



**UNIVERSIDADE DA CORUÑA**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**MÁSTER EN ASISTENCIA E INVESTIGACIÓN SANITARIA**

**ESPECIALIDAD EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Curso Académico 2016-2017

**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**Tratamiento del carcinoma epidermoide de  
orofaringe HPV positivo, revisión sistemática.**

**Jaime Villares Soriano**

**22 de Junio de 2017**

Directora Trabajo Fin de Máster

Dña. María Sobrido Prieto

## Contenido

Contenido.....	3
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS.....	4
RESUMEN.....	5
<u>CASTELLANO:</u> .....	5
<u>GALEGO:</u> .....	6
<u>ENGLISH:</u> .....	7
1.- INTRODUCCIÓN:.....	8
2.- OBJETIVOS/PREGUNTA: .....	11
3.- METODOLOGÍA: .....	12
3.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....	12
3.2.- ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA: .....	13
3.2.1.- Búsqueda de revisiones sistemáticas.....	13
3.2.2.- Búsqueda de estudios originales.....	13
3.2.3.- Eliminación de duplicados .....	14
3.3.- SELECCIÓN DE ESTUDIOS: .....	15
3.4.- ESTABLECIMIENTO DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO: .....	15
4.- RESULTADOS:.....	16
4.1.- RESULTADOS DE LAS RS:.....	16
4.2.- RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ORIGINALES:.....	18
Con el fin de valorar la efectividad de cada uno de los tratamientos, hemos llevado a cabo una estructura de los mismos en los apartados que a continuación se presentan: .....	20
4.2.1.- Resultados sobre el tratamiento con QT + RT/IMRT .....	20
4.2.2.- Tratamiento con RT +/- QT.....	23
4.2.3.- Tratamiento con CX +/- RT +/- QT .....	24
5.- DISCUSIÓN:.....	25
6.- CONCLUSIONES:.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	32
ANEXOS.....	35
ANEXO 1: RESULTADOS DE REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	35
ANEXO 2: RESULTADOS ESTUDIOS ORIGINALES .....	40

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

CX	Cirugía
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
HPV	Virus del Papiloma Humano
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada
QRT	Quimiorradioterapia
QT	Quimioterapia
RS	Revisiones sistemáticas
RT	Radioterapia

## RESUMEN

### CASTELLANO:

Introducción: la infección por el virus del papiloma humano tiene una prevalencia superior al 50%, y supone un riesgo de desarrollo de distintos tipos de cáncer, entre los que se encuentra el carcinoma de orofaringe, existiendo una relación entre ambas entidades de un 80% de los casos.

Objetivo: conocer la eficacia de las distintas opciones terapéuticas para el cáncer orofaríngeo HPV positivo y determinar si existe una opción que mejore el pronóstico de curación.

Metodología: se realizará una revisión sistemática de la literatura existente incluyendo revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos 10 años, de pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de orofaringe HPV positivo, analizando entre otras variables, el estadio tumoral al diagnóstico o el tiempo de supervivencia.

Resultados: se seleccionaron 12 artículos originales, que tras analizarlos, no respondieron a la cuestión planteada.

Conclusiones: existe una tendencia reciente a elaborar ensayos clínicos que permitan en un futuro responder con evidencia científica a la pregunta de estudio planteada, ya que las recomendaciones hoy en día continúan siendo diversas respecto a las opciones terapéuticas.

### *PALABRAS CLAVE:*

Virus del papiloma humano, cáncer de orofaringe, tratamiento, pronóstico.

## GALEGO:

Introducción: a infección polo virus do papiloma humano ten unha prevalencia superior al 50%, e supón un risco de padecer determinados tipos de cáncer, entre os que se encontra o carcinoma da orofarinxe, existindo unha relación entre ambas entidades dun 80% dos casos.

Obxectivo: coñecer a eficacia das distintas opcións terapéuticas para o cáncer orofarínxeo HPV positivo e determinar se existe unha opción que mellore o pronóstico de curación.

Metodoloxía: realizarase una revisión sistemática da literatura existente incluíndo revisións sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados publicados nos últimos 10 anos, de pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide da orofarinxe HPV positivo, analizando entre outras variables, o estadio tumoral ó diagnóstico ou o tempo de supervivencia

Resultados: seleccionáronse 12 artigos orixinais, que tras analízalos, non respondían á cuestión plantexada.

Conclusións: existe unha tendencia recente a elaborar ensaios clínicos que permitan nun futuro responder con evidencia científica á pregunta de estudo plantexada, xa que as recomendacións hoxe en día continúan a ser diversas respecto ás opcións terapéuticas.

### *PALABRAS CRAVE:*

Virus do papiloma humano, cáncer da orofarinxe, tratamento, pronóstico.

## ENGLISH:

Introduction: human papillomavirus has a prevalence of about 50%, and suppose a risk for various cancers, such as oropharynx carcinoma, having a relationship between both of them of about 80% of cases.

Objective: to know the effectiveness of the different treatment options for oropharynx carcinoma and determine if there is an option that improves the prognosis of cure.

Methodology: a systematic review will be carried out including systematic reviews and randomized clinical trials published on the last 10 years, of patients diagnosed with oropharyngeal HPV positive epidermoid carcinoma, analyzing among other variables, tumor staging at diagnosis or survival time.

Results: a total 12 original articles were selected, and after the analysis, none of them answer our topic question.

Conclusions: there is a recent tendency to develop clinical trials that will allow in the future to respond with scientific evidence to the study question proposed, since the recommendations today continue to be diverse regarding the therapeutic options.

### **KEYWORDS:**

Human papillomavirus, oropharyngeal cancer, treatment, prognosis.

## 1.- INTRODUCCIÓN:

La infección por el virus del papiloma humano (HPV) supone un problema epidemiológico en las sociedades desarrolladas. Se trata una infección de transmisión sexual, y de entre los más de 100 tipos de virus de esta familia existentes, 40 son los causantes de lesiones en piel y mucosas orales y/o genitales, siendo el serotipo 16 el de mayor potencial cancerígeno.

Actualmente se cree que más del 50% de las personas sexualmente activas presenta infección por HPV<sup>(1)</sup>, siendo portadores pero desconociendo este dato la mayoría de ellos, sobre todo los hombres. En los últimos años se ha abordado este problema con la generalización de la vacuna específica en niñas y/o niños antes del inicio de las relaciones sexuales <sup>(2)</sup>, o incluso tras el inicio de éstas, ya que se sabe que tiene un efecto protector ante la posibilidad de malignización de las lesiones asociadas.

En lo que respecta al cáncer de cabeza y cuello, en los últimos 30 años han disminuido aquellos asociados a factores de riesgo que denominamos “clásicos” como son el alcohol y el tabaco (que afectaban a un tipo de paciente de ámbito sociocultural generalmente bajo), pero han aumentado drásticamente los carcinomas asociados al HPV <sup>(3)</sup>, pasando de un 15% de tumores asociados a este factor en la década de los 80 a un 70-80% en la actualidad tanto en Norteamérica como Europa, así como también se ha encontrado asociado a este incremento de tumores HPV+ una variación en el tipo de pacientes, que suelen tener un nivel sociocultural más alto y una menor edad al momento de presentación de la neoplasia (se cree que debido a cambios en los hábitos sexuales de las sociedades desarrolladas, con mayor variabilidad de parejas sexuales y una mayor precocidad en el inicio de las relaciones sexuales).

Respecto a la asociación directa del HPV y los carcinomas del tracto aerodigestivo superior, los serotipos 16 (el más frecuente) y 18 son los asociados a estas lesiones malignas <sup>(4)</sup> si bien como se ha indicado dichas lesiones pueden



desarrollarse en cualquier localización anatómica del área otorrinolaringológica, la cavidad oral y la orofaringe se erigen como los lugares de asiento de la gran mayoría de los tumores primarios asociados al HPV, englobando aquí más del 80% de los casos.

En lo relativo al tratamiento de los carcinomas de orofaringe, la asociación a la infección por HPV ha provocado, como se mencionaba anteriormente, una disminución en la edad de los pacientes afectados, pero también se ha visto una mayor tasa de supervivencia, de modo que el pronóstico a nivel general podemos decir que es más alentador que en los casos que tradicionalmente se asociaban con factores como alcohol y tabaco.

Las alternativas terapéuticas abarcan desde la cirugía como único enfoque (ya sea con técnicas clásicas de abordajes abiertos o mediante accesos a la región orofaríngea por vías transorales o gracias al empleo de cirugía robótica como opción más vanguardista), hasta la radioterapia o la quimio radioterapia, en función de las características tanto de la lesión como del paciente. Incluso el empleo de una estrategia terapéutica u otra puede variar en función de la tendencia del país, ya que se ha observado que en EEUU o determinados centros europeos existe una mayor inclinación hacia un tratamiento “conservador de órgano” (QT/RT) <sup>(5) (6)</sup>.

Existen multitud de estudios <sup>(7-9)</sup> que apoyan una u otras opciones terapéuticas en lo que respecta al carcinoma de orofaringe y su tratamiento, con resultados similares en cuanto a supervivencia, especialmente en fases iniciales de la enfermedad <sup>(10)</sup>. Pero en los últimos años existe una tendencia general a que en estadios avanzados, debido a la extensión la cirugía requerida para lograr una exéresis completa de la lesión y a la morbilidad en cuanto a calidad de vida posterior a dicha cirugía, el tratamiento sea enfocado a la quimiorradioterapia con preservación de órgano, detectando además una adecuada respuesta al tratamiento de estos tumores HPV+, si bien no está establecido de manera

estandarizada una opción terapéutica frente a la otra en las guías clínicas específicas.

Por todo ello, la infección por HPV asociada a carcinoma de cabeza y cuello, y de orofaringe en particular como una de las localizaciones más frecuentes, supone un reto de estudio de cara a poder establecer no sólo unas pautas de diagnóstico y prevención, sino también de tratamiento de las lesiones malignas asociadas, logrando así mejorar tanto la supervivencia como la calidad de vida de los pacientes afectados por esta enfermedad.

## 2.- OBJETIVOS/PREGUNTA:

El propósito del trabajo es conocer la eficacia de los distintos tratamientos existentes para el cáncer de orofaringe.

