

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**“LA EXPRESIÓN DE LKB-1 COMO FACTOR PRONÓSTICO EN
PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE
CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

PRESENTA:

DR. CHRISTIAN IGNACIO CRUZ ROMERO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ FEDERICO CARRILLO HERNÁNDEZ



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

	Página
1. Resumen.....	3
2. Marco Teórico.....	4
3. Planteamiento del Problema.....	5
4. Justificación.....	5
5. Hipótesis.....	6
6. Objetivos.....	6
7. Material y métodos.....	6
8. Resultados.....	8
9. Discusión.....	10
10. Conclusiones.....	14
11. Bibliografía.....	15
12. Tablas y gráficas.....	16
13. Anexos.....	27

1. Resumen

Introducción: El carcinoma de células escamosas (CCE) de cavidad oral y orofaringe representa el sexto cáncer más común en el mundo. Existe una tendencia a investigar las características patológicas y moleculares intrínsecas del cáncer de células escamosas (CCE) de cavidad oral y orofaringe con el fin de predecir, de manera eficiente y racional, el pronóstico de los pacientes y la necesidad de administrar terapia adyuvante. La expresión de LKB-1 se asocia con el pronóstico de CCE. El objetivo de este estudio es definir el rol pronóstico de la expresión de LKB-1 en pacientes con CCE y la idoneidad para la integración en un modelo pronóstico multivariado. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con CCE de cavidad oral y orofaringe. La expresión de LKB-1 se evaluó mediante IHQ y el análisis multivariado definió los factores pronósticos asociados con la recurrencia, la supervivencia libre de recurrencia (SLR) y la supervivencia global (SG). **Resultados:** Se incluyeron 224 pacientes, 122 (54,5%) presentaron recurrencia. La menor expresión de LKB-1, la histopatología de alto riesgo y los estadios TNM fueron factores independientes según el análisis multivariante asociados con el aumento del riesgo de recurrencia, SLR y SG; si la falta de expresión de LKB-1 se considera la categoría de referencia, baja (OR 0.15, IC del 95% 0,042-0,534), intermedia (OR 0,072, IC del 95% 0,017-0,304) e intensa (OR 0,036; IC del 95%: 0,006-0,228) la expresión de LKB-1 se asoció de forma independiente con la recurrencia. **Conclusiones:** La expresión de LKB-1 puede ser considerado como un factor pronóstico independiente de recurrencia, supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global.

2. Marco Teórico

El carcinoma de células escamosas (CCE) de cavidad oral representa el sexto cáncer más común en el mundo, con una incidencia de 600,000 nuevos casos diagnosticados cada año, GLOBOCAN en 2020 reportó 354,864 nuevos casos y 177,384 muertes. De estas neoplasias, 90% corresponde histológicamente a carcinoma epidermoide (células escamosas) y más del 60% de los pacientes presenta enfermedad localmente avanzada al momento del diagnóstico.^{1,2}

El CCE es la neoplasia más común del área de la cabeza y el cuello¹, y generalmente se atribuye al consumo de alcohol o tabaco², pero el CCE de la orofaringe se ha asociado típicamente a la infección por el virus del papiloma humano (VPH).^{3,4}

La asociación del VPH en el cáncer de orofaringe se ha reportado con frecuencia, presentado un pronóstico favorable en Europa y países de América del Norte. Sin embargo, existen informes de países de Oriente Medio, América del Sur y el Mediterráneo donde la prevalencia del VPH en el cáncer de orofaringe es significativamente menor y, cuando está presente, no se demuestra la asociación con un mejor pronóstico, ya que otros factores como cambios en la microbiota bucal, desnutrición y asociación con el tabaquismo y el alcoholismo son comunes.^{5, 6, 7}

La presencia de mutaciones de p53 y la presencia de infección por VPH no son marcadores pronósticos adecuados en el CCE de la cavidad oral; aunque, en el CCE de orofaringe, y probablemente en la laringe supraglótica, son factores clínicamente significativos, según series presentadas de países occidentales.^{4, 8, 9, 12}

En los últimos años existe una tendencia a investigar las características patológicas y moleculares intrínsecas del CCE con el fin de predecir, de manera eficiente y racional, el pronóstico de los pacientes y la necesidad de administrar terapia adyuvante, así como definir el desarrollo de agentes específicos para mejorar los resultados, incluida la calidad de vida. La cinasa hepática B1

codificada por el gen LKB-1, es una serina/treonina cinasa, actúa como una proteína supresora tumoral, y con frecuencia está mutada e inactivada en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y otros tumores.^{13, 14, 15} Esta proteína se ha encontrado subexpresada por la interacción del gen de LKB-1 con el miR-100 en el cáncer de cavidad oral.¹⁵ Además, un novedoso sistema de pronóstico de cuatro niveles de expresión de esta serina/treonina cinasa pone especial énfasis en el patrón invasivo y el infiltrado linfocitario de los tumores, definiendo, de manera eficiente, el pronóstico del CCE de cavidad oral que ha sido validado en varios estudios.^{10, 11, 16, 17}

3. Planteamiento del problema

La baja expresión de LKB-1 ha sido descrita como factor pronóstico en el CCE de cavidad oral y orofaringe. Existen múltiples factores pronósticos estudiados ampliamente como lo son los márgenes quirúrgicos, la asociación con tabaquismo, la afección ganglionar, la extensión extranodal, el peor patrón de invasión (WPOI) entre otros. Sin embargo, cada uno confiere un pronóstico diferente, por lo que es importante contruir un modelo pronóstico importante, reproducible e invaluable para predecir el riesgo de recurrencia y, por lo tanto, dirigir estrategias de tratamiento, como quimioterapia, radioterapia adyuvantes, o tratamientos biológicos e inmunoterapia.

4. Justificación

En México, el cáncer de cavidad oral y orofaringe abarca el 1.29 % de todos los tumores malignos, y en el Instituto Nacional de Cancerología representa el 2.9 % de todos los cánceres según el estudio de Rizo et al. La biología tumoral de los CCE de cavidad oral y orofaringe suele ser diversa, teniendo altas tasas de recurrencia y baja porcentaje de supervivencia; así mismo, los factores clínico-patológicos tradicionales (TNM, grado histológico y bordes libres), son imprecisos, por lo que es

importante identificar los biomarcadores moleculares y genéticos que permitan predecir adecuadamente el pronóstico en estos pacientes y definir una estrategia terapéutica apropiada.

5. Hipótesis

La expresión del gen LKB-1, mediada por su serina-treonina quinasa, es un factor pronóstico independiente en pacientes con CCE de cavidad oral y orofaringe.

