

# Supervivencia en el carcinoma de lengua relacionado con el virus del papiloma humano: revisión sistemática.

## *Survival in human papillomavirus-related carcinoma of the tongue: a systematic review.*

Luis Fabian Benítez-Moreno,\* Eilien Tovío-Martínez,‡ Maryi Andrea Morales-Gutiérrez§

### RESUMEN

**Introducción:** el carcinoma escamocelular orofaríngeo, que incluye el cáncer de base de lengua, tiene una supervivencia variable según la localización y el estado metastásico, con el virus del papiloma humano (VPH) presente en el 80% de los casos y los serotipos 16, 18, 31 y 45 como factores de riesgo. **Objetivos:** evaluar la relación entre la infección oral por VPH y la supervivencia en pacientes con carcinoma escamocelular de lengua, considerando la calidad metodológica y el riesgo de sesgos en los estudios disponibles. **Material y métodos:** se realizó una revisión sistemática de estudios publicados en bases de datos como PubMed y SciELO hasta diciembre de 2021, seleccionando aquellos que analizaban pacientes con cáncer de lengua y detección de VPH, excluyendo estudios sin diferenciación anatómica o sin comparabilidad. **Resultados:** se incluyeron 12 estudios con un total de 77,649 pacientes, de los cuales 10 mostraron una posible mejora en la supervivencia en pacientes positivos para VPH, aunque se identificaron limitaciones metodológicas y riesgo de sesgo. **Conclusiones:** estos hallazgos podrían influir en el tratamiento del carcinoma escamocelular de lengua, pero se requieren más estudios para evaluar el impacto del estado de vacunación y otros factores pronósticos.

**Palabras clave:** carcinoma de células escamosas, boca, tasa de supervivencia, infecciones por papilomavirus, pronóstico.

### ABSTRACT

**Introduction:** oropharyngeal squamous cell carcinoma, which includes base of the tongue cancer, has variable survival rates depending on the location and metastatic status, with human papilloma virus (HPV) present in 80% of cases and serotypes 16, 18, 31, and 45 as risk factors. **Objectives:** to evaluate the relationship between oral HPV infection and survival in patients with squamous cell carcinoma of the tongue, considering the methodological quality and risk of bias in the available studies. **Material and methods:** a systematic review of studies published in databases such as PubMed and SciELO was carried out until December 2021, selecting those that analyzed patients with tongue cancer and HPV detection, excluding studies without anatomical differentiation or comparability. **Results:** twelve studies with a total of 77,649 patients were included, of which 10 showed a possible improvement in survival in HPV-positive patients, although methodological limitations and risk of bias were identified. **Conclusions:** these findings could influence the treatment of squamous cell carcinoma of the tongue, but further studies are needed to assess the impact of vaccination status and other prognostic factors.

**Keywords:** carcinoma squamous cell, mouth, survival rate, papillomavirus infections, prognosis.

\* Odontólogo. Magíster en epidemiología, Universidad CES. Docente de la Facultad de Odontología. Institución Universitaria Visión de las Américas, Sede Medellín, Colombia. ORCID: 0009-0003-3367-7018

‡ Odontóloga. Especialista en Estomatología y Cirugía Oral de la Universidad de Cartagena. Investigadora grupo GITOU. Magíster en educación de la UCC. Coordinadora de semilleros de investigación grupo GISCO. Docente de la facultad de odontología. Institución Universitaria Visión de las Américas, Sede Medellín, Colombia. ORCID: 0000-0003-3702-2791

§ Enfermera profesional. Magíster en epidemiología, Universidad CES.

Recibido: 18 de marzo de 2025. Aceptado: 13 de junio de 2025.

Citar como: Benítez-Moreno LF, Tovío-Martínez E, Morales-Gutiérrez MA. Supervivencia en el carcinoma de lengua relacionado con el virus del papiloma humano: revisión sistemática. Rev ADM. 2025; 82 (4): 213-225. <https://dx.doi.org/10.35366/121014>



**Abreviaturas:**

ADA = Asociación Dental Americana

HR = Hazard Ratio

PRISMA = *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis* (elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis)

