II Curso de

Infecciones de Transmisión Sexual *ITS*

Patología relacionada con VPH en el desarrollo de cáncer orofaríngeo y rectal

Marta del Pino. Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Clínico de Barcelona. Coordinadora de investigación del ICGON (Hospital Clínico de Barcelona). Profesora asociada de la Universidad de Barcelona

II Curso de

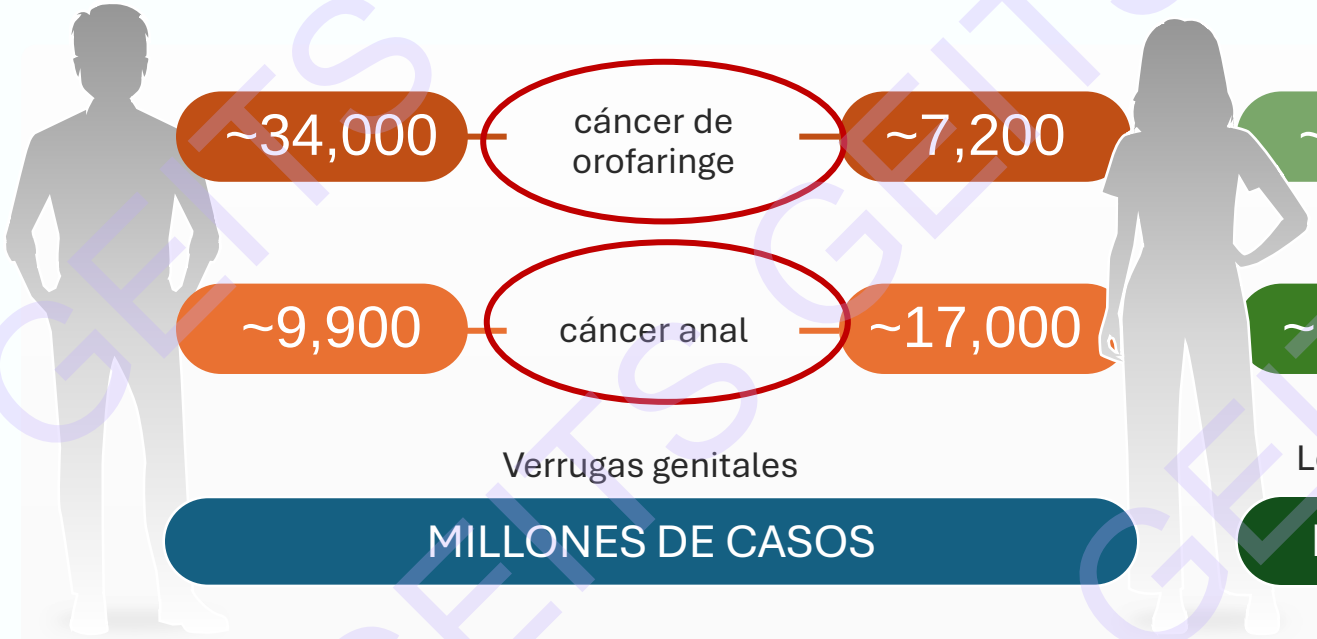
Infecciones de Transmisión Sexual *ITS*

Patología relacionada con VPH en el desarrollo de cáncer orofaríngeo y canal anal

Marta del Pino. Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Clínico de Barcelona. Coordinadora de investigación del ICGON (Hospital Clínico de Barcelona). Profesora asociada de la Universidad de Barcelona

Incidencia global anual estimada de cánceres y enfermedades relacionados con el VPH

(VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58)



~34,000 — cáncer de orofaringe — ~7,200

~9,900 — cáncer anal — ~17,000

Verrugas genitales

MILLONES DE CASOS

~22,000 — cáncer vulva y vagina

~510,000 — cáncer de cuello uterino

Lesiones cervicales premalignas

MILLONES DE CASOS

~1 DE CADA 30

Nuevos casos de cáncer atribuibles al VPH cada año

CADA MINUTO

Una persona es diagnosticada de un cáncer relacionado con el VPH en algún lugar del mundo

El cáncer orofaríngeo es el cáncer VPH más frecuente en varones

La mayoría de **infecciones por VPH** se resuelven de forma espontánea, pero la infección **persistente** conduce al **desarrollo de cánceres y otras enfermedades.**

de Martel C et al. *Lancet Glob Health*.2020.
Bray F et al. *CA Cancer J Clin*. 2018.
United Nations Department of Economic and Social Affairs. www.un.org/development/desa/en/news/population/world-population-prospects-2019.html
Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14th ed. Public Health Foundation; 2021.
Centers for Disease Control and Prevention. HPV and oropharyngeal cancer. https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info/hpv_oropharyngeal.htm
Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus (HPV) infection.. https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/hpv.htm.
Centers for Disease Control and Prevention. Cancers caused by HPV. https://www.cdc.gov/hpv/parents/cancer.html.

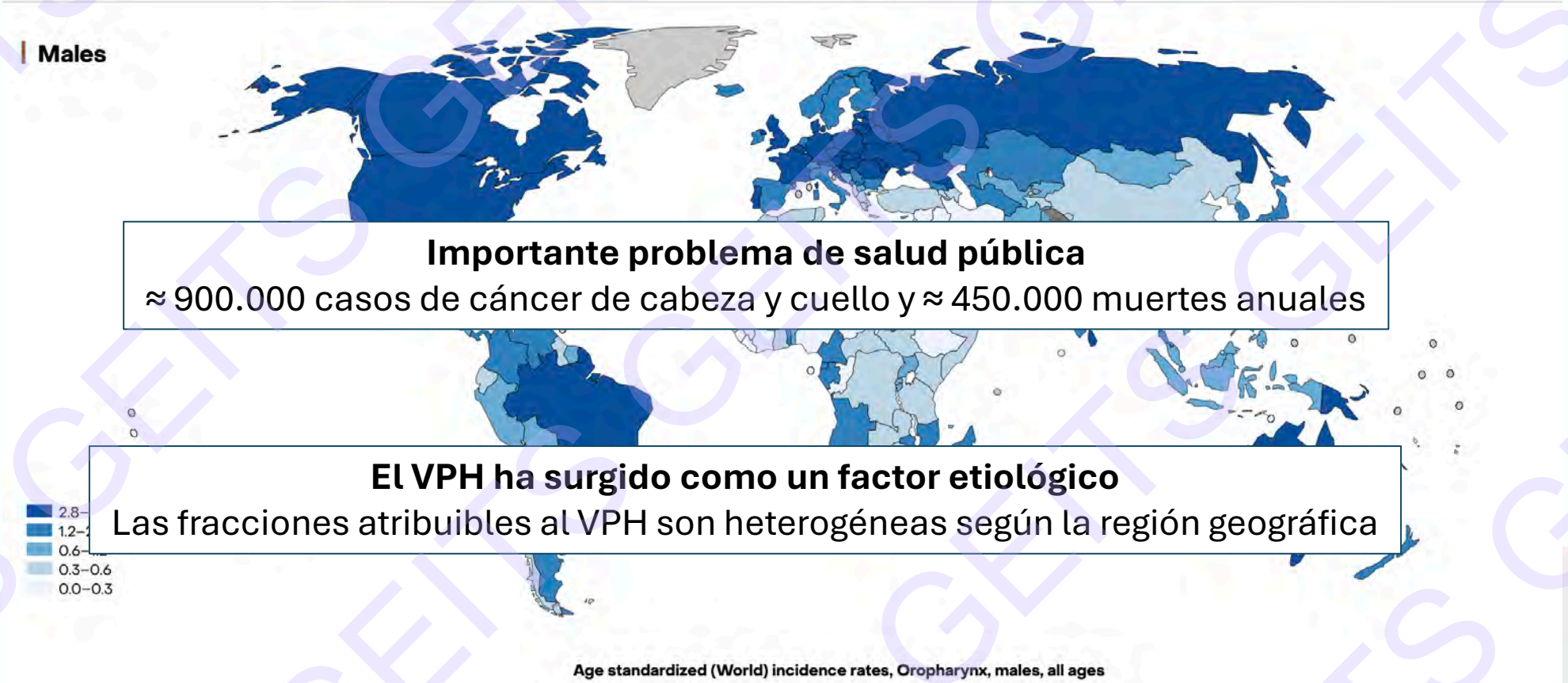


Cabeza y cuello (orofaringe)...



¿Qué sabemos del cancer de en orofaringe?