6. Objetivos

- **Objetivo General:** Describir si la expresión de LKB-1 constituye un factor pronóstico a través de la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia en pacientes con CCE de cavidad oral y orofaringe en el Instituto Nacional de Cancerología.
- **Objetivos específicos**
 - 1) Describir la supervivencia global de la cohorte.
 - 2) Describir la supervivencia libre de recurrencia de la cohorte.
 - 3) Describir la asociación entre las variables clínicas y la expresión de LKB-1.
 - 4) Determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de LKB-1 y la recurrencia en pacientes con cáncer de cavidad oral y orofaringe.

7. Material y métodos

Se realizó un análisis descriptivo, univariado y multivariado. Se realizó una comparación entre ambos grupos usando chi-cuadrada. Se utilizó un modelo de regresión logística para definir los factores asociados al evento de recurrencia clínica después del tratamiento. El análisis multivariado se realizó mediante el modelo de regresión de Cox, obteniendo Hazard Ratio con intervalos de

confianza del 95 %. Las covariables a incluir en el estudio fueron la etapa clínica, la invasión perineural, la invasión vascular y el patrón de invasión. Se obtuvo la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global desde el diagnóstico hasta la última visita o muerte. La revisión fue aprobada por el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología con número de registro 2021/032.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con carcinoma de células escamosas tratados completos o con intención curativa de Julio 2010 a Agosto de 2017
- Pacientes con al menos tomografía de tórax computada o RM de cabeza y cuello.
- Pacientes con confirmación histológica de carcinoma de células escamosas.
- Pacientes con determinación de LKB-1 y p16 en pieza quirúrgica y/o biopsia mediante inmunohistoquímica.
- Pacientes con carcinoma de células escamosas de orofaringe con PET-CT

Criterios de exclusión y eliminación:

- Pacientes con expediente incompleto o con tratamiento incompleto
- Pacientes tratados fuera del Instituto Nacional de Cancerología
- Pacientes sin confirmación histológica
- Pacientes sin estudios de imagen de cabeza y cuello
- Pacientes sin estudios de inmunohistoquímica.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 26 (IBM Corp, USA) para Mac OS.

8. Resultados

Pacientes

La cohorte incluyó 224 pacientes, 120 mujeres (53.6 %) y 104 hombres (46.4 %); la media de edad fue de 58.8 años (DE 12.1, mínimo 25 y máximo 85). El tabaquismo fue identificado en 105 pacientes (46.9 %) y el alcoholismo en 97 (43.3 %) de los casos. El sitio más frecuente de localización fue cavidad oral en 201 casos (89.7 %), y orofaringe en 23 casos (10.3 %). El subsitio más frecuente fue lengua en 100 pacientes (44.6 %), reborde alveolar inferior en 25 (11.2 %), paladar duro 19 (8.5 %), piso de la boca en 14 (6.3 %), trigono retromolar en 13 (5.8 %), base de la lengua en 12 (5.4 %), amígdala en 11 (4.9 %), mucosa oral en 10 (4.5 %), mandíbula en 8 (3.6 %) y paladar blando en 1 (0.4 %).

55 pacientes (24.6 %) no expresaron LKB-1, 97 tuvieron expresión baja (43.3 %), 47 expresión moderada (21 %) y 25 expresión intensa (11.2 %). La intensidad de la expresión de LKB-1 y la asociación con las características clínicas e histopatológicas se describe en la Tabla 1. La presencia de infección por VPH, determinada por la expresión de p16 fue observada en 24 casos (10.7 %), y no se relacionó con la expresión de LKB-1; 21 pacientes con cáncer escamoso de cavidad oral expresaron p16 (10.4 %) y 3 pacientes con cáncer de orofaringe (13 %).

Recurrencia

La recurrencia después del tratamiento fue observada en 122 pacientes (54.5 %). 118 fueron recurrencias loco-regionales (96.7 %) y 4 a distancia (3.3 %): 2 a tejidos óseos y 2 a pulmón. Para la realización del análisis bivariado, la intensidad de la expresión de LKB-1 por IHQ fue asociado con la frecuencia de la recurrencia. 40 pacientes sin expresión de LKB-1 (72.2 %) desarrollaron recurrencia; 54 con baja expresión (55.7%) desarrollaron recurrencia y 8 con expresión intensa (32 %) presentaron

recurrencia ($p=0.002$). El análisis bivariado de otras variables y su asociación con recurrencia, SLR y SG se muestran en la **tabla 2**.

La intensidad de la expresión de LKB-1 por inmunohistoquímica, codificada como una variable de cuatro categorías, fue una covariable independiente asociada con la recurrencia mediante un análisis multivariado. Los estadios TNM y la histopatología de alto riesgo, como covariables independientes, también se asociaron con la recurrencia, como se describe en la Tabla 3.

La mediana de seguimiento de la cohorte fue de 7.32 años, considerando solo a los pacientes vivos. La mediana de SLR fue de 3.33 años (IC del 95%: 0,339 - 6,31), la mediana de SG fue de 7.2 años (IC del 95%: 3,5 - 11,1) y se registraron 110 eventos de muerte.

Los pacientes con CCECOO con expresión de LKB-1 ausente, de intensidad baja o moderada tenían una mediana de SLR de 0.5 años (IC del 95%: 0,322 - 0,79), 5.99 (IC del 95%: 0 - 12,2) y 7.6 (IC del 95% no calculado), respectivamente. ($p = 0,001$). Aún no se ha alcanzado la mediana de SLR en pacientes con expresión intensa de LKB-1.

Los pacientes con CCECOO y expresión de LKB-1 ausente o de baja intensidad tenían una mediana de SG de 2.004 años (IC del 95%: 0,744 - 3,26) y 7.299 años (IC del 95%: 3,82 - 10,77), respectivamente ($p = 0,02$). Aún no se ha alcanzado la mediana de SG de pacientes con expresión de intensidad moderada o alta de LKB-1. Las Figuras 1A y 1B representan la SLR y la SG de todos los pacientes de la cohorte, dependiendo de la intensidad de expresión de LKB-1.

Las tablas 4 y 5 muestran el análisis multivariado de los factores pronósticos asociados con la SLR o la SG, apoyando la asociación independiente de la intensidad de la expresión de LKB-1 y la SLR o la SG. Los supuestos de proporcionalidad se revisaron en los modelos finales y todos fueron satisfactorios; no se encontraron términos de interacción significativos. Las figuras 1C y 1D ilustran las

curvas de SLR y SG construidas con los modelos de Cox descritos en las **tablas 4 y 5**, respectivamente, y muestran que las curvas dependen de la intensidad de la expresión de LKB-1.