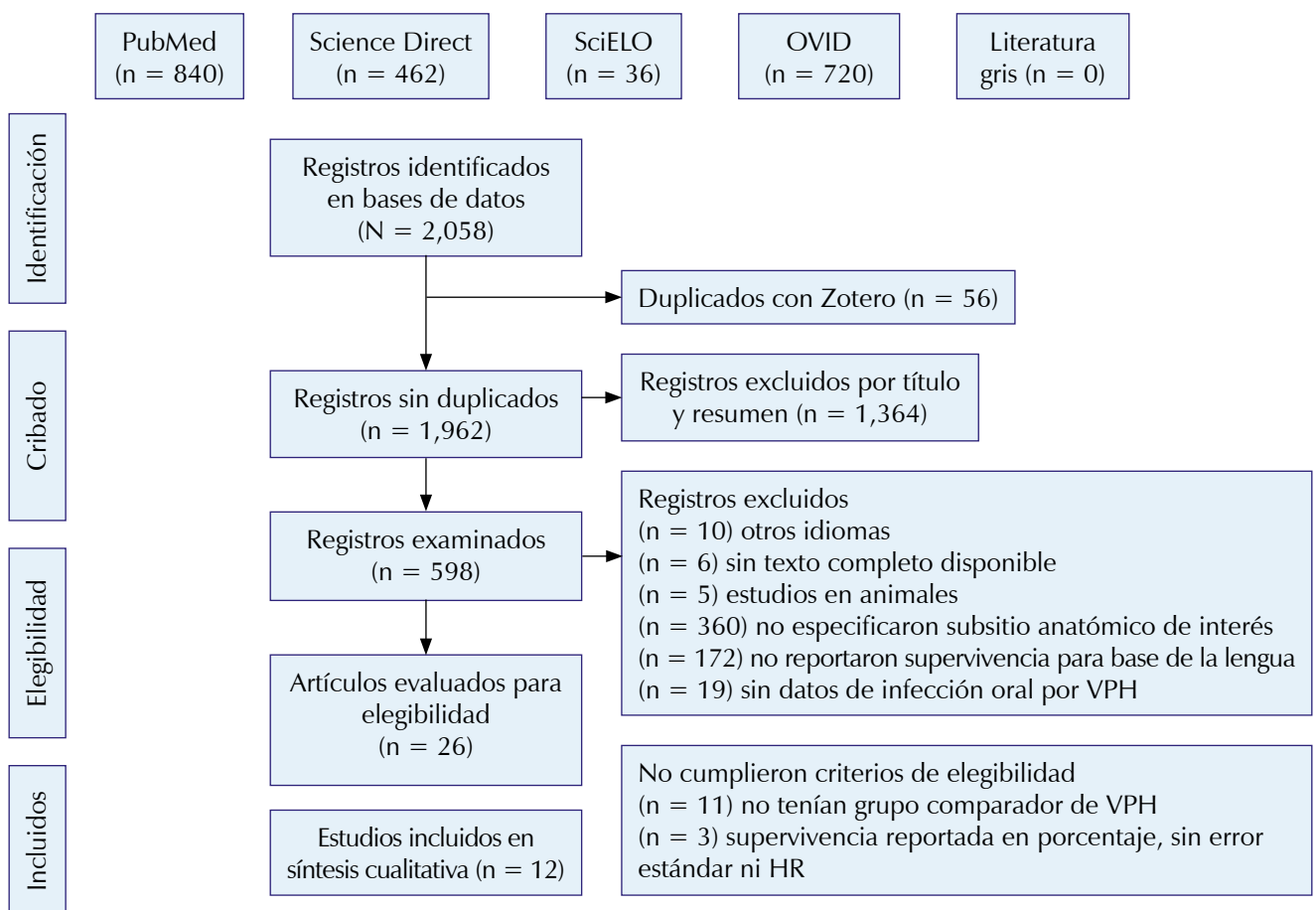
VPH = virus del papiloma humano

**INTRODUCCIÓN**

La supervivencia en carcinoma escamocelular varía entre un 73% para tumores localizados en el labio y un 12% para tumores metastásicos en la orofaringe, donde se encuentra el cáncer de base de lengua.<sup>1,2</sup> Aunque este tipo de cáncer comparte estadios patológicos similares, su pronóstico es distinto.<sup>3</sup> El cáncer orofaríngeo, que afecta áreas como el paladar blando, las paredes de la faringe, las amígdalas y la base de la lengua, incluye principalmente carcinoma escamocelular, que representa el 90% de los

casos. En 2018, se reportaron 92,887 casos globales, con el virus del papiloma humano (VPH) implicado en aproximadamente el 70%, especialmente en África y América Latina.<sup>4</sup> En el cáncer de base de lengua, el VPH está presente en un 80% de los casos, y serotipos como el 16, 18, 31 y 45 son factores de riesgo reconocidos.<sup>5</sup>

El pronóstico depende de características tumorales como tamaño, metástasis y mecanismos moleculares. Tumores de 2-3 cm en la base de la lengua reducen la supervivencia entre un 50-70%.<sup>6</sup> La edad promedio de aparición del cáncer oral es entre los 56-64 años, influenciada por hábitos como tabaco y alcohol.<sup>7</sup> En mujeres sin estos factores de riesgo, la presencia del VPH apunta a prácticas sexuales como posible causa, aunque su impacto pronóstico sigue siendo incierto.<sup>8,9</sup> En 1983, Syrjanen y colaboradores relacionaron por primera vez al VPH con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, y en 2010 la Asociación Dental Americana (ADA) lo reconoció como factor de riesgo.<sup>10,11</sup>



**Figura 1:** Diagrama de flujo PRISMA de revisión sistemática.

Tabla 1: Consolidado global de características generales de los estudios.

Autores	Ciudad (País)	Población	VPH +	VPH –	Detección de VPH	VPH ADN	Tipo de estudio
Ernster et al. <sup>15</sup> 2007	Denver (Estados Unidos)	< 51; 51-60 y > 60 años	50	22	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) 16 y 18	PCR 16 y 18	Serie de casos
Gal et al. <sup>16</sup> 2020	Kentucky (Estados Unidos)	> 20 años	27,663	10,566	Dato no disponible	Dato no disponible	Cohorte retrospectiva
Garnaes et al. <sup>17</sup> 2016	Copenhague (Dinamarca)	< 50; 50-60 y > 60 años	452	345	PCR/p16	Sí	Cohorte
Goel et al. <sup>18</sup> 2019	Los Ángeles (Estados Unidos)	< 50; 51-60; 61-70 y > 71 años	2,722	828	Inmunohistoquímica p16 o p18	No reporta	Cohorte retrospectiva
Hall et al. <sup>19</sup> 2017	Ontario (Canadá)	60-79; 70-79 y > 80 años	392	218	Inmunohistoquímica p16 - inmunorreactividad p16	VPH 16/18	Cohorte retrospectiva
Hobbs et al. <sup>20</sup> 2017	Alberta (Canadá)	30-80 años	76	39	Inmunohistoquímica cuantitativa fluorescente p16	No reporta	Cohorte retrospectiva
Iyer et al. <sup>21</sup> 2015	Nueva York (Estados Unidos)	27 a 84 años, pero divididos en < 60 o > 60	106	95	Inmunohistoquímica p16	No reporta	Cohorte retrospectiva
Kurokawa et al. <sup>22</sup> 2020	Chiba (Japón)	> 60 años	46	29	PCR VPH-L1 (+). VPH 16, 18, 31 y 33	VPH-L1 (+). VPH 16, 18, 31 y 33	Cohorte prospectiva
Lu et al. <sup>23</sup> 2018	Los Ángeles, California (Estados Unidos)	Adultos subgrupos < 60, 60-69 y 70 o más	Sometidos a radiación definitiva		El estado del VPH en la NCDB se codifica según pruebas como p16, hibridación y otras	No reporta	Cohorte retrospectiva
			1,311	1,032			
			Sometidos a cirugía primaria				
Lu et al. <sup>24</sup> 2019	Los Ángeles, California (Estados Unidos)	70 años o más	381	216	Inmunohistoquímica de p16, la hibridación <i>in situ</i> del VPH u otras metodologías PCR e inmunohistoquímica p16 se usaron con BRISH como control en casos negativos	No reporta	Cohorte retrospectiva
			1,141	824			
Melchers et al. <sup>25</sup> 2015	Base de datos de registros de cáncer de los países bajos	Pacientes de una base de datos poblacional holandesa	47	146	VPH, p16 inmunohistoquímica	Sí	Cohorte retrospectiva
Ren et al. <sup>26</sup> 2019	Toronto (Canadá)	33 a 85 años	556	227	VPH, p16 inmunohistoquímica	VPH en suero, p16	Cohorte retrospectiva

BRISH = Bright-field RNA In Situ Hybridization (hibridación *in situ* de ARN de campo brillante).NCDB = *National Cancer DataBase* (Base de Datos Nacional del Cáncer).