Incidencia ca de Orofaringe en el varón GLOBOCAN 2022



Importante problema de salud pública

≈ 900.000 casos de cáncer de cabeza y cuello y ≈ 450.000 muertes anuales

El VPH ha surgido como un factor etiológico

Las fracciones atribuibles al VPH son heterogéneas según la región geográfica

https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/3-oropharynx-fact-sheet.pdf

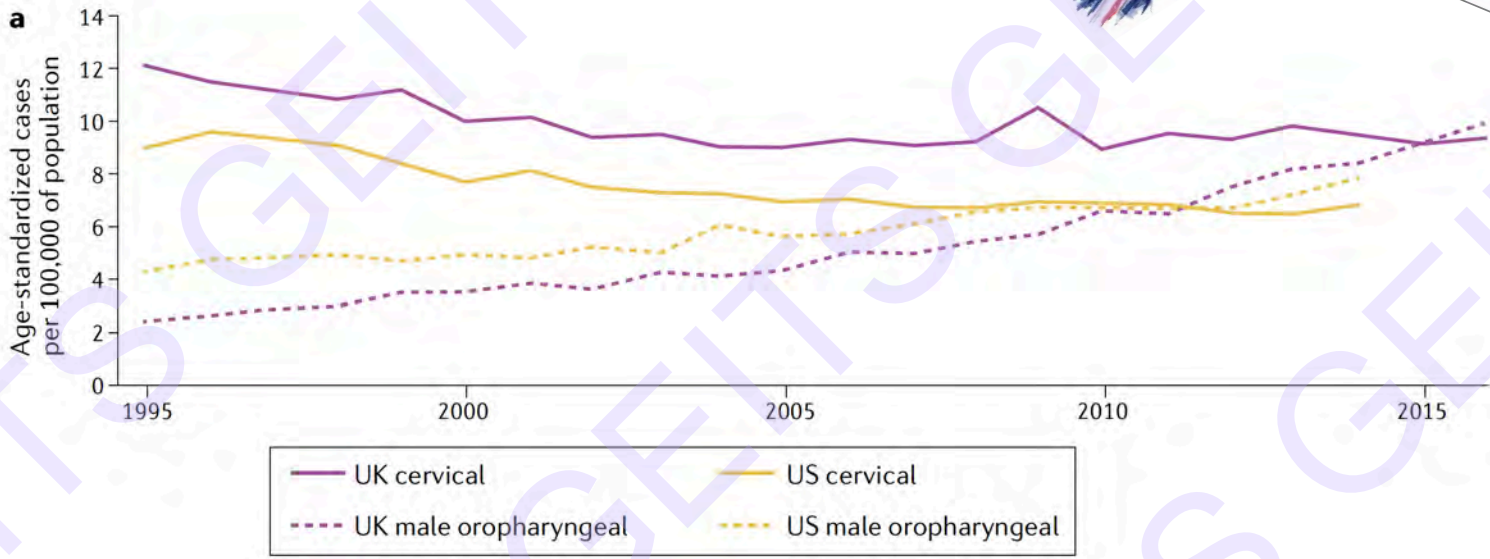
Tendencia en los cánceres asociados al VPH

- La prevalencia cáncer orofaringe en EUA ha **aumentado un > 225%** en los últimos años (exclusivamente **relacionados con el VPH**)

- **3 de cada 4 carcinomas** de orofaringe diagnosticados en EEUU están relacionados con el VPH

- Tendencia en países con recursos: **carcinomas de orofaringe > CCU**

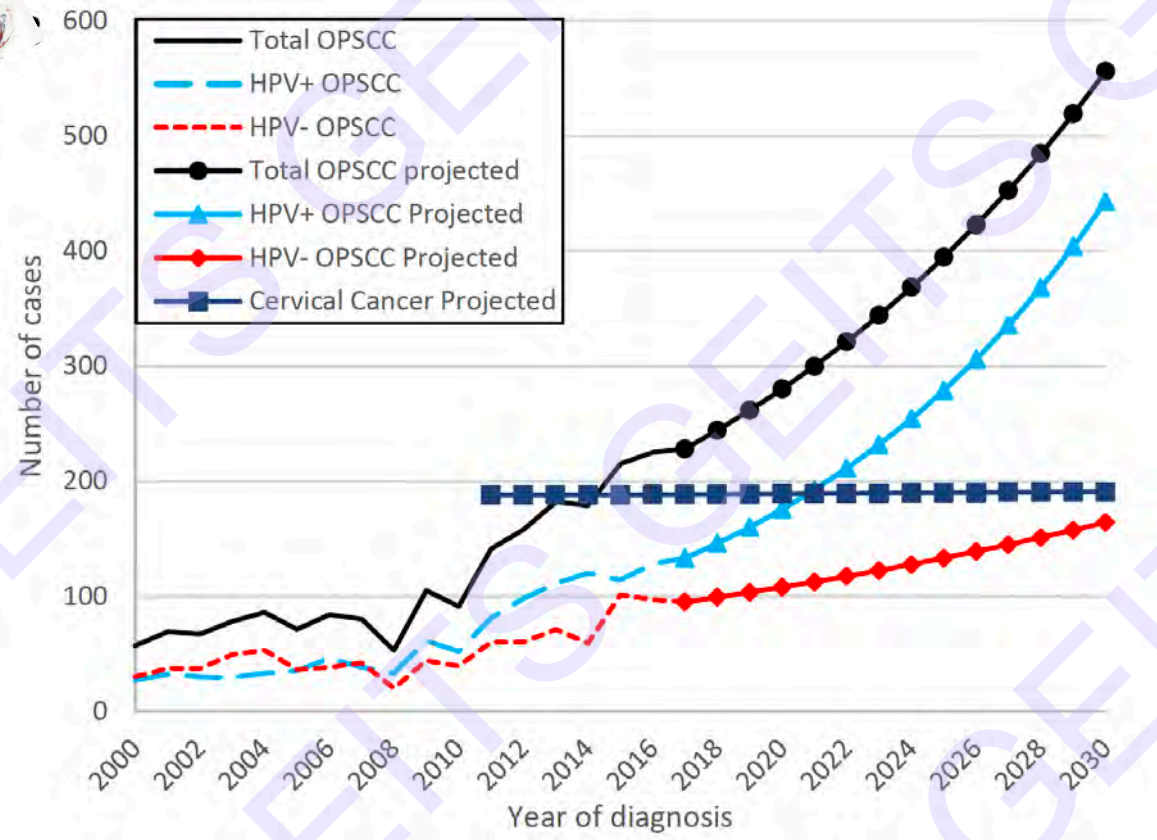




Lechner M et al. Nature Reiews 2022
https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/causes-risks-prevention/prevention.html