Valor Predictivo

Los valores de probabilidad pronosticados para la recurrencia utilizados en el software se clasificaron en seis subgrupos. La Figura 2A representa las curvas de SG según estos seis subgrupos, mostrando un gradiente biológico. La Figura 2B representa la curva de la característica operativa del receptor (ROC), según la probabilidad de recurrencia observada - predicha (área bajo la curva ROC 0,934, Error estándar 0,016; IC del 95%: 0,902–0,965; $p = 5,8 \times 10^{-29}$).

9. Discusión

El sistema de estadificación TNM es actualmente el mejor método de clasificación para establecer el pronóstico del CCE de cavidad oral y orofaringe. Sin embargo, existen factores pronósticos que complementen la clasificación TNM y que pueden otorgar un mejor pronóstico. Algunos factores pronósticos de reciente descripción podrían explicar el pronóstico incierto en un número significativo de pacientes, favoreciendo el diseño de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas contra las características moleculares e histopatológicas intrínsecas del CCE de cavidad oral orofaringe.

Se ha reportado que la presencia de VPH en el CCE de la orofaringe es un factor pronóstico favorable en Europa y países de América del Norte, esta asociación no se ha demostrado en reportes de países de menores ingresos, ya que otros factores como la microbiota, desnutrición, tabaquismo y alcoholismo prevalece en esta población. La prevalencia del VPH en el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral es del 5 al 10% y no se asocia con un mejor pronóstico.^{4,5}

En nuestro estudio, la prevalencia de infección por VPH en CCE de orofaringe y cavidad oral fue del 13% y 10,4%, respectivamente. La prevalencia es menor en la orofaringe que la reportada en las series europeas y americanas, y ligeramente mayor en los casos de cavidad oral. Esto probablemente refleja la dificultad para determinar un sitio primario de origen y epicentro en neoplasias avanzadas en estas áreas.¹⁸

Además, las técnicas para la detección de la presencia de VPH se realizan principalmente mediante IHQ, y los informes recientes han encontrado una especificidad justa para el anticuerpo p16INK4a solo en comparación con la combinación de detección de IHQ y ADN-PCR, utilizando la detección de ARNm de VPH E6 / E7 con RT-PCR en los tumores como “gold standard”.^{5, 18, 19}

En nuestro estudio, la presencia de infección por VPH no se asoció con el pronóstico (recurrencia, SLR o SG) ni en CCE de cavidad oral ni en orofaringe, ni por análisis bivariado ni multivariado, quizás porque el número de casos de orofaringe es pequeño y la detección de la infección por VPH se realizó mediante inmunohistoquímica.^{5, 18, 19}

El pronóstico de CCE de cavidad oral y orofaringe depende del subsitio, según numerosos informes.²⁰ Sin embargo, en el análisis bivariado y multivariado, no encontramos ningún valor pronóstico de la localización específica de la neoplasia, que pudiera explicar el resultado oncológico final: esto puede reflejar la inclusión de nuestra cohorte de casos en su mayoría en estadios intermedios y avanzados.

Se ha introducido una nueva propuesta sobre la profundidad de la invasión de los carcinomas de cavidad oral. En nuestra cohorte, el número de pacientes con profundidades de invasión ≤ 5 y 10 mm incluyó un total de cuatro y seis casos, respectivamente, por lo que el poder estadístico fue insuficiente.

Como se mencionó anteriormente, se encontró que el sistema TNM es un factor pronóstico independiente en términos de recurrencia, SLR y SG, mediante análisis bivariado y multivariado

(**Tablas 2-5**). Sin embargo, los estadios II y III tuvieron OR's y HR similares lo que subraya la gran dificultad para establecer un pronóstico diferencial entre estos estadios, sugiriendo la necesidad de considerar factores pronósticos adicionales como la histopatología y los marcadores moleculares descritos en este estudio^{21, 22}, que también podría ayudar a diseñar nuevas estrategias de tratamiento para CCE de cavidad oral y orofaringe

Se encontró que la resección quirúrgica es un factor pronóstico sólido en términos de recurrencia, SLR o SG, mediante análisis bivariado. Sin embargo, no es una covariable independiente por análisis multivariante; quizás, sea causado por su papel como factor de confusión, o quizás porque la mayoría de los casos incluidos en nuestra cohorte se encontraban en un estadio intermedio o avanzado.

Brandwein-Gensler y col¹⁰ han propuesto un sistema pronóstico basado en parámetros histopatológicos como el patrón de invasión, la invasión perineural y perivascular y la infiltración linfocítica del tejido. Este sistema ha sido validado en varios informes y por nuestro grupo, con algunas modificaciones¹⁶, demostrando su reproducibilidad y validez. En este estudio, sin embargo, solo establecimos un impacto importante del patrón de infiltración e invasión linfocítica, lo que subraya la necesidad de identificar marcadores moleculares que podrían usarse como marcadores pronósticos, así como posibles dianas biológicas, aunque informes anteriores de nuestro grupo y Brandwein han encontrado un impacto pronóstico significativo para la invasión perineural con respecto a la recurrencia y la SG, pero han incluido un tamaño de muestra mayor, 634 y 292 casos, respectivamente.^{10,17}

La expresión del gen de la serina / treonina quinasa quinasa hepática B1 (LKB-1), también conocido como STK11, se ha relacionado con el pronóstico en varias neoplasias malignas que incluyen cáncer de mama, de pulmón de células no pequeñas y cáncer de células escamosas de laringe.^{13, 14, 15} En la mayoría de los estudios, un estado de expresión suprimido predice un peor pronóstico en términos de menor SLR, SG y desarrollo de metástasis.^{23, 24.}

En nuestro análisis, encontramos que la categorización del estado de expresión de LKB-1 después de una escala de cuatro grados, como se informó anteriormente¹⁴, se asocia con la tasa de recurrencia, SLR y SG, incluso cuando se ajusta por el estadio TNM y los factores histopatológicos, según lo informado por Brandwein et al.¹⁰; niveles más altos de supresión de LKB-1 claramente implican peores resultados oncológicos. LKB-1 interviene en varios procesos celulares, incluido el equilibrio metabólico, el mantenimiento de la integridad del ADN, la proliferación, el establecimiento de la polaridad y la interacción con el medio tisular^{14,16}.

