



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA



T E S I S

**Valor pronóstico y predictivo del
Virus del Papiloma Humano de alto riesgo
en carcinoma epidermoide de laringe.**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS HEREDIA GUTIÉRREZ

INVESTIGADOR RESPONSABLE
DRA. MARÍA FÁTIMA CHILACA ROSAS



ASESOR CLÍNICO
DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES

ASESOR METODOLÓGICO
DRA. PATRICIA PIÑA SÁNCHEZ

Ciudad de México, Enero de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

TÍTULO:

Valor pronóstico y predictivo del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo en carcinoma epidermoide de laringe.

Que presenta como tema de tesis para obtener el título de la Especialidad de Radio Oncología.

TESISTA:

DR. JUAN CARLOS HEREDIA GUTIÉRREZ

Matrícula IMSS 98378353

Matrícula UNAM 515230660

Médico residente de Radio Oncología

UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Correo electrónico: jcheredia97@hotmail.com

Teléfono: (656)1485997

ASESORES:

DRA. MARÍA FÁTIMA CHILACA ROSAS

Médico Adscrito en División de Oncología del servicio de Radioterapia en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, D.F. Sur

Correo electrónico: fatychro@hotmail.com

Teléfono: 56276900 extensión: 22624

DRA. PATRICIA PIÑA SÁNCHEZ

Investigador Titular B, Laboratorio de Oncología Molecular Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, D.F. Sur Correo electrónico: patricia_1307@yahoo.com.mx

Teléfono: 56276900 extensión 22710

DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES

Médico Patólogo Adscrito al Departamento de Patología Unidad Médica de Alta Especialidad en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, D.F. Sur

Correo electrónico: alemantimora@yahoo.com.mx

Teléfono: 56276900

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

AUTORIZACIÓN DE TESIS:



DR. JESÚS ARMANDO FÉLIX LEYVA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN RADIOONCOLOGÍA
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



DRA. ONIX GARAY VILLAR
PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD EN RADIOONCOLOGÍA
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



DRA. MARÍA FÁTIMA CHILACA ROSAS
INVESTIGADOR RESPONSABLE
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOTERAPIA
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



DRA. PATRICIA PÉREZ MARTÍNEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



DR. ODILÓN FÉLIX QUIJANO CASTRO
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE ASISTENCIA MÉDICA

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Fátima Chilaca Rosas por su apoyo incondicional desde que ingresé a la especialidad y por su motivación a continuar en el camino de la investigación

A la Dra. Patricia Piña Sánchez y a la Dra. Alejandra Mantilla Morales por su constante soporte durante todo el proyecto sin el cual no se hubiera podido llevar a cabo

Al M. en C. Galo Abad Méndez Matías y al equipo de trabajo de la UIMEO por todo su trabajo el cual fue fundamental para la realización de este proyecto

Al laboratorio de Oncología Molecular de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas (UIMEO) y al Dr. Héctor Mayani por integrarme a su equipo

A los profesores del curso Dr. Armando Félix, Dra. Jessica Chávez, Dra. Onix Garay y al Dr. Mario Alberto Ponce por siempre impulsarnos a seguir estudiando y mejorando como especialistas en Radio Oncología

Al Dr. Rubén Figueroa Aragón, Dr. Adolfo Fernández Díaz y la Dra. María Eleazar Barrientos porque con la integridad de su trabajo diario fueron pilar en mi aprendizaje en el área de radio oncología y que su ejemplo me llevaré durante toda mi práctica clínica

A mis compañeros de generación de radioterapia, fue un gusto haber coincidido en esta etapa y haber aprendido juntos, a Ana y Luis por aventurarnos a conocer nuevos lugares, a Yazmín por haberme hecho sentir como en casa y a Diego por tu apoyo y todas las experiencias compartidas en esta ciudad.

Y, especialmente, a mi Mamá, a Mamá Irma y a Emma quienes con su infinito amor y cuidado me permitieron llegar hasta aquí y quienes son mi motivación para siempre buscar llegar más lejos

SE AGRADECE AL FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO POR: CONACyT FONDOS SECTORIALES DE INVESTIGACIÓN EN SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL 2017 NÚMERO 290427(FIS/IMSS/1775)



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3602 con número de registro 17 CI 09 015 057 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Martes, 27 de noviembre de 2018.

**M.E. MARIA FATIMA CHILACA ROSAS
PRESENTE**


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con titulo:

Valor pronóstico y predictivo del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo en carcinoma epidermoide de laringe.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3602-020

ATENTAMENTE


DR. PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD

ÍNDICE

1. RESUMEN	8
2. MARCO TEÓRICO	11
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
4. JUSTIFICACIÓN	23
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
6. OBJETIVOS	25
7. MATERIALES Y MÉTODOS	26
8. RESULTADOS	29
9. DISCUSIÓN	43
10. CONCLUSIÓN	47
11. REFERENCIAS	49
12. ANEXOS	53

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

VPH	Virus del papilloma humano
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
PCR	Polymerase Chain reaction
IRM	Imagen por resonancia magnética
TC	Tomografía computada
PET	Positron emission tomography
AJCC	American Joint Committee on Cancer
UICC	Union for International Cancer Control
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
CDDP	cis-diaminodicloroplatino (Cisplatino)
CBP	Carboplatino
5FU	5-Fluorouracilo
TPF	Docetaxel, cisplatino y fluorouracilo
ECOG	Escala funcional del Eastern Oncology Group
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
CL	Control local
RT	Radioterapia
QT	Quimioterapia

RESUMEN

TÍTULO:

Valor pronóstico y predictivo del Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo en Carcinoma Epidermoide de Laringe

OBJETIVO/PROPÓSITO:

Evaluar el valor pronóstico y predictivo del VPH en el control locorregional y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de Carcinoma Epidermoide de Laringe tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se evaluó la frecuencia de pacientes con presencia de VPH, mediante genotipificación de VPH y expresión de p16 y su impacto en el control locorregional y sobrevida libre de enfermedad con la evaluación del expediente clínico y patológico de los pacientes con diagnóstico de Carcinoma Epidermoide de Laringe y que hayan sido tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2016.

RESULTADOS:

Se evaluaron 88 pacientes, con una edad mediana de diagnóstico de 71 años, en un rango de 36 a 87 años, con una proporción hombre:mujer de 8.7:1, de los cuales 68% son pertenecientes al área metropolitana, con una mediana de índice tabáquico de 12.5 paquetes/año, 53% de la muestra presentando un índice mayor de 10 paquetes/año, el consumo de alcohol estuvo presente en el 76% de los pacientes y todos los pacientes contaban con un estado funcional ECOG entre 0 y 1 al diagnóstico.

La presentación glótica se encontró en el 44% de los casos, seguido de los tumores transglóticos en un 36%. El 28% de los pacientes se presentaron en etapas tempranas (I y II) y el 69% en etapas avanzadas (III y IV). Los tratamientos primarios fueron: cirugía 60%, radioterapia radical 32% y quimiorradioterapia concomitante 5%.

Se encontró VPH en 15 pacientes (17%), se identificaron los genotipos 16, 18, 31, 54, 56, 58, 66 y 68, con mayor frecuencia el VPH-16 y con seis pacientes presentando coinfecciones. Se encontró una sensibilidad de la sobreexpresión del p16 del 100%.

La edad mediana al diagnóstico presentó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de VPH negativo y positivo ($p=0.021$). En el resto de las variables sociodemográficas y de características histopatológicas no se logró encontrar diferencia estadística.

El control local en los pacientes con VPH positivo fue 53%, mientras que fue de 61% en el grupo de VPH negativo, sin diferencia estadísticamente significativa. En el análisis de sobrevida libre de enfermedad no se encontró diferencia estadística al comparar los grupos de acuerdo a la presencia de VPH ($p=0.553$), ni al dividir por etapa temprana y tardía.

En el análisis multivariado la presencia de VPH alcanzó una $p=0.095$ como pronóstico en la sobrevida libre de enfermedad $HR=7.4$ (0.706-78.37), el estado de los márgenes (positivo/negativo) fue pronóstico con una $p=0.001$ y un $HR=37.9$, mientras que el tamaño del tumor y la etapa presentaron tendencia a tener significancia estadística.

CONCLUSIONES:

La presencia de VPH se encontró significativamente asociado a una mediana de edad más temprana al diagnóstico, se encontraron múltiples genotipos de VPH de alto riesgo, al igual que se identificaron múltiples coinfecciones. Sin embargo, en este estudio no se encontró a la presencia de VPH como factor pronóstico en el control local, ni en la sobrevida libre de enfermedad en el cáncer de laringe.

PALABRAS CLAVE:

Cáncer de laringe, carcinoma epidermoide, virus del papiloma humano, VPH, p16, radioterapia, quimioterapia, sobrevida, control local

HOJA DE DATOS DE TESIS

Datos del alumno (Autor)	
Apellido paterno:	Heredia
Apellido materno:	Gutiérrez
Nombre(s):	Juan Carlos
Teléfono:	(656)1485997
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Medicina, Radio Oncología
No. De cuenta:	515230660
Datos de asesor	
Apellido paterno:	Chilaca
Apellido materno:	Rosas
Nombre (s):	María Fátima
Datos de la Tesis	
Titulo:	Valor pronóstico y predictivo del Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo en Carcinoma Epidermoide de Laringe.
No. De páginas:	55
Año:	2018
Número de Registro:	R-2018-3602-020

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

El cáncer de laringe es una de las neoplasias de cabeza y cuello más frecuentes, representando aproximadamente el 60% de los tumores de cabeza y cuello. De acuerdo a Globocan 2018, a nivel mundial presentó una incidencia estimada de 177,422 casos con una mortalidad de 94,771 casos, para México se reportó una incidencia estimada de 1,364 casos con una mortalidad de 801 pacientes.¹

La edad media de presentación es de 65 años, con una predisposición mayor a presentarse en hombres que en mujeres (5.8 casos por 100,000 versus 1.2 casos por 100,000). Al momento del diagnóstico, aproximadamente el 60% de los pacientes se presentan en etapas avanzadas (Etapa III o IV).²

Representa una de las neoplasias en las que, a pesar de la evolución en el tratamiento, la sobrevivida a 5 años ha disminuido en las últimas décadas pasando de 66% a 63%, al igual, se ha observado una disminución en la incidencia asociado a las modificaciones en los factores de riesgo.^{2,3}

Factores de Riesgo

Los factores de riesgo más significativos son el tabaquismo y el alcoholismo. El 95% de los pacientes tienen un historial de tabaquismo, este factor incrementa el riesgo de 10 a 15 veces sobre los no fumadores, con un riesgo en fumadores intensos hasta de 30 veces mayor. Se ha visto que la combinación de tabaquismo y alcoholismo presentan sinergia en el aumento del riesgo.⁴

Otros factores asociados son los relacionados a exposición ocupacional como la exposición a asbestos, hidrocarburos aromáticos policíclicos y polvos textiles.⁵ También, se han encontrado factores de riesgo asociados a la dieta, como el consumo de carne roja y la desnutrición.⁶ La enfermedad por reflujo gastroesofágico ha recibido particular importancia en esta patología ya que se ha visto asociada en pacientes sin antecedentes de tabaquismo.⁷

Asociación entre el Virus del Papiloma Humano (VPH) y el cáncer de laringe

La asociación entre el VPH de Alto Riesgo y el desarrollo de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello se estableció desde hace más de tres décadas, desde entonces varios estudios epidemiológicos y biológicos han implicado al VPH, especialmente al genotipo 16, como factor etiológico en el desarrollo de tumores del tracto aerodigestivo superior, tres sitios se han asociado con VPH, siendo el más frecuente la orofaringe y, en menor medida, la cavidad oral y la laringe. Se estima que, dentro de las neoplasias de cabeza y cuello, aproximadamente 30-65% son atribuibles al VPH, con un incremento marcado en la incidencia en las últimas décadas.⁸

El mecanismo del VPH como factor etiológico del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es obtenido principalmente de los estudios en cáncer cervicouterino donde se ha encontrado ADN del VPH en más del 99% de los casos. El genoma del VPH se encuentra integrado al cromosoma del huésped, donde se expresa las proteínas E6 y E7, estas proteínas se unen e inactivan el gen supresor de tumor p53 y la proteína supresora de tumor de retinoblastoma (pRb), respectivamente. La expresión de E6 y E7 son necesarios para el crecimiento continuo de las líneas celulares del cáncer.⁹ La presencia de ADN de VPH en el tumor no necesariamente indica la contribución del virus en su desarrollo, para lo cual se han realizado métodos para detectar VPH activo incluyendo la inmunohistoquímica CDKN2A (p16), reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) o hibridación in situ para el ADN del VPH o mRNA E6/E7.¹⁰

La frecuencia del VPH de alto riesgo en el carcinoma epidermoide de laringe se presenta en diferentes estudios, la mayoría retrospectivos, con un rango muy amplio (0-80%) y una variabilidad geográfica importante (predominio en Asia), en un metaanálisis se reportó 26.6% de los casos con VPH de alto riesgo, siendo el más prevalente el VPH-16.^{8,11} En México, los estudios que han evaluado la presencia de VPH en el carcinoma epidermoide de Laringe han sido retrospectivos y han reportado VPH de alto riesgo en un rango del 20-34% de los pacientes y en los que han evaluado el impacto en la sobrevida global y libre de enfermedad no se ha alcanzado significancia estadística.¹²

Las características histológicas del epitelio laríngeo lo hacen susceptible a la infección por VPH, la vía de transmisión más común es a través del contacto sexual. En laringe también se ha asociado a lesiones benignas de la laringe como los papilomas laríngeos siendo el VPH de bajo riesgo genotipo 6 y 11 los implicados en estas lesiones, las cuales presentan un riesgo de transformación maligna del 1 al 7%.¹²

El VPH y la sobreexpresión de p16 se ha encontrado como un factor pronóstico independiente en pacientes con carcinoma epidermoide de orofaringe, presentando una mejor sobrevida global y mejoría en la sobrevida libre de progresión en comparación con los VPH negativos. Esta diferencia en resultados oncológicos permitió el ajuste de la estadificación por AJCC en su octava edición para los pacientes VPH positivos,¹³ también ha permitido la posibilidad de evaluar la reducción en la intensidad de la dosis en estudios clínicos que se encuentran actualmente en evaluación.

