etapa I, II, III, IV, Histología (diferenciación), tabaquismo
		Base de la lengua		HRa	1.49	0.42	
	VPH	No *		HRa	Ref	-	
		Si		HRa	0.12	0.03	
		No *		HRa	Ref	-	Década diagnosticada *, Etapa* I, II, III, IV,
		Si		HRa	0,07	0,02	
		No *		HRa	Ref	-	
		Si		HRa	0,15	0,07	VPH, una variable significativa
Gal et al.,2020	Subsitio anatómico	Base de la lengua	Supervivencia general	HRa	1,57	1,44	Edad, sexo, raza, comorbilidad (Puntuación de Charlson), sitio del tumor, estado del VPH, estado de ECE (extension extracapsular), estadio, radioterapia y quimioterapia.
		Amígdala *		HRa	Ref	-	
		No		HRa	2,51	2,22	
		Desconocido		HRa	2,1	1,89	
	VPH	Si *		HRa	REF	-	
Garnaes et al.,2016	VPH	HPV-	Supervivencia general	HRa	Ref	-	Por edad (continuo); año de diagnóstico (continuo); sexo (masculino, femenino) y estadio (0-II, III-IV), tabaquismo y comorbilidad
		HPV+		HRa	0,27	0,17	
		p16 -		HRa	Ref	-	
		p16 +		HRa	0,28	0,17	
		HPV -/p16-		HRa	Ref	-	
		HPV+/p16-		HRa	0,66	0,31	
		HPV-/p16+		HRa	0,83	0,39	
		HPV+/p16+		HRa	0,2	0,12	
		Amígdala*		HRa	Ref	-	

Goel et al.,2019	Subsitio anatómico	Base de la lengua	HRa	1,76	1,39	2,24	Intervalo de tratamiento, tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía; (SRT), tiempo desde la cirugía hasta la radiación. (RTD), duración de la radioterapia; SexoEdad, años.Raza,Educación,Ingresos, Seguro, Atención privada / administrada / otro gobierno,Puntuación Charlson / Deyo,Estadio patológico AJCC III, IV,Extensión extracapsular,Estado de margen,Modalidad de radiación de haz externo,(IMRT), radioterapia de intensidad modulada;Dosis de radiación, Gy,Quimioterapia adyuvante,Instalaciones,Cirugía y radiación en la misma instalación,Readmisión no planificada de 30 días,Año de diagnóstico,Región de los Estados. Unidos
		Paladar blando / pared faríngea	HRa	2,78	1,54	5,03	
		Orofaringe, (NOS), no especificado de otra manera;	HRa	1,61	1,02	2,54	
		No	HRa	Ref	-	-	
	VPH	Si	HRa	0,36	0,29	0,45	
SG (Mortalidad general)							
Hall et al.,2017	Subsitio anatómico	Amígdala*	HRc	Ref	-	-	Sexo, Edad,Comorbilidad (ACE-27),Categoría T,N category,Fumar,Tratamiento CRT /RT
		base de lengua	HRc	1,289	1,007	1,65	
		SI	HRc	Ref	-	-	
	VPH	No	HRc	1,799	1,387	2,33	
Supervivencia general							

		VPH n610		HRa	1.043	0,823	1,32	Edad, sexo, comorbilidad, tabaquismo, subsitio, categoría T y categoría N, ERA, VPH
	VPH	VPH n610		HRa	0,983	0,734	1,32	Edad, sexo, comorbilidad, tabaquismo, subsitio, categoría T y categoría N, ERA, tratamiento ,VPH
		VPH Positivo n392		HRa	0,948	0,642	1,4	
		VPH Negativo n218		HRa	1.083	0,68	1,73	Edad, sexo, comorbilidad, tabaquismo, subsitio, categoría T y categoría N, tratamiento RT
	VPH	P16 positivo vs p16 negativo Univariado		HRc	0,2	0,1	0,4	
	Subsitio anatómico	Amígdala vs base de la lengua / otro	Supervivencia específica de enfermedad	HRc	0,66	0,46	0,94	
	VPH	P16 positivo vs p16 negativo Multivariado		HRa	0,33	0,12	0,1	
	Subsitio anatómico	Amígdala vs base de la lengua / otro		No incluido en el modelo multivariante				SRT/C vs CRT, Clasificación clínica T, T3-T4 vs T1-T2, Clasificación clínica N, N, 2b-N3 vs N0-N2a, Edad, años. Actualmente fuman, sí vs no, consumo excesivo de alcohol, actual / anterior Vs no
Hobbs et al.,2017	VPH	P16 positivo vs p16 negativo Univariado	HRc	0,19	0,1	0,36		
	Subsitio anatómico	Amígdala vs base de la lengua / otro	HRc	0,6	0,44	0,83		
	VPH	P16 positivo vs p16 negativo Multivariado	Supervivencia general	HRa	0,38	0,14	1,05	
	Subsitio anatómico	Amígdala vs base de la lengua / otro		No incluido en el modelo multivariante				

	VPH	P16 positivo vs p16 negativo Univariado		HRc	0,71	0,29	1,73	
	Subsitio anatómico	Amígdala vs base de la lengua / otro	supervivencia libre de recurrencia	HRc	0,68	0,44	1,05	
	VPH	P16 positivo vs p16 negativo Multivariado		HRa	0,46	0,12	1,73	
	Subsitio anatómico	Amígdala vs base de la lengua / otro		No incluido en el modelo multivariante				
Iyer et al., 2015	VPH o p16 positivo	solo p16+	Supervivencia específica de enfermedad	HRa	Ref	-	-	Edad,LVI,Márgenes,grupo pN,ECS,Edad,grupo pT,PORT,PNI
	Subsitio anatómico	Amígdalas / BOT		HRa	4,8	1,3	17,2	
		Paladar suave						
Kurokawa et al., 2020	Subsitio anatómico	Base de la lengua	Supervivencia libre de progresión	HRc	0,3	0,08	1,4	Edad (> 60),Sexo,Sitio del tumor,Estadio clínico N,Estadio clínico,Comportamiento de fumar,Dosis de irradiación (> 60 Gy),Quimioterapia combinada,Estado del marcador
		VPH		HRc	0,3	0,2	0,7	
				HRa	1 × 10 ⁻⁹	0-∞		
			Supervivencia libre de progresión	HRc	0,3	0,2	0,7	
	VPH	VPH (+) vs VPH (-)	Supervivencia global					
				HRc	0,3	0,1	0,9	
Lu et al., 2018		Sometidos a radiación definitiva.						Edad,Sexo,Raza,Estadio clínico N (7a edición del AJCC),Índice de comorbilidad de Charlson-Deyo,Año de diagnóstico,Tipo de facilidad,Volumen de la instalación,Ingresos medios por código postal,Ubicación urbana / rural,Quimioterapia concomitante (dentro de los 7 días),Número de LN positivos,ENE,Márgenes,Tipo de instalación (%),Educación del código postal (%),Radiación posoperatoria,Quimioterapia concomitante (%).
		Amígdala		HRc	Ref	-	-	
	Subsitio anatómico	Base de la lengua		HRc	0,953	0,822	1,11	
		Otro		HRc	1,605	1,31	1,97	
	VPH	Negativo	Supervivencia general	HRc	Ref	-	-	
		Positivo		HRc	0,536	0,469	0,61	
	VPH	Negativo		HRa	Ref	-	-	
		Positivo		HRa	0,631	0,551	0,72	
		Sometidos a cirugía primaria						
	Subsitio anatómico	Amígdala		HRc	Ref	-	-	
		Base de la lengua		HRc	1,553	1,078	2,24	