En cuanto a nuestra serie, la diseminación local y sistémica de las células neoplásicas podría estar impulsada por la deficiente expresión de LKB-1, como lo evidencia el peor patrón de invasión (islas) y la escasez de infiltrado linfocitario, a nivel histopatológico. Las islas invasoras, en particular las de menos de 15 células, representan las yemas o brotes en el frente de invasión tumoral, donde las células neoplásicas adquieren la capacidad de adherirse y migrar, en el contexto de la transición epitelio-mesénquima. Por otro lado, la inactivación de LKB-1 promueve la evasión inmunitaria y la supresión inmunitaria, activando puntos de control inmunitarios y liberando citocinas y quimiocinas proinflamatorias en el microambiente del tumor; este mecanismo de daño aumenta en presencia de mutaciones concomitantes, como KRAS pero no TP53, en el caso de cáncer de pulmón de células pequeñas.

Hasta donde sabemos, además de un informe del grupo de Carrillo et al en el que la expresión de LKB-1 fue medida a través de miR-100^{15, 25}, esta es la primera comunicación integral sobre la asociación de LKB-1 y recurrencia, SLR y SG en carcinoma de células escamosas de cavidad oral y orofaríngea.

Es de destacar que el margen quirúrgico²⁶ no se encontró como un determinante independiente del pronóstico en nuestro análisis multivariado, probablemente debido a su efecto de confusión expuesto por los estadios avanzados de TNM, los factores histopatológicos mencionados

anteriormente y el estado de expresión de LKB-1 que surge como un nuevo determinante pronóstico.

24, 25, 27.

Nuestro análisis incluye un número importante de casos con un seguimiento prolongado que permite predecir con precisión el pronóstico de los pacientes con CCE de cavidad oral y orofaringe.

Los nuevos factores pronósticos analizados fueron independientes y, al mismo tiempo, se validó el sistema de clasificación TNM. Estos factores aludían principalmente a características intrínsecas de la malignidad que podrían explicar el comportamiento de una enfermedad, que muchas veces se desvía de factores pronósticos previamente establecidos. Como resultado construimos un Software que, de manera rápida y precisa, podría ayudar a establecer la intensificación del tratamiento, o incluso la disminución de las terapias adyuvantes primarias..

Las principales debilidades de nuestro estudio incluyen la naturaleza retrospectiva de nuestros datos clínicos y la inclusión de pacientes con CCE de orofaringe²⁸, resultado de la incertidumbre en determinar si el epicentro primario del tumor se localizó en la orofaringe o en la cavidad oral debido a la etapa avanzada de la malignidad. Otra debilidad de nuestro estudio es la inclusión, también, de aquellos casos tratados inicialmente con radioterapia, ya que algunos pacientes no fueron operados posteriormente.

10. Conclusiones

La expresión de LKB-1 puede ser considerado como un factor pronóstico independiente de recurrencia, supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global. La expresión baja de LKB-1 se asocia a mayor riesgo de recurrencia, disminución en la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global. La proteína expresora del gen LKB1 es un supresor tumoral en CCE de cavidad oral y orofaringe, y el gen LKB1 puede ser utilizado como un blanco terapéutico genético en el tratamiento de esta neoplasia.

La asociación de nuevos factores pronósticos proporciona más información que definir correctamente los desenlaces en el carcinoma de células escamosas de cavidad oral y orofaringe, y permitirán plantear nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

11. Bibliografía

- 1) Ferlay, J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (2018). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (accessed 5 April 2021). IARC <https://gco.iarc.fr/today>
- 2) Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3.
- 3) Stein AP, Saha S, Kraninger JL, Swick AD, Yu M, Lambert PF, Kimple RJ. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: A systematic review. *Cancer J* 2015; 21; 138-146. doi: 10.1097/PPO.000000000000115
- 4) Menezes FDS, Fernandes GA, Antunes JLF, Villa LL, Toporcov TN. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: A systematic review of population-based studies. *Oral Oncol* 2021; 115:105177. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105177.
- 5) Gheit T, Anantharaman D, Holzinger D, Alemany L, Tous S, Lucas E, Prabhu PR, Pawlita M, Ridder R, Rehm S, Bogers J, Maffini F, Chiocca S, Lloveras B, Kumar RV, Somanathan T, de Sanjosé S, Castellsagué X, Arbyn M, Brennan P, Sankaranarayanan R, Pillai MR, Gangane N, Tommasino M; HPV-AHEAD study group. Role of mucosal high-risk human papillomavirus types in head and neck cancers in central India. *Int J Cancer* 2017; 141:143-151. doi: 10.1002/ijc.30712.
- 6) Stein AP, Saha S, Kraninger JL, Swick AD, Yu M, Lambert PF, Kimple RJ. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Cancer J* 2015; 21:138-146. doi:10.1097/PPO.000000000000115.
- 7) Isayeva T, Xu J, Dai Q, Whitley AC, Bonner J, Nabell L, Spencer S, Carroll W, Jones G, Ragin C, Brandwein-Gensler M. African Americans with oropharyngeal carcinoma have

significantly poorer outcomes despite similar rates of human papillomavirus-mediated carcinogenesis. *Hum Pathol* 2014; 45:310-319. doi: 10.1016/j.humpath.2013.09.006.

- 8) Almagush A, Pirinen M, Youssef O, Mäkitie AA, Leivo I. Risk stratification in oral squamous cell carcinoma using staging of the eighth American Joint Committee on Cancer: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2020; 42:3002-3017. doi: 10.1002/hed.26344.
- 9) Almagush A, Mäkitie AA, Triantafyllou A, de Bree R, Strojan P, Rinaldo A, Hernandez-Prera JC, Suárez C, Kowalski LP, Ferlito A, Leivo I. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncol* 2020; 107:104799. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104799.
- 10) Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, Genden E, Urken ML, Wang BY. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:167-178. doi: 10.1097/01.pas.0000149687.90710.21.
- 11) Li Y, Bai S, Carroll W, Dayan D, Dort JC, Heller K, Jour G, Lau H, Penner C, Prystowsky M, Rosenthal E, Schlecht NF, Smith RV, Urken M, Vered M, Wang B, Wenig B, Negassa A, Brandwein-Gensler M. Validation of the risk model: high-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 2013; 7:211-23. doi: 10.1007/s12105-012-0412-1.
- 12) Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017; 28:2386-2398. doi: 10.1093/annonc/mdx304.
- 13) Jiang L, Liang X, Liu M, Wang W, Ma J, Guo Q, Han L, Yang C, Nan K. Reduced expression of liver kinase B1 and Beclin1 is associated with the poor survival of patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2014; 32:1931-1938. doi: 10.3892/or.2014.3432.
- 14) He SS, Chen Y, Wang HZ, Shen XM, Sun P, Dong J, Liao XB, Guo GF, Chen JG, Xia LP, Hu PL, Qiu HJ, Liu SS, Zhou YX, Wang W, Hu WH, Cai XY. Loss of LKB1 Expression Decreases the Survival and Promotes Laryngeal Cancer Metastasis. *J Cancer* 2017; 8:3548-3554. doi: 10.7150/jca.20535.