El cáncer de cabeza y cuello, diagnosticado en etapas tempranas en solo un 34% de los casos, destaca la importancia de mejorar la detección. La incidencia del VPH es alta, con comportamientos sexuales como múltiples parejas y prácticas orales correlacionados con los serotipos oncogénicos 16 y 18.<sup>12,13</sup> El VPH altera el ciclo celular mediante las proteínas E6 y E7, favoreciendo la transformación maligna de células orales.<sup>13</sup> Pacientes con carcinoma oral asociado al VPH suelen tener menos consumo de tabaco y alcohol, lo que subraya la relevancia de estrategias preventivas.<sup>14</sup> Estudios indican que pacientes positivos para VPH tienen mayor supervivencia que los negativos.<sup>7</sup>

El objetivo principal de esta investigación fue evaluar la evidencia científica con la mejor calidad metodológica disponible sobre la relación entre la infección oral por VPH y la supervivencia en pacientes con diagnóstico de carcinoma escamocelular de lengua, lo cual podrá servir de sustrato para la elaboración, implementación, evaluación y actualización de estándares, objetivos y modelos básicos de atención en el ámbito del manejo clínico de la enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión se realizó siguiendo los lineamientos de PRISMA para estudios observacionales en epidemiología, registrándose en PROSPERO (número: CRD42021227145).

**Tabla 2: Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática, según país de origen, tipo de estudio y variables confusoras (N = 12).**

Variable	Categoría	n (%)
País	Estados Unidos	6 (50.0)
	Canadá	3 (25.0)
Confusoras	Dinamarca	1 (8.3)
	China	1 (8.3)
	Países Bajos	1 (8.3)
	Sexo	10 (83.3)
	Edad	12 (100.0)
	Tratamiento	8 (66.6)
	Tabaquismo	5 (41.6)
	Alcohol	2 (16.6)
	Comorbilidad	5 (41.6)
	Comportamiento sexual	0 (0.0)
Diseño epidemiológico	Serie de casos	1 (8.3)
	Cohorte retrospectiva	10 (83.3)
	Cohorte prospectiva	1 (8.3)

**Tabla 3: Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática según tipo de supervivencia medida y método de detección del VPH (N = 12).**

Variable	Categoría	n (%)
Tipo de supervivencia medida	General	7 (58.3)
	Específica enfermedad	2 (16.6)
	Libre de progresión	1 (8.3)
	Específica enfermedad y libre de la enfermedad	1 (8.3)
	General y libre de la enfermedad	1 (8.3)
Estimador estadístico	HR	12 (100.0)
	OR	1 (8.3)
Método de detección del VPH oral	Inmunohistoquímica	9 (75.0)
	PCR	6 (50.0)
	No disponible	1 (8.3)

HR = Hazard Ratio (cociente de riesgos). OR = Odds Ratio (razón de momios). VPH = virus del papiloma humano.

**Criterios de elegibilidad.** Se incluyeron estudios con pacientes diagnosticados con cáncer de base de lengua que medían infección oral por VPH y supervivencia, con textos completos en español o inglés. Se aceptaron diseños de cohorte retrospectiva, casos y controles, o cohorte prospectiva, publicados en revistas médicas o literatura gris reciente.

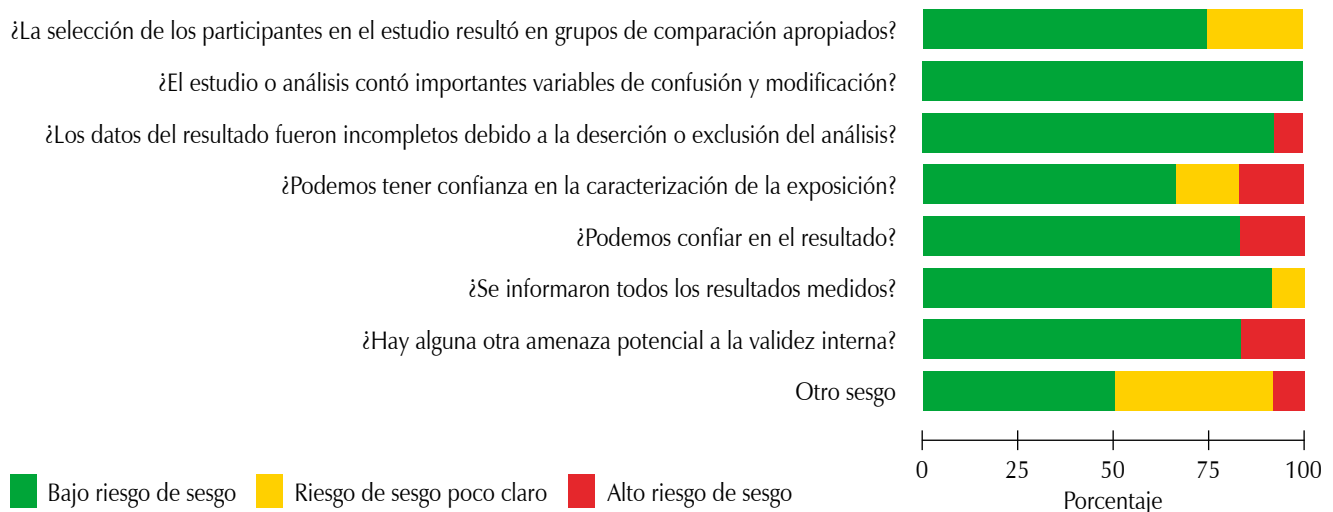
**Criterios de exclusión.** Se excluyeron estudios sin diferenciación anatómica del área de interés, sin comparabilidad para responder a la pregunta de investigación o disponibles solo como resúmenes.

**Protocolo de búsqueda y selección de información.** Se buscó en bases como PubMed/MEDLINE, Ovid, CENTRAL, Science Direct y SciELO, cubriendo el periodo 1991-2021. Los términos utilizados incluyeron: (Oral Tongue squamous cell carcinoma); (Papillomavirus Infections OR Papillomaviridae); (Survival OR Survival Analysis OR Kaplan-Meier Estimate) [MeSH] y [DeCs]. Se aplicó un enfoque riguroso en la evaluación, utilizando PRISMA 2020 y GRADE para calificar calidad metodológica, considerando factores como diseño, riesgo de sesgo e inconsistencia.