Existe evidencia que establece un mejor pronóstico para los pacientes VPH positivo y/o p16 positivo en sitios de cabeza y cuello no orofaringe, en varios estudios se ha observado una mejoría a la sobrevida libre de progresión y sobrevida global.¹⁴ En estudios realizados respecto al papel del VPH en el carcinoma epidermoide de laringe existen algunos estudios que demuestran mejoría en control local y sobrevida global por lo que se podría validar una nueva estadificación para este sitio, sin embargo no todos son concluyentes, la mayoría son estudios retrospectivos y con muestras pequeñas.^{13,14}

Anatomía y fisiología relevante

Para comprender la presentación y la diseminación del cáncer de laringe, es fundamental conocer los aspectos básicos de anatomía y fisiología. Las tres funciones primarias de la laringe son: respiratoria, fonación y la protección de la vía aérea durante la deglución. El marco de la laringe está formado por cartílagos impares: epiglotis, tiroideo y cricoides; y por los cartílagos pares: aritenoides, corniculados y cuneiformes.¹⁵

La laringe se divide en tres regiones que reflejan su origen embriológico, estas regiones son: supraglotis, glotis y subglotis.¹⁶ La supraglotis se compone del cartílago epiglótico suprahioideo e infrahioideo, los pliegues ariepiglóticos, los aritenoides y las cuerdas vocales falsas. El límite inferior de la supraglotis es un plano horizontal a través del margen lateral del ventrículo en su unión con la superficie superior de las cuerdas vocales verdaderas. La glotis se compone de las cuerdas vocales verdaderas e incluye la comisura anterior y posterior. El límite inferior de la glotis es un plano horizontal a una distancia de un centímetro inferior al límite de la supraglotis. La subglotis se extiende del límite inferior de la glotis hasta el borde inferior del cartílago cricoides. La frecuencia de localización de acuerdo a subsitio es de localización glótica 51%, supraglotis 33% y subglotis 2%.¹⁷

Cuadro clínico

Los síntomas del cáncer de laringe dependen del subsitio donde se originó el tumor primario, estos pueden ser: disfonía, disnea y dificultad para la deglución.¹⁸ No existe un método de detección temprana para el cáncer de laringe, sin embargo, se ha sugerido que en el primer nivel de atención se debería preguntar sobre la presencia de disfonía en pacientes con factores de riesgo y con ello hacer una referencia oportuna para su evaluación.¹⁹

Patrones de diseminación

Metástasis ganglionares cervicales y a distancia

La incidencia de metástasis cervicales ganglionares por cáncer de laringe depende del subsitio del tumor primario y la etapa en la que se presente.

El cáncer supraglótico tiene una abundante cadena de linfáticos, por lo cual tiene la mayor incidencia de metástasis ganglionares, se ha detectado metástasis cervicales con confirmación patológica en lesiones supraglóticas de acuerdo a su clasificación T en 10% de T1, 29% de T2, 38% de T3 y 57% de T4. Los niveles ganglionares más afectados son II, III y IV. Las metástasis cervicales bilaterales son frecuentes.

El cáncer glótico tiene una baja incidencia de metástasis ganglionares cervicales. Se han reportado en menos del 1% de T1, 5% de T2, 18% de T3 y 32% de T4. Los niveles ganglionares más frecuentemente involucrados son II, III, IV y VI. Las metástasis bilaterales o contralaterales son raras.^{20,21}

En el cáncer subglótico, por su presentación infrecuente, la descripción de este tipo de tumor se basa en series pequeñas de pacientes. El nivel más afectado es el VI, tanto bilateral como contralateral. Metástasis a los niveles III, IV y V son raras. La incidencia de afección ganglionar en general va de 4 al 27%.²²

Las metástasis a distancia por vía hematógena son principalmente a pulmones, hígado y hueso. Los tumores de supraglotis presentan mayor frecuencia de metástasis a distancia, siendo entre 3.7% a 15%, mientras que los glóticos se presentan entre 3.1% a 8.8%.²³

Histología

El carcinoma epidermoide es el tumor maligno de la laringe más frecuente, es el responsable en más del 90% de los casos. Por histopatología se divide en tres grados de diferenciación: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado. Dentro de otras variantes histológicas de origen epitelial se encuentra el carcinoma verrucoso, carcinoma de células fusiformes, carcinoma epidermoide de tipo basaloide, carcinoma de células claras, carcinoma adenoescamoso, carcinoma linfoepitelial. Como histologías poco frecuentes se pueden presentar patología maligna de glándulas salivales, tumores neuroendocrinos, sarcomas y linfomas.²⁴

Evaluación inicial

La evaluación inicial requiere una historia clínica detallada para la evaluación de los factores de riesgo y de la exploración física. En un paciente consciente se puede utilizar óptica rígida o con un nasofibroendoscopio flexible, con lo cual se puede obtener información dinámica sobre el aspecto macroscópico del tumor y la movilidad de las cuerdas vocales. Sin embargo, el estudio ideal es una laringoscopia directa con toma de biopsia bajo anestesia.²⁵

Los estudios de imagen son imprescindibles en la evaluación de un paciente con sospecha de neoplasia laríngea. Idealmente, se debe realizar estudio de imagen previo al estudio endoscópico con toma de biopsia, para evitar el edema y la distorsión de la imagen por la biopsia. La imagen por resonancia magnética (IRM) y la tomografía computada (TC) aportan la mayor información. La TC es el estudio más común de evaluación, presentando superioridad sobre la IRM cuando se trata de evaluar estructuras óseas y calcificaciones. La IRM presenta ventaja al evaluar la invasión al cartílago y la evaluación de tejido blando, presenta como desventaja el tiempo prolongado de estudio el cual puede provocar artefactos de movimiento. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se utiliza para estadificar al paciente ya que permite detectar metástasis regionales o a distancia, además en la evaluación de enfermedad residual o recurrente.²⁶

Clasificación por estadios

Se utilizará el sistema de clasificación TNM (Tumor, Afección Nodal y Metástasis) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la Union for International Cancer Control (UICC) en su séptima edición la cual entró en vigencia en 2010 y fue válida hasta 2017.

Esta clasificación toma en cuenta la división por subsitios para su estadificación.^{27, 28}

Estadificación AJCC 7 Cáncer de Laringe

Tumor primario (T)	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Supraglotis	
T1	Tumor limitado a un subsitio de la supraglotis con movilidad de las cuerdas vocales normal
T2	Tumor invade mucosa de más de un subsitio adyacente de la supraglotis, glotis o región fuera de la supraglotis (ejemplo: mucosa de la base de la lengua, vallécula, pared medial de los senos piriformes) sin fijación de la laringe
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o invade cualquiera de los siguientes: área postcricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico, y/o corteza interna del cartílago tiroideo)
T4a	Tumor invade a través del cartílago tiroideo y/o invade tejidos más allá de la laringe (ejemplo: tráquea, tejidos blandos de cuello incluyendo músculos extrínsecos profundos de la lengua, tiroides o esófago)
T4b	Tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade estructuras del mediastino
Glottis	
T1	Tumor limitado a las cuerdas vocales con movilidad cordal normal (puede involucrar la comisura anterior o posterior)
T1a	Tumor limitado a una cuerda vocal
T1b	Tumor involucra ambas cuerdas vocales
T2	Tumor se extiende a supraglotis y/o subglottis, y/o con movilidad cordal afectada
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal y/o invasión el espacio paraglótico, y/o corteza interna del cartílago tiroideo
T4a	Tumor invade a través de la corteza externa del cartílago tiroideo y/o invade tejidos más allá de la laringe (tráquea, tejido blando del cuello incluyendo músculos extrínsecos profundos de la lengua, tiroides o esófago)
T4b	Tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade estructuras del mediastino
Subglottis	
T1	Tumor limitado a subglottis
T2	Tumor se extiende a las cuerdas vocales con movilidad normal o Limitada
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales
T4a	Tumor invade cricoides o cartílago tiroideo y/o invade tejidos más allá de la laringe (tráquea, tejidos blandos del cuello, tiroides o esófago)
T4b	Tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade estructuras del mediastino

Ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin evidencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menor en la dimensión mayor
N2a	Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral, más de 3cm pero menor de 6cm en su dimensión mayor
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6cm en su dimensión mayor
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6cm en su dimensión mayor
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6cm
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Grado histológico	
Gx	El grado no puede ser evaluado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobremente diferenciado
G4	Indiferenciado

Etapa Anatómica / Grupo Pronóstico			
Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapa IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Etapa IVB	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Etapa IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tratamiento

El tratamiento para el cáncer de laringe depende de la etapa clínica y el subsitio del tumor primario al momento del diagnóstico. De forma general se puede dividir en el tratamiento para etapa temprana y para etapa localmente avanzado.

Carcinomas de laringe en etapa temprana

En los carcinomas glóticos en etapa temprana se busca la curación con el mejor resultado funcional posible, se puede utilizar como modalidad de tratamiento la escisión laser transoral o la radioterapia como modalidad única, reservando la cirugía como rescate ante la falla de alguna de estas modalidades. Actualmente el control local a 5 años que ofrece la radioterapia como modalidad única va del 84 – 95% para enfermedad T1 y del 65 – 80% para carcinomas T2, con un control por cirugía de rescate para la recurrencia mayor del 95%. Mientras que la cirugía parcial por vía externa o transoral con láser ofrece control local del 85 – 100% para enfermedad T1 y del 88 – 94% para T2.^{18, 29, 30} Los resultados de radioterapia en comparación con cirugía transoral láser son comparables en cuanto a calidad de voz y en algunos estudios presentando mejor calidad de voz post radioterapia.^{31,32}

En el tratamiento de carcinoma glótico en etapa temprana se ha evaluado el uso de fraccionamientos alterados en radioterapia como modalidad única, encontrándose un mejor control local con el uso de hipofraccionamiento con fracciones de 2.25 Gy por fracción en comparación con fraccionamiento convencional de 2Gy, sin incremento en la morbilidad.³³

En el carcinoma supraglótico en etapa temprana, se debe agregar la consideración del tratamiento de los ganglios linfáticos del cuello adicionalmente al tratamiento del tumor primario. Los tratamientos preservadores de voz son la laringectomía supraglótica o la radioterapia definitiva. El control local con cirugía va del 80 al 90%, sin embargo, de los pacientes que se someten a laringectomía parcial en la mayoría de ellos reciben radioterapia postoperatoria, de las series que han utilizado radioterapia como modalidad única se ha obtenido control local del 76 – 89%.^{18,}

^{34,35,36}

En estos pacientes se ha obtenido una mejoría en el control local con el escalamiento de dosis hasta 70 Gy en fraccionamiento convencional y también se ha evaluado el uso de fraccionamientos alterados, en el Estudio DAHANCA, el beneficio del fraccionamiento acelerado fue mayor en el subgrupo de pacientes con carcinoma supraglótico.^{37, 38}

Carcinoma de laringe localmente avanzado

Los tumores en esta etapa clínica tradicionalmente se han tratado con laringectomía total con o sin radioterapia post operatoria, la cual usualmente está indicada en caso de múltiples ganglios metastásicos, extensión extracapsular, invasión extralaríngea, invasión linfovascular y/o perineural, márgenes estrechos o positivos. A través de la laringectomía total se resecan los tres niveles laríngeos con conservación de la luz faríngea, pero con la necesidad de realizar un traqueostoma definitivo. Debido a esto el tratamiento quirúrgico radical presenta disfunción permanente en la fonación, deglución y en la necesidad de una traqueostomía definitiva.³⁹ La evolución en las técnicas quirúrgicas ha permitido desarrollar laringectomías parciales que evitan la traqueostomía permanente y con preservación de la función laríngea parcial.