- 15) Figueroa-González G, Carrillo-Hernández JF, Perez-Rodriguez I, Cantú de León D, Campos-Parra AD, Martínez-Gutiérrez AD, Coronel-Hernández J, García-Castillo V, López-Camarillo C, Peralta-Zaragoza O, Jacobo-Herrera NJ, Guardado-Estrada M, Pérez-Plasencia C. Negative Regulation of Serine Threonine Kinase 11 (STK11) through miR-100 in Head and Neck Cancer. *Genes (Basel)* 2020; 11:1058. doi: 10.3390/genes11091058.
- 16) Ren YH, Zhao FJ, Mo HY, Jia RR, Tang J, Zhao XH, Wei JL, Huo RR, Li QQ, You XM. Association between LKB1 expression and prognosis of patients with solid tumours: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Aug 5;9(8):e027185. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027185. PMID: 31383697; PMCID: PMC6687027.
- 17) Carrillo JF, Carrillo LC, Cano A, Ramírez-Ortega MC, Chanona JG, Avilés A, Herrera-Goepfert R, Corona-Rivera J, Ochoa-Carrillo FJ, Oñate-Ocaña LF. Retrospective cohort study of prognostic factors in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016; 38:536-541. doi: 10.1002/hed.23914.
- 18) Arsa L, Siripoon T, Trachu N, Foyhirun S, Pangpunyakulchai D, Sanpapant S, et al. Discrepancy in p16 expression in patients with HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma in Thailand: clinical characteristics and survival outcomes. *BMC Cancer* 2021; 21: 504. doi: 10.1186/s12885-021-08213-9.
- 19) Augustin JG, Lepine C, Morini A, Brunet A, Veyer D, Brochard C, et al. HPV Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: What Is the Issue? *Front Oncol*; 2020: 10, 1751. doi.org/10.3389/fonc.2020.01751
- 20) Nair S, Singh B, Pawar PV, Datta S, Nair D, Kane S, et al. Squamous cell carcinoma of tongue and buccal mucosa: clinico-pathologically different entities. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273:3921-3928
- 21) Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. American Joint Committee on Cancer, *Cancer Staging Manual*, 8th ed. Springer Science; New York, NY, 2017
- 22) Christodoulou E, Ma J, Collins GS, Steyerberg EW, Verbakel JY, Calster BV. A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models. *J Clin Epidemiol* 2019; 110:12-22. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.02.004

- 23) Lynette M Sholl LM. Protein correlates of molecular alterations in lung adenocarcinoma: Immunohistochemistry as a surrogate for molecular analysis. *Semin Diagn Pathol* 2015; 32:325-33. doi: 10.1053/j.semdp.2015.02.019
- 24) Calles A, Sholl LM, Rodig SJ, Pelton AK, Hornick JL, Butaney M, et al. Immunohistochemical loss of LKB1 is a biomarker for more aggressive biology in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21:2851-2860. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3112.
- 25) Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* 2019; 19:495–509. doi:10.1038/s41568-019-0179-8
- 26) Kubik MW, Sridharan S, Varvares MA, Zandberg DP, Skinner HD, Seethala RR, et al. Intraoperative Margin Assessment in Head and Neck Cancer: A Case of Misuse and Abuse? *Head Neck Pathol* 2020; 14:291-302. doi: 10.1007/s12105-019-01121-2
- 27) Li D, Zhou Y, Liu Y, Lin Y, Yu M, Lu X, et al. Decreased expression of LKB1 predicts poor prognosis in pancreatic neuroendocrine tumor patients undergoing curative resection. *Onco Targets Ther* 2018; 11:1259-1265. doi: 10.2147/OTT.S154168
- 28) Sahovaler A, Kim MH, Mendez A, Palma D, Fung K, Yoo J, et al. Survival outcomes in human papillomavirus–associated nonoropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. doi:10.1001/jamaoto.2020.3382

12. Tablas y gráficas

Tabla 1. Datos clínicos e histopatológicos de pacientes con cáncer de células escamosas de cavidad oral y orofaringe de acuerdo a la expresión de LKB-1 por inmunoperoxidasa (n=224)