Lu et al., 2019	VPH	Otro	HRc	2,315	1,352	3,96	Supervivencia general	Edad,Sexo,Raza,Estadio clínico N (8a edición del AJCC),Índice de comorbilidad de Charlson- Deyo,Año de diagnóstico,Tipo de facilidad,Volumen de la instalación,Ingresos medios por código postal,Ubicación urbana / rural,Quimioterapia concomitante (dentro de los 7 días),Número de LN positivos,ENE,Márgenes,Tipo de instalación (%),Educación del código postal (%),Radiación posoperatoria,urbano rural, Quimioterapia concurrente.
		Negativo	HRc	Ref	-	-		
		Positivo	HRc	0,33	0,234	0,47		
		Negativo	HRa	Ref				
	VPH	Positivo	HRa	0,369	0,254	0,53		
Melchers et al., 2015	Subsitio anatómico	Amígdala	HRc	Ref	-	-	Supervivencia específica de enfermedad(n193)	Edad del diagnostico,por año,cT,cN
		Base de la lengua	HRc	0,883	0,752	1,04		
		Otro	HRc	1,612	1,284	2,02		
		Negativo	HRc	Ref	-	-		
	VPH	Positivo	HRc	0,532	0,46	0,62		
		Amígdala	HRa	Ref	-	-		
		Base de la lengua	HRa	0,946	0,804	1,11		
		Otro	HRa	1,22	0,963	1,54		
		Negativo	HRa	Ref	-	-		
	VPH	Positivo	HRa	0,682	0,579	0,8		
	VPH	Positivo						
	VPH	Positivo	HRc	Ref	-	-		
			HRc	0,66	0,42	1,05		
			HRc	Ref	-	-		
			HRc	0,24	0,11	0,52		
	VPH	Positivo	HRa	Ref	-	-		
			HRa	0,22	0,1	0,47		
	VPH	Positivo	HRc	Ref	-	-		cN
			HRc	0,26	0,1	0,67		
	VPH	Positivo						

VPH	Negativo	Supervivencia especifica de enfermedad(n156)	HRa	Ref	-	-	
	Positivo		HRa	0,23	0,09	0,59	
Subsitio anatómico	base de lengua	Supervivencia especifica de enfermedad y libre de la enfermedad	HRc	Ref	-	-	Sitio antológico y VPH
	Amígdala		HRc	0,6	0,33	1,09	
VPH	Negativo		HRc	Ref	-	-	
	Positivo		HRc	0,1	0,02	0,42	
VPH	Negativo		HRa	Ref	-	-	
	Positivo		HRa	0,1	0,02	0,42	
Subsitio anatómico	Base de Lengua	Supervivencia general Y Supervivencia libre de enfermedad	ORa	Ref	-	-	Paquetes-año de tabaquismo, estadio T y estadio N
	Amígdala		ORa	0,97	0,50	1,80	
	Otro		ORa	0,09	0,03	0,2	
Subsitio anatómico	Base de Lengua		ORa	Ref	-	-	Paquetes-año de tabaquismo, estadio T y estadio N, VPH
	Amígdala		ORa	0,65	0,3	1,6	
	Otro		ORa	0,24	0,1	0,8	
VPH sero	Negativo		ORa	Ref	-	-	
	Positivo		ORa	121,0	35,0	####	
Subsitio anatómico	Base de Lengua		ORa	Ref	-	-	Paquetes-año de tabaquismo, estadio T y estadio N, Clínico - s1 - Modelo 16E6
	Amígdala		ORa	0,72	0,3	1,7	
	Otro		ORa	0,25	0,1	0,8	
VPH s1- 16E6	Negativo		ORa	Ref	-	-	
	Positivo		ORa	90,0	26,0	####	
VPH sero	Negativo		ORa	Ref	-	-	Solo VPH serológico
	Positivo		ORa	144,0	54,0	####	
VPH mi solo	Negativo		ORa	Ref	-	-	Solo VPH mi
	Positivo		ORa	10,3	5,9	18	
Subsitio anatómico	Base de la lengua		ORa	Ref	-	-	Edad, sexo, tratamiento, estadio T y estadio N, Paquetes-año de tabaquismo, Acumulativo fumar (por paquete- año), Tratamiento, Estadio clínico, Consumo de alcohol, IMC, CCI, Estado civil, Urbano rural
	Otro		ORa	0,05	0,02	0,13	
	Amígdala		ORa	0,87	0,5	1,5	
	Base de la lengua		HRc	Ref	-	-	
	Otro		HRc	2,03	1,05	3,92	
	Amígdala		HRc	0,95	0,58	1,55	
VPH	p16 positivo	Supervivencia general	HRc	0,21	0,13	0,33	Paquetes-año de tabaquismo, estadio T y estadio N, edad, sexo, Acumulativo fumar (por paquete- año), Tratamiento, Estadio clínico, Consumo de alcohol, IMC, CCI, Estado
	HPVsero positivo		HRc	0,31	0,2	0,48	

Ren et
al., 2019

Subsitio anatómico	Base de la lengua	Supervivencia libre de enfermedad	HRc	Ref	-	-	civil,Urbano rural,tratamiento, P16, VPH sero.
	Otro		HRc	1,6	0,9	2,9	
	Amígdala		HRc	0,9	0,6	1,4	
VPH	p16 positivo		HRc	0,2	0,2	0,4	
	HPVsero positivo		HRc	0,3	0,2	0,5	

8. DISCUSIÓN

Luego de realizar el análisis de la información a partir de la evidencia científica hallada mediante esta revisión sistemática, se llegó a la conclusión que los datos obtenidos contribuyen a dar respuesta a la pregunta de investigación planteada por los investigadores, además diez de los doce estudios incluidos en la revisión, apoyaron la hipótesis de investigación, en la cual, padecer carcinoma escamocelular de base de lengua y además tener infección por VPH positivo puede mejorar la probabilidad de supervivencia de estos pacientes, pero aún se hace necesario en futuras investigaciones ahondar más en el tema a fin de tener mayor evidencia que soporte este argumento, si bien con esta revisión sistemática se puede aumentar la certeza de la evidencia de que este virus, como agente etiológico del carcinoma escamocelular de base de lengua, resulta en una mayor supervivencia de estos pacientes, en comparación con los que padecen la misma patología pero con otro tipo de agente carcinógeno, continua existiendo la necesidad de generar más conocimiento científico en la caracterización de este proceso.

Los factores relacionados con el individuo juegan un papel importante en la relación que existen entre la enfermedad, la infección y la supervivencia, debido a que la incidencia del cáncer oral escamocelular puede relacionarse con factores de riesgo comportamentales tales como el consumo de alcohol y cigarrillo, como lo explica Bray F et al en Globocan de 2018, donde el promedio para la aparición de la enfermedad está entre los 56 a 64 años (4,10,34,37), por otro lado las personas entre 25 y 40 años sin esos factores de riesgo asociados, tienen una supervivencia a 5 años es mayor en comparación con los pacientes mayores, tal y como lo explican Mallet y colaboradores (38,39). Ahora bien, los artículos analizados en esta revisión sistemática estudian estas variables, pero las poblaciones son definidas en grupos de rango de edades amplios y no es posible establecer si la supervivencia pudiera ser más favorable en un grupo etario específico. Por ejemplo, en el estudio de Ren 2017, la variable edad abarca un rango entre los 33 a 85 años y, si bien sus

resultados estuvieron a favor de una mejor supervivencia relacionado con el estatus de infección por VPH, no es posible identificar en qué grupo etario existe mayor favorabilidad.