Por ello, se buscó la forma de preservar la función de la laringe con uso de quimioterapia y radioterapia, los primeros estudios que validaron esta posibilidad fue el estudio del Departamento de Veteranos de Estados Unidos realizado en 1991, donde se obtuvo una preservación laríngea del 64% a los 2 años, sin diferencia en la supervivencia global.⁴⁰ Otro estudio que buscó la preservación laríngea mediante el uso de quimiorradioterapia fue el estudio RTOG 91-11 reportado en 2003, donde se presentó un mayor control locorregional con la quimiorradioterapia concomitante (78%) y la preservación laríngea a 10 años fue del 82% comparado con la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia con un 68% y con radioterapia exclusiva fue de 64%.^{41, 42}

De los estudios que han evaluado los esquemas de quimioterapia, el Metaanálisis de Pignon et al, 2009, se observó que el mayor beneficio es con la asociación de CDDP con radioterapia concomitante.⁴³ En los esquemas de inducción, se ha obtenido que la adición de taxanos al esquema de CDDP-5FU ha incrementado la sobrevida global

y el control locorregional. Los más relevantes son el estudio de GORTEC 2009 y el de Posner, et al 2007.^{44, 45}

Actualmente las estrategias de órgano preservación en laringe se pueden resumir en aquellos pacientes con carcinoma T2, T3 sin disfunción laríngea previa.⁴²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma epidermoide de laringe es de las neoplasias más frecuentes de cabeza y cuello. A pesar de la evolución en el tratamiento multimodal, la tasa de supervivencia no se ha visto incrementada, además de que el tratamiento condiciona afectación de la calidad de vida y de la función laríngea. Se han descrito como factores etiológicos principales el tabaquismo y el alcoholismo; sin embargo, el papel del VPH como factor pronóstico en esta patología aún es controversial, a diferencia de lo encontrado en el carcinoma epidermoide de orofaringe, donde se asocia a un pronóstico favorable y mejor respuesta al tratamiento. En México, existe pocos estudios que evalúen la presencia de VPH en esta patología y su relación como factor pronóstico, por lo que resulta importante evaluar la frecuencia en este país y encontrar sus características clínicas.

Por lo antes mencionado, continuar con la investigación del virus del papiloma humano y su valor como factor pronóstico y predictivo en el carcinoma epidermoide de laringe, permitiría encontrar un grupo de pacientes con mejor pronóstico, los cuales podrían recibir un tratamiento óptimo que condicione menor morbilidad al paciente e inclusive la posibilidad de buscar el beneficio de la población a través de la inmunización contra el VPH.

JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, es un hospital de referencia de tercer nivel a nivel nacional, donde el carcinoma epidermoide de laringe es de las patologías oncológicas de cabeza y cuello más frecuentes, donde los pacientes reciben tratamiento multimodal de acuerdo a las guías internacionales, lo que permitirá obtener información con adecuada validez para contribuir al conocimiento a nivel nacional e internacional, generando evidencia que apoye la mejor selección de pacientes para una intervención apropiada en las diferentes etapas de esta patología, así como en el aspecto preventivo y traslacional.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el valor pronóstico y predictivo del Virus del Papiloma Humano en carcinoma epidermoide de laringe en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

OBJETIVOS

A. General

Determinar la presencia de VPH como factor pronóstico y predictivo en el carcinoma epidermoide de laringe en pacientes que hayan sido diagnosticados y tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

B. Específicos

- Determinar las características demográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Describir la modalidad de tratamiento recibido en los pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Describir las características histopatológicas como variante histológica y grado de diferenciación de los pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Determinar la frecuencia de pacientes con y sin expresión genética de VPH, mediante genotipificación de VPH y expresión de p16^{INK4a} de los pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Describir la dosis total y tipos de fraccionamiento de los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe que recibieron tratamiento de Radioterapia mediante el reporte dosimétrico del servicio de Radioterapia.
- Determinar el control locorregional en los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y su relación con el virus del papiloma humano.
- Determinar sobrevida libre enfermedad en los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y su relación con el virus del papiloma humano.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo que evaluó pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe que recibieron alguna modalidad de tratamiento quirúrgico (biopsia o cirugía radical) en el periodo de 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2016 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, posterior a la aprobación del proyecto (Registro R-2018-3602-020) se obtuvo el tejido embebido en bloque de parafina del servicio de patología y se buscó el expediente clínico. Las características clinicopatológicas se obtuvieron del archivo clínico del hospital y del archivo de registros del servicio de patología. La información dosimétrica de los tratamientos con radioterapia se obtuvo del sistema de planeación del servicio de radioterapia.

Criterios de selección

a. Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier sexo
- Edad igual o mayor de 18 años
- Pacientes con diagnóstico por estudio histopatológico de carcinoma epidermoide primario de laringe de cualquier etapa clínica
- Pacientes que hayan recibido alguna modalidad de tratamiento oncológico en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Pacientes que cuente con tejido tumoral embebido en parafina en el departamento de patología, con muestra biológica con al menos 50% de tejido tumoral para ser procesado mediante PCR

b. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de edad
- Cáncer de laringe de histología no epidermoide
- Pacientes con inmunocompromiso

- c. Criterios de eliminación
 - Pacientes que no sea posible contar con el bloque de parafina de tejido tumoral o que no sea suficiente para su procesamiento
 - Pacientes que no cuenten con información clínica en el archivo

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 25, Microsoft Excel y GraphPad Prism. Se realizó análisis de estadística descriptiva con medidas de tendencia central y se valoraron las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar normalidad. Se realizó el análisis de estadística inferencial, se utilizaron las pruebas de T de Student, U de Mann-Whitney para variables continuas de acuerdo a su distribución; en variables categóricas se utilizó Chi-Cuadrada y la prueba exacta de Fisher. Se obtuvieron curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y la distribución de supervivencias se comparó utilizando prueba de log-rank, se realizó el análisis de factor pronóstico y predictivo, mediante un análisis multivariado con Riesgos proporcionales de Cox. Se utilizó un valor de $p < 0.05$ se utilizó para indicar significancia estadística.

Para obtener el índice tabáquico el número de cigarrillos consumidos por día se dividió entre 20 y posteriormente se multiplicó por el total de años que haya fumado. El control locorregional se definió como desaparición completa y persistente de enfermedad en el sitio primario y en nivel de ganglios regionales. Sobrevida libre de enfermedad se definió como el tiempo del término de tratamiento al momento de la recurrencia o en la última cita de seguimiento.

Análisis Molecular

El desarrollo de las pruebas moleculares se llevó a cabo en el laboratorio de Oncología Molecular de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas (UIMEO) contando con financiamiento por parte de Fondos Sectoriales Salud de CONACyT 2017 número 290427.

Genotipificación de VPH

- Se realizaron cortes histológicos para extracción de DNA mediante el kit Wizard FFPE de kit ReliaPrep™ FFPE gDNA Miniprep System Wizard (Promega). Posteriormente se realizó la detección de VPH mediante el método de Inno Lipa (Innogenetics), basado en PCR e hibridación reversa en línea con sondas específicas para identificar los genotipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 26, 53, 66, 70, 73, 82, 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 67, 81, 83 y 89.

Inmunohistoquímica para p16^{INK4a}

- Se realizó la detección de p16^{INK4a} mediante inmunohistoquímica con el anticuerpo p16 CINTEC de Ventana en el equipo automatizado Benchmark Autostainer™ (Ventana Medical Systems Inc.). La reacción se desarrolló con el kit UltraView™ Universal DAB (Ventana Medical Systems Inc.)
- Los casos se consideraron p16^{INK4a} positivos cuando presentaron reactividad nuclear y/o citoplasmática intensa de acuerdo a los siguientes parámetros: 0 (no tinción), 1 (1-10% de células tumorales positivas), 2 (11-40% positivo), 3 (40- 70% positivo) y 4 (>70% positivo). El término sobreexpresión de p16^{INK4a} se definirá como un grado 3 o 4. ^{47, 48, 49}

Para propósito de este estudio se toma como casos de VPH positivo la expresión p16^{INK4a} y la presencia de ADN viral por PCR: P16^{INK4a}(+)/VPH(+); los otros posibles casos se consideraron como VPH negativos.

Se declara este estudio sin conflicto de interés, con apego total a las normas de la buena práctica clínica de acuerdo a la conferencia internacional de armonización y a los principios éticos de acuerdo con el Tratado de Helsinki y el registro del buen uso de la información en a confidencialidad y privacidad.

RESULTADOS

Se encontró registro de 235 pacientes con cáncer epidermoide de laringe en el archivo del servicio de patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2016; de estos, 148 pacientes contaban con expediente clínico y fue posible recabar el tejido en bloques de parafina de 93 pacientes, excluyendo 5 pacientes por inadecuada calidad de ADN, por lo que, para este estudio se analizaron 88 pacientes, encontrándose la presencia de VPH en 15 de ellos (17.0%). Las características clínicas de los pacientes de acuerdo a la presencia de VPH se muestran en la Tabla 1.

Este estudio presentó una mayor frecuencia en hombres con 79 casos (89.7%) y 9 mujeres (10.3%), con una proporción 8.7:1 (H:M); de los 15 pacientes con VPH positivo 14 fueron hombres y una mujer, sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos por sexo y por VPH.

La edad mediana al diagnóstico fue de 71 años con un rango intercuartil de 13 años, con una edad mínima de 26 y máxima de 87 años, la mediana de edad en el grupo de VPH negativo fue de 72 años, mientras que en el grupo VPH positivo fue de 60 años, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con una $p=0.021$.

La mayoría de los pacientes fueron del área metropolitana (68.1%), el resto de los casos se presentaron de muy diversos estados del país, siendo de Chiapas, Hidalgo, Morelos, Guerrero, Quintana Roo, Veracruz y Yucatán.

En la valoración inicial los pacientes presentaban un estado funcional por ECOG de 0 y 1.

De los factores de riesgo evaluados, el tabaquismo se encontró en el 81.8% de los casos, la mediana de índice tabáquico en el grupo VPH negativo fue de 13.8 cajetillas/año, mientras que en el VPH positivo fue de 2.5 cajetillas/año, no alcanzando significancia estadística ($p=0.124$). El 53.4% del total de los pacientes tuvo un índice tabáquico mayor de 10 cajetillas/año, de estos, 89.4% dentro del grupo de VPH negativo y 10.6% del VPH positivo, presentando una tendencia a

tener una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.098$). El consumo de alcohol se presentó en el 76% de los pacientes, no encontrando diferencia estadística entre los grupos.

Las comorbilidades más frecuentes identificadas fueron la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, no se encontró diferencia entre los grupos positivo y negativo.