		Ausente (n=54)	Baja (n=97)	Moderada (n=47)	Alta (n=25)	p
Edad		57.8 (12.3)	59.3 (12.9)	57.5 (13.4)	61.6 (15.1)	0.579
Género	Mujer	29 (24.2)	52 (43.3)	21 (17.5)	18 (15)	0.178
	Hombre	26 (25)	45 (43.3)	26 (25)	7 (6.7)	
Índice de Masa Corporal.	*	26.6 (4.6)	25.4 (4)	25 (3.3)	25.1 (3.9)	0.166
Hemoglobina (g/dL)	*	15 (1.4)	14.3 (1.8)	14.3 (2.2)	14.7 (2.1)	0.089
Albumina sérica (g/dL)	*	4 (0.43)	3.9 (0.42)	3.8 (0.64)	4.1 (0.43)	0.219
Tabaquismo		31 (29.5)	40 (38.1)	19 (18.1)	15 (14.3)	0.125
No tabaquismo		24 (20.2)	57 (47.9)	28 (23.5)	10 (8.4)	
Alcoholismo		25 (25.8)	40 (41.2)	20 (20.6)	12 (12.4)	0.917
No Alcoholismo		30 (23.6)	57 (44.9)	27 (21.3)	13 (10.2)	
Infección VPH	Ausente	48 (24)	89 (44.5)	41 (20.5)	22 (11)	0.777
	Presente	7 (29.2)	8 (33.3)	6 (25)	3 (12.5)	
Sitio de neoplasia.	Cavidad oral	48 (23.9)	89 (44.3)	42 (20.9)	22 (10.9)	0.83
	Orofaringe	7 (30.4)	8 (34.8)	5 (21.7)	3 (13)	
Diferenciación	Bajo grado	11 (21.5)	25 (49)	7 (13.7)	8 (15.7)	0.609
	Moderado grado	38 (24.5)	63 (40.6)	38 (24.5)	16 (10.3)	
	Alto grado	6 (33.3)	9 (50)	2 (11.1)	1 (5.6)	
Patrón de invasión	Empujante	6 (14)	18 (41.9)	11 (25.6)	8 (18.6)	0.042
	Digital	14 (18.9)	39 (52.7)	12 (16.2)	9 (12.2)	
	Islas	35 (32.7)	40 (37.4)	24 (22.4)	8 (7.5)	
Invasión perineural	Ausente	23 (25.3)	38 (41.8)	18 (19.8)	12 (13.2)	0.853
	Presente	32 (24.1)	59 (44.4)	29 (21.8)	13 (9.8)	
Infiltración linfocítica	Ausente	18 (40)	21 (46.7)	4 (8.9)	2 (4.4)	0.018
	Moderada	14 (18.4)	31 (40.8)	23 (30.3)	8 (10.5)	
	Intensa	23 (22.3)	45 (43.7)	20 (19.4)	15 (14.6)	
Infiltración perivascolar	Ausente	23 (19.8)	55 (47.4)	21 (18.1)	17 (14.7)	0.082
	Presente	32 (29.6)	42 (38.9)	26 (24.1)	8 (7.4)	
ClasificaciónTNM	Etapa I	4 (40)	1 (10)	2 (20)	3 (30)	0.158
	Etapa II	10 (23.8)	17 (40.5)	13 (31)	2 (4.8)	
	Etapa III	13 (25)	27 (51.9)	8 (15.4)	4 (7.7)	
	Etapa IVa	22 (21.8)	42 (41.6)	23 (22.8)	14 (13.9)	
	Etapa IVb	22 (21.8)	42 (41.6)	23 (22.8)	14 (13.9)	
Resección quirúrgica completa		46 (23.2)	83 (41.9)	47 (23.7)	22 (11.1)	0.043
No resección		9 (34.6)	14 (53.8)	0	3 (11.5)	
Márgenes quirúrgicos	R0	25 (20.5)	52 (42.6)	33 (27)	12 (9.8)	0.167
	R1 (<10 mm)	15 (24.6)	26 (42.6)	12 (19.7)	8 (13.1)	
	R2 (positivo)	6 (40)	5 (33.3)	2 (13.3)	2 (13.3)	
	No resección	9 (34.6)	14 (53.8)	0	3 (11.5)	

Tabla 2. Asociación bivariada de las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con CCE de cavidad oral y orofaringe.

		Recurrencia <i>OR (IC 95%)</i>	SLR <i>HR (IC 95%)</i>	SG <i>HR (IC 95%)</i>
Edad	(Años)	0.99 (0.97-1.01)	1.001 (0.987-1.014)	1.002 (0.988-1.017)
Genero	Mas	1.62 (0.953-2.75)	1.541 (1.073-2.214)	1.537 (1.047-2.258)
IMC	(Kg/m ²)	0.968 (0.906-1.03)	0.968 (0.924-1.014)	0.96 (0.914-1.008)
Hemoglobina.	(g/dL)	1.096 (0.951-1.263)	1.05 (0.95-1.159)	1.045 (0.942-1.16)
Albúmina sérica.	(g/dL)	1.127 (0.651-1.953)	0.987 (0.667-1.46)	0.99 (0.66-1.486)
Tabaquismo	Si	1.525 (0.897-2.593)	1.568 (1.096-2.24)	1.548 (1.061-2.258)
Alcoholismo	Si	1.83 (1.069-3.144)	1.702 (1.19-2.435)	1.612 (1.106-2.351)
Infección VPH.	Presente	0.818 (0.351-1.909)	1.041 (0.573-1.89)	1.106 (0.593-2.062)
Sitio de neoplasia	Orofaringe	3.358 (1.2-9.393)	1.693 (1.025-2.795)	1.683 (0.989-2.865)
Diferenciación	Bajo grado	1	1	1
	Moderado grado	1.97 (1.03-3.77)	1.603 (0.986-2.607)	1.509 (0.913-2.495)
	Alto grado	4.2 (1.107-13.5)	2.83 (1.424-5.621)	2.582 (1.274-5.231)
Patrón de invasión	Empujante	1	1	1
	Digital	3.333 (1.362-8.16)	2.942 (1.354-6.392)	3.072 (1.264-7.467)
	Islas	14.35 (5.898-34.91)	9.091 (4.369-18.92)	10.24 (4.44-23.67)
Infiltración perineural	Presente	6.486 (3.59-11.73)	3.859 (2.489-5.981)	3.519 (2.217-5.6)
Infiltración linfocitaria	Ausente	1	1	1
	Moderada o en placa	0.068 (0.009-0.529)	0.371 (0.246-0.559)	0.312 (0.202-0.48)
	Intensa	0.006 (0.001-0.045)	0.07 (0.041-0.121)	0.08 (0.046-0.139)
Infiltración vascular	Presente	5.488 (3.077-9.786)	3.471 (2.368-5.089)	3.073 (2.053-4.602)
Clasificación TNM	Etapa I	1	1	1
	Etapa II	0.833 (0.203-3.426)	0.972 (0.322-2.931)	1.728 (0.389-7.668)
	Etapa III	1.75 (0.441-6.94)	1.865 (0.653-5.328)	3.009 (0.708-12.78)
	Etapa IVa	2.107 (0.56-7.932)	2.356 (0.853-6.504)	4.164 (1.013-17.12)
	Etapa IVb	8 (1.367-46.812)	6.82 (2.248-20.686)	14.917 (3.408-65.3)
	Expresión negativa LKB-1	1	1	1
	Baja expresión LKB-1	0.471 (0.23-0.964)	0.62 (0.411-0.934)	0.7 (0.453-1.081)
	Moderada expresión LKB-1	0.278 (0.121-0.636)	0.427 (0.249-0.731)	0.515 (0.294-0.901)
	Expresión intensa LKB-1	0.176 (0.063-0.494)	0.31 (0.145-0.664)	0.355 (0.158-0.8)
Resección quirúrgica complete		0.082 (0.019-0.355)	0.263 (0.165-0.418)	0.213 (0.133-0.34)
Márgenes quirúrgicos	R0	1	1	1
	R1 (<10 mm)	0.768 (0.411-1.426)	0.797 (0.503-1.263)	0.952 (0.591-1.532)
	R2 (Positivo)	4.133 (1.111-15.38)	2.507 (1.33-4.719)	2.528 (1.304-4.903)
	No resección quirúrgica	12.4 (2.807-14.774)	3.94 (2.408-6.448)	5.101 (3.08-8.447)

n, número de pacientes; SLR, Supervivencia libre de recurrencia; SG, supervivencia global; OR, odds ratio; HR, hazard ratio; IC, Intervalo de confianza.