- PACIENTES/POBLACIÓN: personas diagnosticadas de este tipo de cáncer, particularmente aquellos con asociación al diagnóstico de la infección por HPV.
- INTERVENCIÓN: se pretende determinar qué tratamiento es el más eficaz en el control locorregional y aporta por tanto un mejor pronóstico de curación.
- MEDIDA DE RESULTADO: eficacia del tratamiento.
- PREGUNTA DE ESTUDIO:

**Así pues, la pregunta que se plantea es: ¿Cuál es la eficacia de los distintos tratamientos existentes para el cáncer orofaríngeo?**

### 3.- METODOLOGÍA:

#### 3.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- **PACIENTES:** personas diagnosticadas de cáncer de orofaringe, con edades comprendidas entre los 18 y los 70 años.
- **TIPO DE NEOPLASIA:** carcinoma epidermoide HPV positivo.
- **TIPO DE INTERVENCIÓN:** se incluirá tratamiento, ya sea quirúrgico, radioterápico y/o quimio radioterápico.
- **TIPOS DE ESTUDIO:**
  - *Idioma:* inglés, castellano, francés, portugués.
  - *Cobertura cronológica:* publicaciones en los últimos 10 años, desde Enero de 2007 hasta Enero de 2017.
  - Se incluirán revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

## 3.2.- ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:

### 3.2.1.- Búsqueda de revisiones sistemáticas

```
(("Papillomaviridae"[Mesh] OR HPV*[TITLE] OR papilloma*[title]) AND ("Oropharyngeal Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR "Oropharyngeal Neoplasms/surgery"[Mesh] OR "Oropharyngeal Neoplasms/therapy"[Mesh] OR Oropharyn* OR oro-pharyn*))
```

Filtros: humanos y RS

Resultados: 37 (Ver [anexo 1](#))

De estos estudios, ninguno se adaptaba a nuestros criterios de selección.

### 3.2.2.- Búsqueda de estudios originales

Se incluirán las siguientes bases de datos en la búsqueda bibliográfica:

- **MEDLINE**

```
(("Papillomaviridae"[Mesh] OR HPV*[TITLE] OR papilloma*[title]) AND ("Oropharyngeal Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR "Oropharyngeal Neoplasms/surgery"[Mesh] OR "Oropharyngeal Neoplasms/therapy"[Mesh] OR Oropharyn* OR oro-pharyn*)) AND (surg* OR Ther* OR treat* OR Chemo* OR Radio*)
```

Limit: Clinical trial, Humans, English, French, Portuguese, Spanish.

Resultados: 21

- **CINAHL**

(HPV\* OR papilloma\*) AND (Oropharyn\* OR oro-pharyn\*) AND (surg\* OR Ther\* OR treat\* OR Chemo\* OR Radio\*) AND (("Clinical trial") OR "Clinical trial"[publication type])

Resultados: 8

- **WEB OF SCIENCE**

(HPV\* OR papilloma\*) AND (Oropharyn\* OR oro-pharyn\*) AND (surg\* OR Ther\* OR treat\* OR Chemo\* OR Radio\*) AND (("Clinical trial") OR "Clinical trial"[publication type])

FILTROS: últimos 10 años, English, French, Portuguese, Spanish.

Resultados: 62

- **SCOPUS**

(HPV\* OR papilloma\*) AND (Oropharyn\* OR oro-pharyn\*) AND (surg\* OR Ther\* OR treat\* OR Chemo\* OR Radio\*) AND ("Clinical trial")

FILTROS: últimos 10 años, English, French, Portuguese, Spanish.

RESULTADOS: 76

### 3.2.3.- Eliminación de duplicados

Los resultados obtenidos en estas bases de datos fueron descargados en un gestor de referencias, con el fin de eliminar los duplicados. El total de resultados obtenidos fue de 132 artículos. Consultar el listado en el [anexo 2](#).

### **3.3.- SELECCIÓN DE ESTUDIOS:**

De estas referencias, se llevó a cabo una selección de artículos atendiendo a los criterios de selección previamente establecidos. La selección de los documentos se llevó a cabo en tres fases, título, resumen y en determinados casos fue necesario acceder al texto completo.

### **3.4.- ESTABLECIMIENTO DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO:**

- Tamaño del tumor primario al diagnóstico.
- Localización del tumor.
- Estadiaje global al diagnóstico (según escala TNM internacional).
- Tipo de tratamiento inicial (CX, RT, QRT).
- Supervivencia global a los 2, 3 y/o 5 años.
- Tiempo libre de enfermedad.

## 4.- RESULTADOS:

### 4.1.- RESULTADOS DE LAS RS:

Se ha llevado a cabo inicialmente una búsqueda de RS con el fin de detectar trabajos que pudieran corresponderse con nuestra intención de estudio.

Se encontraron un total de 37 estudios, entre los que había numerosos trabajos que hacían referencia a factores pronósticos, de prevalencia de la enfermedad u otros aspectos que no respondían a nuestra pregunta de estudio acerca del tratamiento de esta patología.

Entre las RS más destacadas, se encuentra el trabajo de Masterson et al<sup>(11)</sup>, que realiza una comparación de tratamientos no quirúrgicos en tumores localmente avanzados (sin incluir neoplasias en estadios iniciales), y no logra determinar evidencia científica suficiente. En cualquier caso, aporta como conclusiones una tendencia a mejor pronóstico en aquellos tumores HPV+ tratados con QT basada en platinos asociada a la RT, así como una menor supervivencia en aquellos pacientes con neoplasias igualmente positivas para el HPV tratadas con otro agente quimioterápico como es el Cetuximab.

En la misma línea se encuentra el estudio de Petrelli et al<sup>(12)</sup>, que analiza el éxito de tratamiento de pacientes que han recibido exclusivamente radioterapia, determinando que presentan mejor respuesta a la misma aquellos con determinación positiva de HPV.

Otras RS como el estudio de Mirghani et al<sup>(13)</sup>, realizan una búsqueda de ensayos clínicos actualmente en curso relativos al tratamiento de carcinomas de orofaringe HPV positivos, analizando distintas opciones terapéuticas y su pronóstico asociado, pero sin tratarse de una revisión sistemática per sé, en la medida en que no ofrece resultados definitivos.

Finalmente, el trabajo publicado por Wang et al<sup>(14)</sup>, es quizás el más interesante a la hora de abordar el tema de estudio, puesto que recogen 56 series de casos con un total de 3117 pacientes, analizando de manera observacional retrospectiva o

*Tratamiento del carcinoma epidermoide de orofaringe HPV positivo, revisión sistemática*



prospectiva pacientes diagnosticados de carcinoma de orofaringe HPV positivo, con registro del tipo de tratamiento recibido y con un seguimiento evolutivo de al menos 2 años. Los autores afirman que los pacientes con tumores P16- (lo que según describen en su trabajo asumen que es equivalente a HPV-) presentan una evolución significativamente peor con tratamiento inicial con radioterapia respecto a la cirugía, así como que aquellos pacientes con tumores P16+(igual a HPV+) tienen menos efectos adversos secundarios en lo relativo a muerte o progresión/persistencia de la enfermedad que los HPV-.

En cualquier caso, dichas aseveraciones tienen un nivel de evidencia relativamente débil ya que se han obtenido, como indicamos antes, de series de casos y no de ECAs, que darían más peso a las conclusiones obtenidas. Así pues, y según el CEBM (Center for Evidence-Based Medicine) el trabajo de Wang y colaboradores tiene un nivel de evidencia 4 (débil, tal y como afirmábamos anteriormente), con un grado de recomendación C.

## 4.2.- RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ORIGINALES:

Tras la búsqueda realizada en las principales bases de datos, se localizaron un total de 132 artículos. Una vez realizada la selección de estos documentos, se seleccionaron 12 artículos; 4 ensayos clínicos y 8 estudios de cohortes (6 de carácter retrospectivo, y 2 prospectivo)

Si bien la suma de pacientes obtenidos de todos los estudios es sumamente alta, un total de 3665 pacientes, las muestras ha sido muy dispares, incluyendo desde estudios de 20 pacientes a 1409<sup>(15)</sup>.

De acuerdo a los tratamientos estudiados, el reparto de artículos es muy variado; dos enfocados únicamente en el tratamiento con RT, dos sobre RT asociada o no a QT posterior, 7 que analizaron tratamiento con QT con RT/IMRT simultánea o posterior y 1 estudio que se centró en el tratamiento quirúrgico más/menos RT más/menos QT.

Antes de comenzar con el análisis de los resultados, debemos destacar el hecho de que los estudios seleccionados no realizaron distinción alguna acerca de la localización específica de la lesión primaria. Siempre se centran en la orofaringe al completo, sin ahondar en si se encontraba más específicamente en amígdala, base de lengua, etc, por lo que los análisis realizados tienen en cuenta este hecho en todos los trabajos estudiados.

Tabla 1: Estudios seleccionados, diseño y tipo de tratamiento

<b>Estudio</b>	<b>Diseño</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>LOCALIZACIÓN</b>
Chen AM, 2014	<b>COHORTES PROSPECTIVO</b>	<b>20</b>	RT	<b>Orofaringe</b>
Chera BS, 2015; <sup>(16)</sup>	<b>ENSAYO CLÍNICO FASE 2</b>	<b>43</b>	QT+RT	<b>Orofaringe</b>
Dobrosotskaya IY, 2014 <sup>(17)</sup>	<b>COHORTES RESTROSPECTIVO</b>	<b>70</b>	QT+/- RT	<b>Orofaringe</b>
Garden AS, 2016. <sup>(18)</sup>	<b>COHORTES RETROSPECTIVO</b>	<b>857</b>	QT / RT	<b>Orofaringe</b>
Junor E, 2012. <sup>(19)</sup>	<b>COHORTES RETROSPECTIVO</b>	<b>254</b>	QT	<b>Orofaringe</b>
Li S, 2014 <sup>(20)</sup>	<b>ENSAYO CLÍNICO</b>	<b>90</b>	QT+RT	<b>Orofaringe</b>
Mak D. 2013. <sup>(21)</sup>	<b>COHORTES PROSPECTIVO</b>	<b>48</b>	QT+RT	<b>Orofaringe</b>
Marur S,2017. <sup>(22)</sup>	<b>ENSAYO CLÍNICO</b>	<b>90</b>	QT+RT	<b>Orofaringe</b>
O'Sullivan B, 2010 <sup>(23)</sup>	<b>COHORTES RETROSPECTIVO</b>	<b>436</b>	RT+QT+/- CX	<b>Orofaringe</b>
Quon H, 2012. <sup>(24)</sup>	<b>ENSAYO CLÍNICO</b>	<b>166</b>	RT	<b>Orofaringe</b>
Rosenthal DI, 2016. <sup>(25)</sup>	<b>COHORTES RETROSPECTIVO</b>	<b>182</b>	RT+/-QT	<b>Orofaringe</b>
Sher DJ,2016. <sup>(15)</sup>	<b>ANÁLISIS RETROSPECTIVO</b>	<b>1409</b>	CX+/-QT/RT	<b>Orofaringe</b>

Con el fin de valorar la efectividad de cada uno de los tratamientos, hemos llevado a cabo una estructura de los mismos en los apartados que a continuación se presentan:

#### 4.2.1.- Resultados sobre el tratamiento con QT + RT/IMRT

El mayor número de estudios seleccionados analizan el tratamiento conjunto con QT junto con RT o IMRT.