**Criterios de evaluación de sesgos.** Se empleó el *software Review Manager 5.4*, que clasifica el riesgo como bajo, alto o poco claro, siguiendo el Manual de Cochrane.

**Análisis.** La síntesis cualitativa de la revisión sistemática describió la población, los países de origen, las variables





**Figura 3:** Riesgo general de sesgo grupal.

Ernstern 2017, Garnaes 2016, Hall 2017, Lu 2018 y 2019, Melchers 2015 y Ren 2020. Aproximadamente el 27% de los estudios no reportaron claramente el tamaño de subgrupos clave como carcinoma de base de lengua y estado de infección por VPH, afectando la interpretación de resultados. Se evaluaron dominios de sesgo como selección, desempeño, detección, atribución e informes, clasificando el riesgo como bajo, alto o poco claro tras una revisión independiente (Figuras 2 y 3).

Los investigadores realizaron una revisión sistemática aplicando criterios predefinidos y controlando confusiones mediante análisis estadísticos como regresión multivariada y Kaplan-Meier. Sin embargo, muchos estudios presentaron limitaciones, como problemas en la detección del VPH, métodos poco claros, omisión de comorbilidades y datos perdidos, con sesgos relacionados al tabaquismo en el 45%. Además, algunos estudios no gestionaron adecuadamente la exclusión de datos ni consideraron el comportamiento sexual, afectando la evaluación del riesgo.

**Análisis de supervivencia.** Todos los estudios utilizaron el modelo de regresión de Cox para analizar diferentes tipos de supervivencia, reportando supervivencia global, libre de enfermedad y específica de la enfermedad. Siete estudios (58%) indicaron que la ubicación anatómica, como el carcinoma en la base de la lengua, no afecta la supervivencia libre de recurrencia, aunque Hobbs 2017 mostró mejoras en esta área. Cuatro estudios (33%) hallaron un aumento en la supervivencia en amígdalas. En relación con el VPH, 83% de los estu-

dios (diez) mostraron mejor supervivencia en pacientes VPH positivos, aunque algunos reportaron resultados favorables en supervivencia para aquellos con infección oral por VPH negativa.

## DISCUSIÓN

Los factores individuales, como el consumo de alcohol y tabaco, son cruciales en la incidencia y supervivencia del cáncer oral escamocelular.<sup>24,25</sup> De acuerdo con Bray y colaboradores (2018), la enfermedad afecta principalmente a personas entre 56 y 64 años,<sup>4,8,26</sup> mientras que los pacientes de 25 a 40 años sin estos factores de riesgo tienen una mejor supervivencia a cinco años.<sup>27,28</sup> Sin embargo, los amplios rangos de edad en los estudios dificultan identificar grupos etarios específicos, como se observa en Ren (2017),<sup>26</sup> cuyo rango de edad es de 33 a 85 años y relaciona la infección por VPH con una mayor supervivencia.

El tabaquismo y el alcohol son factores determinantes en la supervivencia.<sup>29-31</sup> Aunque cinco estudios utilizaron regresión de Cox para controlar confusores, solo ocho incluyeron el tratamiento como variable, limitando las conclusiones. Además, la comorbilidad asociada a estos factores afecta significativamente los resultados, resaltando la necesidad de investigaciones futuras que integren estos aspectos.<sup>32-35</sup> La infección por VPH podría asociarse con una mayor supervivencia en comparación con otros agentes carcinógenos.<sup>36-38</sup> Revisiones sistemáticas anteriores<sup>39-41</sup> sobre carcinomas escamocelulares orofaríngeos y de amígdala apoyan esta relación, aunque dos estudios de



Tabla 4: Consolidado de la supervivencia de los estudios según subsitio anatómico y estado de VPH.

Autores	Variable	Categorías	Desenlace	Estimador	IC95%	Confusoras
Ernster et al. 2007	Subsitio anatómico	Amígdala	Supervivencia específica de la enfermedad	HRa	Ref	Sexo, década, edad, etapa I-IV, histología, tabaquismo
		Base de la lengua		HRa	1.49	
	VPH	No		HRa	Ref	–
		Sí		HRa	0.12	
	VPH	No		HRa	Ref	–
		Sí		HRa	0.07	
Gal et al. 2020	Subsitio anatómico	Base de la lengua	Supervivencia general	HRa	1.57	Edad, sexo, raza, comorbilidades, tumor, VPH, ECE
		Amígdala		HRa	Ref	
	VPH	No		HRa	2.51	(extensión extracapsular), estadio, radioterapia, quimioterapia
		Desconocido		HRa	2.1	
		Sí		HRa	Ref	
				HRa	Ref	
Garnaes et al. 2016	VPH	VPH–	Supervivencia general	HRa	Ref	Edad, año, sexo, estadio (0-II, III-IV), tabaquismo, comorbilidad
		VPH+		HRa	0.27	
		p16–		HRa	Ref	
		p16+		HRa	0.28	
		VPH–/p16–		HRa	Ref	
		VPH+/p16–		HRa	0.66	
		VPH–/p16+		HRa	0.83	
		VPH+/p16+		HRa	0.2	
Goel et al. 2019	Subsitio anatómico	Amígdala	SG (mortalidad general)	HRa	Ref	Intervalo de tratamiento, tiempo diagnóstico-cirugía, tiempo cirugía-radiación, duración radioterapia, sexo, edad, raza, educación, ingresos, seguro, puntuación Charlson/Deyo, estadio AJCC III-IV, extensión extracapsular, estado de margen, modalidad de radiación (IMRT), dosis (Gy), quimioterapia adyuvante, instalaciones, cirugía/radiación en la misma, readmisión 30 días, año de diagnóstico, región USA
		Base de la lengua		HRa	1.76	
		Paladar blando / pared faríngea		HRa	2.78	
		Orofaringe, NOS, no especificado de otra manera		HRa	1.61	
	VPH	No		HRa	Ref	
		Sí		HRa	0.36	
Hall et al. 2017	Subsitio anatómico	Amígdala	Supervivencia general	HRc	Ref	Sexo, edad, comorbilidad (ACE-27), categoría T y categoría N, tabaquismo, tratamiento CRT/RT
		Base de la lengua		HRc	1.289	
	VPH	Sí		HRc	Ref	–
		No		HRc	1.799	
	VPH	VPH n610		HRa	1.043	Edad, sexo, comorbilidades, tabaquismo, subsitio, categoría T y categoría N, ERA, VPH
		VPH n610		HRa	0.983	
		VPH positivo n392		HRa	0.948	Edad, sexo, comorbilidades, tabaquismo, subsitio, categoría T y categoría N, tratamiento RT
		VPH negativo n218		HRa	1.083	

Continúa Tabla 4: Consolidado de la supervivencia de los estudios según subsitio anatómico y estado de VPH.