El síntoma inicial en el 100% de los pacientes fue la disfonía, otros síntomas identificados fue dificultad respiratoria y disfagia.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES			
CARACTERÍSTICA	NEGATIVOS N(%)	POSITIVOS N(%)	P
TOTAL	73(82.9)	15(17.1)	
EDAD MEDIANA AL DIAGNÓSTICO EN AÑOS (Rango intercuartil) Mín a Máx	72 (12) 38 a 87	60 (21) 36 a 87	0.021*
SEXO			
HOMBRE	65 (82.3)	14(17.7)	0.999***
MUJER	8(88.9)	1(11.1)	
IMC kg/m ² (MEDIA ± DE)	24.9±3.6	25.8±5.1	0.547**
RESIDENCIA			
ÁREA METROPOLITANA	48(80)	12(20)	0.537***
FUERA DEL ÁREA	23(88.5)	3(11.5)	
TABAQUISMO			
NO FUMADORES	11(68.7)	5(31.3)	0.137***
FUMADORES	62(86.1)	10(13.9)	
ÍNDICE TABÁQUICO MEDIANA (PAQUETES/AÑO) (Rango intercuartil) Mín a Máx	13.8 (37.5) 0 a 150	2.5 (40) 0 a 70	0.124*
ÍNDICE TABÁQUICO			
≤ 10	31(75.6)	10(24.4)	0.098***
> 10	42(89.4)	5(10.6)	
CONSUMO DE ALCOHOL			
NEGADO	17(81)	4(19)	0.749***
POSITIVO	56(83.6)	11(16.4)	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL			
NO	40(76.9)	12(23.1)	0.091***
SÍ	32(91.4)	3(8.6)	

DIABETES MELLITUS			
NO	61(82.4)	13(17.6)	0.999***
SÍ	11(84.6)	2(15.4)	
ECOG			
0	4(57.1)	3(42.9)	0.093***
1	69(82.2)	12(14.8)	
* Prueba U de Mann-Whitney			
** Prueba t de Student			
*** Prueba Exacta de Fisher			

Los genotipos de VPH identificados fueron: 16, 18, 31, 54, 56, 58, 66 y 68, se encontró coinfección entre dos o más genotipos en seis pacientes. El genotipo más frecuente fue el VPH 16 como mono infección en 4 pacientes y en coinfección en 3 pacientes; se tuvo hallazgo de un genotipo de bajo riesgo VPH-54 pero se encontró en coinfección con VPH de alto riesgo (VPH-18). En dos pacientes VPH positivo no se pudo identificar el genotipo.

La frecuencia de genotipos se muestra en la Gráfica 1.

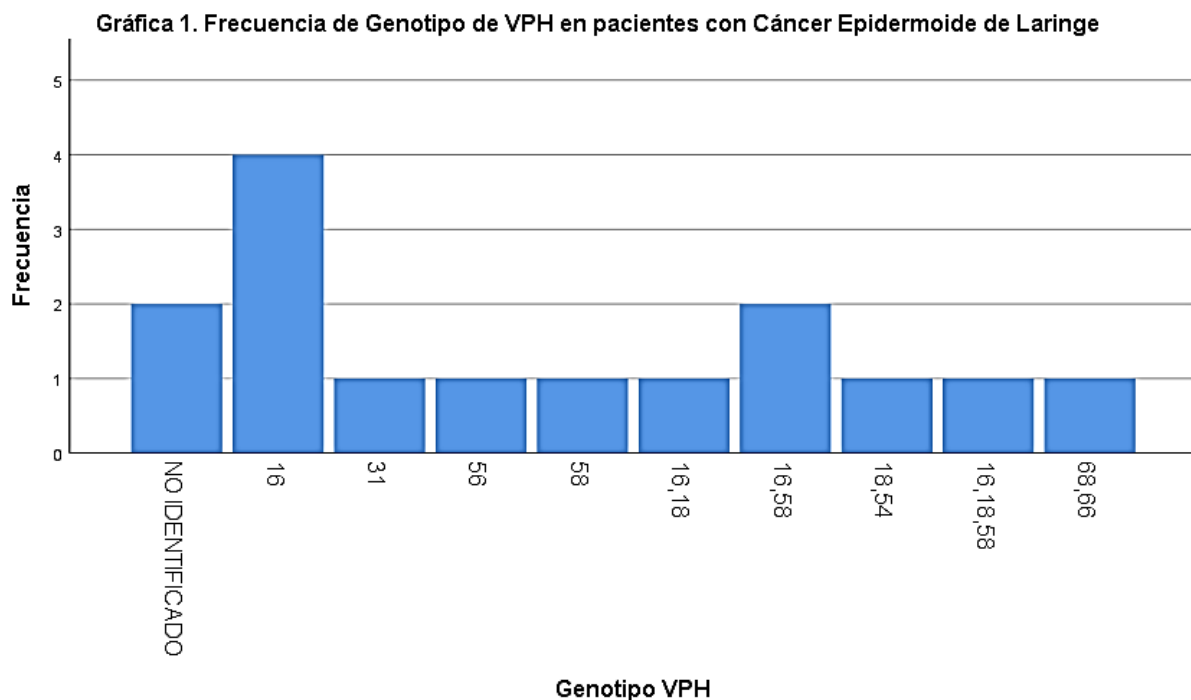


TABLA 2. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD ENTRE RESULTADO DE P16 Y VPH

		VPH		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
P16	POSITIVO	15 (100%)	10 (40%)	25 (62.5%)
	NEGATIVO	0 (0%)	15 (60%)	15 (37.5%)
	TOTAL	15 (100%)	25 (100%)	40 (100%)

La concordancia entre el resultado de p16^{INK4a} y el resultado de VPH por PCR se muestra en la Tabla 2, la prueba presentó una sensibilidad del 100%, una especificidad del 60%, un valor predictivo positivo del 60% y un valor predictivo negativo del 100%.

Características Histopatológicas de los pacientes

Las características histopatológicas de los pacientes evaluados se muestran en la Tabla 3. En el 44.3% de los pacientes se presentó en subsitio glótico, seguido de los pacientes con afección transglótica con 36.3%, sin diferencia estadística.

El tamaño del tumor presentó una mediana de 2cm, en el grupo de VPH negativo fue una mediana de 2.0cm, mientras que en el grupo VPH positivo fue de 2.4cm, sin embargo, se encontró un tamaño máximo tumoral de 15cm en un paciente VPH negativo, no presentó diferencia estadística entre los grupos.

No se encontró diferencia estadística entre el grado de diferenciación y el VPH, pero hubo el hallazgo de que no se identificaron casos VPH positivos con tumor grado 3.

Se dividieron las etapas en etapa temprana (I y II) y en etapa avanzada (III y IV), 28.4% fueron etapa temprana, mientras que 69.3% se presentaron en etapas avanzadas, no habiendo diferencia entre los grupos.

Dentro de los factores pronósticos patológicos establecidos como la invasión a la comisura anterior, estado de los márgenes quirúrgicos, estado ganglionar patológico, ruptura capsular, invasión perineural no hubo diferencia estadística entre los grupos. No se identificaron casos con invasión linfovascular en pacientes VPH positivos, con una tendencia a la significancia estadística (p=0.058).

En los subtipos histológicos se encontraron las variantes basaloide y verrucoso, pero no hubo diferencia estadística entre los grupos.

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES			
CARACTERÍSTICA	NEGATIVOS N(%)	POSITIVOS N(%)	<i>p</i>
TAMAÑO CM MEDIANA (Rango intercuartil) Máximo	2.0 (2.2) MÁX 15.0	2.4 (3) MÁX 4.0	0.928*
SUBSITIO			
GLÓTICO	32(82.1)	7(17.9)	0.918***
SUPRAGLÓTICO	3(7.5)	1(2.5)	
SUBGLOTICO	1(100)	0(0)	
TRANSGLÓTICO	25(78.1)	7(21.9)	
SUBSITIO CLASIFICADO			
GLÓTICO	32 (82.1)	7 (17.9)	0.898***
TRANSGLÓTICO	25(78.1)	7(21.9)	
SUPRA/SUBGLÓTICO	4(80)	1(20)	
GRADO			
GRADO 1	10(76.9)	3(23.1)	0.221**
GRADO 2	54(85.7)	9(14.3)	
GRADO 3	5(100)	0(0)	
ETAPA			
I	13(72.2)	5(27.8)	0.372***
II	7(100)	0(0)	
III	19(76)	6(24)	
IVA	29(87.9)	4(12.1)	
IVB	3(100)	0(0)	
IVC	0(0)	0(0)	
ETAPA TEMPRANA Y AVANZADA			
ETAPA I Y II	20(80)	5(20)	0.757***
ETAPA III Y IV	51(83.6)	10(16.4)	
INVASIÓN A COMISURA ANTERIOR			
NO	40(83.3)	8(16.7)	0.999***
SÍ	32(82.1)	7(17.9)	
ESTADO DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS			
NEGATIVOS	44(83)	9(17)	0.934***
POSITIVOS	9(90)	1(10)	
ESTADO GANGLIONAR PATOLÓGICO			
NEGATIVOS	15(78.9)	4(21.1)	0.689***
POSITIVOS	18(85.7)	3(14.3)	
RUPTURA CAPSULAR			
AUSENTE	32(82.1)	7(17.9)	0.999***
PRESENTE	8(88.9)	1(11.1)	

INVASIÓN PERINEURAL				
	AUSENTE	52(82.5)	11(17.5)	0.606***
	PRESENTE	5(71.4)	2(28.6)	
INVASIÓN LINFOVASCULAR				
	AUSENTE	44(75.9)	14(24.1)	0.058***
	PRESENTE	13(100)	0(0)	
VARIANTE CONVENCIONAL		9(90)	1(10)	0.708***
	INVASOR	18(85.7)	3(14.3)	
	ULCERADO	21(84)	4(16)	
	VERRUCOSO	4(80)	1(20)	
	BASALOIDE	3(60)	2(40)	
	NODULAR	1(100)	0(0)	
* Prueba U de Mann-Whitney				
** Asociación lineal por lineal				
*** Prueba Exacta de Fisher				

Características del tratamiento

La distribución de casos por subsitio y etapa clínica de los pacientes se presenta en la Tabla 4. El subsitio glótico se presentó con mayor frecuencia en todas las etapas, pero el más frecuente en etapas tempranas (Etapa I y II), mientras que los casos supraglóticos, subglóticos se presentaron exclusivamente en etapas avanzadas (Etapa III y IV).

TABLA 4. DIVISIÓN DE PACIENTES POR ETAPA Y SUBSITIO							
SUBSITIO	ETAPA N(%)						TOTAL
	I	II	III	IVA	IVB	IVC	
GLÓTICO	17(44.7)	5(13.2)	9(23.7)	7(18.4)	0(0)	0(0)	38(100)
SUPRAGLÓTICO	0(0)	0(0)	1(25)	2(50)	1(25)	0(0)	4(100)
SUBGLÓTICO	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)	0(0)	1(100)
TRANSGLÓTICO	1(3.1)	1(3.1)	9(28.1)	20(62.5)	1(3.1)	0(0)	32(100)

Las características del tratamiento que recibieron los pacientes se presentan en la Tabla 5. La radioterapia como modalidad de tratamiento primario fue más frecuente en etapas temprana y la cirugía radical en etapas avanzadas.

La cirugía fue el tratamiento radical más frecuente, seguido de la radioterapia radical, se identificaron cinco casos con tratamiento radical de quimiorradioterapia concomitante, sin diferencia entre los grupos. Como cirugía radical primaria se encontró la laringectomía total, seguido de laringectomía subtotal.

Ameritaron traqueostomía de urgencia 11 pacientes VPH negativo, no se identificaron casos en el grupo de VPH positivo.

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO RECIBIDO			
CARACTERÍSTICA	NEGATIVOS N(%)	POSITIVOS N(%)	<i>p</i>
TIPO DE TRATAMIENTO PRIMARIO			
CIRUGÍA RADICAL	44(81.5)	10(18.5)	0.920*
RADIOTERAPIA	24(85.7)	4(14.3)	
QUIMIORRADIOTERAPIA CONCOMITANTE	4(80)	1(20)	
TIPO DE CIRUGÍA			
BIOPSIA	14(77.8)	4(22.2)	0.634*
LARINGECTOMÍA TOTAL	39(81.3)	9(18.8)	
LARINGECTOMÍA SUBTOTAL	5(83.3)	1(16.7)	
LT RESCATE	15(93.8)	1(6.3)	
TRAQUEOSTOMÍA DE URGENCIA			
NO	61(80.3)	15(19.7)	0.199*
SÍ	11(100)	0(0)	

* Prueba Exacta de Fisher

Las características del tratamiento con radioterapia se encuentran en la Tabla 6. Se evaluó el uso de fraccionamiento convencional y alterados, de los pacientes que recibieron radioterapia se encontró con mayor frecuencia el uso de fraccionamiento convencional en un 77.8% y alterado en 22.2%. La mediana de dosis en etapa temprana fue de 66Gy, con una dosis máxima de 70Gy, mientras que en etapa avanzada la mediana fue de 61.5Gy, con una máxima de 70Gy, con una tendencia a presentar significancia estadística. La radioterapia en contexto radical representó el 44% de los casos, en el cual se incluye radioterapia como modalidad única y quimiorradioterapia; mientras que el 53% recibió radioterapia en contexto adyuvante, en la cual se incluyeron adyuvancia con radioterapia únicamente y aquellos pacientes que recibieron quimiorradioterapia adyuvante, no se encontró diferencia estadística.