*Tabla 2: Estudios sobre Tratamiento con QT+RT/IMRT.*

ESTUDIO	T	LOCALIZ.	ESTADIO	TRATAMIENTO	SUPERV.	TLE
Junor <sup>(19)</sup>		Orofaringe		QT+RT (Cisplatino/ Carboplatino+5-FU)	S 2a=78% S 5a=72%	
Chera <sup>(16)</sup>	T1- T3	Orofaringe	EI-EIV	QT+RT (Cisplatino)	S 5a =87.8%	82.1% 5a
Dobro			EIII-EIV	QT+IMRT (Carboplatino +Paclitaxel)	S 3a = 88%	
Li <sup>(20)</sup>		Orofaringe	EIII-EIV	QT+IMRT	S 2a =95%	84% 23 m
Mak <sup>(21)</sup>	T1- T4	Orofaringe	EI-EIV	QT+RT	S 5a =81.5%	79% 5a
Marur <sup>(22)</sup>	T1- T4	Orofaringe	EIII-EIV	QT+IMRT	S 2a =94%	80% 2a
O'Sullivan <sup>(23)</sup>		Orofaringe	EI-EIV	QT+RT (Cisplatino)	S 3a =88%	78% 3a

Aclaración de acrónimos:

T: tamaño del tumor al diagnóstico; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; S: supervivencia; TLE: tiempo libre de enfermedad

Realizaremos un análisis de cada una de las variables de estudio planteadas en la metodología de nuestro trabajo:

Tamaño del tumor inicial al diagnóstico (T): Solo 3 estudios ofrecían este dato <sup>(16, 20-22)</sup>. Los estudios seleccionados suelen englobar todos los tamaños posibles, desde los inferiores a 2 cm de diámetro mayor (T1) hasta aquellos con extensión a tejidos adyacentes a la orofaringe como serían los T4.

El estadio global al diagnóstico abarca también neoplasias desde un estadiaje inicial bajo (E I), hasta lesiones en fase ya muy avanzada con gran extensión o con metástasis regionales y/o a distancia (como serían los E IV), por lo que una vez más existe variedad en la selección del tipo de cáncer a estudiar en los distintos trabajos.

La uniformidad aparece en lo que respecta al tratamiento con QT, ya que en aquellos trabajos en que especifican el fármaco empleado, éste suele englobar alguno del grupo de los “platinos” (cisplatino, carboplatino,...) en asociación o no a otros, junto con RT o IMRT.

Respecto a la supervivencia (todos los estudios la analizan), observamos unas cifras de supervivencia a 2 años que va del 78% al 95%, y una supervivencia a 5 años del 72% al 87.8% en el mejor de los casos. Las cifras son relativamente parejas y se aproximan en lo que respecta a tasa de éxito en cuanto a supervivencia en los estudios seleccionados.

El tiempo libre de enfermedad es un dato variable en cuanto a los años de estudio a que hace referencia, desde los 2 hasta los 5 al igual que la supervivencia, y en todos los estudios que lo recogen vemos que está en torno al 80%, tanto en los que lo recogen a los 2 años como en aquellos que lo hacen a los 3 o a los 5 años del diagnóstico. Este dato nos da una idea acerca de cuán efectivo es un tratamiento en el control completo de la enfermedad sin recidivas, ya que el hecho de que exista una supervivencia global no implica que el paciente se encuentre

libre de lesiones compatibles con recidivas ya sean locales, regionales o a distancia.

#### 4.2.2.- Tratamiento con RT +/- QT

Tabla 3: Estudios sobre Tratamiento con RT +/- QT

ESTUDIO	T	LOCALIZAC.	ESTADIO	TRATAMIENTO	SUPERV.	TLE
ROSENTHAL (25)		Orofaringe	EI-EIV	RT +/-QT (cetuximab)	S 5a =87%	82.1% 5a
GARDEN <sup>(18)</sup>	T1-T3	Orofaringe	EIII-EIV	RT+/- QT	S2a =91% S 5a =86%	

Aclaración de acrónimos:

T: tamaño del tumor al diagnóstico; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; S: supervivencia; TLE: tiempo libre de enfermedad

Procederemos del mismo modo que en el apartado anterior a realizar un análisis de cada una de las variables de manera individual, para facilitar así la comprensión de los resultados.

Tamaño del tumor inicial al diagnóstico: el estudio de Garden y cols<sup>(18)</sup>. excluye aquellas lesiones de gran tamaño que quedarían incluidas en el sector de los T4, mientras que Rosenthal y cols<sup>(25)</sup> no recogen esta variable.

En lo que atañe al estadio global al diagnóstico nuevamente los trabajos seleccionan cánceres que abarcan desde estadios iniciales hasta situaciones clínicas en que existen metástasis regionales o lesiones de tamaño considerable que infiltran estructuras adyacentes a la localización principal.

El tratamiento de ambos trabajos se basa en el uso de la RT junto con la posibilidad de emplear QT posterior, especificando en el primero de ellos que el fármaco empleado para el tratamiento sistémico será el cetuximab, a diferencia de aquellos de la familia de los platinos que eran mayormente empleados en los estudios analizados en el apartado anterior.

En ambos estudios la supervivencia global es superior al 85% a 5 años, y el tiempo libre de enfermedad reflejado por Rosenthal<sup>(25)</sup> es levemente superior al 82% a los 5 años del diagnóstico, ajustándose a los datos ofrecidos en los estudios del anterior segmento de análisis.

#### 4.2.3.- Tratamiento con CX +/- RT +/- QT

Tabla 4: Estudios sobre CX +/- RT +/- QT

ESTUDIO	T	LOCALIZAC.	ESTADIO	TRATAMIENTO	SUPERV.	TLE
SHER <sup>(15)</sup>		Orofaringe	EIII-EIV	Cx +/- RT +/-QT	S 2a =92%	

Aclaración de acrónimos:

T: tamaño del tumor al diagnóstico; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; S: supervivencia; TLE: tiempo libre de enfermedad

Este último tratamiento analizado tan sólo ha sido estudiado en un artículo. El trabajo de Sher y colaboradores<sup>(15)</sup> se centra en un tratamiento eminentemente quirúrgico, al que posteriormente se le añade como tratamiento complementario la RT y/o la QT, sin especificar qué fármaco emplean.

Estudia sólo enfermedad avanzada, ya que los estadios tumorales al diagnóstico son el III y el IV, y exponen una supervivencia sólo reflejada a los 2 años del 92%.



## 5.- DISCUSIÓN:

El propósito del trabajo ha sido conocer la eficacia de los distintos tratamientos existentes y validados para el cáncer de orofaringe, buscando así determinar si existe actualmente información suficiente para asumir como “gold estándar” alguna entidad terapéutica específica.

Hemos localizado un total de 169 estudios (incluyendo RS y artículos originales), lo que nos indica que se trata de un tema de actualidad, que provoca amplia inquietud en la comunidad científica, y para el que multitud de investigadores dedican tiempo y conocimiento en busca de una actitud a seguir de cara lograr encontrar el manejo terapéutico más adecuado.

Sin embargo, muchos son estudios retrospectivos, series de casos, de cohortes o similares, algo que debido al escaso nivel de evidencia y bajo grado de recomendación que aportan los estudios antes mencionados, hace que actualmente no exista una recomendación clara y única para el tratamiento de esta enfermedad. La elaboración futura de ECAs podría aportar datos concluyentes. Al hilo de este hecho han surgido en los últimos años ensayos clínicos que pretenden aportar claridad y conclusiones lo más objetivas posibles para decidir una actitud uniforme basada en la evidencia, algo que puede resultar complicado ya que debido al tipo de patología que nos atañe, el cáncer, y a la existencia de tratamientos que a día de hoy resultan efectivos en un porcentaje aceptable de casos, el hecho de realizar ensayos clínicos debe analizar de manera precisa el que no se pierda efectividad a la hora de lograr resultados oncológica y por tanto éticamente aceptables. Es posible que esta reflexión sea la causa o motivo de que hasta el momento no se disponga de ensayos clínicos adecuados en este campo específico.

Clásicamente, antes del descubrimiento de la asociación demostrada del HPV (especialmente el serotipo 16) con el carcinoma de orofaringe, estos tumores se trataban con grandes cirugías que suponían unas secuelas considerables. Desde

la detección de la positividad del HPV en el incremento en número y en edades más tempranas de los tumores orofaríngeos, la tasa de respuesta a tratamientos denominados “conservadores de órgano” como son la QT y la RT (juntas o por separado) se ha visto claramente aumentada, logrando que no exista unanimidad a la hora de recomendar una u otra modalidad terapéutica. A este hecho ha también contribuido el desarrollo de técnicas quirúrgicas que ocasionan menor morbilidad manteniendo una adecuada resección del tumor (cirugías transorales, cirugía robótica, etc).

Quizás el hecho de que existan más estudios y ensayos clínicos en proceso relativos a los tratamientos con quimiorradioterapia se deba a que la tendencia actual a nivel global, pero sobre todo en Estados Unidos, sea el uso de técnicas que consigan una respuesta completa y curar al paciente con cáncer con la menor morbilidad posible, algo en lo que se demuestra se trabaja con ahínco ya que incluso se tiende a sustituir la RT fraccionada clásica (que no está exenta de secuelas como la mucositis, xerostomía, osteorradionecrosis, etc, llegando incluso a la pérdida de la funcionalidad del órgano tratado) por la IMRT <sup>(24)</sup> <sup>[26]</sup>, que minimiza las dosis buscando el éxito terapéutico con la menor afectación posible.

En la misma línea se encuentran los fármacos quimioterápicos, que impresionan se están reduciendo a los de las familias de los platinos, taxanos y la novedad surgida recientemente como es el anticuerpo monoclonal Cetuximab. Por tanto, el hecho de que existan cada vez más estudios y ensayos clínicos en activo<sup>(27)</sup>. empleando el arma terapéutica de la QT+/-RT nos debe hacer pensar en que quizás con el tiempo ésta sea la opción que resulta ganadora en lo que respecta al tratamiento más indicado, por delante de la RT o de la cirugía, al menos como primera opción.

Todos los estudios se centran en el concepto general de orofaringe, sin hacer distinción entre las distintas subáreas, pero esto es algo que no parece suponer un problema ya que al tratarse de un área relativamente pequeña los condicionantes que pudieran surgir como complicaciones o secuelas serían similares, así como

las molestias ocasionadas que determinarían el diagnóstico, etc, por lo que no lo consideramos como un déficit en lo que respecta al diseño de los estudios.