Tendencia en los cánceres asociados al VPH



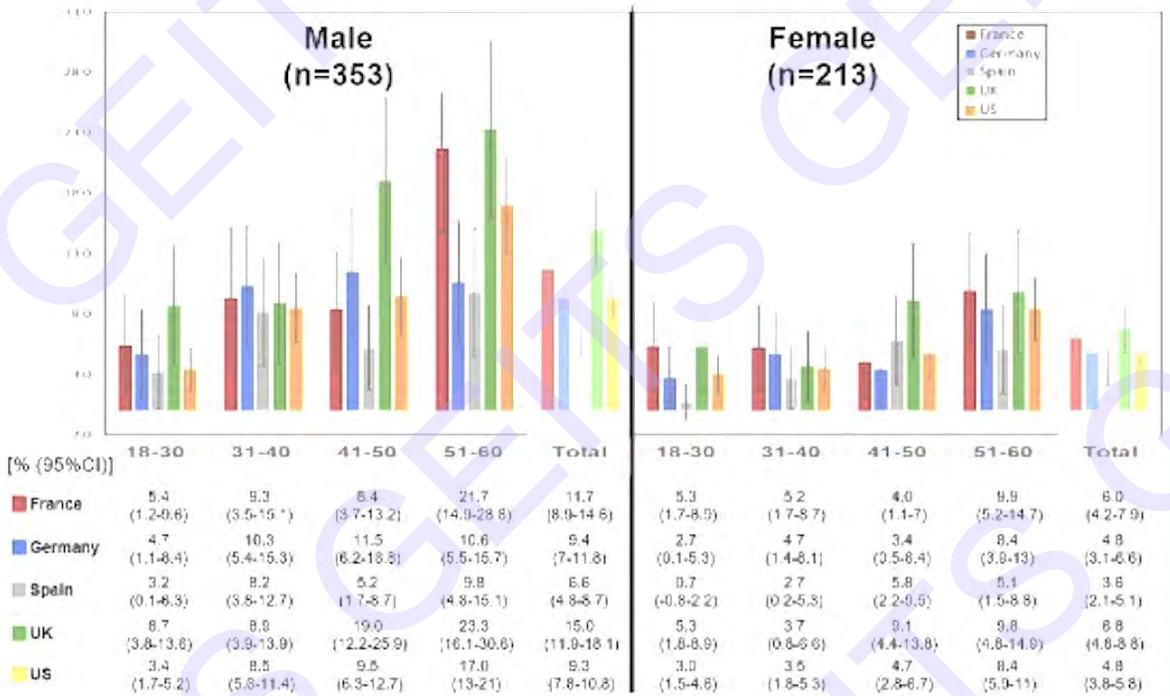




Zamani M et al EJC 2020

Infección VPH oral en el varón

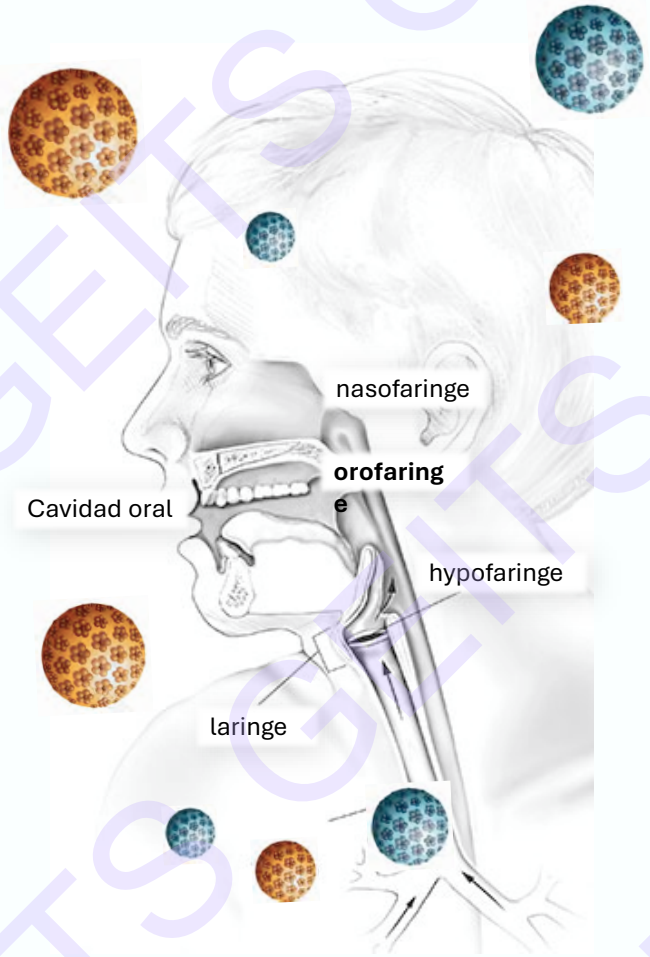
Prevalencia de VPH oral (EEUU) en individuos de 18 a 69 años



- En cualquier grupo de edad, la prevalencia VPH oral es **superior en varones que en mujeres**
- **La prevalencia de VPH oral** (cualquier tipo) está alrededor del **7% en individuos de 18 a 69** años (11% en varones i 3% en mujeres)
- La **prevalencia de VPH oral** (cualquier tipo) en varones que conviven con el VIH es mayor (16%-57%)
- Una posible explicación es que las **mujeres** se infectan con mayor frecuencia por **VPH cervical**, lo que podría inducir una **respuesta inmunitaria más intensa**.
- Gran variabilidad geográfica. La **prevalencia más alta** se observó en el **UK** y la **más baja en España**

Alemay L. The lancet 2025
Gonçalves HM et al. Inf Dis 2021
https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db280.htm

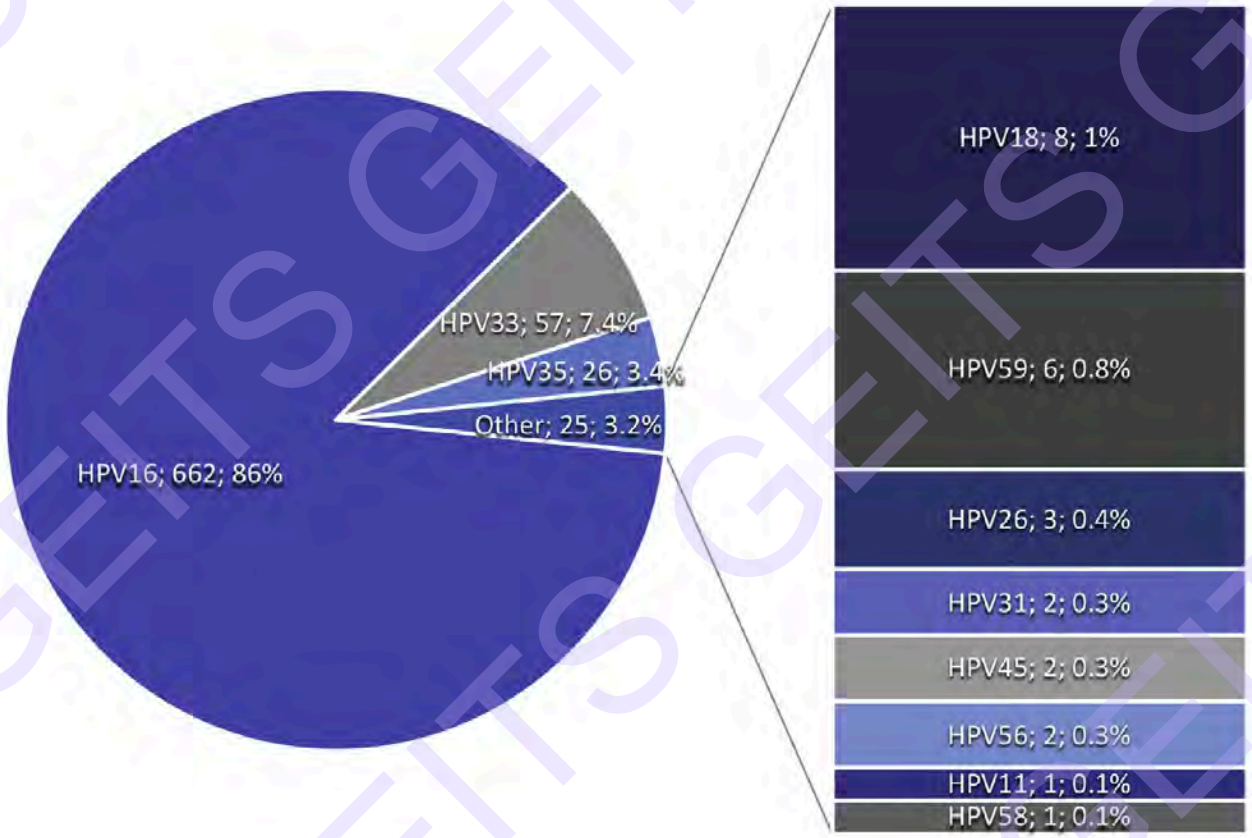
Infección VPH oral en el varón



- La mayoría de **las infecciones orales** por **VPH** son **transitorias y asintomáticas**
- La **eliminación espontánea** es la evolución más frecuente (70-90% de les infecciones a los 24 meses)

Eggersmann TK et al. Anticancer Res. 2020
Wai KC et al. Cell 2020
Stankiewicz et al. Sex Transm Dis. 2019
Rieth KKS et al. JAMA 2019