TABLA 6. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO RADIOTERAPIA			
CARACTERÍSTICA	NEGATIVOS N(%)	POSITIVOS N(%)	<i>p</i>
DOSIS DE RADIOTERAPIA Gy MEDIANA (DOSIS MÍNIMA - MÁXIMA)			
ETAPAS I Y II	66 (0 A 70)	65(63 A 66)	0.093*
ETAPAS III Y IV	63.60(0 A 70)	60 (0 A 70)	
TIPO DE FRACCIONAMIENTO			
CONVENCIONAL	49(87.5)	7(12.5)	0.122**
ALTERADO	11(68.8)	5(31.3)	
MODALIDAD DE RADIOTERAPIA			
RADICAL	28(84.8)	5(15.2)	0.999*
ADYUVANTE	33(82.5)	7(17.5)	
PALIATIVO	2(100)	0(0)	

* Prueba U de Mann-Whitney
** Prueba exacta de Fisher

Los esquemas más frecuentes empleados como tratamiento sistémico se muestran en la Tabla 7. En esta tabla se incluyen todas las modalidades: concomitancia radical y adyuvante, esquemas de inducción y esquemas paliativos, no se observó diferencia estadística entre los grupos. Recibieron tratamiento con Cetuximab cinco pacientes, dos pacientes en contexto concomitante y paliativo en tres pacientes.

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO			
CARACTERÍSTICA	NEGATIVOS N(%)	POSITIVOS N(%)	<i>p</i>
ESQUEMA DE QT			
CISPLATINO	6(100)	0(0)	0.092*
CISPLATINO / 5FU	2(50)	2(50)	
CBP/PACLITAXEL	5(83.3)	1(16.7)	
CARBOPLATINO	0(0)	1(100)	
TPF	1(50)	1(50)	
CETUXIMAB			
CONCOMITANTE	2(100)	0(0)	0.999*
PALIATIVO	2(66.7)	1(33.3)	

* Prueba Exacta de Fisher

Respuesta a tratamiento y seguimiento

El control local por grupos se muestra en la Tabla 8. Se logró un control local del 60%, presentando recurrencia 30 pacientes y persistencia 5 pacientes. Entre los pacientes que presentaron recurrencia o persistencia de la enfermedad no se encontró diferencia estadística entre los grupos VPH positivo o negativo. Dentro del grupo de VPH negativo se presentaron 23 recurrencias y 5 persistencias, para un control local de 61.6%; mientras que en el grupo de VPH positivo se presentaron 7 recurrencias, sin embargo, en este grupo no se observaron persistencias, con un control local de 53.3%, sin diferencia estadística entre los grupos.

El 85% de las recurrencias fueron locorregionales, un paciente presentó recurrencia pulmonar y dos pacientes presentaron recurrencia locorregional y a distancia (pulmonar). Las metástasis a distancia que se identificaron fueron a pulmón.

Se identificaron cinco pacientes que desarrollaron segundo tumor primario durante el seguimiento, los cuales fueron: carcinoma basocelular, cáncer de pulmón, carcinoma epidermoide de piel y tumor retroperitoneal. Los cuales no son atribuibles al VPH.

La morbilidad crónica encontrada fue principalmente fístula faringocutánea en 10 pacientes y estenosis en tres pacientes que ameritó dilataciones frecuentes. No habiendo diferencia estadística entre grupos.

El tratamiento de rescate más frecuente fue el quirúrgico con laringectomía total. En el contexto paliativo de recurrencias irresecables o falla a distancia se ofreció tratamiento con quimioterapia paliativa o radioterapia paliativa, encontrándose diferencia estadística entre los grupos.

Al final del seguimiento 77.2% se encontraban sin evidencia de enfermedad, tomando en cuenta aquellos pacientes que recurrieron y recibieron posteriormente tratamiento de rescate o paliativo. Sin diferencia entre los grupos.

TABLA 8. CONTROL LOCAL Y SEGUIMIENTO			
CARACTERÍSTICA	NEGATIVOS N(%)	POSITIVOS N(%)	<i>p</i>
CONTROL LOCAL			
CONTROL	45(84.9)	8(15.1)	0.497*
RECURRENCIAS	23(76.7)	7(23.3)	
PERSISTENCIA	5(100)	0(0)	
DESARROLLO 2DO PRIMARIO			
NO	69(83.1)	14(16.9)	0.999*
SÍ	4(80)	1(20)	
ACTIVIDAD TUMORAL AL FINAL DEL SEGUIMIENTO			
SIN ACTIVIDAD TUMORAL	58(85.3)	10(14.7)	0.316*
CON ACTIVIDAD TUMORAL	15(75)	5(25)	
TRATAMIENTO DE RESCATE			
QUIRÚRGICO	18(94.7)	1(5.3)	0.026*
RADIOTERAPIA	1(100)	0(0)	
QUIMIOTERAPIA	4(50)	4(50)	
MORBILIDAD CRÓNICA			
NINGUNA	59(81.9)	13(18.1)	0.999*
FÍSTULA FARINGOCUTÁNEA	8(80)	2(20)	
ESTENOSIS	3(100)	0(0)	
OTRAS	3(100)	0(0)	

* Prueba Exacta de Fisher

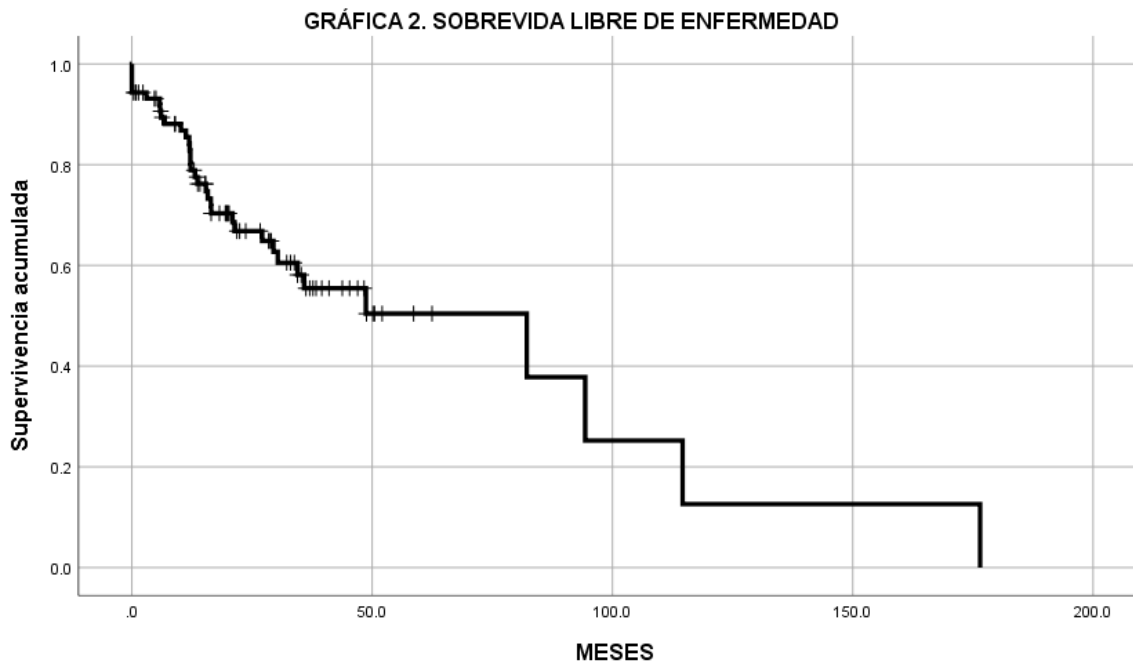
En tabla 9, se hizo el análisis del control local por el tratamiento radical recibido, de los cuales 53 pacientes recibieron tratamiento con cirugía, 29 pacientes recibieron tratamiento radical con radioterapia de forma exclusiva y se encontraron 5 pacientes que recibieron tratamiento de quimiorradioterapia concomitante. No hubo diferencia estadística entre los grupos entre el estado de VPH y el control local, persistencia y la recurrencia. Sin embargo, se identifica que las persistencias al tratamiento fueron en el grupo de negativos y en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con quimiorradioterapia concomitante no se presentaron recurrencia o persistencia en el grupo de VPH positivo.

TABLA 9. CONTROL LOCAL POR TRATAMIENTO RADICAL			
CARACTERÍSTICA	NEGATIVOS	POSITIVOS	<i>p</i>
	N(%)	N(%)	
CONTROL LOCAL			
CIRUGÍA			
SÍ	33(86.8)	5(13.2)	0.124*
NO	10(66.7)	5(33.3)	
RADIOTERAPIA			
SÍ	11(84.6)	2(15.4)	0.999*
NO	14(87.5)	2(12.5)	
QT/RT			
SÍ	1(50)	1(50)	0.400*
NO	3(100)	0(0)	

* Prueba Exacta de Fisher

Sobrevida libre de enfermedad

La media de seguimiento fue de 25.9 meses, la mediana de seguimiento fue de 19.6 meses, con un rango intercuartil de 25.2 meses (seguimiento máximo de 176.5 meses). La supervivencia libre de enfermedad de todos los pacientes evaluados se muestra en la gráfica 2.

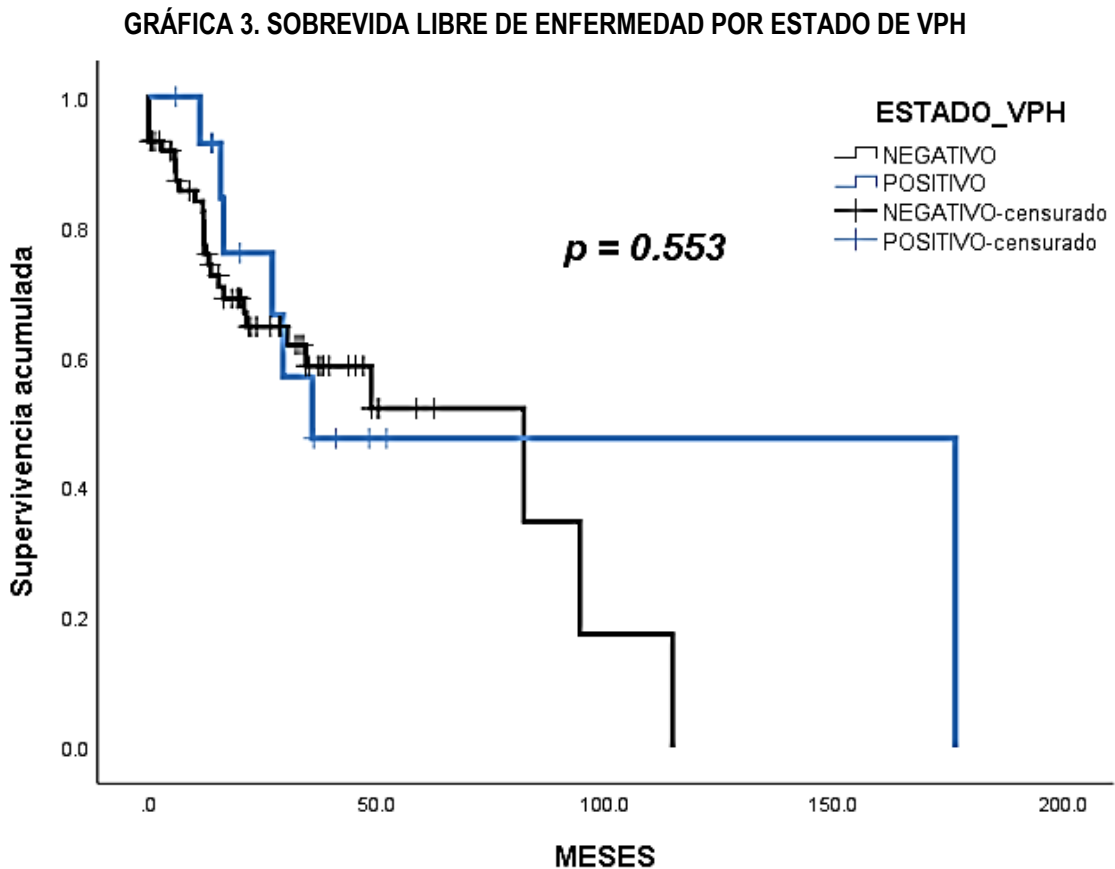


Sobrevida libre de enfermedad por estado de VPH

En los pacientes VPH negativos la media de seguimiento fue de 23.9 meses, la mediana 19.5 meses, con un rango intercuartil de 26.6 meses, con un máximo de 114.6 meses. Mientras que en el grupo de VPH positivos la media fue de 36.3 meses, con una mediana de 27.1 meses, un rango intercuartil de 26.9 meses y un máximo de seguimiento de 176.5 meses; Al comparar la mediana de los tiempos de seguimientos presentó un valor de $p=0.144$ por la prueba de U de Mann-Whitney.