Autores	Variable	Categorías	Desenlace	Estimador	IC95%	Confusoras			
Hobbs et al. 2017	VPH	p16 positivo vs p16 negativo Univariado	Supervivencia específica de enfermedad	HRc	0.2	0.1-0.4	SRT/C vs CRT, clasificación clínica T (T3-T4 vs T1-T2), N (N2b-N3 vs N0-N2a), edad, tabaquismo (sí/no), consumo excesivo de alcohol (actual/anterior vs no)		
	Subsitio anatómico	Amígdala vs base de la lengua / otro		HRc	0.66	0.46-0.94			
	VPH	p16 positivo vs p16 negativo Multivariado		HRa	0.33	0.12-0.1			
	Subsitio anatómico	Amígdala vs base de la lengua / otro	No incluido en el modelo multivariante						
	VPH	p16 positivo vs p16 negativo Univariado	Supervivencia general	HRc	0.19	0.1-0.36			
	Subsitio anatómico	Amígdala vs base de la lengua / otro		HRc	0.6	0.44-0.83			
	VPH	p16 positivo vs p16 negativo Multivariado		HRa	0.38	0.14-1.05			
	Subsitio anatómico	Amígdala vs base de la lengua / otro	No incluido en el modelo multivariante						
	VPH	p16 positivo vs p16 negativo Univariado	Supervivencia libre de recurrencia	HRc	0.71	0.29-1.73			
	Subsitio anatómico	Amígdala vs base de la lengua / otro		HRc	0.68	0.44-1.05			
	VPH	p16 positivo vs p16 negativo Multivariado		HRa	0.46	0.12-1.73			
	Subsitio anatómico	Amígdala vs base de la lengua / otro	No incluido en el modelo multivariante						
	Iyer et al. 2015	VPH o p16 positivo	Solo p16+	Supervivencia específica de enfermedad				Edad, LVI, márgenes, grupo pN, ECS, edad, grupo pT, PORT, PNI	
		Subsitio anatómico	Amígdalas / BOT Paladar suave		HRa HRa	Ref 4.8			– 1.3-17.2
Kurokawa et al. 2020	Subsitio anatómico	Base de la lengua	Supervivencia libre de progresión	HRc	0.3	0.08-1.4	Edad (> 60), sexo, sitio del tumor, estadio clínico N, tabaquismo, dosis de irradiación (> 60 Gy), quimioterapia combinada, estado del marcador		
	VPH	VPH		HRc HRa	0.3 $1 \times 10^{-9}$	0.2-0.7 0-∞			
		VPH (+) vs VPH (–)	Supervivencia libre de progresión	HRc	0.3	0.2-0.7			
			Supervivencia global	HRc	0.3	0.1-0.9			



Continúa Tabla 4: Consolidado de la supervivencia de los estudios según subsitio anatómico y estado de VPH.

Autores	Variable	Categorías	Desenlace	Estimador		IC95%	Confusoras	
Lu et al. 2018	Sometidos a radiación definitiva		Supervivencia general				Edad, sexo, raza, estadio clínico N (AJCC 7a ed.), índice de comorbilidad Charlson-Deyo, año de diagnóstico, tipo de instalación, volumen, ingresos por código postal, ubicación urbana/rural, quimioterapia concomitante (7 días), LN positivos, ENE, márgenes, tipo de instalación (%), educación del código postal (%), radiación postoperatoria, quimioterapia concomitante (%)	
	Subsitio anatómico	Amígdala		HRc	Ref	–		
		Base de la lengua		HRc	0.953	0.822-1.11		
		Otro		HRc	1.605	1.31-1.97		
	VPH	Negativo		HRc	Ref	–		
		Positivo		HRc	0.536	0.469-0.61		
	VPH	Negativo		HRa	Ref	–		
		Positivo		HRa	0.631	0.551-0.72		
	Sometidos a cirugía primaria							
	Subsitio anatómico	Amígdala		HRc	Ref	–		
		Base de la lengua		HRc	1.553	1.078-2.24		
		Otro		HRc	2.315	1.352-3.96		
	VPH	Negativo		HRc	Ref	–		
		Positivo		HRc	0.33	0.234-0.47		
	VPH	Negativo		HRa	Ref	–		
		Positivo		HRa	0.369	0.254-0.53		
Lu et al. 2019	Subsitio anatómico	Amígdala	Supervivencia general	HRc	Ref	–	Edad, sexo, raza, estadio clínico N (AJCC 8a ed.), índice de comorbilidad Charlson-Deyo, año de diagnóstico, tipo de instalación, volumen, ingresos por código postal, ubicación urbana/rural, quimioterapia concomitante (7 días), LN positivos, ENE, márgenes, tipo de instalación (%), educación del código postal (%), radiación posoperatoria	
		Base de la lengua		HRc	0.883	0.752-1.04		
		Otro		HRc	1.612	1.284-2.02		
	VPH	Negativo		HRc	Ref	–		
		Positivo		HRc	0.532	0.46-0.62		
	Subsitio anatómico	Amígdala		HRa	Ref	–		
		Base de la lengua		HRa	0.946	0.804-1.11		
		Otro		HRa	1.22	0.963-1.54		
	VPH	Negativo		HRa	Ref	–		
		Positivo		HRa	0.682	0.579-0.8		
Melchers et al. 2015	Subsitio anatómico	Base de la lengua	Supervivencia específica de enfermedad (n193)	HRc	Ref	–	Edad al diagnóstico, por año, cT, cN	
		Amígdala		HRc	0.66	0.42-1.05		
	VPH	Negativo		HRc	Ref	–		
		Positivo		HRc	0.24	0.11-0.52		
	VPH	Negativo	Supervivencia específica de enfermedad (n156)	HRa	Ref	–	cN	
		Positivo		HRa	0.22	0.1-0.47		
	VPH	Negativo		HRc	Ref	–		
		Positivo		HRc	0.26	0.1-0.67		
	VPH	Negativo		HRa	Ref	–		
		Positivo		HRa	0.23	0.09-0.59		
	Subsitio anatómico	Base de la lengua	Supervivencia específica de enfermedad y libre de la enfermedad	HRc	Ref	–	Sitio anatómico y VPH	
		Amígdala		HRc	0.6	0.33-1.09		
		VPH		Negativo	HRc	Ref		–
				Positivo	HRc	0.1		0.02-0.42
		VPH		Negativo	HRa	Ref		–
				Positivo	HRa	0.1		0.02-0.42

Continúa Tabla 4: Consolidado de la supervivencia de los estudios según subsitio anatómico y estado de VPH.