Igualmente, el estadiaje seleccionado como criterio de inclusión varía de unos trabajos a otros, desde la inclusión de todos desde el EI al EIV, hasta la acotación a tan sólo estudios avanzados como son los EIII y EIV, pero esto no implica pérdida de calidad ya que la mayor fuente de discusión respecto al objeto de estudio se encuentra en los tumores loco regionalmente avanzados (equivalente a estadios avanzados III-IV), que son aquellos en los que las secuelas y las deficiencias terapéuticas pueden aparecer, mientras que en tumores pequeños y en estadios iniciales I-II los tratamientos empleados, ya sean quirúrgicos o no, no suelen implicar grandes complicaciones, morbilidades o deficiencias en cuanto a supervivencia. Si nos centramos en analizar los resultados aportados por los estudios seleccionados en nuestro trabajo, observamos que las cifras aportadas en cuanto a supervivencia global y tiempo libre de enfermedad son similares en todos ellos y en las tres modalidades de tratamiento, lo que reafirma la idea actual de que no existe una recomendación única y clara para el tratamiento de los carcinomas orofaríngeos con positividad para el virus del papiloma humano.

Por tanto, la existencia actual de recomendaciones de tratamiento válidas que incluyan ambas modalidades terapéuticas (QT+RT, CX+/-RT+/-QT) nos debe hacer pensar en que debemos adaptar y adecuar la oferta de tratamiento que le hacemos al paciente a varios factores intrínsecos, tanto como profesionales como del centro/comunidad en que trabajamos; y es que ante un mismo cáncer y un mismo paciente, y teniendo en cuenta que existan alternativas terapéuticas variadas y válidas, puede que el tratamiento con QT+RT no sea lo mejor para dicho paciente con dicho cáncer, y sí sin embargo un tratamiento quirúrgico, o viceversa. Aquí es donde debemos tener en cuenta los factores antes mencionados, como pueden ser nuestra experiencia como cirujanos a la hora de plantearnos si podemos/sabemos realizar la resección de la lesión con éxito y minimizando las complicaciones, o si en nuestro medio y bajo nuestra experiencia, los pacientes tratados con RT (por ejemplo) tienen el mismo grado de respuesta al

tratamiento o la misma tasa de complicaciones secuelas relativas al tratamiento a aquellas reportadas por los grandes centros de tratamiento radioterápico de las instituciones de referencia, ya que de no ser así en cualquiera de los dos supuestos nuestra elección del plan terapéutico puede y seguramente debe verse orientada hacia lo que sea mejor alternativa para el paciente.

Así mismo, hay que tener en cuenta el coste sanitario, algo necesario y básico en los días en que vivimos y que puede marcar nuestra elección, ya que ante un paciente con alto riesgo quirúrgico, en el que las posibilidades de desarrollar complicaciones importantes que impliquen largo tiempo de ingreso en unidades especializadas como puede ser la Unidad de Cuidados Críticos Postoperatorios (Reanimación) presumiblemente elegiremos un tratamiento con QT/RT, o al revés, ante un caso de un paciente en el que una intervención quirúrgica relativamente sencilla, en el que se espera un postoperatorio rápido sin complicaciones que permita un alta hospitalaria en pocos días, podremos decantarnos por la citada cirugía en lugar de un tratamiento quimiorradioterápico que duraría semanas y que a nivel de coste sanitario en este caso sería claramente mayor.

Si analizamos las limitaciones encontradas al realizar esta revisión podríamos decir que la existencia de escasos ensayos clínicos aleatorizados respecto al mayor número de estudios retrospectivos (con poco grado de evidencia) nos ha llamado la atención, si bien parece que en próximos años ECAs de mayor calidad irán apareciendo<sup>(13)</sup>. Otro factor que se podría mejorar en algunos trabajos es el hecho de la supervivencia analizada generalmente se refiere a supervivencia global (en la que entran en juego factores “externos” al propio cáncer estudiado (como accidentes cerebrovasculares, otro cáncer concomitante, etc), y puede sesgar de alguna manera el análisis de la patología que nos atañe, aunque también es evidente que el estado general de salud de un paciente con cáncer sometido a tratamiento agresivos como son los estudiados se puede ver afectado y este hecho es interesante tenerlo en cuenta también a la hora de analizar los datos.

Como propuestas futuras en este campo parece evidente que los trabajos deben enfocarse a la obtención de recomendaciones con nivel de evidencia adecuado, y esto nos lo aportarán los ensayos clínicos y preferentemente de grandes instituciones que puedan obtener un número de pacientes considerable de modo que se puedan extrapolar los resultados a la población de referencia.

En lo que respecta a los profesionales sanitarios, bajo nuestro punto de vista debemos continuar con lo que se conoce como formación continuada, ya que como vemos el progreso es continuo y más en un área tan vital como es el estudio del cáncer, así como también creo importante el tener en cuenta a la hora explicar a los pacientes sus opciones de tratamiento el dónde estamos, qué podemos aportarle con nuestra experiencia de manera honesta y cuál es bajo nuestro punto de vista y en las condiciones que disponemos el tratamiento que mejor se puede adaptar tanto a sus características globales basales como al tipo de neoplasia que padece, logrando así un plan terapéutico óptimo en lo que respecta a nuestras posibilidades.

## 6.- CONCLUSIONES:

Así pues, teniendo en cuenta todo lo expuesto en el trabajo que nos ocupa, podemos establecer una serie de conclusiones acerca del tema de estudio:

- La infección por HPV es una entidad relativamente frecuente en sociedades desarrolladas, afectando a un porcentaje elevado de estas poblaciones, y su asociación directa y probada con el carcinoma de orofaringe convierte a esta neoplasia en una afección ya frecuente y con posibilidades de convertirse aún más en un problema severo en cuanto a incidencia y a su gravedad por poner en serio riesgo la supervivencia de los afectados y su calidad de vida.
- Es importante conocer que existen ya hoy en día tratamientos efectivos, variados en tipo de abordaje terapéutico, pero válidos y aceptados todos ellos ya que han demostrado su eficacia a la hora de lograr ratios de supervivencia adecuados teniendo en cuenta el tipo de patología.
- Siendo el anterior punto cierto, no lo es menos que la comunidad científica está promoviendo el desarrollo de estudios que permitan establecer como tratamiento “gold estándar” un único esquema terapéutico, logrando similares o mejores cifras de supervivencia y buscando disminuir la morbilidad asociada a los tratamientos, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes; para ello, múltiples ensayos clínicos están en proceso de sacar a la luz resultados en los próximos años que permitan dar respuesta a las dudas planteadas en el estudio.
- A pesar de que el hecho de que existan distintos tratamientos aceptados pudiera hacernos pensar en que no exista consenso y sí muchas dudas al respecto del tratamiento del carcinoma de orofaringe HPV positivo, la realidad es que todos los esquemas de tratamiento ofertados en la actualidad ofrecen una respuesta científicamente probada al problema, logrando tasas de curación elevadas y permitiendo incluso la posibilidad de “adaptar” el mejor tratamiento posible para el paciente concreto ante el que

se encuentra el profesional sanitario, teniendo en cuenta las limitaciones que puedan existir tanto en lo relativo al propio paciente, a la enfermedad, al profesional sanitario y al entorno en que se trabaja, es decir, los medios científicos y/o económicos de que se dispone en las distintas partes del mundo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. (CDC) CfDaC. Report to congress: Prevention of Genital Human Papillomavirus Infection [[internet]]. Atlanta: CDC; 2004. Available from: [www.cdc.gov/std/tg2015/hpv.htm](http://www.cdc.gov/std/tg2015/hpv.htm).
2. Mares Bermudez J, van Esso Arbolave D, Moreno-Perez D, Merino Moina M, Alvarez Garcia FJ, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: Recomendaciones 2011. An Pediatr (Barc). 2011;74(2):132.e1-e19.
3. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2016;17(4):440-51.
4. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst. 2008;100(6):407-20.
5. Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M, Bardet E, Leemans CR, Geoffrois L, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. J Natl Cancer Inst. 2009;101(3):142-52.
6. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009;92(1):4-14.
7. Cosmidis A, Rame JP, Dassonville O, Temam S, Massip F, Poissonnet G, et al. T1-T2 NO oropharyngeal cancers treated with surgery alone. A GETTEC study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2004;261(5):276-81.
8. de Arruda FF, Puri DR, Zhung J, Narayana A, Wolden S, Hunt M, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64(2):363-73.
9. Diaz Molina JP, Rodrigo JP, Llorente JL, Alvarez Marcos C, Moreno C, Suarez C. Resultados oncológicos y funcionales del tratamiento quirúrgico de los carcinomas de base de lengua. Acta Otorrinolaringol Esp. 2010;61(5):351-7.



10. Moncrieff M, Sandilla J, Clark J, Clifford A, Shannon K, Gao K, et al. Outcomes of primary surgical treatment of T1 and T2 carcinomas of the oropharynx. *Laryngoscope*. 2009;119(2):307-11.
11. Masterson L, Moualed D, Liu ZW, Howard JEF, Dwivedi RC, Tysome JR, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *European Journal of Cancer*. 2014;50(15):2636-48.
12. Petrelli F, Sarti E, Barni S. Predictive value of human papillomavirus in oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: An updated systematic review and meta-analysis of 30 trials. *Head Neck*. 2014;36(5):750-9.
13. Mirghani H, Amen F, Blanchard P, Moreau F, Guigay J, Hartl DM, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer*. 2015;136(7):1494-503.
14. Chan CWH, Yang S-B, Gu C, Wang X, Tao L. Perception of Cervical Cancer Risk and Screening Behavior: A Literature Review. *International Journal of Nursing Knowledge*. 2015;26(1):2-18.
15. Sher DJ, Nedzi L, Khan S, Hughes R, Sumer BD, Myers LL, et al. Patterns of care and comparative effectiveness of intensified adjuvant therapy for resected oropharyngeal squamous cell carcinoma in the human papillomavirus era. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2016;142(8):777-88.
16. Chera BS, Amdur RJ, Tepper J, Qaqish B, Green R, Aumer SL, et al. Phase 2 Trial of De-intensified Chemoradiation Therapy for Favorable-Risk Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(5):976-85.
17. Dobrosotskaya IY, Bellile E, Spector ME, Kumar B, Feng F, Eisbruch A, et al. Weekly chemotherapy with radiation versus high-dose cisplatin with radiation as organ preservation for patients with HPV-positive and HPV-negative locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Head Neck*. 2014;36(5):617-23.
18. Garden AS, Fuller CD, Rosenthal DI, William WN, Gunn GB, Beadle BM, et al. Radiation therapy (with or without neck surgery) for phenotypic human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Cancer*. 2016;122(11):1702-7.
19. Junor E, Kerr G, Oniscu A, Campbell S, Kouzeli I, Gourley C, et al. Benefit of chemotherapy as part of treatment for HPV DNA-positive but p16-negative squamous cell carcinoma of the oropharynx. *British Journal of Cancer*. 2012;106(2):358-65.