En cuanto los factores de riesgos que se asocian al cáncer escamocelular de base de lengua, tales como lo son el tabaquismo y consumo de alcohol, diversos autores (31,49) explican que estos se comportan como determinantes de la enfermedad y que en la persona que tenga ambos factores se potencia el riesgo de padecer este tipo de cáncer. A este respecto, se pudo observar que estas dos variables fueron tenidas en cuenta en cinco de los 12 estudios y fueron tratadas por medio de técnicas estadísticas, como la regresión de Cox, para controlar su posible efecto confusor. Sin embargo, con esta revisión sistemática no se logró determinar si estos se comportan como factores concluyentes dentro de la supervivencia de estos pacientes. Esto, ya que dos de esos cinco estudios (Hobbs y Kurokawa) analizaron estas variables y aun así, mostraron en sus resultados favorabilidad en la supervivencia para carcinoma escamocelular en base de lengua de los pacientes sin infección oral por VPH. Pero, los otros 10 estudios incluidos en el análisis estuvieron alineados con la hipótesis de investigación, pues mostraron que existe mayor supervivencia en los pacientes con cáncer escamocelular de base de lengua que tienen una infección oral por VPH.

Por otra parte, ya que la estrategia terapéutica es fundamental para incrementar la supervivencia de esta población, tal y como lo expresa la OMS (64), esta variable fue considerada dentro de esta revisión sistemática. Pero, solo ocho de los doce estudios seleccionados incluyeron la variable tratamiento dentro del grupo de las variables analizadas y tratada por medio de regresión de Cox para controlar la confusión. Dado esto, los resultados deben ser interpretados con esta limitación. Es importante resaltar que el tratamiento cobra importancia en la supervivencia, en la medida que se caracteriza no solo el tipo sino el tiempo de inicio luego de ser detectada la enfermedad lo cual abre un debate para futuras investigaciones que pretendan centrarse más en los factores que inciden en el pronóstico de este tipo de cáncer.

Es llamativo que ninguno de los estudios haya tenido en cuenta el comportamiento o prácticas sexuales como variables que puedan influenciar la ocurrencia o pronóstico de la enfermedad, tal y como lo han expresado otros autores (9). Por lo tanto, en esta revisión sistemática no fue posible evaluar la influencia de tales variables. Así mismo, los estudios no se preguntaron el estatus de vacunación contra el VPH en aquellas mujeres que hubieran tenido diagnóstico de cáncer de base de lengua. Esto es problemático, pues el tener un esquema completa de vacunación contra los serotipos oncogénicos del virus supone un factor protector para esta neoplasia maligna. Dado lo anterior, tales variables deberían ser consideradas para análisis en otros estudios.

Por otra parte, de cara al futuro, vemos la necesidad e importancia de mejorar la diferenciación del subsitio anatómico en aquellos estudios que abarcan el tópico de cáncer orofaríngeo o el grupo de neoplasias malignas orofaríngeas y sus respectivos reportes de supervivencias, específicos para cada subsitio anatómico. Una razón para ello es que se ha comprobado que el pronóstico varía según el sitio afectado. Lo anterior, con fines prácticos para posibles implicaciones investigativas de nueva evidencia científica, facilitaría la generación de nuevas revisiones sistemáticas y un posible metaanálisis.

Si bien dentro de las respectivas valoraciones realizadas muchos de los estudios fueron bien valorados en cuanto a calidad metodológica y riesgos de sesgos, se encontraron ciertas limitaciones que pudieran afectar como por ejemplo que la supervivencia debería expresarse como una tasa a cinco años, pero, en la presente revisión sistemática, algunos estudios reportaron supervivencias mayores o menores a este tiempo, lo cual constituyó una de las razones por las cuales no se pudiera realizar un metaanálisis. Adicionalmente, se hace necesario medir la supervivencia específica de la enfermedad, teniendo en cuenta el comportamiento sexual como posible confusor, dado que este es el desenlace adecuado, ya que la supervivencia global puede verse afectada por otros tipos de comorbilidades.

En cuanto a la valoración de los riesgos de sesgos, la mayoría de los estudios declararon las limitaciones a tener en cuenta en la interpretación de los resultados,

limitaciones que efectivamente fueron encontradas por los investigadores de esta revisión sistemática. Además, casi la mitad de los estudios tienen otro tipo de sesgos no categorizados, tales como financiación, el no reporte de pérdidas y exclusiones los cuales podrían generar confusión en los resultados, en lo que respecta al impacto del retraso del tratamiento en la supervivencia. Dentro de otras imitaciones se encuentra una n poblacional pequeña, el no reporte de datos como la categorización del sitio anatómico que puede afectar el pronóstico de la enfermedad, el estado VPH o las técnicas para diagnosticar la infección, que pudieran ser relevantes para dar mayor claridad ese efecto favorable que se genera entre la infección oral por VPH y una mayor supervivencia en los pacientes con carcinoma escamocelular de base de lengua.

Como se analizó en el estado del arte, una de las principales alternativas de tratamiento para estos pacientes es la cirugía, lo cual implica una resección agresiva que tiene serias repercusiones en el lenguaje, la masticación, la deglución y por ende la nutrición de estas personas; Los resultados de esta revisión sistemática pueden contribuir a proponer opciones terapéuticas menos agresivas que tengan un posible abordaje terapéutico más conservador frente a la enfermedad.

Durante el análisis de los datos, se tuvo en consideración las fortalezas y limitaciones de cada estudio de la revisión sistemática, es así como en el estudio de Ernster se plantearon el objetivo de documentar la incidencia del cáncer orofaríngeo y si el aumento se debía a la infección del virus del VPH, ellos lograron encontrar que la enfermedad era más frecuente en hombres que en mujeres, lo cual pudiera ser explicado por un causal que ellos analizaron como realización de procedimientos quirúrgicos previos, donde encontraron que las mujeres se sometían con más frecuencia a amigdalectomía. Pudiera ser lo anterior una limitación para llegar al cumplimiento del objetivo planteado pero también un indicio a desarrollar futuras investigaciones que dieran certeza al tema, los investigadores del estudio en mención abordaron la confusión por medio regresión logística y modelo de regresión de Cox multivariado y pruebas estadísticas como prueba exacta de Fisher según

distribución de datos, t student o prueba no paramétrica de Wilcoxon, prueba de Mantel-Haenszel, con las cuales lograron dar cumplimiento al objetivo de aportar la evidencia del aumento de la incidencia de este tipo de cáncer producido por el oncovirus en relación a variables como la edad, mas no del sexo ni la raza, en cambio pudieron observar una mejor supervivencia de los pacientes VPH positivos.

Por su parte el estudio de Gal tuvo como objetivo principal determinar si la metástasis extra ganglionar clínica frente a la patológica del cáncer orofaríngeo, influía en la supervivencia de estos pacientes, controlando variables como el estado VPH, el estadio y la radiación adyuvante, para lo cual utilizaron métodos estadísticos como modelo multivariado de Cox ajustado por variables demográficas y , utilizando un método de selección backward, pero los hallazgos no fueron concluyentes para evidenciar que la extensión extra nodal clínica frente a la patológica tuviera más o menos impacto en la supervivencia, con lo cual los investigadores del estudio en mención abren las puertas para hacer nuevos estudios. Una de las principales limitaciones del estudio de Gal y que ellos declaran, es una proporción de datos desconocidos acerca del estado del VPH, además que no se aclara el método utilizado para la detección de la infección, por otro lado, Mas sin embargo pudieron determinar que la enfermedad por VPH negativo tiene 2,5 veces más riesgo de mortalidad en comparación con el VPH positivo, lo cual fue una conclusión útil para esta revisión sistemática mas no contundente, pues siguen existiendo vacíos como por ejemplo, si las similitudes observadas en los perfiles de supervivencia se deben al comportamiento de la enfermedad con extensión extra ganglionar , o simplemente una manifestación de una enfermedad adecuadamente tratada.