Autores	Variable	Categorías	Desenlace	Estimador	IC95%	Confusoras	
Ren et al. 2019	Subsitio anatómico	Base de la lengua	Supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad	ORa	Ref	–	Paquetes-año de cigarrillos, estadio T y estadio N
		Amígdala		ORa	0.97	0.50-1.80	
		Otro		ORa	0.09	0.03-0.2	
	Subsitio anatómico	Base de la lengua		ORa	Ref	–	Paquetes-año de cigarrillos, estadio T y estadio N, VPH
		Amígdala		ORa	0.65	0.3-1.6	
		Otro		ORa	0.24	0.1-0.8	
	VPH sero	Negativo	ORa	Ref	–		
		Positivo	ORa	121.0	35.0-NTI		
	Subsitio anatómico	Base de la lengua	ORa	Ref	–	Paquetes-año de cigarrillos, estadio T y estadio N, Clínico - s1 - Modelo 16E6	
		Amígdala	ORa	0.72	0.3-1.7		
		Otro	ORa	0.25	0.1-0.8		
	VPH s1-16E6	Negativo	ORa	Ref	–		
		Positivo	ORa	90.0	26.0-NTI		
	VPH sero	Negativo	ORa	Ref	–	Solo VPH serológico	
		Positivo	ORa	144.0	54.0-NTI		
	VPH mi solo	Negativo	ORa	Ref	–	Solo VPH mi	
		Positivo	ORa	10.3	5.9-18		
	Subsitio anatómico	Base de la lengua	ORa	Ref	–	Edad, sexo, tratamiento, estadios T y N, paquetes-año de cigarrillos, consumo de alcohol, IMC, CCI, estado civil, urbano/rural	
		Otro	ORa	0.05	0.02-0.13		
		Amígdala	ORa	0.87	0.5-1.5		
	Subsitio anatómico	Base de la lengua	Supervivencia general	HRc	Ref	–	Paquetes-año de cigarrillos, estadios T y N, edad, sexo, tabaquismo, tratamiento, estadio clínico, consumo de alcohol, IMC, CCI, estado civil, urbano/rural, p16, VPH serológico
		Otro		HRc	2.03	1.05-3.92	
		Amígdala		HRc	0.95	0.58-1.55	
	VPH	p16 positivo	HRc	0.21	0.13-0.33		
VPH seropositivo		HRc	0.31	0.2-0.48			
Subsitio anatómico	Base de la lengua	Supervivencia libre de enfermedad	HRc	Ref	–		
	Otro		HRc	1.6	0.9-2.9		
	Amígdala		HRc	0.9	0.6-1.4		
VPH	p16 positivo	HRc	0.2	0.2-0.4			
	VPH seropositivo	HRc	0.3	0.2-0.5			

ACE-27 = *Adult Comorbidity Evaluation* (Evaluación de Comorbilidad en Adultos). AJCC = *American Joint Committee on Cancer* (Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer). CCI = *Charlson Comorbidity Index* (Índice de Comorbilidad de Charlson). cN = *Clinical Nodal* (Nodal Clínico). CRT = radioterapia conformada. cT = *Clinical Tumor* (Tumor Clínico). ENE = *Extranodal Extension* (Extensión Extranodal). ERA = *Estimated Risk Assessment* (Evaluación de Riesgo Estimado). En este contexto estadístico, se refiere a la estimación del riesgo. HRa = *Adjusted Hazard Ratio* (Razón de Riesgos Ajustada). HRc = *Crude Hazard Ratio* (Razón de Riesgos Cruda). IMC = índice de masa corporal. IMRT = *Intensity Modulated Radiation Therapy* (radioterapia de intensidad modulada). LN = *Lymph Node* (Ganglio Linfático). LVI = *Lymphovascular Invasion* (Invasión Linfovascular). NOS = *Not Otherwise Specified* (No Especificado de Otra Manera). NTI = no se tiene información. ORa = *Adjusted Odds Ratio* (Razón de Probabilidades Ajustada). PNI = *Perineural Invasion* (Invasión Perineural). PORT = *Postoperative Radiation Therapy* (Radioterapia Postoperatoria). Ref = *Reference* (Referencia). RT = radioterapia. SG = *Survival General* (Supervivencia General). SRT/C = *Stereotactic Radiotherapy/Chemotherapy* (Radioterapia Estereotáctica/Quimioterapia). VPH = virus del papiloma humano. VPH mi = *VPH molecularly integrated* (VPH molecularmente integrado). VPH sero = VPH serológico.

esta revisión indicaron mayor supervivencia en pacientes sin VPH. Esto subraya la necesidad de más investigaciones para determinar su impacto definitivo.

El análisis de la carga viral del VPH y la sobreexpresión de p16 sugiere un mejor pronóstico en cánceres orofaríngeos, especialmente en amígdalas y base de lengua.<sup>42</sup> Kim y colegas<sup>43</sup> reportaron un aumento en pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas orofaríngeo asociado al VPH, mientras que Wu y colaboradores<sup>44</sup> enfatizan la relevancia de la carga viral en el pronóstico. Estos hallazgos destacan la importancia de explorar el impacto de la carga viral en el tratamiento y pronóstico.

Esta revisión identificó sesgos de publicación como un riesgo potencial. Aunque se realizó una búsqueda exhaustiva y se contó con asesoría metodológica, las limitaciones incluyen tamaños muestrales pequeños, falta de datos relevantes y variabilidad en los desenlaces. La ausencia de diferenciación anatómica y datos sobre HR complicaron el análisis. Aproximadamente el 45% de los estudios presentaron sesgos, como problemas de financiación, omisión de pérdidas y exclusiones, afectando la validez de las conclusiones.

Para futuras investigaciones, se recomienda incluir muestras geográficamente diversas y realizar estudios multicéntricos para mejorar la robustez estadística. Variables como el comportamiento sexual y las comorbilidades deben considerarse para entender mejor los factores que afectan la supervivencia. Estandarizar los métodos de detección del VPH y los criterios de evaluación de supervivencia facilitarían comparaciones entre estudios y mejoraría la calidad de las investigaciones futuras.