Tabla 3. Análisis multivariado de los factores pronósticos asociados con el evento de recurrencia clínica usando el modelo de regresión logística.

	β	E.E.	p	Exp β	IC 95%
Expresión negativa LKB-1 *	–	–	0.001	1	–
Expresión baja LKB-1	–1.895	0.647	0.003	0.15	0.042–0.534
Expresión moderada LKB-1	–2.633	0.736	0.00035	0.072	0.017–0.304
Expresión intensa LKB-1	–3.319	0.938	0.0004	0.036	0.006–0.228
Infiltración perineural	1.885	0.467	0.00005	6.585	2.638–16.439
No infiltración linfocitaria *	–	–	<0.00001	1	–
Infiltración moderada	–2.061	1.101	0.062	0.127	0.015–1.194
Infiltración intensa	–5.071	1.127	<0.00001	0.006	0.001–0.057
Clasificación TNM					
Etapa I *	–	–	0.004	1	–
Etapa II	1.014	1.206	0.4	2.757	0.26–29.294
Etapa III	1.502	1.189	0.206	4.492	0.437–46.146
Etapa IVa	1.947	1.17	0.096	7.006	0.708–69.36
Etapa IVb	4.648	1.472	0.002	104.397	5.836–1867.5
Sitio neoplasia: Cavidad oral *	–	–	–	1	–
Orofaringe	0.969	0.879	0.271	2.634	0.470–14.757
Constante	1.244	0.599	0.038	3.471	–

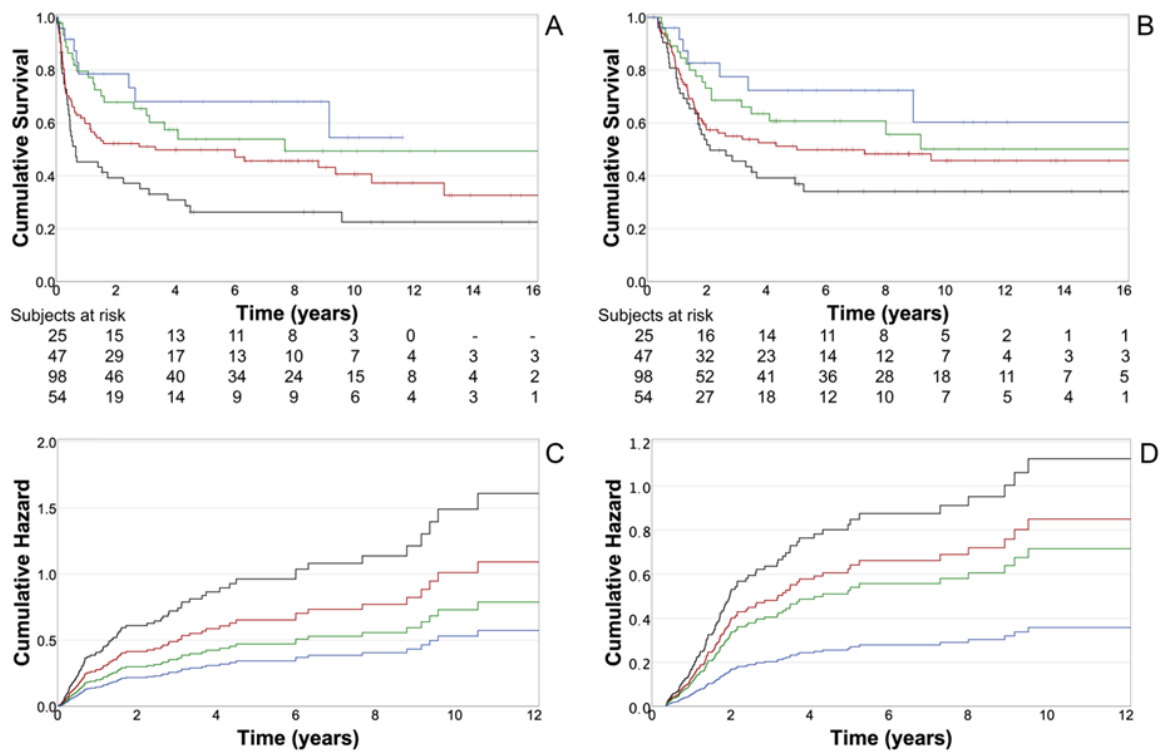
Tabla 4. Análisis multivariado de los factores pronósticos asociados con la supervivencia libre de recurrencia usando el modelo proporcional de Cox (n = 224)

	β	E.E.	p	Exp β	IC 95%
Expresión negativa LKB-1 *	–	–	0.026	1	–
Expresión baja LKB-1	–0.388	0.223	0.082	0.678	0.438–1.051
Expresión moderada LKB-1	–0.714	0.304	0.019	0.49	0.27–0.889
Expresión intensa LKB-1	–1.032	0.413	0.012	0.356	0.159–0.8
Infiltración perineural	1.21	0.264	0.00005	6.585	2.638–16.439
No infiltración linfocitaria *	–	–	<0.00001	1	–
Infiltración moderada	–0.476	0.247	0.054	0.621	0.383–1.008
Infiltración intensa	–2.015	0.304	<0.00001	0.133	0.073–0.242
Clasificación TNM					
Etapa I *	–	–	<0.00001	1	–
Etapa II	0.465	0.57	0.415	1.592	0.521–4.871
Etapa III	1.059	0.547	0.053	2.882	0.986–8.425
Etapa IVa	1.5	0.532	0.005	4.481	1.579–12.718
Etapa IVb	3.072	0.633	<0.00001	21.581	6.239–74.645
Patron empujante de invasion	–	–	0.00033	1	–
Patron de invasion digital	0.979	0.4	0.014	2.662	1.215–5.829
Patron de invasion difuso	1.528	0.397	0.00012	4.611	2.119–10.031
Sitio neoplasia: Cavidad oral*	–	–	–	1	–
Orofaringe	–0.885	0.318	0.005	0.413	0.221–0.77

Tabla 5. Análisis multivariado de los factores pronósticos asociados con la supervivencia global usando el modelo proporcional de Cox (n = 224)