En el estudio de Garnaes y colaboradores se plantearon el objetivo de observa la supervivencia general de los pacientes con cáncer de amígdala de células específicas y no específicas y cáncer de base de lengua, estratificado por estado del ADN del VPH, la expresión de p16 y el estado combinado de VPH / p16. Utilizaron pruebas de correlación entre los residuos de Schoenfield, y su conclusión

fue haber demostrado una doble positividad con la certeza de localización del tumor, lo cual mejoró el pronóstico. Dentro de los estudios incluidos en la revisión sistemática fue quizás uno de los más completos porque trabajaron con datos comparables y completos como la Base de datos nacional del cáncer (NCDB), también tomaron una buena muestra y, por último, especificaron el subsitio anatómico de interés: base de lengua. Dentro de las limitaciones encontradas fue el estudio solo de la supervivencia general y no de la supervivencia específica de la enfermedad, ya que esta última puede aportar evidencia de más peso a la hora de argumentar que la infección por VPH en el cáncer de base de lengua mejora la supervivencia.

En el estudio de Hall el objetivo fue comparar los resultados de la quimio radiación frente a la terapia convencional de radio terapia para pacientes con carcinoma escamocelular VPH positivos y VPH negativos, resultados años antes y años después de la implementación de esta terapia. Utilizo técnicas estadísticas como Kaplan-meir y rango logarítmico. Dentro de sus principales conclusiones se encuentra que la quimio radiación no mostró mejorar los resultados en el pronóstico de estos pacientes, en cambio las tasas de toxicidad a corto, mediano y largo plazo son altas al igual que los costos. Dentro de las fortalezas encontradas dentro del estudio fue la diferenciación del subsitio anatómico, las variables confusoras tenidas en cuenta y el tipo de supervivencia estudiada (supervivencia específica), la inclusión de la cohorte completa de pacientes de diferentes épocas con distintas tasas de VPH positivo y VPH negativo, la recopilación sistemática de datos y la calidad de las pruebas de tejido del VPH.

En cuanto a las limitaciones potenciales para este estudio, se encuentra incluido el sesgo de selección del tratamiento, las decisiones de tratamiento para pacientes específicos en 2003/2004 no se basaron en el estado del VPH (solo a tres pacientes se les realizaron pruebas de p16 en tiempo real), sino que se basaron en el juicio clínico de los oncólogos de cada centro en función de su interpretación de la validez de los ensayos.

Para el estudio de Hobbs el objetivo fue determinar la incidencia del carcinoma de células escamosas orofaríngeo relacionado con el virus del papiloma humano (VPH) y una mejor supervivencia de este, frente a cáncer orofaríngeo no relacionado con el VPH, se compraron los tratamientos quirúrgicos con los no quirúrgicos estratificados por estado de p16. Realizaron pruebas estadísticas como chi - cuadrado o Fisher, rango logarítmico, Kaplan-Meier, regresión de riesgos proporcionales de Cox y residuos de Schoenfeld. Sus principales resultados sugieren que la adición de cirugía primaria ofrece potencialmente una mejora en la supervivencia específica de la enfermedad a 5 años en pacientes que tenían cáncer orofaríngeo p16 negativo en comparación con la quimio radiación sola, pero no hubo evidencia de que la supervivencia difiera según la modalidad de tratamiento en pacientes con tumores positivos para p16, lo cual está en contra posición de la hipótesis de investigación de esta revisión sistemática y de esta manera se abren las posibilidades para continuar en la búsqueda de nueva evidencia que de certeza al tema.

Dentro de las fortalezas del estudio se encontró que la base de datos empleada ((El Registro de Cáncer de Alberta) cuenta con una distinción de nivel oro de la Asociación Norteamericana de Registros Centrales de Cáncer. lo que indica que los datos son precisos, consistentes, confiables, oportunos y completos, Una fortaleza clave del estudio es el acompañamiento de oncólogos expertos en cabeza y cuello que participaron en todas las fases de recopilación de datos lo cual mejoró la calidad de estos y reducen las posibilidades de mala interpretación de los resultados clínicos. Hobbs y colaboradores declaran principales limitaciones la alta proporción de datos de expresión de la proteína p16 faltantes y el diseño del estudio retrospectivo.

En el estudio de Iyer, se pudo encontrar que en lo referente a su objetivo principal el cual era determinar predictores de resultado en pacientes VPH positivos versus VPH negativos, en una cohorte tratada quirúrgicamente, para determinar si la positividad para VPH/p16 y el tabaquismo, eran pronósticos en dicha cohorte observada al compararla con cohortes negativas para p16, mediante un análisis

multivariante riguroso en el que implementaron entre otras, pruebas estadísticas como regresión de Cox y Kaplan-Meier, además los análisis univariados y multivariados que se llevaron a cabo mediante la prueba de rango logarítmico.

Si bien llegaron a la conclusión de que el estado de VPH / p16 y la estratificación del factor de riesgo basado en el tabaquismo y el estado de VPH / p16 es válido para los cánceres de orofaringe tratados quirúrgicamente, destacan que los tumores positivos para p16 y negativos para p16 presentan diferentes predictores de resultados; los factores pronósticos tradicionales del resultado son válidos para los pacientes p16 negativos, pero no para los pacientes con cáncer de orofaringe con p16 positivos, entre los cuales incluimos los pacientes con cáncer de base de lengua los cuales son nuestro principal objetivo en esta revisión. Dichas diferencias se deben tener en cuenta al momento de considerar tratamientos adyuvantes, aunque este estudio de cierta manera arroja una conclusión que podría ser compatible con nuestra hipótesis de investigación, se debe tener en cuenta que el desenlace de este estudio se evaluó por una cohorte muy pequeña en el cual no se contó con la supervivencia de los VPH negativos, además si se midió o no está supervivencia, los datos son retrospectivos y susceptibles de sesgos inherentes, aunque cabe resaltar el empleo de excelentes especialistas patólogos, buenos laboratorios, buenas prueba, se midieron varios tipos de supervivencia a 5 años entre esas la específica, buenos comparadores, reportaron sus limitaciones aunque es muestra pequeña fue bien desarrollado, con algunas limitaciones pero controladas, por lo cual estos datos tienen un mérito significativo.

En el estudio de Kurokawa,2020. se implantó como objetivo principal establecer o asociar marcadores epigenéticos que ayuden a predecir la eficacia de la radiación con el cáncer orofaringe y aunque lograron establecer un panel de marcadores genéticos para predecir la eficacia de la irradiación contra cáncer escamo celular de orofaringe función del estado de metilación, concluyen que se necesitan más estudios para aclarar por qué los marcadores de metilación del ADN exhiben el alto

rendimiento de predicción demostrado, así como qué tan alto se podría mejorar el rendimiento.

Sin embargo, encontramos que la muestra con la que se desarrolló el estudio puede ser limitada para poder extrapolar los resultados a otras poblaciones, además la irradiación realizada en la cohorte de estudio fue toda terapia de irradiación curativa, y el panel de marcadores establecido exhibió un alto rendimiento de predicción. Sin embargo, al momento de la época del estudio, reportaron que aún no se había evaluado el rendimiento frente a la irradiación distinta de la terapia curativa (por ejemplo, irradiación adyuvante o neoadyuvante). Aunque el panel de marcadores establecido en este estudio podría predecir con éxito pacientes con resultados favorables durante largos períodos. Si se desean subgrupos más favorables o desfavorables para las predicciones para la medicina de precisión, puede ser necesario seleccionar cohortes más grandes utilizando varias definiciones de pacientes que no responden, como recaídas en períodos más largos o cortos. Todas estas limitaciones se deben saber y se tuvieron en cuenta a la hora de interpretar los resultados y extraer los datos de este estudio.