20. Li S, Marur S, Zhao W, Westra WH, Chung CH, Gillison ML, et al. E1308: Reduced-dose IMRT in human papilloma virus (HPV)-associated resectable oropharyngeal squamous carcinomas (OPSCC) after clinical complete response (cCR) to induction chemotherapy (IC). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(18\_suppl):LBA6006-LBA.
21. Mak D, Hicks RJ, Rischin D, Solomon B, Peters L, Bressel M, et al. Treatment response in the neck: p16+versus p16-oropharyngeal cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2013;57(3):364-72.
22. Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, et al. E1308: Phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx-ECOG-ACRIN cancer research group. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(5):490-7.
23. O'Sullivan B, Huang S, Perez-Ordóñez B, Liu F, Massey C, Weinreb I, et al. Outcome of Radiotherapy Alone in HPV Associated Oropharyngeal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010;78(3):S62-S3.
24. Quon H, Blackford A, Chung C, Marur S, Sanguinetti G, Starmer H, et al. Phase II Study of Radiation Therapy Dose De-intensification for HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012;84(3):S208-S.
25. Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J, Bell D, Raben D, Liu J, et al. Association of Human Papillomavirus and p16 Status with Outcomes in the IMCL-9815 Phase III Registration Trial for Patients with Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated with Radiotherapy with or Without Cetuximab. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1300-8.
26. Owadally W, Hurt C, Timmins H, Parsons E, Townsend S, Patterson J, et al. PATHOS: a phase II/III trial of risk-stratified, reduced intensity adjuvant treatment in patients undergoing transoral surgery for Human papillomavirus (HPV) positive oropharyngeal cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:602.
27. Massarelli E, Ferrarotto R, Glisson BS. New strategies in human papillomavirus-related oropharynx cancer: Effecting advances in treatment for a growing epidemic. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(17):3821-8.

## ANEXOS

### ANEXO 1: RESULTADOS DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

1. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(50):1705-8.	NO
2. Broglie MA, Soltermann A, Haile SR, Roosli C, Huber GF, Schmid S, et al. Quality of life of oropharyngeal cancer patients with respect to treatment strategy and p16-positivity. Laryngoscope. 2013;123(1):164-70.	NO
3. Cleveland JL, Junger ML, Saraiya M, Markowitz LE, Dunne EF, Epstein JB. The connection between human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinomas in the United States: implications for dentistry. J Am Dent Assoc. 2011;142(8):915-24.	NO
4. Gillison ML, Restighini C. Anticipation of the Impact of Human Papillomavirus on Clinical Decision Making for the Head and Neck Cancer Patient. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(6):1045-60.	NO
5. Gronhoj Larsen C, Gyldenlove M, Jensen DH, Therkildsen MH, Kiss K, Norrild B, et al. Correlation between human papillomavirus and p16 overexpression in oropharyngeal tumours: a systematic review. Br J Cancer. 2014;110(6):1587-94.	NO
6. Haughey BH, Sinha P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer. Laryngoscope. 2012;122 Suppl 2:S13-33.	NO
7. Masterson L, Moualed D, Liu ZW, Howard JE, Dwivedi RC, Tysome JR, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of current clinical trials. Eur J Cancer. 2014;50(15):2636-48.	NO
8. Mirghani H, Amen F, Blanchard P, Moreau F, Guigay J, Hartl DM, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. Int J Cancer. 2015;136(7):1494-503.	NO
9. Petrelli F, Sarti E, Barni S. Predictive value of human papillomavirus in oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: An updated systematic	NO

review and meta-analysis of 30 trials. Head Neck. 2014;36(5):750-9.	
10. Rainsbury JW, Ahmed W, Williams HK, Roberts S, Paleri V, Mehanna H. Prognostic biomarkers of survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. Head Neck. 2013;35(7):1048-55.	NO
11. Stein AP, Saha S, Kraninger JL, Swick AD, Yu M, Lambert PF, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. Cancer J. 2015;21(3):138-46.	NO
12. Wang MB, Liu IY, Gornbein JA, Nguyen CT. HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma: A Systematic Review of Treatment and Prognosis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;153(5):758-69.	NO
13. Wu Y, Posner MR, Schumaker LM, Nikitakis N, Goloubeva O, Tan M, et al. Novel biomarker panel predicts prognosis in human papillomavirus-negative oropharyngeal cancer: an analysis of the TAX 324 trial. Cancer. 2012;118(7):1811-7.	NO
14. Yuanyuan X, Suling H, Quan Z, Shixun Z, Yucheng Y, Houyong K, et al. [The relationship between human papillomavirus and prognosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma: a metaanalysis]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2015;50(3):236-43.	NO
15. Byrd JK, Wilhoit CS, Fordham MT, Reeves TD, McRackan TR, Nguyen SA, Sutkowski N, Gillespie MB. Predicting HPV status in head and neck cancer: the predictive value of sociodemographic and disease characteristics. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Dec;138(12):1155-9. doi: 10.1001/jamaoto.2013.850. Erratum in: Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Apr;139(4):339.	NO
16. Lenzi A, Mirone V, Gentile V, Bartoletti R, Ficarra V, Foresta C, Mariani L, Mazzoli S, Parisi SG, Perino A, Picardo M, Zotti CM. Rome Consensus Conference statement; human papilloma virus diseases in males. BMC Public Health. 2013 ;13:117.	NO
17. Brisson M, Laprise JF, Drolet M, Van de Velde N, Franco EL, Kliewer EV, Ogilvie G, Deeks SL, Boily MC. Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-	NO

dynamic modeling study. <i>Vaccine</i> . 2013;31(37):3863-71	
18. Bogaards JA, Wallinga J, Brakenhoff RH, Meijer CJ, Berkhof J. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis. <i>BMJ</i> . 2015;350:h2016.	NO
19. Hendry M, Pasterfield D, Adams R, Evans M, Fiander A, Robling M, Campbell C, Makin M, Gollins S, Hiscock J, Nafees S, Bekkers MJ, Rose J, Williams O, Stanley M, Wilkinson C. Talking about human papillomavirus and cancer: protocol for a patient-centred study to develop scripted consultations. <i>BMJ Open</i> . 2016;6(4):e011205.	NO
20. Matos LL, Miranda GA, Cernea CR. Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus infection in Brazilian population studies: a systematic review. <i>Braz J Otorhinolaryngol</i> . 2015;81(5):554-67	NO
21. Shaikh MH, McMillan NA, Johnson NW. HPV-associated head and neck cancers in the Asia Pacific: A critical literature review & meta-analysis. <i>Cancer Epidemiol</i> . 2015;39(6):923-38	NO
22. Boscolo-Rizzo P, Schroeder L, Romeo S, Pawlita M. The prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of unknown primary site metastatic to neck lymph nodes: a systematic review. <i>Clin Exp Metastasis</i> . 2015;32(8):835-45.	NO
23. Mathur S, Conway DI, Worledge-Andrew H, Macpherson LM, Ross AJ. Assessment and prevention of behavioural and social risk factors associated with oral cancer: protocol for a systematic review of clinical guidelines and systematic reviews to inform Primary Care dental professionals. <i>Syst Rev</i> . 2015;4:184.	NO
24. Tribius S, Hoffmann M. Human papilloma virus infection in head and neck cancer. <i>Dtsch Arztebl Int</i> . 2013 Mar;110(11):184-90, 190e1	NO
25. van Kempen PM, Noorlag R, Braunius WW, Stegeman I, Willems SM, Grolman W. Differences in methylation profiles between HPV-positive and HPV-negative oropharynx squamous cell carcinoma: a systematic review. <i>Epigenetics</i> . 2014 Feb;9(2):194-203.	NO
26. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, Roberts S. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and	NO

nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. <i>Head Neck</i> . 2013;35(5):747-55.	
27. Isayeva T, Li Y, Maswahu D, Brandwein-Gensler M. Human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review. <i>Head Neck Pathol</i> . 2012 Suppl 1:S104-20.	NO
28. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. <i>Int J Cancer</i> . 2007;121(8):1813-20.	NO
29. Liu H, Li J, Diao M, Cai Z, Yang J, Zeng Y. Statistical analysis of human papillomavirus in a subset of upper aerodigestive tract tumors. <i>J Med Virol</i> . 2013 ;85(10):1775-85.	NO
30. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, Bosch FX, de Sanjosé S, Trottier H. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Oncol</i> . 2014 ;15(12):1319-31.	NO
31. Schache A, Croud J, Robinson M, Thavaraj S. Human papillomavirus testing in head and neck squamous cell carcinoma: best practice for diagnosis. <i>Methods Mol Biol</i> . 2014;1180:237-55.	NO
32. Kansy K, Thiele O, Freier K. The role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma: myth and reality. <i>Oral Maxillofac Surg</i> . 2014 ;18(2):165-72.	NO
33. Sedghizadeh PP, Billington WD, Paxton D, Ebeed R, Mahabady S, Clark GT, Enciso R. Is p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with favorable prognosis? A systematic review and meta-analysis. <i>Oral Oncol</i> . 2016 ;54:15-27.	NO
34. O'Rorke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. <i>Oral Oncol</i> . 2012 ;48(12):1191-201.	NO
35. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, Merzianu M, Rigual N, Marshall J, Gill S, Frustino J, Wilding G, Loree T, Popat S, Sullivan M. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis,	NO

1985-2010. Oral Oncol. 2011 ;47(11):1048-54.	
36. Kreimer AR, Bhatia RK, Messeguer AL, González P, Herrero R, Giuliano AR. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. Sex Transm Dis. 2010 ;37(6):386-91.	NO
37. Tolstov Y, Hadaschik B, Pahernik S, Hohenfellner M, Duensing S. Human papillomaviruses in urological malignancies: a critical assessment. Urol Oncol. 2014 ;32(1):46.e19-27.	NO