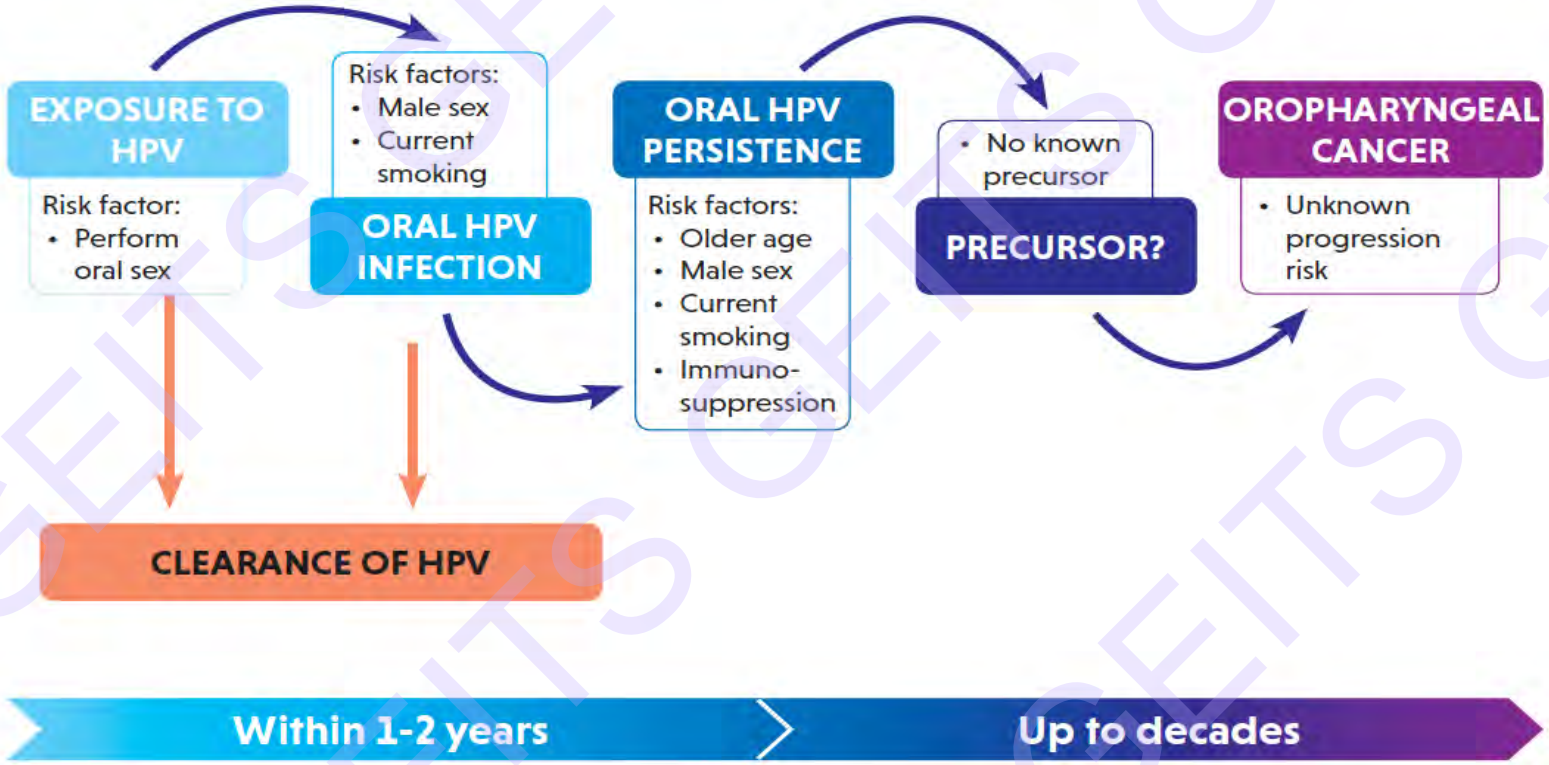
Cancer de orofaringe y genotipo VPH



Zamani M et al EJC 2020

Cancer de orofaringe y historia natural

Las infecciones VPH pueden generar cáncer de cabeza y cuello **sin lesión precursora**



G D'Souza et al. (2020). Natural history, from oral HPV infection to HPV-related oropharyngeal cancer. www.HPVWorld.com

Cancer de orofaringe y cribado

- **No existe cribado** para tumores de cabeza y cuello relacionados con el VPH:
- **Múltiples estudios** que evalúan diferentes pruebas con resultados heterogéneos

✓ **VPH en sangre: sensibilidad subóptima** para cribado y **positividad cruzada** con tumores VPH

✓ **Anticuerpos VPH circulantes** en sangre: **resultados dispares**

✓ **VPH en saliva: infradiagnostica la mitad de los tumores VPH-positivos**, especialmente tumores pequeños localizados en el fondo de las criptas tonsilares

	Prueba diagnóstica	Sensibilidad	Especificidad	Referencia
Sangre/ Sérum	VPH DNA (PCR)	54-92%	97-100%	Jesen et al. Damerla et al. Chera et al.
	Anticuerpos E6 (orofaringe)	96%	98%	Holzinger et al.
	Anticuerpos E6 (otras áreas)	50%	100%	Holzinger et al.
Saliva	VPH DNA (PCR)	79%	90%	Qureishi et al. Rosenthal et a.
	microRNA	65%	98%	Wan et al.

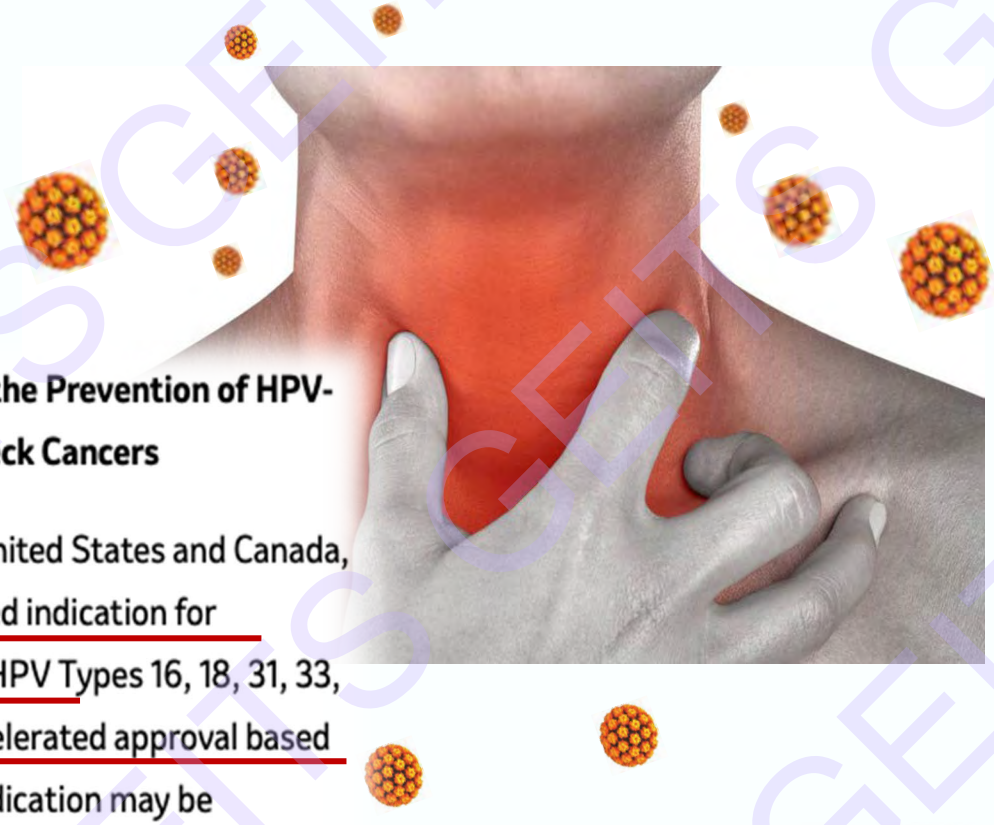
No se recomienda cribado NI en la población general NI en grupos de riesgo

https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/causes-risks-prevention/prevention.html

Cancer de orofaringe y vacuna

La FDA aprueba la vacuna Gardasil 9 para la prevención del cáncer de cabeza y cuello

Merck & Co., Inc. | 12 jun. 2020



GARDASIL®9 (Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant) Now Approved for the Prevention of HPV-Related Cervical, Vaginal, Vulvar, Anal, Oropharyngeal and Other Head and Neck Cancers

KENILWORTH, N.J.--(BUSINESS WIRE)-- Merck (NYSE: MRK), known as MSD outside the United States and Canada, today announced that the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved an expanded indication for GARDASIL9 for the prevention of oropharyngeal and other head and neck cancers caused by HPV Types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58. The oropharyngeal and head and neck cancer indication is approved under accelerated approval based on effectiveness in preventing HPV-related anogenital disease. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial. The trial is currently underway.

Van Dyne et al. Morbidity and Mortality Weekly Report, August 2018
https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/causes-risks-prevention/prevention.html
FT: Gardasil

Cancer de orofaringe y vacuna

Contents lists available at ScienceDirect

Contemporary Clinical Trials

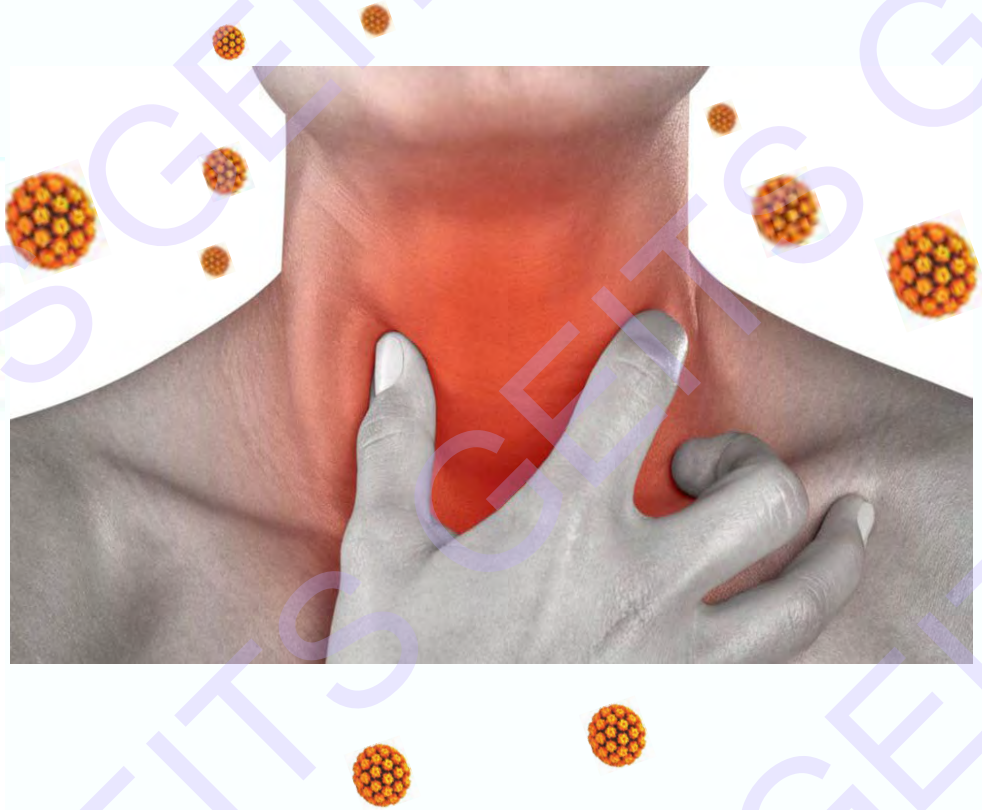
journal homepage: www.elsevier.com/locate/conclintrial