En la sobrevida libre de enfermedad, el grupo de VPH negativo tuvo una mediana de 82.1 meses, mientras que el grupo VPH positivo tuvo una mediana de 35.8 meses.

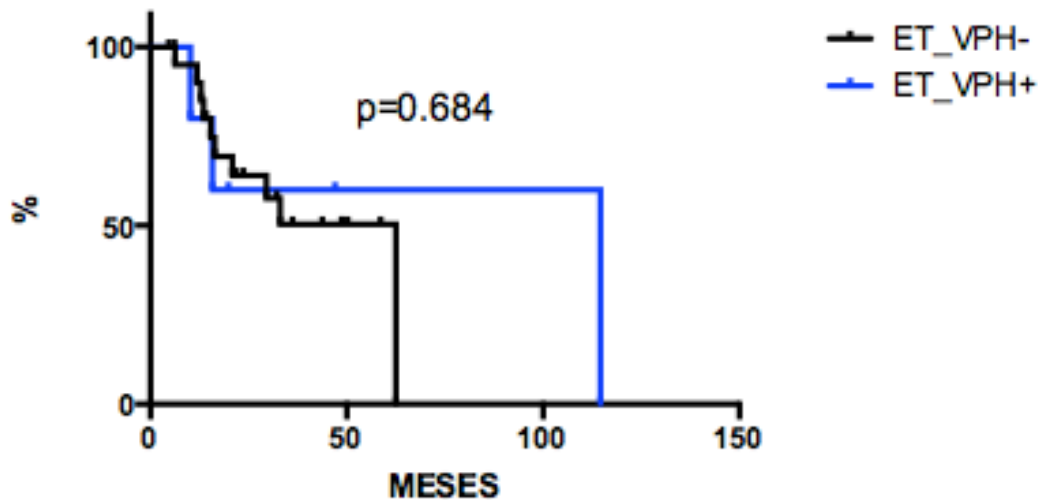
En el análisis de Log-Rank en la sobrevida libre de enfermedad al comparar los grupos VPH positivo y negativo sin distinción de etapa clínica, no se presentó diferencia estadística con un valor de $p=0.553$ (Gráfica 3).



Sobrevida libre de enfermedad por estado de VPH y etapa clínica

No se encontró diferencia estadística en el análisis entre sobrevida libre de enfermedad y estado de VPH haciendo la distinción entre etapas tempranas (I y II) y en etapas avanzadas (III y IV), con una $p=0.684$ (Gráfica 5) y $p=0.68$ (Gráfica 6), respectivamente.

GRÁFICA 5. SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN ETAPA TEMPRANA



GRÁFICA 6. SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN ETAPA AVANZADA

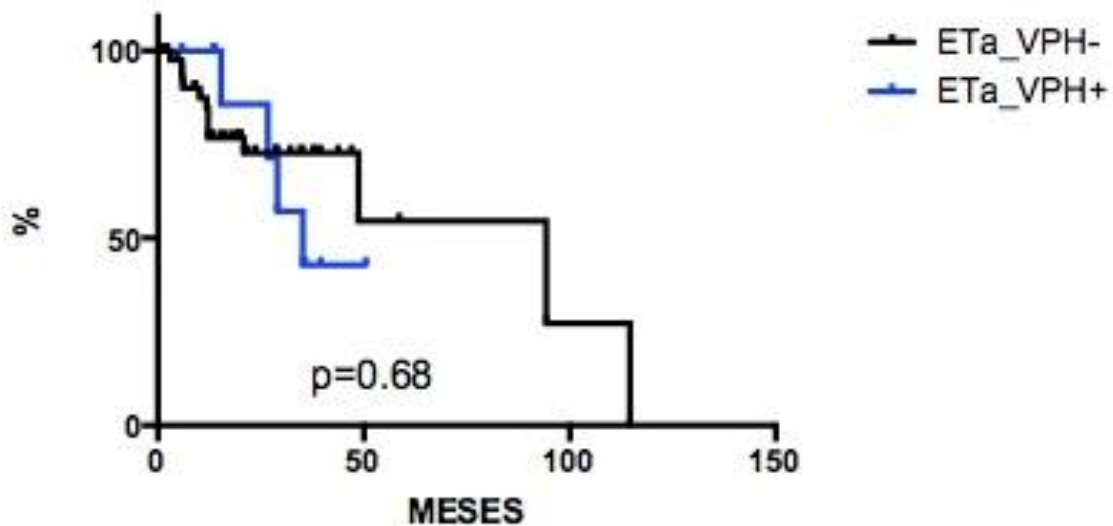


TABLA 10. ANÁLISIS DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX				
VARIABLE	<i>p</i>	HR (95% CI)	<i>p</i>	HR (95% CI)
p16	0.287	0.273 (0.025-2.973)	0.191	0.230(0.025-2.076)
Estado de VPH	0.134	6.627(0.557-78.877)	0.095	7.437(0.706-78.372)
Edad al diagnóstico	0.416	0.982(0.941-1.025)		
Índice Tabáquico (<10 o ≥10)	0.727	0.767(0.172-3.418)		
Consumo de alcohol	0.607	1.185(0.620-2.268)		
Subsitio	0.22	1.340(0.839-2.139)	0.307	1.229(0.827-1.825)
Grado	0.553	1.431(0.438-4.668)		
Tamaño del tumor	0.04	0.419(0.183-0.962)	0.054	0.495(0.242-1.012)
Estado márgenes (negativo / positivo)	0.001	45.296(4.655-440.773)	0.001	37.939(4.425-325.283)
Estado Ganglionar (negativo / positivo)	0.324	1.909(0.528-6.904)	0.288	1.923(0.576-6.428)
Etapa temprana /avanzada	0.319	0.319(0.034-3.017)	0.078	0.202(0.034-1.198)

TABLA 11. ANÁLISIS DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX ESTRATIFICADO POR ESTADO DE VPH				
VARIABLE	<i>p</i>	HR (95% CI)	<i>p</i>	HR (95% CI)
Edad al diagnóstico	0.153	0.935 (0.853-1.025)		
Sexo	0.284	0.182 (0.008-4.104)		
Tabaquismo (fumador / no fumador)	0.979	0.954 (0.030-30.752)		
Consumo de alcohol	0.567	0.744 (0.271-2.043)		
Subsitio	0.008	2.724 (1.295-5.734)	0.224	1.294(0.854-1.962)
Grado	0.025	131.655 (1.843-9403.6)	0.264	1.956(0.602-6.351)
Tamaño del tumor	0.004	0.102 (0.021-0.492)	0.024	0.415(0.194-0.889)
Estado márgenes (negativo / positivo)	0.001	757.129 (13.5-42290.0)	0.002	33.686(3.562-318.601)
Estado Ganglionar (negativo / positivo)	0.008	243.624 (4.283-13856.8)	0.413	1.688(0.482-5.919)
Etapa T	0.915	1.114(0.155-7.998)		
Etapa N	0.012	0.167(0.042-0.674)		
Etapa temprana /avanzada	0.74	0.530(0.013-22.512)	0.248	0.310(0.042-2.264)

En el análisis multivariado usando el análisis de riesgos proporcionales de Cox (Tabla 10) para evaluar el valor predictivo independiente de las variables en a supervivencia libre de enfermedad, se encontró como variable estadísticamente significativa el estado de los márgenes ($p=0.001$, $HR=37.939$, $95\% CI=4.425-325.283$), mientras que el tamaño del tumor, la división por etapa temprana y avanzada y el estado de VPH con tendencia a la significancia, sin alcanzarla.

DISCUSIÓN

La epidemiología del cáncer de cabeza y cuello ha cambiado, se ha visto afectada por los cambios en los hábitos de la población en relación al tabaquismo, la dieta y las modificaciones en los comportamientos sexuales¹². Sobre esta base, ya están establecidos factores de riesgo determinantes para el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello, algunos de estos son: el tabaquismo, el consumo de alcohol y factores dietéticos³.

Recientemente, ha cobrado gran importancia la relación entre la infección por el virus del papiloma humano y el proceso de carcinogénesis, se ha identificado una alta predisposición a la invasión del tracto urogenital, piel y más recientemente en los tumores de cabeza y cuello. La investigación en el área de tumores de cabeza y cuello asociados a VPH ha encontrado que las características sociodemográficas son diferentes, con una tendencia a ser pacientes más jóvenes, tumores de menor tamaño pero con mayor afección ganglionar, nulo o menor consumo de tabaco, menor grado de diferenciación y se han asociado a una mejor respuesta al tratamiento multidisciplinario⁵³, además de reportarse una mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, específicamente en el grupo de tumores de orofaringe, donde la diferencia en resultados es tan profunda que se han descrito como dos entidades diferentes asociado o no la presencia de VPH, lo que motivó a actualizar la nueva clasificación de los tumores de esta región y realizar estudios ante la posibilidad de reducir la intensidad de tratamiento. Mientras que el impacto del VPH en orofaringe está bien establecido, su valor pronóstico en otros sitios no orofaringe ha tenido soporte más reciente, con estudios no concluyentes, sin embargo, en un estudio observacional de Ko et al demostró una mejoría en la sobrevida global para pacientes con cáncer de laringe tanto en etapas tempranas y avanzadas, sin embargo, el mayor beneficio se observó en etapas avanzadas.

El carcinoma epidermoide de laringe es el segundo tumor de tipo epidermoide más frecuente de cabeza y cuello, por ello la importancia de evaluar el factor pronóstico del VPH en los desenlaces, sin embargo, los resultados han sido muy heterogéneos. Se sabe que el epitelio laríngeo es susceptible para la infección por VPH ya que

comparte características con el epitelio del cérvix el cual tiene un epitelio de transición entre el epitelio escamoso y columnar, la transmisión más frecuente es el contacto sexual, se ha identificado la presencia de ADN del VPH tanto en papilomatosis benigna laríngea y en el carcinoma de laringe⁵⁴.

La prevalencia del VPH en el cáncer de laringe se ha reportado en un rango muy amplio que va de acuerdo a Li et al (2013) desde 7 a 59% con un promedio de 28%, teniendo una variación de acuerdo a la localización geográfica muy importante, con una mayor prevalencia en países asiáticos. Los genotipos más frecuentes son el VPH 16 en 74% y VPH 18 en 16%.

En México no existe suficiente información para establecer la prevalencia y su impacto en los desenlaces oncológicos, se reportó por Peralta et al., 2018 la presencia de VPH en el 20% (6 de 30 muestras) realizado en el centro del país y el realizado por Vázquez-Guillén, et al 2018 en el norte del país con una prevalencia de 34% (67 de 195 muestras).

Otro de los aspectos relevantes, es el uso de p16 como marcador subrogado del VPH en cáncer de laringe como se ha establecido en orofaringe, sin embargo, la sobreexpresión del p16 y la infección por VPH en otros sitios de cabeza y cuello no está clara⁵⁵, algunos estudios han demostrado que puede funcionar como subrogado para la infección de VPH en sitios diferentes a orofaringe.⁴⁷

En lo que respecta al valor pronóstico del VPH no se ha podido demostrar un beneficio en la sobrevida global, sin embargo, hay estudios que han demostrado beneficio en el control local y sobrevida libre de enfermedad, pero habiendo discordancia entre los estudios, la mayoría presentando tendencia a mejor control local y sobrevida libre de enfermedad, pero sin alcanzar significancia.⁵²

En este estudio encontramos una prevalencia de VPH de 15 de 88 pacientes (17%), aproximándose a la media de 28% de acuerdo al metaanálisis de Li et al. (2013).

De los 15 pacientes positivos a VPH, todos fueron positivos a p16 lo que representa una sensibilidad del 100%, similar a la reportada por Chen et al., 2017 Lo que permite corroborar que la inmunohistoquímica de p16 es un primer paso adecuado en la determinación de los casos VPH para futuros análisis.

Los genotipos que se identificaron fueron 16, 18, 31, 54, 56, 58, 66 y 68,

encontrándose solo de bajo riesgo el VPH-54 en coinfección con VPH de alto riesgo y siendo relevante que 6 pacientes presentaron coinfecciones, esta gran variedad de genotipos también fue reportado por Sánchez Barrueco et al. (2017) Quien describió 11 genotipos diferentes presentes en el cáncer de laringe.