## ANEXO 2: RESULTADOS ESTUDIOS ORIGINALES

1. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2010;363(1):24-35.	NO
2. Argiris A, Bauman JE, Ohr J, Gooding WE, Heron DE, Duvvuri U, et al. Phase II randomized trial of radiation therapy, cetuximab, and pemetrexed with or without bevacizumab in patients with locally advanced head and neck cancer(aEuro). Ann Oncol. 2016;27(8):1594-600.	NO
3. Badoual C, Péré H, Roussel H, Si Mohamed A, Tartour É. Cancers of the upper aerodigestive tract associated with human papillomavirus. Medecine/Sciences. 2013;29(1):83-8.	NO
4. Bar-Ad V, Palmer J, Yang H, Cognetti D, Curry J, Luginbuhl A, et al. Current Management of Locally Advanced Head and Neck Cancer: The Combination of Chemotherapy With Locoregional Treatments. Semin Oncol. 2014;41(6):798-806.	NO
5. Bartkowiak T, Singh S, Yang G, Galvan G, Haria D, Ai M, et al. Unique potential of 4-1BB agonist antibody to promote durable regression of HPV+ tumors when combined with an E6/E7 peptide vaccine. Proc Nat Acad Sci USA. 2015;112(38):E5290-E9.	NO
6. Beby-Defaux A, Dufour X, Agius G. Human papillomavirus (HPV) infection in head and neck region. Rev Franc Lab. 2011;2011(434):65-75.	NO
7. Bentzen J, Toustrup K, Eriksen JG, Primdahl H, Andersen LJ, Overgaard J, et al. Locally advanced head and neck cancer treated with accelerated radiotherapy, the hypoxic modifier nimorazole and weekly cisplatin. Results from the DAHANCA 18 phase II study. Acta Oncol. 2015;54(7):1001-7.	NO
8. Bonner JA, Giralt J, Harari PM, Baselga J, Spencer S, Bell D, et al. Association of human papillomavirus and p16 status with mucositis and	NO



dysphagia for head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without cetuximab: Assessment from a phase 3 registration trial. Eur J Cancer. 2016;64:1-11.	
9. Brana I, Siu LL. Locally advanced head and neck squamous cell cancer: treatment choice based on risk factors and optimizing drug prescription. Ann Oncol. 2012;23:178-85.	NO
10. Burtneß B, Bourhis JP, Vermorken JB, Harrington KJ, Cohen EEW. Afatinib versus placebo as adjuvant therapy after chemoradiation in a double-blind, phase III study (LUX-Head & Neck 2) in patients with primary unresected, clinically intermediate-to-high-risk head and neck cancer: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2014;15.	NO
11. Caley A, Evans M, Powell N, Paleri V, Tomkinson A, Urbano TG, et al. Multicentric human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2015;37(2):202-8.	NO
12. Chaitanya N, Allam N, Gandhi Babu D, Waghray S, Badam R, Lavanya R. Systematic meta-analysis on association of human papilloma virus and oral cancer. J Cancer Res Ther. 2016;12(2):969-74.	NO
13. Chen AM, Li J, Beckett LA, Zhara T, Farwell G, Lau DH, et al. Differential response rates to irradiation among patients with human papillomavirus positive and negative oropharyngeal cancer. Laryngoscope. 2013; 123 (1):152-7.	NO
14. Chen AM, Wong D, John MS. Evolving treatment paradigms for HPV-related oropharynx cancer. Curr Cancer Ther Rev. 2014;10(4):353-9.	<b>SI</b>
15. Chera BS, Amdur RJ, Tepper J, Qaqish B, Green R, Aumer SL, et al. Phase 2 Trial of De-intensified Chemoradiation Therapy for Favorable-Risk Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(5):976-85.	<b>SI</b>
16. Chibaudel B, Lacave R, Lefevre M, Soussan P, Antoine M, Perie S, et al. Induction therapy with cetuximab plus docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (ETPF) in patients with resectable nonmetastatic stage III or IV squamous cell carcinoma of the oropharynx. A GERCOR phase II	NO

ECHO-07 study. Cancer Med. 2015;4(5):721-31.	
17. Chung CH, Zhang Q, Kong CS, Harris J, Fertig EJ, Harari PM, et al. p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(35):3930-8.	NO
18. Chung CH, Rudek MA, Kang H, Marur S, John P, Tsottles N, et al. A phase I study afatinib/carboplatin/paclitaxel induction chemotherapy followed by standard chemoradiation in HPV-negative or high-risk HPV-positive locally advanced stage III/IVa/IVb head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2016;53:54-9.	NO
19. Cleary C, Leeman JE, Higginson DS, Katabi N, Sherman E, Morris L, et al. Biological Features of Human Papillomavirus-related Head and Neck Cancers Contributing to Improved Response. Clin Oncol. 2016;28(7):467-74.	NO
20. Cory L, Chu C. ADXS-HPV: A therapeutic Listeria vaccination targeting cervical cancers expressing the HPV E7 antigen. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2014;10(11):3190-5.	NO
21. Ding Y, Hazle JD, Mohamed ASR, Frank SJ, Hobbs BP, Colen RR, et al. Intravoxel incoherent motion imaging kinetics during chemoradiotherapy for human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the oropharynx: Preliminary results from a prospective pilot study. NMR Biomed. 2015;28(12):1645-54.	NO
22. Dobrosotskaya IY, Bellile E, Spector ME, Kumar B, Feng F, Eisbruch A, et al. Weekly chemotherapy with radiation versus high-dose cisplatin with radiation as organ preservation for patients with HPV-positive and HPV-negative locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx. Head Neck. 2014;36(5):617-23.	SI
23. Dubinsky P, Barilikova G, Jeremic B, Matula P, Nadzonova D, Marincak M, et al. Concurrent Weekly Cisplatin and Simultaneous Integrated Boost Intensity Modulated Radiation Therapy (SIB IMRT) of Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (LA SCCHN). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;96(2):E386-E.	NO

24. Elrefaey S, Massaro MA, Chiocca S, Chiesa F, Ansarin M. HPV in oropharyngeal cancer: The basics to know in clinical practice. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014;34(5):299-309.	NO
25. Evans M, Powell NG. The Changing Aetiology of Head and Neck Cancer: The Role of Human Papillomavirus. Clin Oncol. 2010;22(7):538-46.	NO
26. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008;100(4):261-9.	NO
27. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, Rosenthal D, El-Naggar A, Garden AS, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32(30):3365-73.	NO
28. Ferris RL, Geiger JL, Trivedi S, Schmitt NC, Heron DE, Johnson JT, et al. Phase II trial of post-operative radiotherapy with concurrent cisplatin plus panitumumab in patients with high-risk, resected head and neck cancer. Ann Oncol. 2016;27(12):2257-62.	NO
29. Fonmarty D, Cherrière S, Fleury H, Eimer S, Majoufre-Lefebvre C, Castetbon V, et al. Study of the concordance between p16 immunohistochemistry and HPV-PCR genotyping for the viral diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2015;132(3):135-9.	NO
30. Fury MG, Sherman EJ, Rao SS, Wolden S, Smith-Marrone S, Mueller B, et al. Phase I study of weekly nab-paclitaxel plus weekly cetuximab plus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in patients with stage III-IVB head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Ann Oncol. 2014;25(3):689-94.	NO
31. Fury MG, Lee NY, Sherman E, Lisa D, Kelly K, Lipson B, et al. A Phase 2 Study of Bevacizumab With Cisplatin Plus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Stage III/IVB Head and Neck Squamous Cell	NO

Cancer. Cancer. 2012;118(20):5008-14.	
32. Fury MG, Sherman E, Ho AL, Xiao H, Tsai F, Nwankwo O, et al. A phase 1 study of everolimus plus docetaxel plus cisplatin as induction chemotherapy for patients with locally and/or regionally advanced head and neck cancer. Cancer. 2013;119(10):1823-31.	NO
33. Galloway TJ, Wirth LJ, Colevas AD, Gilbert J, Bauman JE, Saba NF, et al. A Phase I Study of CUDC-101, a Multitarget Inhibitor of HDACs, EGFR, and HER2, in Combination with Chemoradiation in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Clin Cancer Res. 2015;21(7):1566-73.	NO
34. Garden AS, Fuller CD, Rosenthal DI, William WN, Gunn GB, Beadle BM, et al. Radiation therapy (with or without neck surgery) for phenotypic human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. Cancer. 2016;122(11):1702-7.	SI
35. George M. Should patients with HPV-positive or negative tumors be treated differently? Curr Oncol Rep. 2014;16(5).	NO
36. Ghaly M, Halhore A, Antone J, Zhang H, Cohen J, Sachs H, et al. Dose-Escalated Stereotactic Radiosurgery (SRS) Boost for Unfavorable Locally Advanced Oropharyngeal Cancer: Phase I/II Trial. Int J Radiation Oncology Biology Physics. 2014;90:S122-S.	NO
37. Gillison M. HPV and its effect on head and neck cancer prognosis. Clin Adv Hematol Oncol. 2010;8(10):680-2.	NO
38. Gillison ML. HPV and prognosis for patients with oropharynx cancer. Eur J Cancer. 2009;45(SUPPL. 1):383-5.	NO
39. Granata R, Miceli R, Orlandi E, Perrone F, Cortelazzi B, Franceschini M, et al. Tumor stage, human papillomavirus and smoking status affect the survival of patients with oropharyngeal cancer: An Italian validation study. Ann Oncol. 2012;23(7):1832-7.	NO
40. Guo T, Qualliotine JR, Ha PK, Califano JA, Kim Y, Saunders JR, et al. Surgical salvage improves overall survival for patients with HPV-positive and HPV-negative recurrent locoregional and distant	NO

metastatic oropharyngeal cancer. Cancer. 2015;121(12):1977-84.	
41. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncology. 2013;14(3):257-64.	NO
42. 42. Handler NS, Handler MZ, Majewski S, Schwartz RA. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations Vaccine efficacy. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5):759-67.	NO
43. 43. Heidegger I, Borena W, Pichler R. The role of human papilloma virus in urological malignancies. Anticancer Res. 2015;35(5):2513-20.	NO
44. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. PLoS One. 2013;8(7):e68329.	NO
45. Hess CB, Rash DL, Daly ME, Farwell DG, Bishop J, Vaughan AT, et al. Competing causes of death and medical comorbidities among patients with human papillomavirus-positive vs human papillomavirus-negative oropharyngeal carcinoma and impact on adherence to radiotherapy. JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg. 2014;140(4):312-6.	NO
46. Inohara H, Takenaka Y, Yoshii T, Nakahara S, Yamamoto Y, Tomiyama Y, et al. Phase 2 study of docetaxel, cisplatin, and concurrent radiation for technically resectable stage III-IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;91(5):934-41.	NO
47. 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. 2015;22(13):4411-21.	NO
48. Jo S, Juhasz A, Zhang K, Ruel C, Loera S, Wilczynski SP, et al.	NO

Human papillomavirus infection as a prognostic factor in oropharyngeal squamous cell carcinomas treated in a prospective phase II clinical trial. <i>Anticancer Res.</i> 2009;29(5):1467-74.	
49. Jo S, Juhasz A, Zhang K, Ruel C, Wilczynski SP, Yun Y, et al. Human papillomavirus (HPV) infection as a prognostic factor in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated in a prospective phase II clinical trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(15).	NO
50. Johnston M, Guo L, Back M, Guminski A, Lee A, Hanna C, et al. Intensity-modulated radiotherapy using simultaneous-integrated boost for definitive treatment of locally advanced mucosal head and neck cancer: Outcomes from a single-institution series. <i>J Med Imaging Radiat Oncol.</i> 2013;57(3):356-63.	NO
51. Joo YH, Lee YS, Cho KJ, Park JO, Nam IC, Kim CS, et al. Characteristics and prognostic implications of high-risk HPV-associated hypopharyngeal cancers. <i>PLoS One.</i> 2013;8(11):e78718.	NO
52. Junor E, Kerr G, Oniscu A, Campbell S, Kouzeli I, Gourley C, et al. Benefit of chemotherapy as part of treatment for HPV DNA-positive but p16-negative squamous cell carcinoma of the oropharynx. <i>Br J Cancer.</i> 2012;106(2):358-65.	<b>SI</b>
53. Kelly JR, Husain ZA, Burtness B. Treatment de-intensification strategies for head and neck cancer. <i>Eur J Cancer.</i> 2016;68:125-33.	NO
54. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN, Jr., Glisson BS, Lin HY, et al. Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2010;28(1):8-14.	NO
55. Kim KY, Zhang X, Cha IH. Identification of human papillomavirus status specific biomarker in head and neck cancer. <i>Head Neck.</i> 2015;37(9):1310-8.	NO
56. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. EGFR, p16, HPV titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. <i>J Clin</i>	NO