Full Length Article

Design of a phase III efficacy, immunogenicity, and safety study of 9-valent human papillomavirus vaccine in prevention of oral persistent infection in men

Anna R. Giuliano [a], Timothy Wilkin [b], Oliver M. Bautista [c], Kyeongmi Cheon [c], Laurie Connor [c], Sheri Dubey [c], Thomas Group [c], Alain Luxembourg [c], Sonali Rawat [c], Anita Shaw [c], Christine Velicer [c], Neika Vendetti [c], Yingmei Tu [c,*]

[a] Center for Immunization and Infection Research in Cancer, Moffitt Cancer Center and Research Institute, 12902 Magnolia Drive, Tampa, FL 33612, USA
[b] Weill Cornell Medicine, 53 W. 23rd St., New York, NY 10010, USA
[c] Merck & Co., Inc., 2000 Galloping Hill Rd, Kenilworth, NJ 07033, USA



Protocolo V503-049 (ensayo clínico VPH oral)

NCT04199689

Giuliano A et al. Randomized Controlled Trial. Contemp Clin Trials. 2022

¿Qué nos queda por saber del VPH en lo cánceres de cabeza y cuello?

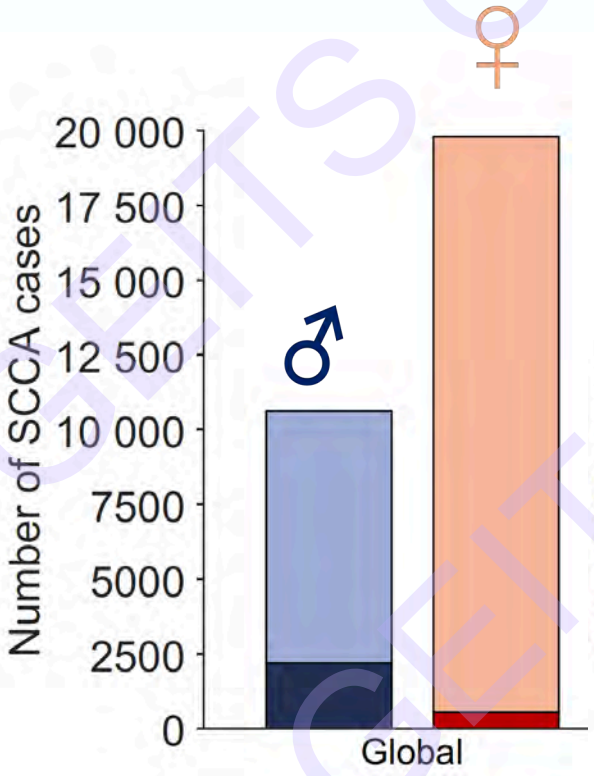
- ¿Cuáles son las **tendencias epidemiológicas** de los **cánceres inducidos por el VPH**?
- ¿Cuáles son las estimaciones actuales de la **fracción atribuible** al VPH en los cánceres **orofaríngeos**?
- ¿Qué papel tiene el **VPH** en **otros cánceres de cabeza y cuello** fuera de la orofaringe?
- ¿Cuál es la **fracción atribuible** precisa del VPH en **otros cánceres de cabeza y cuello**?
- ¿Cuáles son los principales **factores de riesgo** asociados a la infección oral por VPH?
- ¿Cuál es la **historia natural** de la infección oral por VPH?
- ¿Cuál es el **papel de la vacuna** en la prevención de los **cánceres de cabeza y cuello**?

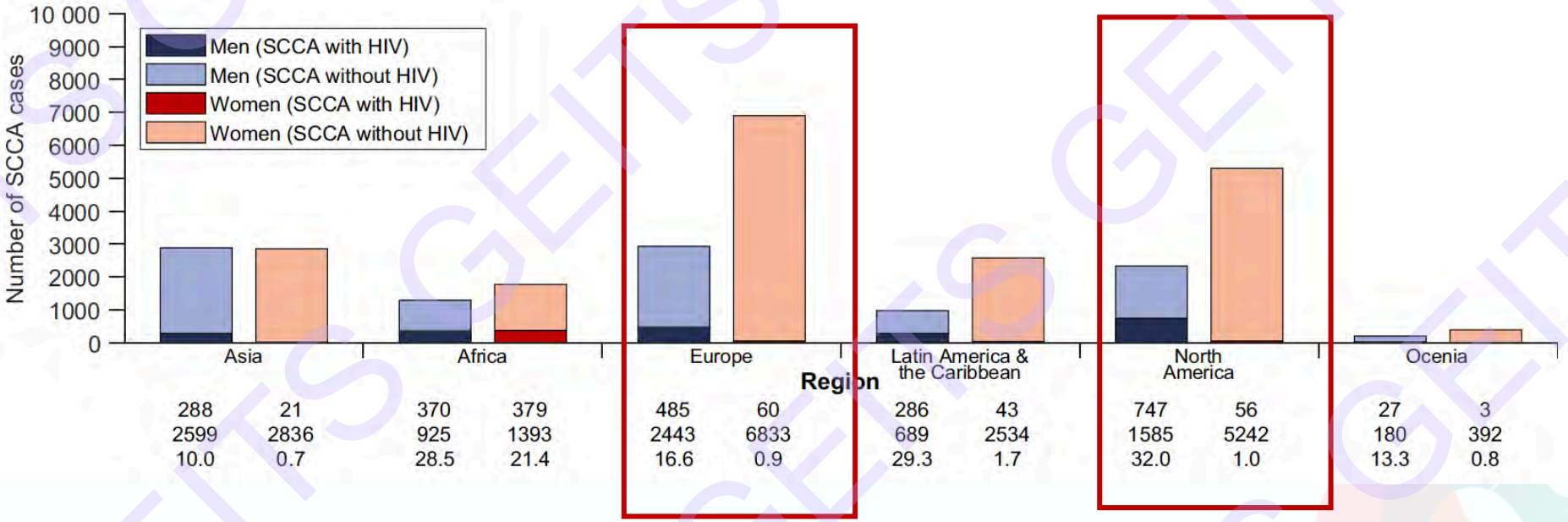


Canal anal....



¿Qué sabemos del cancer de de canal anal?





Deshmukh A A and Damgacioglu H et al. Int. J. Cancer. 2023

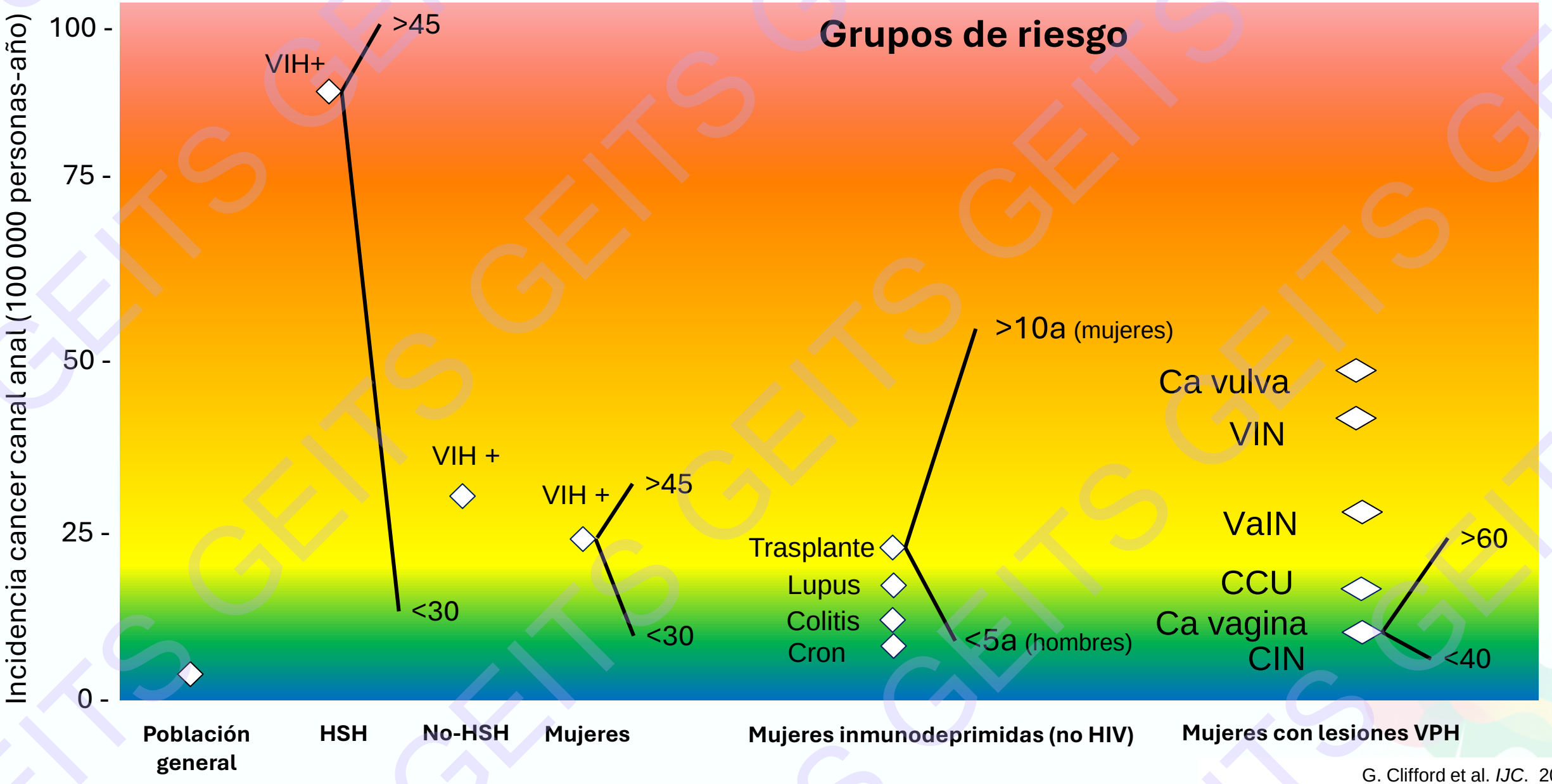
¿Qué sabemos del cancer de de canal anal?