Las características demográficas encontradas son consistentes con lo esperado en los metaanálisis que evalúan el VPH en cáncer de laringe (Li et al., 2013; Ribeiro Gama et al., 2015), se encontró una predisposición a presentarse en hombres y se corroboró que hay una diferencia en la edad de diagnóstico, teniendo una edad más temprana de presentación los casos de VPH positivos. Una de las características de la población estudiada es que aproximadamente el 60% pertenecieron al área metropolitana, mientras que el resto son pacientes que provienen de otras regiones del país, lo que podría tener un impacto en el tiempo a la atención y al recibir un tratamiento oportuno. Otro aspecto relevante encontrado fue que el 11% de la población VPH positivo tenía antecedente de tabaquismo de los cuales el 50% con índice tabáquico mayor a 10, aun así, existe una menor tendencia a tener un índice tabáquico mayor de 10 en la población VPH positivo, sin alcanzar la significancia estadística, esto influye también en el pronóstico, ya que el tabaquismo es un factor pronóstico independiente, el cual podría enmascarar el beneficio de la presencia de VPH.⁵⁸

La población presentó una tendencia a presentar etapas tempranas de subitio glótico y etapas avanzadas con tumores transglóticos. Esto con implicación en el tratamiento a considerar, ya que las etapas tempranas fueron tratados con radioterapia radical y las etapas avanzadas con tratamiento quirúrgico radical, se identificaron cinco casos pertenecientes a tratamiento radical con quimiorradioterapia concomitante con intención de órgano preservación, esta población es particular ya que el VPH ha demostrado una mejor respuesta al tratamiento con quimiorradioterapia como evaluado por Shaughnessy, et al., (2014), sin embargo solo un paciente en este grupo resultó VPH positivo.

En respecto a las características clinicopatológicas, no existió diferencia estadística entre los grupos, sin embargo, se encontró ausencia de tumores VPH positivos grado 3, lo cual difiere de lo esperado por la literatura a tener tumores menos diferenciados

en este grupo. Al igual no hubo predisposición a los subtipos histológicos basaloides ni verrucoso.

Se presentaron 5 persistencias y 23 recurrencias en el grupo de VPH negativo, mientras que se presentaron 7 recurrencias, sin identificar persistencias en el grupo VPH positivo. Sin embargo, no se presentó significancia estadística.

Al análisis de la sobrevida libre de enfermedad al analizar los grupos entre VPH positivo y VPH negativo, no existió diferencia significativa ($p=0.553$) entre los grupos al hacer el análisis por etapa temprana y etapa avanzada, de igual forma no se encontró diferencia estadística en la sobrevida libre de enfermedad entre los grupos. No pudiendo apoyar la hipótesis del VPH como factor pronóstico en la sobrevida libre de enfermedad.

En el análisis de riesgos proporcionales de Cox, se identificó una tendencia pronóstica en la sobrevida libre de enfermedad de la sobreexpresión del p16 y de la presencia de VPH, sin embargo, no fueron estadísticamente significativas. No pudiendo apoyar la hipótesis de VPH como factor pronóstico. La variable que resultó con un valor significativo ($p=0.001$) fue el estado de los márgenes quirúrgicos.

Una de las áreas de evaluación a futuro del estado de VPH en tumores de cabeza y cuello será el impacto que tendrá las inmunizaciones contra el VPH como un factor preventivo, ya que a pesar de que la prevalencia no es tan alta como en otros sitios de cabeza y cuello, la población tiende a ser más joven y con mayor predisposición a ciertas regiones geográficas.

Este estudio presenta las limitantes de ser retrospectivo, lo cual se presentó pérdida de pacientes ya que no se contaba con expediente clínico o no poder contar con el tejido en bloque de parafina, lo cual disminuyó el número de muestras procesadas. Además, la pérdida de la información por la poca homogeneidad en el registro de la historia clínica de los pacientes y en la evaluación de los factores de riesgo, que sirven para el cálculo del índice tabáquico, consumo de alcohol y además en este contexto ninguna nota establecía antecedentes sexuales.

CONCLUSIONES

El papel oncogénico del VPH en los tumores de cabeza y cuello está establecido, permitiendo una tendencia a clasificarlos en dos grupos: los relacionados a VPH y los que no lo están, ambos con características sociodemográficas, histopatológicas y de respuesta al tratamiento diferentes, teniendo una mejoría en desenlaces oncológicos como ya fue demostrado en orofaringe, sin embargo, en varios sitios anatómicos de cabeza y cuello su impacto en la sobrevida global y en el control local aún no es concluyente.

El cáncer de laringe al ser de las neoplasias más frecuentes de cabeza y cuello resulta de suma importancia encontrar si tiene un valor pronóstico y predictivo para mejorar la sobrevida y ofrecer un tratamiento que no condicione alta morbilidad y afección en la calidad de vida. En este estudio se evaluó el pronóstico del VPH respecto a la sobrevida libre de enfermedad y la predicción de respuesta al tratamiento en el control local, sin embargo, no se logró encontrar una diferencia estadísticamente significativa en el control local ni en la sobrevida libre de enfermedad que favoreciera a los pacientes VPH positivos. A pesar de esto, hubo hallazgos relevantes como no identificarse casos con persistencia de la enfermedad en el grupo VPH positivo.

La prevalencia de VPH encontrada fue del 17%, se aproxima a la media estimada mundialmente, además de encontrarse varios genotipos de alto riesgo y con varios casos en coinfección, además se identificó una sensibilidad del 100% de sobreexpresión del p16 con la presencia de VPH.

Se incluyeron pacientes de diversas regiones del centro y sur del país, por lo que da un panorama de las características clínicas de la población con VPH positivo en tumores de cabeza y cuello, encontrándose tendencia a lo reportado en la literatura y permite análisis posteriores para caracterizar a la población del país.

Los hallazgos de este estudio, a pesar de la limitante de su naturaleza retrospectiva y de contar con una muestra pequeña por la pérdida de la información clínica, soportan la evidencia que sugiere que, en contraste con el papel del VPH en orofaringe, su rol en el cáncer de laringe aún es limitado, sin embargo, de acuerdo a

la información actual no hay suficiente evidencia que sugiera que el cáncer de laringe asociado a VPH sea de comportamiento menos agresivo que el VPH negativo y que conduzca a mejores desenlaces oncológicos, esto también podría deberse al alto nivel de tabaquismo en ambas poblaciones que pudiera enmascarar el efecto benéfico del VPH. Estos hallazgos necesitan ser validados por estudios mayores para poder considerar buscar una nueva clasificación en cáncer de laringe asociado a VPH y llegar a considerar diferentes esquemas de tratamiento en esta población. Aún no se logra evidencia contundente que establezca la evaluación rutinaria del VPH en el carcinoma epidermoide de laringe, sin embargo, es importante caracterizar esta población por sus diferentes características sociodemográficas e histopatológicas, para la identificación y limitación de los factores de riesgo asociados, además de permitir a futuro la implementación de estrategias preventivas a través de la inmunización contra el VPH, por la evidencia de su papel en la carcinogénesis de muchos tipos de neoplasias.

REFERENCIAS

1. GLOBOCAN 2018. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Conor E. Steuer, Mark El-Deiry, Jason R. Parks, et al. An Update on Larynx Cancer. *CA CANCER J CLIN* 2016;00:00–00
3. Moustafa Mourad, Thomas Jetmore, Ameya A. Jategaonkar, et al. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J Oral Maxillofac Surg* 75:2562-2572, 2017.
4. Adam S. Garden, Beth M. Beadle y William H. Morrison. Larynx and Hypopharynx Cancer. *Clinical Radiation Oncology*. Cuarta Edición. Capítulo 35, páginas: 649-672. 2016.
5. Sophie Paget-Bailly, Diane Cyr y Daniele Luce. Occupational Exposures and Cancer of the Larynx—Systematic Review and Meta-analysis. *J Occup Environ Med*. 2012 Jan;54(1):71-84.
6. Esteve J, Riboli E, Pequignot G, et al: Diet and cancers of the larynx and hypopharynx. The IARC multi-center study in southwestern Europe. *Cancer Causes Control* 1996; 7: pp. 240
7. Bacciu A, Mercante G, Ingegnoli A, et al: Effects of gastroesophageal reflux disease in laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004; 29: pp. 54
8. Ricardo Ribeiro Gama, Andre Lopes Carvalho, Adhemar Longatto Filho, et al. Detection of Human Papillomavirus in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope*, 126:885– 893, 2016
9. Harald zur Hausen. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology* 384 (2009) 260–265.
10. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15: 1319–1331.
11. Li X, Gao L, Li H, et al. Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2013; 207:479–488.
12. Katarzyna Nowińska, Urszula Ciesielska, Marzenna Podhorska-Okolów, et al. The role of human papillomavirus in oncogenic transformation and its contribution to the etiology of precancerous lesions and cancer of the larynx: A review. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(3):539–547
13. Claus Wittekindt, Nora Wuerdemann, Stefan Gattenlöhner, et al. The role of high-risk human papillomavirus infections in laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017.
14. Young RJ, Urban D, Angel C, et al. Frequency and prognostic significance of p16(INK4A) protein overexpression and transcriptionally active human papillomavirus infection in laryngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2015;112:1098-1104.
15. Kedar A. Kakodkara, James W. Schroeder, Jr., Lauren D. Holinger. Laryngeal Development and Anatomy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015 Aug;48(4):533- 45.
16. Armstrong WB, Nettekville JL. Anatomy of the larynx, trachea, and bronchi. *Otolaryngol Clin North Am* 1995;28:685–99.
17. Niv Mor, Andrew Blitzer. Functional Anatomy and Oncologic Barriers of the Larynx. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015 Aug;48(4):533-45.
18. Yuval Nachalon, Uri Alkan, Jacob Shvero, et al. Assessment of Laryngeal Cancer in Patients

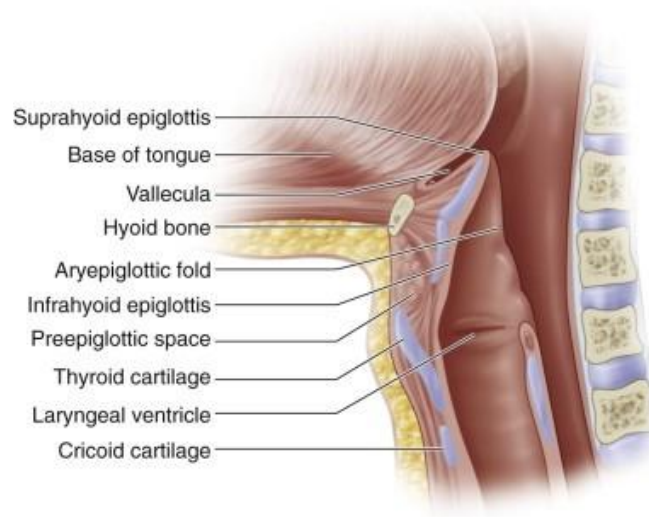
- Younger Than 40 Years. *Laryngoscope*. 2017 Oct 27.
19. Hoare T, Thomson HG, and Proops DW: Detection of early laryngeal cancer. The case for early specialist assessment. *J R Soc Med* 1993; 86: pp. 390
 20. William R. Kennedy, Robert J. Amdur, Brian J. Boyce, et al. Neck Management with Total Laryngectomy and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Larynx Cancer. *Oncol Res Treat* 2017;40:1–4.
 21. Hicks WL Jr, Kollmorgen DR, Kuriakose MA, Orner J, Bakamjian VY, Winston J, Loree TR: Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:57–61
 22. Ferlito A, and Rinaldo A: The pathology and management of subglottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: pp. 168-173
 23. Merino OR, Lindberg RL, and Fletcher GH: An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1977; 40: pp. 145
 24. Barnes L., Tse L.Y., and Hunt J.L. Tumors of the hypopharynx, larynx and trachea: introduction. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors*. Lyon: IARC Press, 2005.
 25. J. Prades y E. Reyt. Cáncer de Laringe. *Otorrinolaringología*, 2013-08-01, Volumen 42, Número 3, Páginas 1-16.
 26. Blitz A.M., and Aygun N.: Radiologic evaluation of larynx cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 2008; 41: pp. 697-713
 27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 2.2107- Mayo 8, 2017. www.nccn.org
 28. In Edge SB, Byrd DR, and Compton CC (eds): *AJCC cancer staging manual*, ed 7. New York: Springer, 2010.
 29. Hartl D.M., Ferlito A., Brasnu D.F., Langendijk J.A., Rinaldo A., Silver C.E., et al: Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. *Head Neck* 2011; 33: pp. 1638-1648
 30. Laccourreye O, Weinstein G, Naudo P, et al: Supracricoid partial laryngectomy after failed laryngeal radiation therapy. *Laryngoscope* 1996; 106: pp. 495
 31. Vilaseca I., Huerta P., and Blanch J.: Voice quality after CO . *Head Neck* 2008; 30: pp. 43-49
 32. Mohammad K Khan, Shlomo A Koyfman, Grant K Hunter, et al. Definitive radiotherapy for early (T1-T2) Glottic Squamous cell carcinoma: a 20 year Cleveland clinic experience. Khan et al. *Radiation Oncology* 2012, 7:193
 33. Hideya Yamazaki, Kinji Nishiyama, Eiichi Tanaka, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int. J. Radiation oncology biol. Phys.*, Vol. 64, No. 1, pp. 77–82, 2006
 34. Robbins KT, Davidson W, Peters LJ, et al: Conservation surgery for T2 and T3 carcinomas of the supraglottic larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: pp. 421
 35. Bocca E, Pignataro O, and Oldini C: Supraglottic laryngectomy. 30 years of experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92: pp. 14
 36. Bataini JP, Ennuyer A, Poncet P, et al: Treatment of supraglottic cancer by radical high dose radiotherapy. *Cancer* 1974; 33: pp. 1253
 37. Overgaard J, Hansen H, Specht L, et al: Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: pp. 1588
 38. Fletcher GH, and Goepfert H: Larynx and hypopharynx. In Fletcher G (eds): *Textbook of*