Oncol. 2008;26(19):3128-37.	
57. Lassen P, Overgaard J, Eriksen JG. Expression of EGFR and HPV-associated p16 in oropharyngeal carcinoma: Correlation and influence on prognosis after radiotherapy in the randomized DAHANCA 5 and 7 trials. Radiother Oncol. 2013;108(3):489-94.	NO
58. Lassen P, Primdahl H, Johansen J, Kristensen CA, Andersen E, Andersen LJ, et al. Impact of HPV-associated p16-expression on radiotherapy outcome in advanced oropharynx and non-oropharynx cancer. Radiother Oncol. 2014;113(3):310-6.	NO
59. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, Tramm T, Alsner J, Overgaard J. Effect of HPV-Associated p16(INK4A) Expression on Response to Radiotherapy and Survival in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. J Clin Oncol. 2009;27(12):1992-8.	NO
60. Lassen P, Eriksen JG, Kroghdal A, Therkildsen MH, Ulhoi BP, Overgaard M, et al. The influence of HPV-associated p16-expression on accelerated fractionated radiotherapy in head and neck cancer: Evaluation of the randomised DAHANCA 6&7 trial. Radiother Oncol. 2011;100(1):49-55.	NO
61. Lechner M, Frampton GM, Fenton T, Feber A, Palmer G, Jay A, et al. Targeted next-generation sequencing of head and neck squamous cell carcinoma identifies novel genetic alterations in HPV+ and HPV- tumors. Genome Med. 2013;5(5).	NO
62. Lepique AP, Rabachini T, Villa LL. HPV vaccination: the beginning of the end of cervical cancer? - A Review. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 2009;104(1):1-10.	NO
63. Li S, Marur S, Zhao W, Westra WH, Chung CH, Gillison ML, et al. E1308: Reduced-dose IMRT in human papilloma virus (HPV)-associated resectable oropharyngeal squamous carcinomas (OPSCC) after clinical complete response (cCR) to induction chemotherapy (IC). J clin Oncol. 2014;32(18_suppl):LBA6006-LBA.	SI
64. Liederbach E, Kyrillos A, Wang CH, Liu JC, Sturgis EM, Bhayani MK.	NO

The national landscape of human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. <i>Int J Cancer</i> . 2017;140(3):504-12.	
65. Lohaus F, Linge A, Tinhofer I, Budach V, Gkika E, Stuschke M, et al. HPV16 DNA status is a strong prognosticator of loco-regional control after postoperative radiochemotherapy of locally advanced oropharyngeal carcinoma: Results from a multicentre explorative study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG). <i>Radiother Oncol</i> . 2014;113(3):317-23.	NO
66. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2011;12(2):153-9.	NO
67. Ma DJ, Price KA, Moore EJ, Garcia JJ, Okuno SH, Price DL, et al. MC1273: Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiation in HPV associated oropharynx cancer. <i>Cancer Res</i> . 2015;75.	NO
68. Mak D, Hicks RJ, Rischin D, Solomon B, Peters L, Bressel M, et al. Treatment response in the neck: p16+versus p16-oropharyngeal cancer. <i>J Med Imaging Radiat Oncol</i> . 2013;57(3):364-72.	SI
69. Marques MPC, Bussoloti Filho I, Rossi LM, Andreoli MA, Cruz NO. Comparative study between biopsy and brushing sampling methods for detection of human papillomavirus in oral and oropharyngeal cavity lesions. <i>Braz J Otorhinolaryngol</i> . 2015;81(6):598-603.	NO
70. Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, et al. E1308: Phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx- ECOG-ACRIN cancer research group. <i>J Clin Oncol</i> . 2017;35(5):490-7.	SI
71. Massarelli E, Ferrarotto R, Glisson BS. New strategies in human papillomavirus-related oropharynx cancer: Effecting advances in	NO



treatment for a growing epidemic. <i>Clin Cancer Res.</i> 2015;21(17):3821-8.	
72. Masterson L, Lechner M, Loewenbein S, Mohammed H, Davies-Husband C, Fenton T, et al. CD8+ T cell response to human papillomavirus 16 E7 is able to predict survival outcome in oropharyngeal cancer. <i>Eur J Cancer.</i> 2016;67:141-51.	NO
73. Mesia R, Henke M, Fortin A, Minn H, Yunes Ancona AC, Cmelak A, et al. Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2015;16(2):208-20.	NO
74. Misiukiewicz K, Camille N, Gupta V, Bakst R, Teng M, Miles B, et al. The role of HPV status in recurrent/ metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Clin Adv Hematol Oncol</i> 2014;12(12):812-9.	NO
75. Moeller B, Rana V, Rana V, et al. Prospective risk-adjusted [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography assessment of radiation response in head and neck cancer. <i>J Clin Oncol</i> [serial online]. 2009;27(15):2509-2515.	NO
76. Mourad WF, Hu KS, Shasha D, Concert C, Ishihara D, Lin W, et al. Initial Experience with Oropharynx-targeted Radiation Therapy for Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary of the Head and Neck. <i>Anticancer Res.</i> 2014;34(1A):243-8.	NO
77. Naghavi AO, Strom TJ, Ahmed KA, Echevarria MI, Abuodeh YA, Venkat PS, et al. Management of oropharyngeal cancer in the HPV era. <i>Cancer Control.</i> 2016;23(3):197-207.	NO
78. Näsman A, Nordfors C, Grün N, Munck-Wikland E, Ramqvist T, Marklund L, et al. Absent/weak CD44 intensity and positive human papillomavirus (HPV) status in oropharyngeal squamous cell carcinoma indicates a very high survival. <i>Cancer Med.</i> 2013;2(4):507-18.	NO
79. Nichols AC, Yoo J, Hammond JA, Fung K, Winkquist E, Read N, et al.	NO

Early-stage squamous cell carcinoma of the oropharynx: Radiotherapy vs. Trans-Oral Robotic Surgery (ORATOR) - study protocol for a randomized phase II trial. <i>Bmc Cancer</i> . 2013;13.	
80. Nogueira-Rodrigues A, Moralez G, Grazziotin R, Carmo CC, Small IA, Alves FVG, et al. Phase 2 trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. <i>Cancer</i> . 2014;120(8):1187-93.	NO
81. Nuyts S, Lambrecht M, Duprez F, Daisne J-F, Van Gestel D, Van den Weyngaert D, et al. Reduction of the dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma, a randomized clinical trial using intensity modulated radiotherapy (IMRT). Dosimetrical analysis and effect on acute toxicity. <i>Radiothera Oncol</i> . 2013;109(2):323-9.	NO
82. O'Sullivan B, Huang S, Perez-Ordóñez B, Liu F, Massey C, Weinreb I, et al. Outcome of Radiotherapy Alone in HPV Associated Oropharyngeal Cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Physics</i> . 2010;78(3):S62-S3.	<b>SI</b>
83. Osman A, Tanaka N, Patel A, Wang J, Fitzgerald A, Xie T, et al. Sensitisation of HPV plus HNSCC to cytotoxic treatments by targeting the G2/M checkpoint with AZ-1775 to improve survival. <i>Eur J Cancer</i> . 2014;50:109-.	NO
84. Owadally W, Hurt C, Timmins H, Parsons E, Townsend S, Patterson J, et al. PATHOS: a phase II/III trial of risk-stratified, reduced intensity adjuvant treatment in patients undergoing transoral surgery for Human papillomavirus (HPV) positive oropharyngeal cancer. <i>BMC Cancer</i> . 2015;15:602.	NO
85. Pai SI, Zandberg DP, Strome SE. The role of antagonists of the PD-1: PD-L1/PD-L2 axis in head and neck cancer treatment. <i>Oral Oncol</i> . 2016;61:152-8.	NO
86. Papadimitrakopoulou VA, Frank SJ, Cohen EW, Hirsch FR, Myers JN, Heymach JV, et al. Phase I study of vandetanib with radiation therapy with or without cisplatin in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. <i>Head and Neck</i> . 2016;38(3):439-47.	NO

87. Patel SC, Hackman T, Hayes DN, Chera BS. De-intensification of treatment for human papilloma virus associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: A discussion of current approaches. <i>Pract Radiat Oncol.</i> 2012;2(4):282-7.	NO
88. Perri F, D'Aniello C, Cavaliere C, Russo F, Pisconti S, Facchini G, et al. Role of traslational research in squamous cell carcinoma of the head and neck: is it possible to improve the therapeutic scenario? <i>World Cancer Res J.</i> 2015;2(2).	NO
89. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tan M, Schumaker LM, Sarlis NJ, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: A subset analysis from an international phase III trial. <i>Ann Oncol.</i> 2011;22(5):1071-7.	NO
90. Posner M, Lorch J, Goloubeva O, Tan M, Schumaker L, Sarlis N, et al. FIVE-YEAR survival (os) and patterns of failure for human papillomavirus (hvp) positive and negative oropharynx cancer (opc) in the tax 324 clinical trial: results of sequential therapy. <i>Ann Oncol.</i> 2010;21:314-.	NO
91. Quon H, Blackford A, Chung C, Marur S, Sanguinetti G, Starmer H, et al. Phase II Study of Radiation Therapy Dose De-intensification for HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2012;84(3):S208-S.	<b>SI</b>
92. Quynh-Thu L, Fisher R, Oliner KS, Young RJ, Cao H, Kong C, et al. Prognostic and Predictive Significance of Plasma HGF and IL-8 in a Phase III Trial of Chemoradiation with or without Tirapazamine in Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. <i>Clin Cancer Res.</i> 2012;18(6):1798-807.	NO
93. Rades D, Seibold ND, Gebhard MP, Noack F, Schild SE, Thorns C. Prognostic factors (including HPV status) for irradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). <i>Strahlentherapie und Onkologie.</i> 2011;187(10):626-32.	NO
94. Rettig EM, Wentz A, Posner MR, Gross ND, Haddad RI, Gillison ML, et	NO