Las mujeres contribuyen en **dos tercios de la carga mundial de cáncer anal**, y la **mayoría de los casos**, tanto en hombres como en mujeres, ocurrien en **países con más recursos.**



Sin embargo, **los estudios** sobre la infección anal por VPH, las lesiones anales y el cáncer anal se han **centrado principalmente en los hombres** —en particular, en los hombres que tienen sexo con hombres y hombres con infección VIH— debido a su alto riesgo relativo

Deshmukh A A and Damgacioglu H et al. Int. J. Cancer. 2023
Wei F. et alJID 2023



G. Clifford et al. *IJC*. 2021
Vegunta S et al. *Am J Gastroenterol* 2021

Cáncer de canal anal y grupos de riesgo



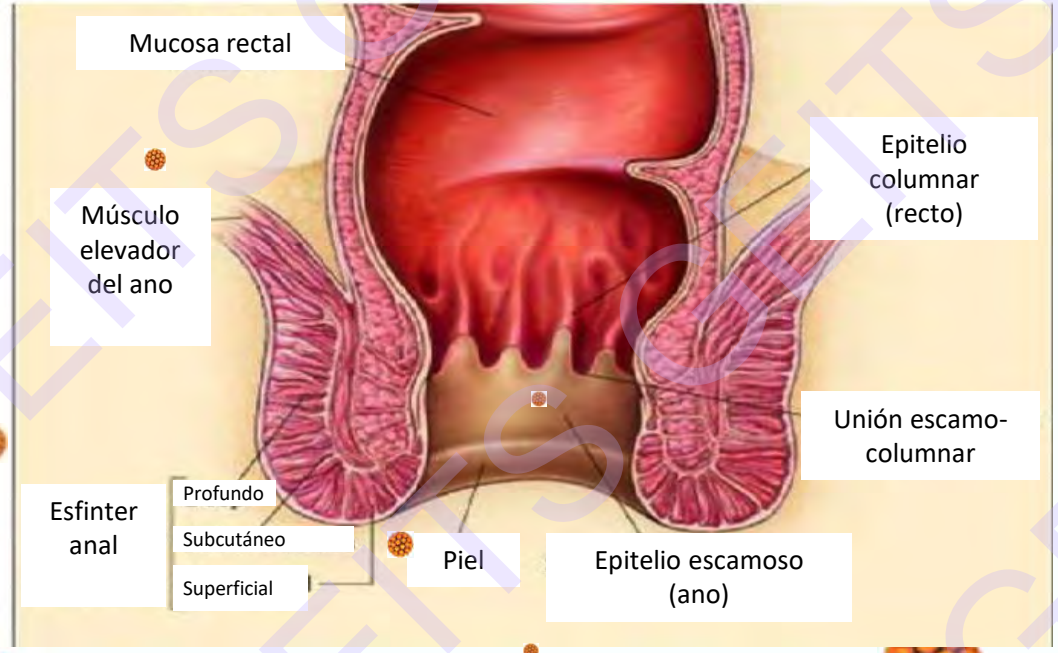
Screening in people at high risk

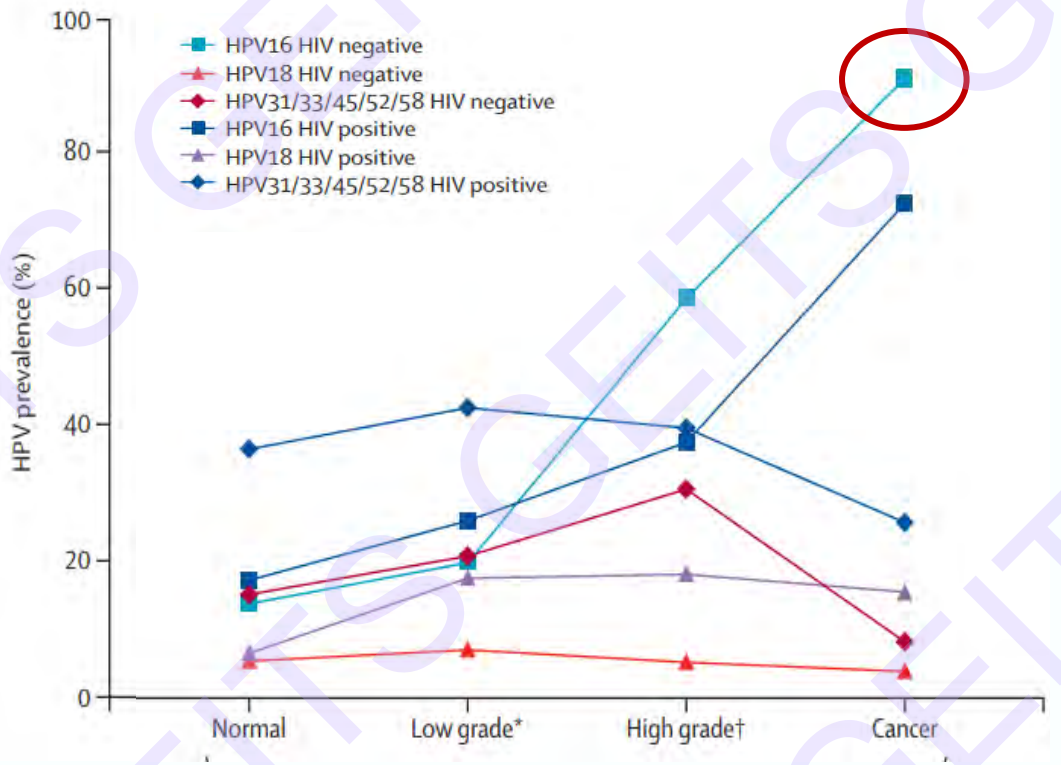
Anal cancer is not common in the United States, so screening the general public for anal cancer is not widely recommended at this time.

Still, some people at increased risk for anal intraepithelial neoplasia (AIN, a potentially pre-cancerous condition) and anal cancer might benefit from screening. This includes men who have sex with men (regardless of HIV status), women who have had cervical cancer or vulvar cancer, anyone who is HIV-positive, and anyone who has received an organ transplant. Some experts also recommend screening for anyone with a history of anal warts.