El estudio de Lu 2018 teniendo en cuenta su objetivo principal lograron establecer el papel del VPH en la conducción e importancia pronóstica en pacientes de 70 años o más, mediante el manejo estadístico e implementación de pruebas como chi-cuadrado de Pearson, la prueba t de Student o Wilcoxon- Mann – Whitney prueba para variables categóricas y continuas, respectivamente, además la supervivencia global se estimó mediante el método Kaplan- Meir. y la prueba de rango logarítmico para comparar las curvas de supervivencia. La selección de covariables se realizó utilizando un método de selección hacia atrás paso a paso que optimiza el criterio de información de Akaike.

Concluyeron un ligero aumento en la proporción de cáncer escamocelular orofaríngeo asociado con el VPH en pacientes de 70 años o más, en combinación con aumentos generales en la incidencia de cáncer orofaríngeo en estos pacientes

y en la población estadounidense que envejece, coincidiendo con nuestra hipótesis de investigación, además concluyen que el cáncer orofaríngeo VPH positivo representa un estado de enfermedad cada vez más común entre los pacientes mayores en el futuro previsible. Al igual que los pacientes más jóvenes, los adultos mayores con cáncer orofaríngeo por células escamosas, asociado al VPH, tienen una supervivencia notablemente mejor que el cáncer no relacionado con el VPH.

Al momento de realizar una interpretación de todos estos hallazgos de debe tener en cuenta que la población de estudio era mayor de 70 años, por ende, hay otras comorbilidades en juego. Por otra parte aunque el National Cancer Database (NCDB) es un registro hospitalario, en lugar de un conjunto de datos poblacionales, y es posible que los pacientes captados dentro del NCDB no sean exactamente representativos de la población general de los Estados Unidos, especialmente con respecto a los pacientes tratados a menor escala y dado que se trata de un análisis retrospectivo, los factores relacionados con el paciente, la enfermedad y el tratamiento no fueron idénticos en los grupos VPH positivo y VPH negativo.

Existió la posibilidad de factores de confusión no medidos que no se tuvieron en cuenta en el análisis y que podrían haber afectado las comparaciones de supervivencia, como el tabaquismo, la obesidad y la invasión peri neural, además, el NCDB carece de resultados específicos del cáncer, como la recurrencia loco regional, metástasis a distancia y muerte por causa específica, lo que excluye la comparación de eventos relacionados con el cáncer con los riesgos competitivos en pacientes con VPH positivos y negativos. La toxicidad y la calidad de vida después del tratamiento tampoco se recopilan en el NCDB, y estos representan puntos finales importantes para estudios futuros en la población de adultos mayores con cáncer escamocelular orofaríngeo asociado al VPH. Otras de las limitaciones reportadas y encontradas en el estudio se encuentra que la población de estudio por la edad siempre ha sido subrepresentada en ensayos clínicos y no hay unanimidad en las pruebas utilizadas para la detección de VPH en los pacientes

seleccionados para el estudio. Sin embargo, toda la información obtenida es de gran mérito científico.

En Lu2019 el principal objetivo fue establecer resultados de supervivencia con quimioterapia concomitantes en adultos mayores en una era de prevalencia creciente del VPH, donde se evidencio que esta quimio radioterapia concomitante en adultos mayores mejoraba significativamente la supervivencia en comparación a los pacientes sometidos solamente a radioterapia , este beneficio resulto similar pacientes VPH positivos y negativos y por lo tanto este tratamiento debía considerarse en el manejo de estos pacientes sin contraindicaciones de este tratamiento sin importar su estado de VPH .

En este estudio si bien se consideraron las variabilidades en los factores pronósticos mediante el uso de regresión de Cox multivariable y emparejamiento de puntajes de propensión, sigue existiendo la posibilidad de que los factores de confusión no medidos puedan tener un impacto en los resultados afectados. Por ejemplo, el tabaquismo, el índice de masa corporal, el estado funcional y el estado civil son variables que podrían afectar la supervivencia, pero no se incluían en la base de datos del estudio, así como Los factores relacionados con el paciente, la enfermedad y el tratamiento no fueron idénticos entre los grupos que se sometieron a quimio radioterapia concomitante y los sometidos a solamente a radioterapia y entre los pacientes VPH positivos y negativos. Por otra parte, se debe considerar todos los posibles sesgos que igual a los estudios anteriormente descritos, acompañan a los estudios retrospectivos.

En lo relacionado al estudio de Melchers 2015 y su principal objetivo el cual fue determinar la prevalencia de la infección activa por VPH de alto riesgo en una cohorte completa de cáncer escamocelular de orofaringe incluido base de lengua, recopilada durante un período de 16 años 1997-2012, en una base de datos de Países bajos, se encontró un rápido aumento de la incidencia de este tipo de cáncer asociado al VPH, evidenciando la influencia que la técnica de detección, los criterios de selección de la población y el tipo de análisis de supervivencia pueden tener tanto en la prevalencia informada como en el valor pronóstico del VPH en el cáncer estudiado.

Para el estudio de Ren 2019 donde su objetivo fue Desarrollar múltiples modelos predictivos para el estado y el pronóstico del VPH tumoral mediante la combinación de variables clínico-epidemiológicas y ensayos serológicos múltiples de VPH o imputación múltiple del estado de VPH, teniendo en cuenta Sensibilidad, especificidad y precisión de estos métodos en comparación con p 16 inmuno tinción (p 16 IHC), se evaluó la supervivencia. Se aplicó regresión logística y de Cox y Las variables derivadas de tabaquismo y consumo acumulativo de alcohol que fueron previamente definidas.

Faltaron datos sobre el comportamiento sexual y es un posible factor de confusión que al igual que los otros estudios incluidos en esta revisión sistemática no se tuvo en cuenta, además no pudieron utilizar el estado del VPH del tumor al combinar las pruebas de ADN-VPH y p16, el estándar de oro definitivo como referencia en el estado positivo de VPH, aunque en su lugar, usaron la prueba p16 solo porque esta era una práctica de rutina para identificar el estado del VPH tumoral en la institución donde se llevó a cabo el estudio, y porque su papel en la predicción del estado y pronóstico del VPH tumoral ha sido confuso. Este estudio utilizó y reportó OR para determinar la asociación, pero también utilizaron HR para evaluar a la supervivencia, tal vez la utilización de OR para determinar posibles asociaciones era justificado, pero para implementarse en supervivencias no era indicado, aunque pudieron reportarlo solo porque se realizó.

Como se mostró en los resultados, luego de haber realizado el análisis descriptivo de la revisión sistemática, se intentó llevar a cabo el análisis cuantitativo (metaanálisis) que pudiera dar más fuerza a las conclusiones ya planteadas desde una mirada estadística, pero no fue posible debido a que los desenlaces medidos fueron diferentes, aunque todos analizaban supervivencia, algunos reportaron supervivencia específica de la enfermedad, otros libre de progresión, por otro lado, faltaban datos estadísticos necesarios para la realización del metaanálisis. Mas, sin embargo, la fortaleza del estudio se basa en la rigurosidad que se aplicó en cada etapa para extraer datos y el acompañamiento de dos asesores: uno metodológico y uno temático que estuvieron orientado el curso del estudio, además los resultados mostrados se presentan con transparencia y ética.

Aunque para esta revisión sistemática se analizó de manera juiciosa cada estudio incluido y la evidencia que cada uno de ellos reporta, como lo es frecuente para este tipo de estudios, el sesgo de publicación puede ser un sesgo potencial de esta investigación, debido a que ciertos estudios con resultados que están en oposición a lo que se cree tema, no son publicados.

Si bien con esta revisión sistemática se puede aumentar la certeza de la evidencia de que este virus, como agente etiológico del carcinoma escamocelular de base de lengua, resulta en una mayor supervivencia de estos pacientes, en comparación con los que padecen la misma patología, pero con otro tipo de agente carcinógeno, continúa existiendo la necesidad de generar más conocimiento científico en la caracterización de este proceso.