al. Prognostic implication of persistent human papillomavirus type 16 DNA detection in oral rinses for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma. JAMA Oncol. 2015;1(7):907-15.	
95. Reuschenbach M, Pauligk C, Karbach J, Rafiyan MR, Kloor M, Prigge ES, et al. A phase 1/2a study to test the safety and immunogenicity of a p16INK4a peptide vaccine in patients with advanced human papillomavirus-associated cancers. Cancer. 2016;122(9):1425-33.	NO
96. 99. Rietbergen MM, Brakenhoff RH, Bloemena E, Witte BI, Snijders PJF, Heideman DAM, et al. Human papillomavirus detection and comorbidity: critical issues in selection of patients with oropharyngeal cancer for treatment De-escalation trials. Ann Oncol. 2013;24(11):2740-5.	NO
97. Rios Velazquez E, Hoebbers F, Aerts HJWL, Rietbergen MM, Brakenhoff RH, Leemans RC, et al. Externally validated HPV-based prognostic nomogram for oropharyngeal carcinoma patients yields more accurate predictions than TNM staging. Radiother Oncol. 2014;113(3):324-30.	NO
98. Rischin D, Young RJ, Fisher R, Fox SB, Le QT, Peters LJ, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28(27):4142-8.	NO
99. Rodriguez CP, Adelstein DJ, Rybicki LA, Savvides P, Saxton JP, Koyfman SA, et al. Randomized phase III study of 2 cisplatin-based chemoradiation regimens in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Impact of changing disease epidemiology on contemporary trial design. Head Neck. 2015;37(11):1583-9.	NO
100. Rodriguez CP, Adelstein DJ, Rybicki LA, Saxton JP, Lorenz RR, Wood BG, et al. Single-arm phase II study of multiagent concurrent chemoradiotherapy and gefitinib in locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck. 2012;34(11):1517-23.	NO
101. Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J, Bell D, Raben D, Liu J, et al.	<b>SI</b>

<p>Association of Human Papillomavirus and p16 Status with Outcomes in the IMCL-9815 Phase III Registration Trial for Patients with Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated with Radiotherapy with or Without Cetuximab. J Clin Oncol. 2016;34(12):1300-8.</p>	
<p>102. Salazar CR, Smith RV, Garg MK, Haigentz Jr M, Schiff BA, Kawachi N, et al. Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Survival: A Comparison by Tumor Site and Initial Treatment. Head Neck Pathol. 2014;8(1):77-87.</p>	NO
<p>103. Samuels SE, Tao Y, Lyden T, Haxer M, Spector M, Malloy KM, et al. Comparisons of dysphagia and quality of life (QOL) in comparable patients with HPV-positive oropharyngeal cancer receiving chemo-irradiation or cetuximab-irradiation. Oral Oncol. 2016;54:68-74.</p>	NO
<p>104. Samuels SE, Vainshtein J, Spector ME, Ibrahim M, McHugh JB, Tao Y, et al. Impact of retropharyngeal adenopathy on distant control and survival in HPV-related oropharyngeal cancer treated with chemoradiotherapy. Radiother Oncol. 2015;116(1):75-81.</p>	NO
<p>105. Schroeder L, Boscolo-Rizzo P, Dal Cin E, Romeo S, Baboci L, Dyckhoff G, et al. Human papillomavirus as prognostic marker with rising prevalence in neck squamous cell carcinoma of unknown primary: A retrospective multicentre study. Eur J Cancer. 2017;74:73-81.</p>	NO
<p>106. Settle K, Posner MR, Schumaker LM, Tan M, Suntharalingam M, Goloubeva O, et al. Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients. Cancer Prev Res (Phila). 2009;2(9):776-81.</p>	NO
<p>107. Shaw R, Mehanna H. Surgical trials in head &amp; neck cancer - Are you serious? Oral Oncol. 2013;49(9):843-4.</p>	NO
<p>108. Sher DJ, Nedzi L, Khan S, Hughes R, Sumer BD, Myers LL, et al. Patterns of care and comparative effectiveness of intensified adjuvant therapy for resected oropharyngeal squamous cell carcinoma</p>	<b>SI</b>

	in the human papillomavirus era. JAMA Otolaryngol - Head and Neck Surgery. 2016;142(8):777-88.	
109.	Shoushtari AN, Rahimi NP, Schlesinger DJ, Read PW. Survey on human papillomavirus/p16 screening use in oropharyngeal carcinoma patients in the United States. Cancer. 2010;116(2):514-9.	NO
110.	Siva S, Deb S, Young RJ, Hicks RJ, Callahan J, Bressel M, et al. F-18-FDG PET/CT following chemoradiation of uterine cervix cancer provides powerful prognostic stratification independent of HPV status: a prospective cohort of 105 women with mature survival data. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(12):1825-32.	NO
111.	Smith RV, Schiff BA, Garg M, Haigentz M. The impact of transoral robotic surgery on the overall treatment of oropharyngeal cancer patients. Laryngoscope. 2015;125 Suppl 10:S1-s15.	NO
112.	Snietura M, Piglowski W, Jaworska M, Mucha-Malecka A, Wozniak G, Lange D, et al. Impact of HPV infection on the clinical outcome of p-CAIR trial in head and neck cancer. European Arch Oto-Rhino-Laryngol. 2011;268(5):721-6.	NO
113.	Spector ME, Gallagher KK, Light E, Ibrahim M, Chanowski EJ, Moyer JS, et al. Matted nodes: Poor prognostic marker in oropharyngeal squamous cell carcinoma independent of HPV and EGFR status. Head Neck. 2012;34(12):1727-33.	NO
114.	Suntharalingam M, Kwok Y, Goloubeva O, Parekh A, Taylor R, Wolf J, et al. Phase II study evaluating the addition of cetuximab to the concurrent delivery of weekly carboplatin, paclitaxel, and daily radiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(5):1845-50.	NO
115.	Sushil Kumar SVA, Manash Biswas B, Jose T. HPV vaccine: Current status and future directions. Med J Armed Forces India. 2015;71(2):171-7.	NO
116.	Tahara M, Kiyota N, Mizusawa J, Nakamura K, Hayashi R,	NO

Akimoto T, et al. Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706). <i>Cancer Sci.</i> 2015;106(6):726-33.	
117. Thariat J, Hamoir M, Garrel R, Cosmidis A, Dassonville O, Janot, et al. Management of the Neck in the Setting of Definitive Chemoradiation: Is There a Consensus? A GETTEC Study. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2012;19(7):2311-9.	NO
118. Thavaraj S, Stokes A, Guerra E, Bible J, Halligan E, Long A, et al. Evaluation of human papillomavirus testing for squamous cell carcinoma of the tonsil in clinical practice. <i>J Clin Pathol.</i> 2011;64(4):308-12.	NO
119. Tinhofer I, Jöhrens K, Keilholz U, Kaufmann A, Lehmann A, Weichert W, et al. Contribution of human papilloma virus to the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in a European population with high smoking prevalence. <i>Eur J Cancer.</i> 2015;51(4):514-21.	NO
120. Tong CCL, Lau KHV, Rivera M, Cannan D, Aguirre-Ghiso J, Sikora AG, et al. Prognostic significance of p16 in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concurrent 5-fluorouracil, hydroxyurea, cetuximab and intensity-modulated radiation therapy. <i>Oncol Rep.</i> 2012;27(5):1580-6.	NO
121. Vermorken JB, Psyrri A, Mesía R, Peyrade F, Beier F, De Blas B, et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: Retrospective analysis of the phase iii extreme trial. <i>Ann Oncol.</i> 2014;25(4):801-7.	NO
122. Wakisaka N, Yoshida S, Kondo S, Kita M, Endo K, Tsuji A, et al. HPV Status Determines the Efficacy of Adjuvant Chemotherapy With S-1, an Oral Fluorouracil Prodrug, in Oropharyngeal Cancer. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol.</i> 2015;124(5):400-6.	NO
123. Wanebo HJ, Lee J, Burtness BA, Ridge JA, Ghebremichael M, Spencer SA, et al. Induction cetuximab, paclitaxel, and carboplatin	NO

	followed by chemoradiation with cetuximab, paclitaxel, and carboplatin for stage III/IV head and neck squamous cancer: a phase II ECOG-ACRIN trial (E2303). <i>Ann Oncol.</i> 2014;25(10):2036-41.	
124.	Wansom D, Light E, Thomas D, Worden F, Prince M, Urba S, et al. Infiltrating lymphocytes and human papillomavirus-16-associated oropharyngeal cancer. <i>Laryngoscope.</i> 2012;122(1):121-7.	NO
125.	Wansom D, Light E, Worden F, Prince M, Urba S, Chepeha DB, et al. Correlation of cellular immunity with human papillomavirus 16 status and outcome in patients with advanced oropharyngeal cancer. <i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2010;136(12):1267-73.	NO
126.	Ward MC, Ross RB, Koyfman SA, Lorenz R, Lamarre ED, Scharpf J, et al. Modern Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Oropharynx Cancer and Severe Late Toxic Effects Implications for Clinical Trial Design. <i>Jama Otolaryngol-Head Neck Surg.</i> 2016;142(12):1164-70.	NO
127.	Welsh L, Panek R, McQuaid D, Dunlop A, Schmidt M, Riddell A, et al. Prospective, longitudinal, multi-modal functional imaging for radical chemo-IMRT treatment of locally advanced head and neck cancer: the INSIGHT study. <i>Radiat Oncol.</i> 2015;10.	NO
128.	Wierzbicka M, Szyfter K, Milecki P, Skłodowski K, Ramlau R. The rationale for HPV-related oropharyngeal cancer de-escalation treatment strategies. <i>Wspolczesna Onkologia.</i> 2015;19(4):313-22.	NO
129.	Wolf GT. Tradition, Teamwork, and Tailored Treatment Surgical Oncology in the Genomic Era. <i>Arch Otolaryngology-Head Neck Surg.</i> 2009;135(4):337-41.	NO
130.	Wu Y, Posner MR, Schumaker LM, Nikitakis N, Goloubeva O, Tan M, et al. Novel biomarker panel predicts prognosis in human papillomavirus-negative oropharyngeal cancer: An analysis of the TAX 324 trial. <i>Cancer.</i> 2012;118(7):1811-7.	NO
131.	Zackrisson B, Kjellen E, Soderstrom K, Brun E, Nyman J, Friesland S, et al. Mature results from a Swedish comparison study of	NO



<p>conventional versus accelerated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma - The ARTSCAN trial. <i>Radiother Oncol.</i> 2015;117(1):99-105.</p>	
<p>132. Zackrisson B, Nilsson P, Kjellen E, Johansson K-A, Modig H, Brun E, et al. Two-year results from a Swedish study on conventional versus accelerated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma The ARTSCAN study. <i>Radiother Oncol.</i> 2011;100(1):41-8.</p>	<p>NO</p>