American Cancer Society. (n.d.). Detection of anal cancer. Retrieved April 2025, from https://www.cancer.org/cancer/types/anal-cancer/detection-diagnosis-staging/detection.html

Cáncer anal. Etiopatogenia



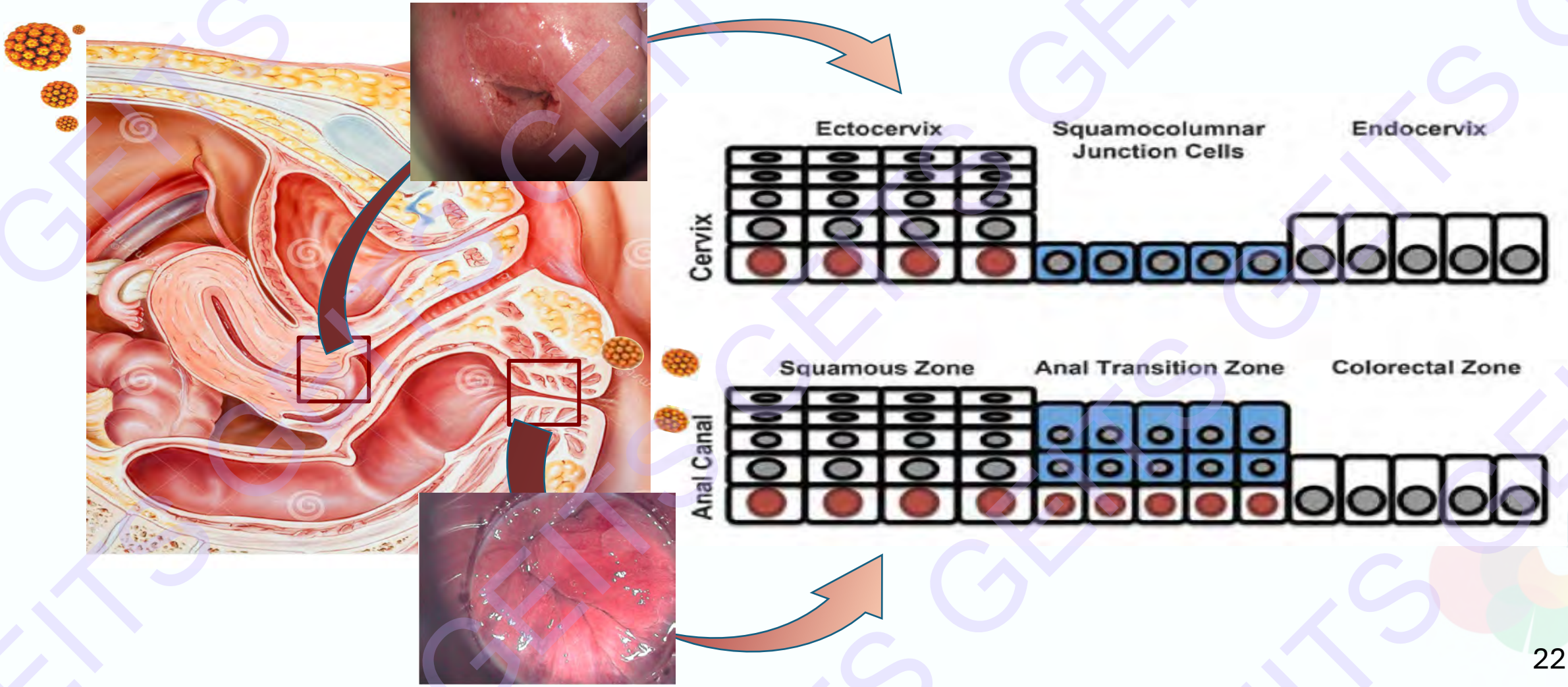


~ **90% relacionados con la infección VPH**
(virtualmente todos los carcinomas escamosos)

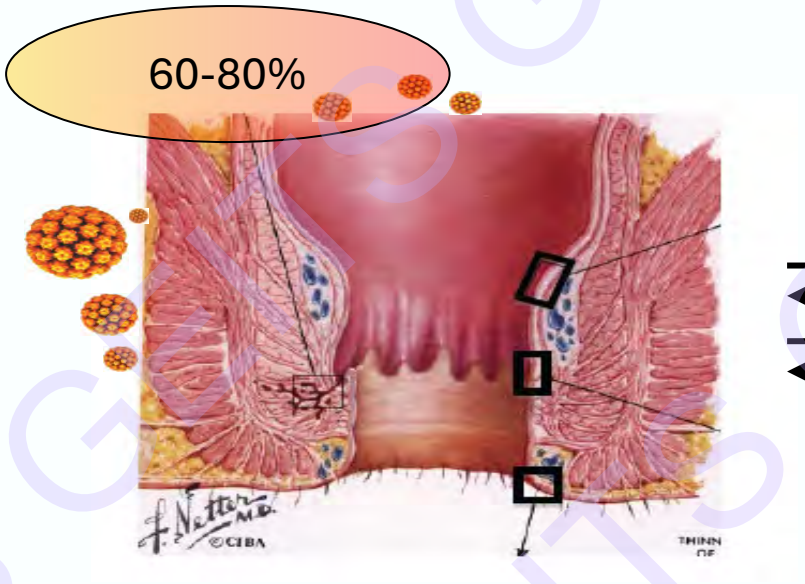
De Sanjose/serrano et al. *JNCI* 2019
Yang EJ et al. *Modern Pathol* 2015