Por ultimo cabe señalar que la evidencia encontrada disponible indica que la asociación del VPH y el carcinoma escamocelular de base lengua, podría apuntar hacia una mayor supervivencia de estos pacientes, en comparación con los que padecen la misma patología pero con otro tipo de agente carcinógeno, lo cual estaba de acuerdo con otras revisiones sistematicas como (Wang et al (101)., 2015; Parish et al(102).,2016; Ahmadi et al(103)., 2018;) estas revisiones correspondían a carcinoma escamocelular orofaríngeo y amígdala, respectivamente. Aun cuando la evidencia de una mayor supervivencia encontrada en estas revisiones, no se

encontró ninguna revisión sistemática o metaanálisis relacionada con la pregunta de investigación y objetivo principal de la presente investigación.

9. CONCLUSIONES

Después de analizar los 12 estudios que finalmente fueron incluidos en la revisión sistemática, en 10 de ellos se pudo observar que existe una favorabilidad para la supervivencia en pacientes con carcinoma escamocelular de base de lengua e infección oral por VPH, en comparación con pacientes con la neoplasia, pero negativos para la infección; resultado a favor de la hipótesis de investigación planteada para esta revisión sistemática.

En cuanto a la caracterización de los estudios encontrados, se evidenció que el subsitio anatómico de interés suele ser pormenorizado, especialmente en cuanto al estatus de infección viral, lo que origina limitaciones para revisiones futuras o para la generación de evidencia en cuanto a la relación entre la infección oral por VPH como factor pronóstico en la supervivencia en pacientes con carcinoma en base de lengua, carcinoma que suele ser más agresivo que otros carcinomas orofaríngeos.

En la mayoría de los estudios analizados se revisó la influencia que pueden tener estilos de vida como el tabaquismo o la ingesta de alcohol, pero no las prácticas sexuales o el estatus de vacunación contra serotipos oncogénicos de VPH, en la supervivencia de pacientes con dicha neoplasia maligna. Este hecho resulta problemático, ya que se traduce en que exista poca evidencia que ayude a enfocar las estrategias de abordaje de la enfermedad, especialmente a nivel de prevención primaria.

Los resultados de esta revisión sistemática podrían ser tenidos en cuenta en la práctica clínica y servir de apoyo en el abordaje terapéutico a fin de contrarrestar el impacto social y económico que trae consigo la resección quirúrgica de lengua en una persona, pero más importante aún, a partir de los hallazgos formular nuevas investigaciones con los vacíos teóricos encontrados. Además, se sugiere para futuros estudios tener en cuenta el seguimiento de supervivencia específica de la enfermedad como principal desenlace, ya que los otros tipos de supervivencia se pueden ver afectados por otras patologías o comorbilidades del paciente, por otro

lado, el comportamiento sexual y estado de vacunación, también deberían ser tenidos en cuenta para caracterizar la población en riesgo.

Aunque en la presente revisión sistemática de literatura, se pudo identificar que un alto porcentaje de los estudios incluidos evidencio ciertos resultados clínicos favorables para pacientes con cáncer de base de lengua VPH positivos, en comparación a los que presentan esta misma enfermedad, pero negativos para VPH, lo cual de por si generan una importancia clínica y traslacional importante, se recomienda a futuras o próximas investigaciones enfocarse en estudios que aporte datos prospectivos aleatorizados para así poder identificar posibles tratamientos pertinentes basados en la positividad o negatividad para VPH en pacientes con carcinoma escamocelular de base de lengua.

Declaración de conflicto de interés

Los investigadores del presente estudio manifiestan no tener ningún conflicto de interés que pudiera comprometer la objetividad o independencia del estudio, el cual se realizó con fines académicos y no obtuvo financiación por entidad externa alguna.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. National Cancer Institute. Detección del cáncer de cavidad oral, faringe y laringe [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute. 2014 [actualizado 5 de noviembre de 2021; citado 27 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/paciente/deteccion-boca-pdq>
2. García-García V, Bascones Martínez A. Cáncer oral: Puesta al día. Av En Odontoestomatol [Internet]. octubre de 2009 [citado 6 de septiembre de 2019];25(5). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852009000500002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. American Cancer Society. Etapas del cáncer de orofaringe y de cavidad oral [Internet]. [citado 22 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
5. Centers for Disease Control and Prevention. VPH y cáncer de orofaringe [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [actualizado 13 de diciembre de 2021; citado 5 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info/hpv_oropharyngeal.htm
6. Rivera Z. R, Aguilera T. J, Larraín H A. EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO (HPV). Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2002 [citado 5 de octubre de 2020];67(6). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000600013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
7. 170-colombia-fact-sheets.pdf [Internet]. [citado 7 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
8. Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. Cáncer de cuello uterino [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. 2020 [citado 7 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/ssr/Paginas/Cancer-de-cuello-uterino.aspx>
9. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B, et al. Evidence for a Role of the PD-1:PD-L1 Pathway in Immune Resistance of HPV-Associated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Cancer Res. 15 de marzo de 2013;73(6):1733-41.
10. AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Oral Cancer Examination and Screening. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. agosto de 2016;122(2):174-5.
11. Goldenberg D, Mackley H, Koch W, Bann DV, Schaefer EW, Hollenbeak CS. Age and stage as determinants of treatment for oral cavity and oropharyngeal cancers in the elderly. Oral Oncol. octubre de 2014;50(10):976-82.
12. Massa ST, Osazuwa-Peters N, Adjei Boakye E, Walker RJ, Ward GM. Comparison of the Financial Burden of Survivors of Head and Neck Cancer With Other Cancer Survivors. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 1 de marzo de 2019;145(3):239.
13. Colombia, Ministerio de Salud. Guías de práctica clínica en enfermedades neoplásicas. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2001.
14. Morales YT, Martín OR, Paradelo RH, García D, Reyes GJB, Gómez RM. RESUMEN Introducción: en Cuba el cáncer es la primera causa de muerte desde el año 2012; el cáncer. :11.

15. Zhang Y, Sturgis EM, Dahlstrom KR, Wen J, Liu H, Wei Q, et al. Telomere Length in Peripheral Blood Lymphocytes Contributes to the Development of HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma. *Cancer Res.* 1 de octubre de 2013;73(19):5996-6003.
16. Almangush A, Heikkinen I, Mäkitie AA, Coletta RD, Läärä E, Leivo I, et al. Prognostic biomarkers for oral tongue squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* septiembre de 2017;117(6):856-66.
17. Contreras W, Venegas B. Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaringeo: Revisión de la Literatura. *Int J Odontostomatol.* diciembre de 2015;9(3):427-35.
18. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de orofaringe en adultos (PDQ®)—Versión para profesionales de salud [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2019 [citado 10 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/pro/adulto/tratamiento-orofaringe-pdq>
19. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet Lond Engl.* 17 de mayo de 2008;371(9625):1695-709.
20. GRR_IMSS_323_10.pdf [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/323_IMSS_10_Ca_epidermoide_cav_oral/GRR_IMSS_323_10.pdf
21. Jamison DT, Nugent R, Gelband H, Horton S, Jha P, Laxminarayan R, et al. Banco Mundial. Prioridades para el control de enfermedades: mejorando la salud y reduciendo la pobreza. Prioridades para el control de enfermedades. 2017;9(3):282.
22. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet.* 17 de mayo de 2008;371(9625):1695-709. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60728-X.
23. Chimenos Küstner E. Aspectos prácticos en la prevención del cáncer oral. *Av En Odontoestomatol.* febrero de 2008;24(1):61-7.
24. CONSEJO NACIONAL DE POLÍTICA ECONÓMICA Y SOCIAL, REPÚBLICA DE COLOMBIA, DEPARTAMENTO NACIONAL DE PLANEACIÓN. POLÍTICA NACIONAL DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN, 2015-2025. 02 de julio de 2015;
25. Plan Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación para el desarrollo del sector de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones TIC 2017-2022. 2016.
26. OMS | Cáncer [Internet]. WHO. [citado 6 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>
27. National Cancer Institute. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. Bethesda: Instituto Nacional del Cáncer. 1980 [citado 6 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
28. Cáncer de lengua - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [citado 25 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/tongue-cancer/symptoms-causes/syc-20378428>
29. ¿En qué consisten los tipos de cáncer de orofaringe y de cavidad oral? [Internet]. [citado 25 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/acerca/que-es-cancer-de-cavidad-oral.html>
30. Araya C. Diagnóstico precoz y prevención en cáncer de cavidad oral. *Rev Médica Clínica Las Condes.* julio de 2018;29(4):411-8.
31. Hsiao J-R, Chang C-C, Lee W-T, Huang C-C, Ou C-Y, Tsai S-T, et al. The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis.* 28 de 2018;39(6):778-87.
32. Navarro Expósito F, López González JL, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de cabeza y cuello. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* abril de 2017;12(31):1833-48.
33. Aittiwaraopoj A, Juengsomjit R, Kitkumthorn N, Lapthanasupkul P. Oral Potentially Malignant Disorders and Squamous Cell Carcinoma at the Tongue: Clinicopathological Analysis in a Thai Population. *Eur J Dent.* 16 de octubre de 2019;

34. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin.* enero de 2017;67(1):51-64.
35. Posada-López A, Palacio-Correa MA, Agudelo-Suárez AA. Características Sociodemográficas y Clínicas de los Pacientes Tratados por Primera Vez por Cáncer Escamocelular Oral. Medellín, Colombia. *Int J Odontostomatol.* 2018;12:237-45.
36. Cancer.Net [Internet]. Cancer.Net. [citado 22 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es>
37. Ryu HJ, Kim EK, Cho BC, Yoon SO. Characterization of head and neck squamous cell carcinoma arising in young patients: Particular focus on molecular alteration and tumor immunity. *Head Neck* [Internet]. 10 de diciembre de 2018 [citado 12 de septiembre de 2019]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.25507>
38. Mallet Y, Avalos N, Le Ridant A-M, Gangloff P, Moriniere S, Rame JP, et al. Head and neck cancer in young people: a series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less. *Acta Otolaryngol (Stockh).* diciembre de 2009;129(12):1503-8.
39. Braakhuis BJM, Visser O, René Leemans C. Oral and oropharyngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2006: Increasing incidence, but not in young adults. *Oral Oncol.* septiembre de 2009;45(9):e85-9.
40. Farmer P, Frenk J, Knaul FM, Shulman LN, Alleyne G, Armstrong L, et al. Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action. *The Lancet.* octubre de 2010;376(9747):1186-93.
41. Kirita T, Omura K. *Oral Cancer Diagnosis and Therapy.* Japan: Springer; 2015.
42. AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Clinical management of cancer therapy-induced salivary gland hypofunction and xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* Septiembre de 2016;122(3):310-2. doi: 10.1016/j.oooo.2016.04.015.
43. Cuenta de alto costo Fondo colombiano enfermedades de alto costo. Situación del Cáncer 2017 [Internet]. [citado 26 de julio de 2019]. Disponible en: https://www.cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/Libro_Situacion_Cancer_2017.pdf
44. Cuenta de alto costo Fondo colombiano enfermedades de alto costo. Situación del Cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2018 [Internet]. Oct 1 2019; 2019. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Libro_Situacion_Cancer_2018.pdf
45. Ramqvist T, Grün N, Dalianis T. Human Papillomavirus and Tonsillar and Base of Tongue Cancer. *Viruses.* 20 de marzo de 2015;7(3):1332-43.
46. Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol.* agosto de 2015;51(8):727-30.
47. Getz KR, Rozek LS, Peterson LA, Bellile EL, Taylor JMG, Wolf GT, et al. Family history of cancer and head and neck cancer survival: Family History and HNSCC Survival. *The Laryngoscope.* agosto de 2017;127(8):1816-20.
48. Furquim CP, Pivovar A, Amenábar JM, Bonfim C, Torres-Pereira CC. Oral cancer in Fanconi anemia: Review of 121 cases. *Crit Rev Oncol Hematol.* mayo de 2018;125:35-40.
49. Montero PH, Patel SG. Cancer of the Oral Cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* julio de 2015;24(3):491-508.
50. Moergel M, Kämmerer P, Kasaj A, Armouti E, Alshihri A, Weyer V, et al. Chronic periodontitis and its possible association with oral squamous cell carcinoma - a retrospective case control study. *Head Face Med.* 9 de diciembre de 2013;9:39.

51. Feller LL, Khammissa RR, Kramer BB, Lemmer JJ. Oral squamous cell carcinoma in relation to field precancerisation: pathobiology. *Cancer Cell Int.* 3 de abril de 2013;13(1):31.
52. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884-94.
53. D'Silva NJ, Gutkind JS. Oral Cancer: Integration of Studies for Diagnostic and Therapeutic Precision. *Adv Dent Res.* noviembre de 2019;30(2):45-9.
54. Santosh AR, Jones T, Harvey J. A review on oral cancer biomarkers: Understanding the past and learning from the present. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):486.
55. Sayed SI, Dwivedi RC, Katna R, Garg A, Pathak KA, Nutting CM, et al. Implications of understanding cancer stem cell (CSC) biology in head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncol.* abril de 2011;47(4):237-43.
56. Chinn SB, Darr OA, Owen JH, Bellile E, McHugh JB, Spector ME, et al. Cancer stem cells: mediators of tumorigenesis and metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* marzo de 2015;37(3):317-26.
57. Pariyawathee S, Phattaratatip E, Thongprasom K. CD146 expression in oral lichen planus and oral cancer. *Clin Oral Investig.* 17 de mayo de 2019;
58. Paré A, Joly A. [Oral cancer: Risk factors and management]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. marzo de 2017;46(3):320-30.
59. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis.* septiembre de 2009;15(6):388-99.
60. Hussein AA, Forouzanfar T, Bloemena E, de Visscher J, Brakenhoff RH, Leemans CR, et al. A review of the most promising biomarkers for early diagnosis and prognosis prediction of tongue squamous cell carcinoma. *Br J Cancer.* septiembre de 2018;119(6):724-36.
61. Polverini PJ, Lingen MW. A History of Innovations in the Diagnosis and Treatment of Oral and Head and Neck Cancer. *J Dent Res.* mayo de 2019;98(5):489-97.
62. Tilakaratne WM, Jayasooriya PR, Jayasuriya NS, De Silva RK. Oral epithelial dysplasia: Causes, quantification, prognosis, and management challenges. *Periodontol* 2000. junio de 2019;80(1):126-47.
63. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual: Head and Neck Cancers-Major 8th Edition Changes. *CA Cancer J Clin.* marzo de 2017;67(2):122-37.
64. OMS | Tratamiento del cáncer [Internet]. WHO. [citado 10 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/treatment/es/>
65. Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral Cavity Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* febrero de 2019;31(1):13-29.
66. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol.* mayo de 2006;42(5):461-74.
67. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* diciembre de 2009;31(12):1600-9.
68. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* octubre de 2005;27(10):843-50.
69. Hsu M-C, Hsiao J-R, Chang K-C, Wu Y-H, Su I-J, Jin Y-T, et al. Increase of programmed death-1-expressing intratumoral CD8 T cells predicts a poor prognosis for nasopharyngeal carcinoma. *Mod Pathol.* octubre de 2010;23(10):1393-403.