## CONCLUSIONES

Los resultados de esta revisión sistemática destacan la importancia del estado de vacunación contra el VPH en el tratamiento de pacientes con carcinoma escamocelular de lengua, sugiriendo que la vacunación es crucial para prevenir infecciones por serotipos oncogénicos asociados con este cáncer. A su vez, se identificó una falta de estudios que evalúen el impacto de la vacunación en la supervivencia y pronóstico de estos pacientes.

Se recomienda que futuras investigaciones se centren en el seguimiento a largo plazo, estandarizando los métodos de detección del VPH y considerando variables demográficas y comportamentales, lo que podría mejorar el conocimiento sobre el carcinoma escamocelular y facilitar intervenciones más efectivas para esta población vulnerable.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Doctor Carlos Gómez y a la Doctora Lina María Salazar Peláez por el asesoramiento metodológico y estadístico durante el desarrollo de la presente revisión.

## REFERENCIAS

1. Bommakanti KK, Abiri A, Han AY, Goshtasbi K, Kuan EC, St John MA. Stage-specific survival in young patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023; 168 (3): 398-406. doi: 10.1177/01945998221101191.
2. Arredondo Montero J, Bronte Anaut M, López-Andrés N, Martín-Calvo N, Bardají Pascual C. A Tumor at the Base of the Tongue. *J Pediatr.* 2022; 242: 256-257. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.11.005.
3. You EL, Henry M, Zeitouni AG. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: review of current evidence and management. *Curr Oncol.* 2019; 26 (2): 119-123. doi: 10.3747/co.26.4819.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
5. Vivero Mendoza WA, Mendoza Robles JL. Virus del Papiloma Humano y su relación con el Cáncer Orofaríngeo. *Rev San Gregorio.* 2021; 1 (48): 123-148. doi:10.36097/rsan.v0i48.1771.
6. Ferreira AK, Carvalho SH, Granville-Garcia AF, Sarmento DJ, Agripino GG, Abreu MH et al. Survival and prognostic factors in patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021; 26 (3): e387-e392. doi: 10.4317/medoral.24242.
7. Massa ST, Osazuwa-Peters N, Adjei-Boakye E, Walker RJ, Ward GM. Comparison of the financial burden of survivors of head and neck cancer with other cancer survivors. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 145 (3): 239-249. doi: 10.1001/jamaoto.2018.3982.
8. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67 (1): 51-64. doi: 10.3322/caac.21384.
9. Ryu HJ, Kim EK, Cho BC, Yoon SO. Characterization of head and neck squamous cell carcinoma arising in young patients: Particular focus on molecular alteration and tumor immunity. *Head Neck.* 2019; 41 (1): 198-207. doi: 10.1002/hed.25507.
10. Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg.* 1983; 12 (6): 418-424. doi: 10.1016/s0300-9785(83)80033-7.
11. Contreras W, Venegas B. Virus Papiloma Humano en cáncer oral y orofaríngeo: revisión de la literatura. *Int J Odontostomat.* 2015; 9 (3): 427-435. doi: 10.4067/S0718-381X2015000300012.
12. Rebolledo Cobos M, Arango-Fernández H, Rebolledo-Cobos R, Alonso-Brujes I. Rol del virus del papiloma humano en el desarrollo de carcinoma oral: una revisión. *Av Odontostomatol.* 2016; 32 (3): 135-144.
13. Urbano-del Valle S, Tovío-Martínez E, Contreras-García N. Cáncer de cabeza y cuello asociado al virus del papiloma humano. Presentación de caso. *Rev Habanera Cienc Méd.* 2019; 18 (3): 450-460.
14. Gallegos HJF, Minauro MG, Aprea T, Arias CH, Hernández SM, Flores DR et al. Cáncer de lengua y virus del papiloma