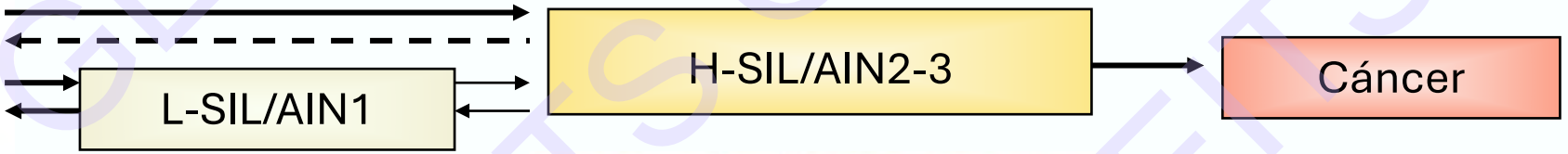
Cáncer anal. Etiopatogenia

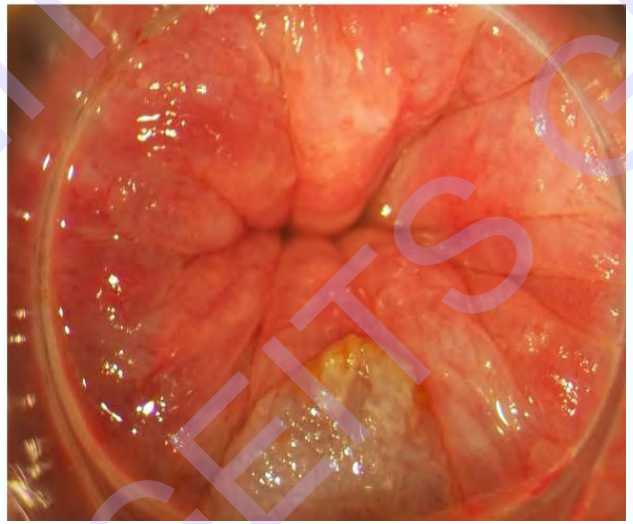
La unión escamocolumnar



Cáncer anal y historia natural



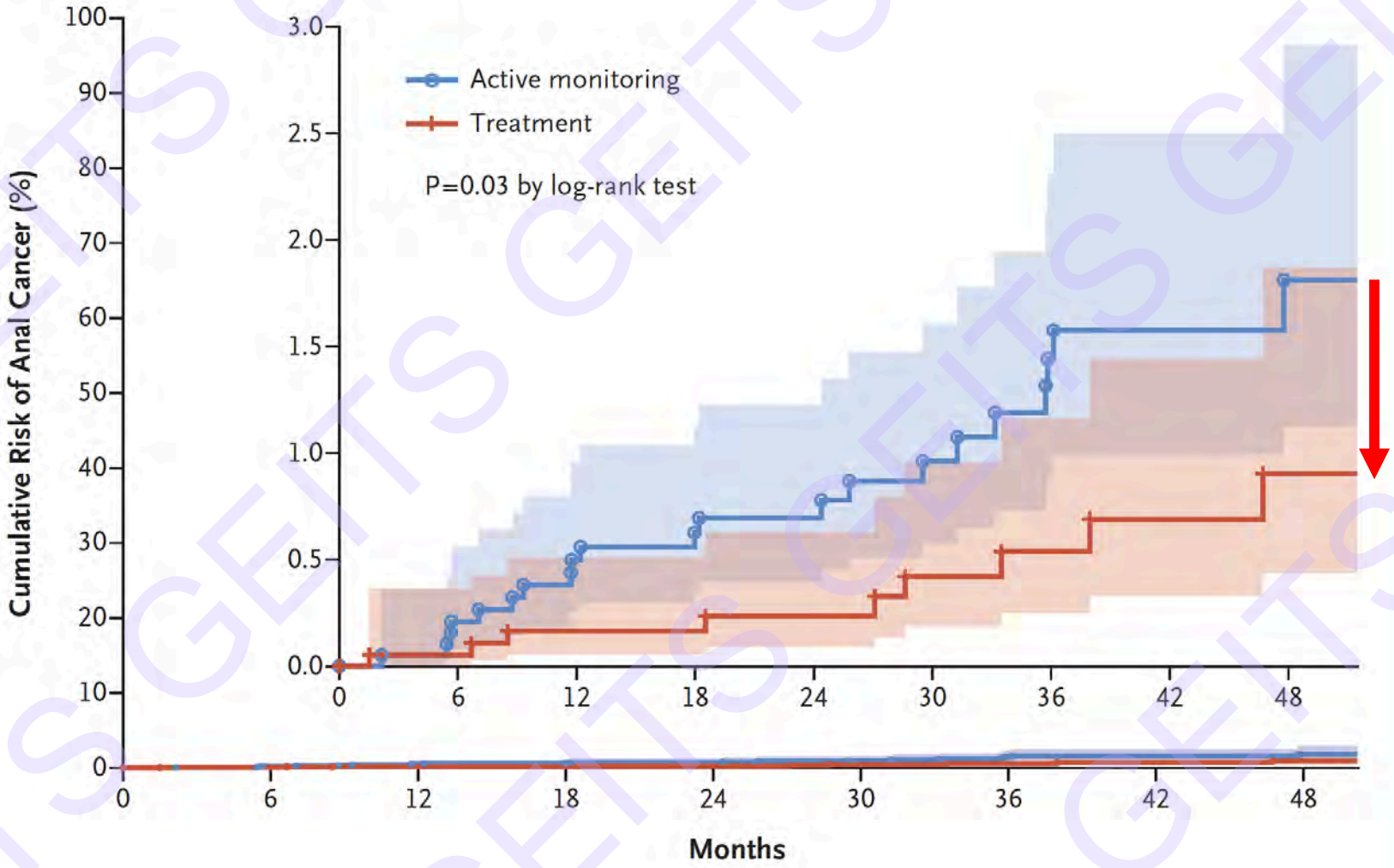




- Pocos estudios evaluan riesgo de progresión de las SIL (AIN)
- Riesgo de progresión de HSIL (AIN) < HSIL (CIN)
- Riesgo de recidiva de HSIL (AIN) > HSIL (CIN)

Wentzensen N, et al. Cancer. 2017
Crawshaw B, et al . Dis Colon Rectum 2015
Machalek DA, et al. Lancet Oncol. 2012

Cáncer anal y cribado

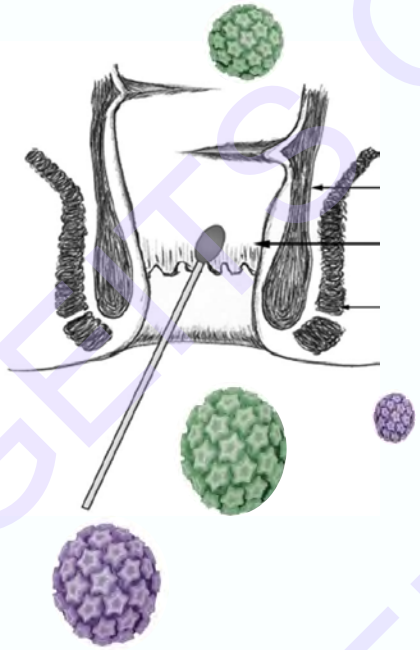


Diferencia de la tasa de progresión: 57%



Palefsky J et al. NEJM 2022

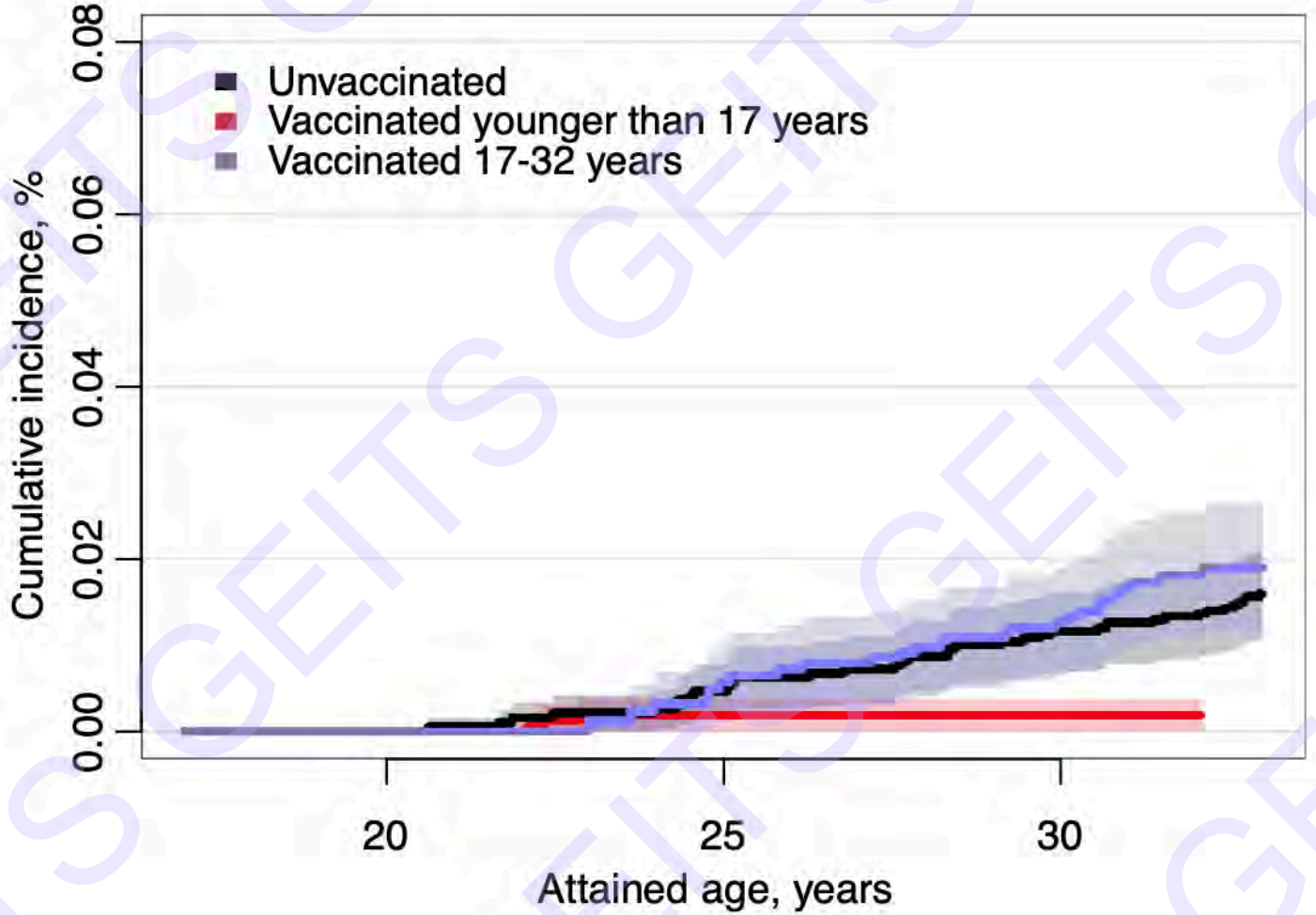
Cáncer anal y cribado



Population—Risk category	Anal cancer incidence[2,5] per 100,000 person-years
Risk Category A (incidence ≥ 10-fold compared to the general population)	
MSM and TW with HIV	>70/100,000 age 30–44 >100/100,000 age 45+
Women with HIV	>25/100,00 age 45+
MSW with HIV	>40/100,000 age 45+
MSM and TW not with HIV	>18/100,000 age 45–59 >34/100,000 age 60+
History of vulvar HSIL or cancer	>40/100,000
Solid organ transplant recipient	>25/100,000
Risk Category B (incidence up to 10-fold higher compared to the general popula	
Cervical/vaginal cancer	9/100,000
Cervical/vaginal HSIL	8/100,000
Perianal warts (male or female)	Unknown
Persistent cervical HPV 16 (>1 year)	Unknown
Other immunosuppression (e.g., Rheumatoid arthritis, Lupus, Crohn's, Ulcerative colitis, on systemic steroid therapy)	6/100,000
Incidence among the general population: 1.7 per 100,000[8]	

Stier E et al. IJC 2024

Cáncer anal y vacuna







Baandrup L, et al. J Natl Cancer Inst. 2024

Conclusiones

- El cáncer de orofaringe es un problema de salud con una incidencia que está aumentando de forma exponencial
- El VPH (16) es uno de los agentes etiológicos implicados, con una fracción atribuible variable pero también en aumento
- Afecta sobretodo a varones y la edad de mayo incidencia está entre la 4ª y 5ª década de la vida
- No se conoce exactamente la historia natural (lesión precursora?)
- Hoy en día, no hay cribado ni para la población general ni para grupos de riesgo

Conclusiones

- El cáncer de canal es un cáncer con una incidencia creciente que afecta principalmente ciertos grupos de riesgo
- El VPH (16) es el principal agente etiológico
- Afecta sobre todo a mujeres inmunocompetentes
- Conocemos la historia natural y se ha probado el beneficio del cribado en la población con HIV
- La vacuna reduce el riesgo de cáncer en población inmunocomtente (vacunada en calendario)


Muchas gracias por su atención...