70. Zandberg DP, Strome SE. The role of the PD-L1:PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* julio de 2014;50(7):627-32.
71. Wolf GT, Bellile E, Eisbruch A, Urba S, Bradford CR, Peterson L, et al. Survival Rates Using Individualized Bioselection Treatment Methods in Patients With Advanced Laryngeal Cancer. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 1 de abril de 2017;143(4):355.
72. Rieke K, Schmid KK, Lydiatt W, Houfek J, Boilesen E, Watanabe-Galloway S. Depression and survival in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* febrero de 2017;65:76-82.
73. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* :6.
74. Palacios-Saucedo GC, Vázquez-Guillén JM, Rivera-Morales LG, García-Cabello R, Sánchez-Fresno EC, Montalvo-Bañuelos MS, et al. Prevalencia y genotipos del virus del papiloma humano en muestras de tejido laríngeo de pacientes con cáncer de laringe del noreste de México. *Cir Cir [Internet].* 4 de octubre de 2018 [citado 5 de octubre de 2020];86(6). Disponible en: http://www.cirugiaycirujanos.com/frame_esp.php?id=79
75. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* noviembre de 2018;68(6):394-424.
76. Jiang S, Dong Y. Human papillomavirus and oral squamous cell carcinoma: A review of HPV-positive oral squamous cell carcinoma and possible strategies for future. *Curr Probl Cancer.* septiembre de 2017;41(5):323-7.
77. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B, et al. Evidence for a Role of the PD-1:PD-L1 Pathway in Immune Resistance of HPV-Associated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res.* 15 de marzo de 2013;73(6):1733-41.
78. Contreras W, Venegas B. Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaringeo: Revisión de la Literatura. *Int J Odontostomatol.* diciembre de 2015;9(3):427-35.
79. Valle SU del, Martínez ET, García NC. Cáncer de cabeza y cuello asociado al Virus del papiloma humano. Presentación de caso. *Rev Habanera Cienc Médicas.* 11 de junio de 2019;18(3):450-60.
80. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016 [citado 13 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
81. Hermida Lazcano I, Sánchez Tejero E, Nerín Sánchez C, Cordero Bernabé R, Mora Escudero I, Pinar Sánchez J. Marcadores Tumorales. *Rev Clínica Med Fam.* febrero de 2016;9(1):31-42.
82. Li C-C, Shen Z, Bavarian R, Yang F, Bhattacharya A. Oral Cancer. *Dent Clin North Am.* enero de 2018;62(1):29-46.
83. Mishra A, Verma M. Cancer Biomarkers: Are We Ready for the Prime Time? *Cancers.* 22 de marzo de 2010;2(1):190-208.
84. Chattopadhyay I, Verma M, Panda M. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer. *Technol Cancer Res Treat.* enero de 2019;18:153303381986735.
85. Almangush A, Heikkinen I, Mäkitie AA, Coletta RD, Läärä E, Leivo I, et al. Prognostic biomarkers for oral tongue squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* septiembre de 2017;117(6):856-66.
86. Chattopadhyay I, Panda M. Recent trends of saliva omics biomarkers for the diagnosis and treatment of oral cancer. *J Oral Biosci.* junio de 2019;61(2):84-94.

87. Wu J-Y, Yi C, Chung H-R, Wang D-J, Chang W-C, Lee S-Y, et al. Potential biomarkers in saliva for oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* abril de 2010;46(4):226-31.
88. Forster MD, Devlin M-J. Immune Checkpoint Inhibition in Head and Neck Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 29 de agosto de 2018 [citado 14 de noviembre de 2019];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00310/full>
89. Ernster JA, Sciotto CG, O'Brien MM, Finch JL, Robinson LJ, Willson T, et al. Rising incidence of oropharyngeal cancer and the role of oncogenic human papilloma virus. *The Laryngoscope.* diciembre de 2007;117(12):2115-28.
90. Gal TJ, O'Brien KJ, Chen Q, Huang B. Clinical vs Microscopic Extranodal Extension and Survival in Oropharyngeal Carcinoma in the Human Papillomavirus Era. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* mayo de 2020;162(5):693-701.
91. Garnaes E, Frederiksen K, Kiss K, Andersen L, Therkildsen MH, Franzmann MB, et al. Double positivity for HPV DNA/p16 in tonsillar and base of tongue cancer improves prognostication: Insights from a large population-based study. *Int J Cancer.* 1 de diciembre de 2016;139(11):2598-605.
92. Goel AN, Frangos M, Raghavan G, Sangar S, Lazaro S, Wang MB, et al. Survival impact of treatment delays in surgically managed oropharyngeal cancer and the role of human papillomavirus status. *Head Neck.* junio de 2019;41(6):1756-69.
93. Hall SF, Liu F-F, O'Sullivan B, Shi W, Rohland S, Griffiths R, et al. Did the addition of concurrent chemotherapy to conventional radiotherapy improve survival for patients with HPV+ve and HPV-ve Oropharynx cancer? A population-based study. *Br J Cancer.* 10 de octubre de 2017;117(8):1105-12.
94. Hobbs AJ, Brockton NT, Matthews TW, Chandarana SP, Bose P, Guggisberg K, et al. Primary treatment for oropharyngeal squamous cell carcinoma in Alberta, Canada: A population-based study. *Head Neck.* noviembre de 2017;39(11):2187-99.
95. Iyer NG, Dogan S, Palmer F, Rahmati R, Nixon IJ, Lee N, et al. Detailed Analysis of Clinicopathologic Factors Demonstrate Distinct Difference in Outcome and Prognostic Factors Between Surgically Treated HPV-Positive and Negative Oropharyngeal Cancer. *Ann Surg Oncol.* diciembre de 2015;22(13):4411-21.
96. Kurokawa T, Nakagawa T, Matsusaka K, Fukuyo M, Mima M, Misawa K, et al. Establishment of epigenetic markers to predict irradiation efficacy against oropharyngeal cancer. *Cancer Sci.* abril de 2020;111(4):1407-16.
97. Lu DJ, Luu M, Mita A, Scher K, Shiao SL, Yoshida EP, et al. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer among patients aged 70 and older: Dramatically increased prevalence and clinical implications. *Eur J Cancer.* 1 de noviembre de 2018;103:195-204.
98. Lu DJ, Luu M, Nguyen AT, Scher KS, Clair JM-S, Mita A, et al. Survival outcomes with concomitant chemoradiotherapy in older adults with oropharyngeal carcinoma in an era of increasing human papillomavirus (HPV) prevalence. *Oral Oncol.* diciembre de 2019;99:104472.
99. Melchers LJ, Mastik MF, Samaniego Cameron B, van Dijk BAC, de Bock GH, van der Laan BFAM, et al. Detection of HPV-associated oropharyngeal tumours in a 16-year cohort: more than meets the eye. *Br J Cancer.* 14 de abril de 2015;112(8):1349-57.
100. Ren J, Xu W, Su J, Ren X, Cheng D, Chen Z, et al. Multiple imputation and clinico-serological models to predict human papillomavirus status in oropharyngeal carcinoma: An alternative when tissue is unavailable. *Int J Cancer.* 15 de abril de 2020;146(8):2166-74.
101. Wang MB, Liu IY, Gornbein JA, Nguyen CT. HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma: A Systematic Review of Treatment and Prognosis. *Otolaryngol Neck Surg.* noviembre de 2015;153(5):758-69.

102. Sedghizadeh PP, Billington WD, Paxton D, Ebeed R, Mahabady S, Clark GT, et al. Is p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with favorable prognosis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* marzo de 2016;54:15-27.
103. Ahmadi N, Chan M, Huo YR, Sritharan N, Chin RY. Survival outcome of tonsillar squamous cell carcinoma (TSCC) in the context of human papillomavirus (HPV): A systematic review and meta-analysis. *The Surgeon.* febrero de 2019;17(1):6-14.