- humano (VPH). *Acta Med GA*. 2023; 21 (s1): s36-s40. doi: 10.35366/109560.
15. Ernster JA, Sciotto CG, O'Brien MM, Finch JL, Robinson LJ, Willson T et al. Rising incidence of oropharyngeal cancer and the role of oncogenic human papilloma virus. *Laryngoscope*. 2007; 117 (12): 2115-2128. doi: 10.1097/MLG.0b013e31813e5fbb.
  16. Gal TJ, O'Brien KJ, Chen Q, Huang B. Clinical vs microscopic extranodal extension and survival in oropharyngeal carcinoma in the Human Papillomavirus era. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 162 (5): 693-701. doi: 10.1177/0194599820910431.
  17. Garnaes E, Frederiksen K, Kiss K, Andersen L, Therkildsen MH, Franzmann MB et al. Double positivity for HPV DNA/p16 in tonsillar and base of tongue cancer improves prognostication: Insights from a large population-based study. *Int J Cancer*. 2016; 139 (11): 2598-2605. doi: 10.1002/ijc.30389.
  18. Goel AN, Frangos M, Raghavan G, Sangar S, Lazaro S, Wang MB et al. Survival impact of treatment delays in surgically managed oropharyngeal cancer and the role of human papillomavirus status. *Head Neck*. 2019; 41 (6): 1756-1769. doi: 10.1002/hed.25643.
  19. Hall SF, Liu FF, O'Sullivan B, Shi W, Rohland S, Griffiths R et al. Did the addition of concurrent chemotherapy to conventional radiotherapy improve survival for patients with HPV+ve and HPV-ve Oropharynx cancer? A population-based study. *Br J Cancer*. 2017; 117 (8): 1105-1112. doi: 10.1038/bjc.2017.275.
  20. Hobbs AJ, Brockton NT, Matthews TW, Chandarana SP, Bose P, Guggisberg K et al. Primary treatment for oropharyngeal squamous cell carcinoma in Alberta, Canada: a population-based study. *Head Neck*. 2017; 39 (11): 2187-2199. doi: 10.1002/hed.24889.
  21. 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): 4411-4421. doi: 10.1245/s10434-015-4525-0.
  22. Kurokawa T, Nakagawa T, Matsusaka K, Fukuyo M, Mima M, Misawa K et al. Establishment of epigenetic markers to predict irradiation efficacy against oropharyngeal cancer. *Cancer Sci*. 2020; 111 (4): 1407-1416. doi: 10.1111/cas.14338.
  23. Lu DJ, Luu M, Mita A, Scher K, Shiao SL, Yoshida EP et al. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer among patients aged 70 and older: Dramatically increased prevalence and clinical implications. *Eur J Cancer*. 2018; 103: 195-204. doi: 10.1016/j.ejca.2018.08.015.
  24. Lu DJ, Luu M, Nguyen AT, Scher KS, Clair JM, Mita A et al. Survival outcomes with concomitant chemoradiotherapy in older adults with oropharyngeal carcinoma in an era of increasing human papillomavirus (HPV) prevalence. *Oral Oncol*. 2019; 99: 104472. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104472.
  25. Melchers LJ, Mastik MF, Samaniego-Cameron B, van Dijk BA, de Bock GH, van der Laan BF et al. Detection of HPV-associated oropharyngeal tumours in a 16-year cohort: more than meets the eye. *Br J Cancer*. 2015; 112 (8): 1349-1357. doi: 10.1038/bjc.2015.99.
  26. Ren J, Xu W, Su J, Ren X, Cheng D, Chen Z et al. Multiple imputation and clinico-serological models to predict human papillomavirus status in oropharyngeal carcinoma: an alternative when tissue is unavailable. *Int J Cancer*. 2020; 146 (8): 2166-2174. doi: 10.1002/ijc.32548.
  27. de Moraes EF, Mafra RP, Gonzaga AKG, de Souza DLB, Pinto LP, da Silveira ÉJD. Prognostic factors of oral squamous cell carcinoma in young patients: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 75 (7): 1555-1566. doi: 10.1016/j.joms.2016.12.017.
  28. Melo BAC, Vilar LG, Oliveira NR, Lima PO, Pinheiro MB, Domingueti CP et al. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma - a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021; 87 (3): 346-352. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.10.017.
  29. AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Oral cancer examination and screening. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016; 122 (2): 174-175. doi: 10.1016/j.oooo.2016.04.009.
  30. Mitchell DA, Kanatas A, Murphy C, Chengot P, Smith AB, Ong TK. Margins and survival in oral cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2018; 56 (9): 820-829. doi: 10.1016/j.bjoms.2018.06.021.
  31. Deneuve S, Guerlain J, Dupret-Bories A, Majoufre C, Philouze P, Ceruse P et al. Oral tongue squamous cell carcinomas in young patients according to their smoking status: a GETTEC study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022; 279 (1): 415-424. doi: 10.1007/s00405-021-06793-7.
  32. Hsiao JR, Chang CC, Lee WT, Huang CC, Ou CY, Tsai ST et al. The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 2018; 39 (6): 778-787. doi: 10.1093/carcin/bgy053.
  33. Sundermann BV, Uhlmann L, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: a retrospective study of 1501 cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018; 46 (2): 177-182. doi: 10.1016/j.jcms.2017.10.019.
  34. Patel P, Singhal PM, Lakhera KK, Chatterjee A, Babu A, Singh S et al. Predicting recurrence in oral cavity cancers: a review of 116 patients with buccal mucosa carcinoma in northwestern India. *Arch Craniofac Surg*. 2023; 24 (5): 211-217. doi: 10.7181/acfs.2023.00311.
  35. Piemonte ED, Lazos JP, Gilligan GM, Panico RL, Werner LC, Yang YH et al. Chronic mechanical irritation enhances the effect of tobacco and alcohol on the risk of oral squamous cell carcinoma: a case-control study in Argentina. *Clin Oral Investig*. 2022; 26 (10): 6317-6326. doi: 10.1007/s00784-022-04584-w.
  36. Gharat SA, Momin M, Bhavsar C. Oral squamous cell carcinoma: current treatment strategies and nanotechnology-based approaches for prevention and therapy. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2016; 33 (4): 363-400. doi: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2016016272.
  37. Tan Y, Wang Z, Xu M, Li B, Huang Z, Qin S et al. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. *Int J Oral Sci*. 2023; 15 (1): 44. doi: 10.1038/s41368-023-00249-w.
  38. Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral cavity cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019; 31 (1): 13-29. doi: 10.1016/j.coms.2018.08.002.
  39. 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): 758-769. doi: 10.1177/0194599815592157.
  40. Sedghizadeh PP, Billington WD, Paxton D, Ebeed R, Mahabady S, Clark GT et al. Is p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with favorable prognosis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2016; 54: 15-27. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.01.002.
  41. Ahmadi N, Chan M, Huo YR, Sritharan N, Chin RY. Survival outcome of tonsillar squamous cell carcinoma (TSCC) in the context of human papillomavirus (HPV): a systematic review and meta-analysis. *Surgeon*. 2019; 17 (1): 6-14. doi: 10.1016/j.surge.2018.04.009.
  42. Zupancic M, Kostopoulou ON, Holzhauser S, Lukoseviciute M, Jylha C, Marklund L et al. Human papillomavirus (HPV) load

is higher in HPV DNA/p16 positive than in HPV DNA positive/p16 negative oropharyngeal squamous cell carcinoma but does not differ significantly between various subsites or correlate to survival. *Oral Oncol.* 2024; 151: 106749. doi: 10.1016/j.oraloncology.2024.106749.

43. Kim SI, Lee JW, Eun YC, Lee YC. A SEER-based analysis of trends in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Infect Agent Cancer.* 2024; 19 (1): 29. doi: 10.1186/s13027-024-00592-5.
44. Wu B, Zhang T, Dai N, Luo D, Wang X, Qiao C et al. Global research trends in tongue cancer from 2000 to 2022: bibliometric and visualized analysis. *Clin Oral Investig.* 2024; 28 (2): 130. doi: 10.1007/s00784-024-05516-6.

**Conflicto de intereses:** los investigadores de este estudio no tienen ningún conflicto de intereses financiero o personal.

**Aspectos éticos:** la investigación «Infección oral por virus del papiloma humano como factor pronóstico de la su-

pervivencia en pacientes con diagnóstico de carcinoma escamocelular de lengua: una revisión sistemática» se basó en fuentes secundarias de información, clasificada como investigación sin riesgo según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Cumplió con las normativas de propiedad intelectual y fue aprobada por el Comité de Ética de la Universidad CES, registrada en PROSPERO. Los investigadores no reportaron conflicto de intereses ni financiación externa, realizándose con fines académicos.

**Financiamiento:** esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

**Correspondencia:**

**Eilien Tóvío Martínez**

**E-mail:** eilien.tovio@uam.edu.co