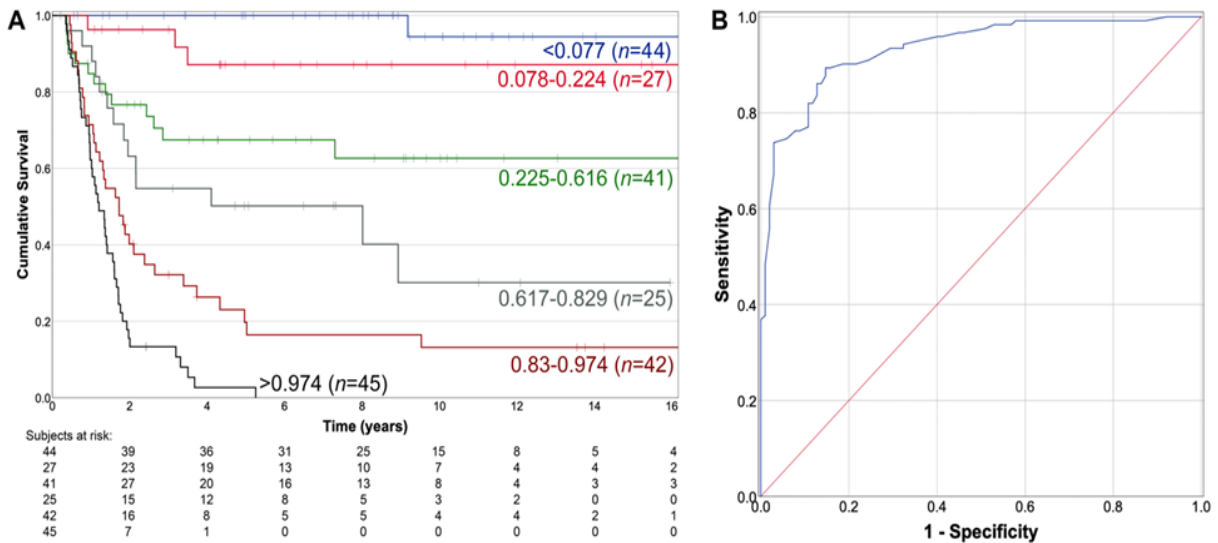
		β	E.E.	p	Exp β	IC 95%
	Expresión negativa LKB-1 *	–	–	0.053	1	–
	Expresión baja LKB-1	–0.279	0.232	0.228	0.756	0.48–1.192
	Expresión moderada LKB-1	–0.452	0.295	0.125	0.637	0.357–1.134
	Expresión intensa LKB-1	–1.145	0.437	0.009	0.318	0.135–0.75
	Infiltración perineural	1.089	0.275	0.00008	2.971	1.732–5.096
	infiltración perivascular	0.71	0.241	0.003	2.035	1.268–3.265
Clasificación TNM	Etapa I *	–	–	<0.00001	1	–
	Etapa II	0.733	0.77	0.341	2.082	0.46–9.413
	Etapa III	1.204	0.747	0.107	3.333	0.771–14.401
	Etapa IVa	1.525	0.73	0.037	4.594	1.099–19.214
	Etapa IVb	3.377	0.78	0.000015	29.296	6.352–135.2
Sitio neoplasia:	Cavidad oral *	–	–	–	1	–
	Orofaringe	–0.17	0.299	0.569	0.844	0.47–1.516

Figura 1. (A) Curva de supervivencia libre de recurrencia de Kaplan-Meier dependiendo de la intensidad de expresión de LKB-1 ($p=0.002$). (B) Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier dependiendo de la intensidad de expresión de LKB-1 ($p=0.037$). (C) Curvas de riesgo de recurrencia dependiente de la intensidad de expresión de LKB-1, ajustadas a las covariables descritas en la Tabla 3. (D) Curvas de riesgo de cualquier causa de mortalidad dependiendo la intensidad de expresión de LKB-1, ajustadas a las covariables descritas en la Tabla 4.



Nota: Líneas negras, sin expresión; líneas rojas, expresión baja; líneas verdes, expresión moderada; líneas azules, expresión intensa.

Figura 2. (A) Curvas de supervivencia global de Kaplan-Meier en función de la probabilidad de recurrencia prevista estimada con el modelo de regresión logística descrito en la tabla 2. (B) Curvas ROC de todos los pacientes de la cohorte que muestra la precisión pronóstica, en función de la probabilidad de recurrencia observada y esperada (ROC 0,934, EE 0,016; IC del 95% 0,902-0,965; $p = 5,86 \times 10^{-29}$).



Nota: Líneas negras, sin expresión; líneas rojas, expresión baja; líneas verdes, expresión moderada; líneas azules, expresión intensa.

13. Anexos

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:

1. **Nombre:**
2. **Edad:** años
3. **Expediente:**
4. **Peso/Talla:** Kg/ m
5. **Fecha de Ingreso INCAN:** DD/MM/AAAA
6. **Sitio de tumor:** Cavidad Nasal Orofaringe
7. **Subsitio de tumor:**
8. **Expresión de LKB:** Presente/Ausente
9. **Invasión perineural:** Presente/Ausente
10. **Permeación linfovascular:** Presente/Ausente
11. **TNM:** T N M
12. **Etapla clínica:**
13. **TAC:** Sin TAC. Enfermedad local Regional Locoregional
14. **RMN:** Sin RMN. Enfermedad local Regional Locoregional
15. **Radioterapia:** Sin Radioterapia Radioterapia
16. **Dosis de Radioterapia:** Grays
17. **QT:** Sin quimioterapia QT ady. QT Palia QT
18. **Inicio de tratamiento:** DD/MM/AAAA
19. **Fin de tratamiento:** DD/MM/AAAA
20. **Recurrencia:** Sin recurrencia Con recurrencia
21. **Tipo de recurrencia:** Local Regional Locoregional Distancia



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGÍA

CDMX, a 17 de junio de 2021

No. Ref/INCAN/CI/0591/2021

ASUNTO: Estudio Retrospectivo 032

Dr. José Federico Carrillo Hernández
Investigador Principal
Presente.

Estimado Dr. Carillo:

Se ha recibido y revisado el proyecto: **“La expresión de LKB-1 como factor pronóstico en pacientes con carcinoma de células escamosas de cavidad oral y orofaringe”**, quedando registrado con el **No. 2021/032**, autorizando la realización de este, debido a que es un estudio sin riesgo, ya que utilizarán material archivado en patología y/o expedientes clínicos, por lo tanto, **NO** es necesario la aprobación de un Consentimiento Informado.

Atentamente

Dr. Diddier G. Prada Ortega
Secretario del Comité de Investigación

Av. San Fernando No. 2, Puerta 1, Col. Barrio del Niño Jesús, CP. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
Tel: (55) 5628 0400 www.incan.salud.gob.mx