- radiotherapy, ed 3. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980. pp. 330
39. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: pp. 1937-1944
 40. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: pp. 1685-1690
 41. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: pp. 2091-2098
 42. Silver C.E., Beitler J.J., and Shaha A.R.: Currents trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: pp. 1333-1352
 43. Pignon J.P., Maitre A.L., and Maillard E.: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NH): an update on 93 randomised trials and 17 346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: pp. 4-14
 44. Pointreau Y., Garaud P., and Chapet S.: Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: pp. 498-506
 45. Posner M.R., Herschock D.M., and Blajman C.R.: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: pp. 1705-1715
 46. De Martel Catherine, Plummer Martyn, Vignat Jerome, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer*: 141, 664–670 (2017)
 47. Zeyi Deng, Masahiro Hasegawa, Kazuo Aoki, et al. A comprehensive evaluation of human papillomavirus positive status and p16INK4 overexpression as a prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *International Journal of Oncology*. 45: 67-76, 2014
 48. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 92: 276-284, 2001.
 49. Singhi AD and Westra WH: Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. *Cancer* 116: 2166-2173, 2010.
 50. Bussu F, Sali M, Gallus R, Vellone VG, et al. HPV infection in squamous cell carcinomas arising from different mucosal sites of the head and neck region. Is p16 immunohistochemistry a reliable surrogate marker? *Br J Cancer* 108: 1157-1162, 2013.
 51. Scheel A., et al. Classification of TP53 Mutations and HPV predict survival in advanced Larynx cancer. *Laryngoscope*. 2016 September; 126(9): E292–E2
 52. Shaughnessy, J., et al. HPV: A factor in organ preservation for locally advanced larynx and hypopharynx cancer? *American Journal of Otolaryngology – head and neck medicine and surgery* 35 (2014) 19-24.
 53. Du, E., et al., Long Term survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status. *Laryngoscope*:1–8, 2019.
 54. Chen, Wei-Chih, et al. Clinical impact of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study. *PeerJ*. 2017: 1-13.
 55. Lee, Sei Young. Is human papillomavirus a causative factor of glottic cancer. *The Voice Foundation*. 2011. 25(6): 770-774.
 56. Xu, Yanan, et al. Human Papillomavirus Infection in 674 Chinese Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *PLoS ONE*. 2014. 9(12): e115914

57. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, Haesevoets A, Snijders PJ, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer*. (2007) 121: 2465–2472
58. Sánchez Barrueco, Alvaro. HPV in Larynx Squamous Cell Carcinoma: New serotypes and Survival within a 10-year follow-up. *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation*. (2017). 1-6.
59. Blitzer G, Smith M, Harris S, et al. A review of the clinical and biological aspects of HPV-positive Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. March 15; 88(4): 761–770.
60. Vazquez-Guillen JM, Palacios-Saucedo G, Rivera-Morales L, et al. Infection and coinfection by human papillomavirus, Epstein-Barr virus and Merkel cell polyomavirus in patients with squamous cell carcinoma of the larynx: a retrospective study. *Peer J*. 2018.
61. Peralta R, Garcia P, Valdivia A, et al. HPV could be a potential factor of survival in Laryngeal cancer: a preliminary study in Mexican patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 19 (6), 1711-1716.
62. Davidson S, Ko H, Harari P, et al. Impact of HPV Status on the Prognostic Potential of the AJCC Staging System for Larynx Cancer. *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation*. 2018. 1-10.
63. Ko H, Harari P, Sacotte R, et al. Prognostic implications of human papillomavirus status for patients with non-oropharyngeal head and neck squamous cell carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017. 1-10.
64. Feinstein A, Shay S, Chang S, et al. Treatment Outcomes in Veterans with HPV-positive head and neck cancer. *American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery* (2017).
65. Sanjosé S, Brotons M, Pavón M. The natural History of Human papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 47 (2018)

ANEXOS

Anatomía de Laringe



Clinical Radiation Oncology. Garden, Adam S.; Beadle, Beth M.; Morrison, William H.. Publicado December 31, 2015. Páginas 649-672.e4. © 2016

S. de Sanjosé et al. / Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 47 (2018) 2–13

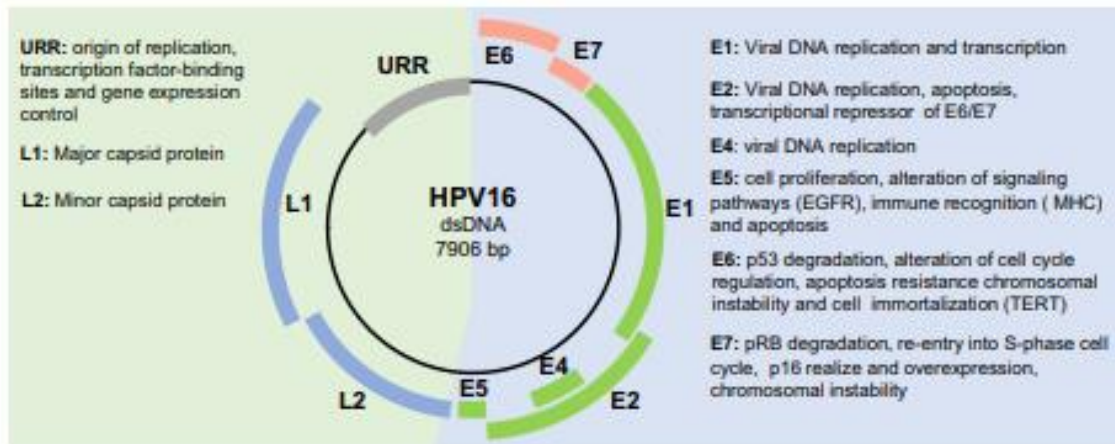
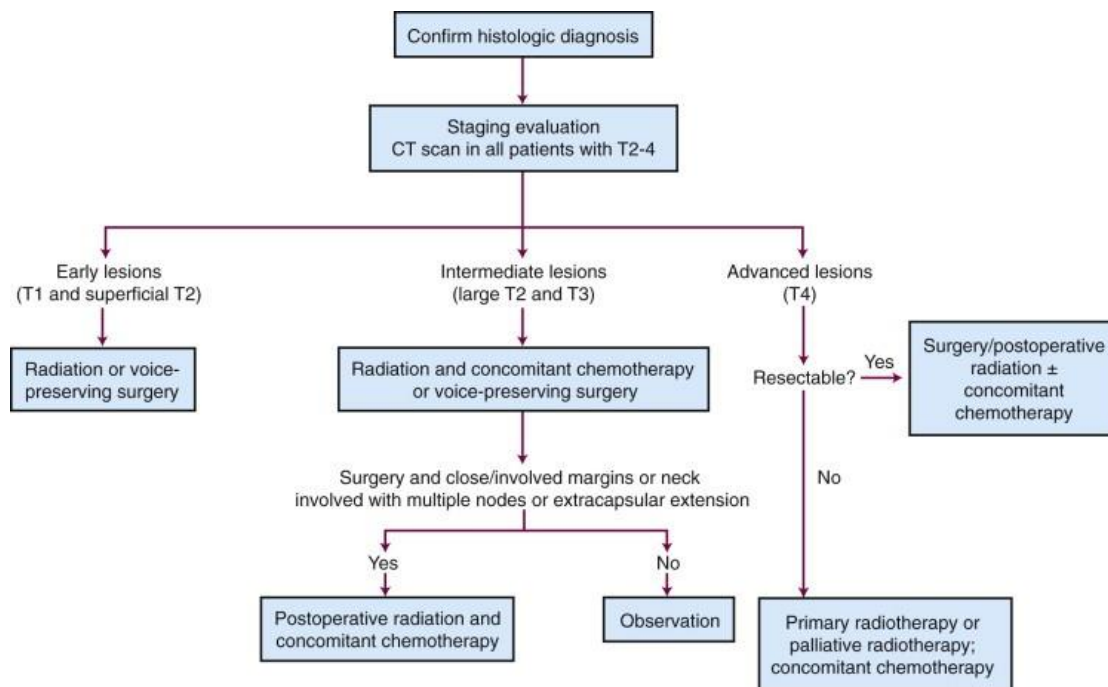


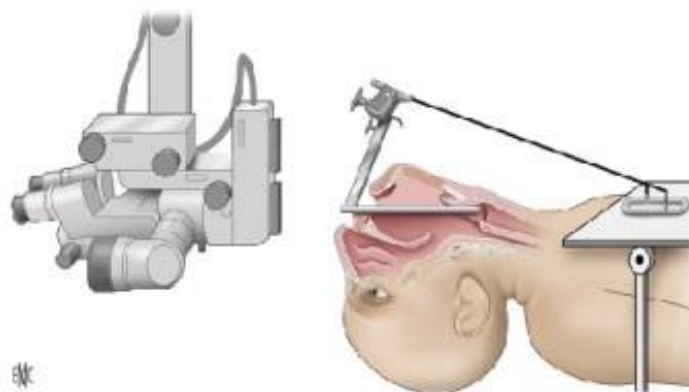
Fig. 1. HPV 16 structure and viral proteins.

Algoritmo de tratamiento en pacientes con cáncer de laringe



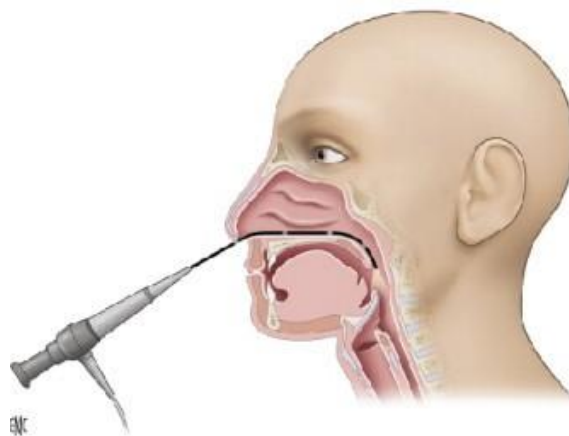
Clinical Radiation Oncology. Garden, Adam S.; Beadle, Beth M.; Morrison, William H.. Publicado December 31, 2015. Páginas 649-672.e4. © 2016

Representación esquemática de una laringoscopia en suspensión tras la colocación del laringoscopio en un paciente intubado



Otorrinolaringología. Céruse, P.; Ltaief-Boudrigou, A.; Buiet, G.; Cosmidis, A.; Tringali, S.. Publicado July 31, 2012. Volume 41, Issue 3. Páginas 1-26. © 2012

Representación esquemática de una exploración nasofibroendoscópica.



Otorrinolaringología. Céruse, P.; Ltaief-Boudrigou, A.; Buiet, G.; Cosmidis, A.; Tringali, S.. Publicado July 31, 2012. Volume 41, Issue 3. Páginas 1-26. © 2012.