



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**“ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE CLAUDINA 1 Y EL GRADO DE
INFILTRACIÓN LEUCOCITARIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CAVIDAD
ORAL ”**

TESIS PRESENTADA POR:

DRA. ALICIA ITZEL HICKMAN ALVAREZ

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA
EN
CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS)**

ASESOR: DR. ARTURO PABEL MIRANDA AGUIRRE

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2023



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.

ÍNDICE

Antecedentes	4
Planteamiento del problema	10
Justificación	11
Objetivos	12
Material y Métodos	13
Resultados	19
Análisis y Discusión	23
Conclusiones	25
Bibliografía	26
Anexos	28

ABREVIATURAS

Siglas	Descripción
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CLDN	Claudina
CCyC	Cáncer de Cabeza y Cuello
DOI	Depth Of Invasion (Profundidad de Invasió)
ECOG	Estado funcional por la Eastern Cooperative Oncology Group
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
TNM	Sistema de Estadificación Tumor, Ganglios, Metástasis, 8ª edición de la American Joint Committee on Cancer
TC	Tomografía Computarizada
OMS	Organización Mundial de la Salud
CMN	Centro Médico Nacional

ANTECEDENTES

El cáncer de cabeza y cuello (CCyC) incluye un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan en la vía aerodigestiva de esta región anatómica.(1) En conjunto este grupo de neoplasias ocupa el sexto lugar en incidencia a nivel mundial. En 2020, se reportaron 930mil casos nuevos y 467mil muertes por CcyC.(2) En Latinoamérica las tasas de incidencia y mortalidad más altas se observan en Brasil, Cuba, Guyana Francesa, Uruguay y Argentina, mientras que en México son bajas, con tasas de incidencia estandarizada para edad de 3.9 por 100,000 habitantes y de mortalidad de 2.5 por 100,000 habitantes.(3, 4)

En la mayor parte de Occidente, el subtipo de CCyC más frecuente es el de labios y cavidad oral, que representa 50% de los tumores de cabeza y cuello, seguido de la laringe en 25%, orofaringe en 15%, hipofaringe en 5%, senos maxilares en 4% y nasofaringe en 1%.(5) Existen aproximadamente 378 000 casos de cáncer de cavidad oral en todo el mundo en 2020, lo que causó unas 178 000 muertes. El cáncer de cavidad oral incluye los subsitios: mucosa bucal, reborde alveolar superior e inferior, trigonos retromolar, piso de la boca, paladar duro y dos tercios anteriores de la lengua. (6) En general, la mayor proporción de casos se diagnostica con enfermedad locorregional y, por lo tanto son candidatos a un tratamiento con intento curativo, solo 10% de los casos se diagnostican con enfermedad metastásica a distancia y recibirán tratamiento paliativo. A pesar que la mayoría de pacientes serán candidatos a tratamiento curativo, las tasas de recurrencia son mayores al

20% y, en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, la expectativa de vida a 5 años es menor del 20%.(7)

El tratamiento del Cáncer de Cavidad Oral es multidisciplinario, siendo la base del tratamiento en etapas tempranas la cirugía con o sin radioterapia o quimiorradioterapia adyuvante, en etapas localmente avanzadas se prefiere la quimiorradioterapia, sin embargo, algunos pacientes pueden beneficiarse de quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia o cirugía. En etapas avanzadas o recurrentes, el tratamiento sistémico con inmunoterapia y/o quimioterapia o terapias blanco contra el factor de crecimiento epidérmico combinadas con quimioterapia son la base del tratamiento, teniendo a la cirugía y la radioterapia con opciones de tratamiento de rescate o para control paliativo locorregional.(8, 9)

Ante las múltiples opciones de tratamiento, se ha vuelto indispensable contar con biomarcadores para mejorar la toma de decisiones en este grupo de pacientes. Se han evaluado múltiples biomarcadores pronósticos y predictivos en pacientes con CCyC, entre los cuales están p16, EGFR, RAS, PDL1, etc.(10) Sin embargo, ninguno ha logrado mostrar un verdadero valor predictivo.

El cáncer de cavidad oral a menudo se presentan con invasión local, destrucción de tejido y metástasis en los ganglios linfáticos, tanto la profundidad de invasión como la etapificación ganglionar representan factores pronósticos significativos para su evolución, sin embargo aún no está claro porque algunos pacientes no responden

de igual manera al tratamiento por etapas. En algunos estudios se ha sugerido que la expresión de claudina 1 podría estar asociada a la respuesta terapéutica.

Se propuso la presente investigación para identificar las posibles relaciones del microambiente tumoral y de la claudina 1 como posibles marcadores pronósticos de respuesta al tratamiento en investigaciones subsecuentes.

La progresión tumoral es un fenómeno que depende de la migración, invasión y metástasis de las células cancerosas. Este proceso es multifactorial y en parte depende la integridad de las uniones estrechas intercelulares. Las uniones estrechas intercelulares están compuestas principalmente por 3 proteínas: ocludina, claudina y moléculas de adhesión de unión.(11)

Las Claudinas son una familia de proteínas que pueden afectar la progresión del cáncer de varias maneras, en primer lugar, los cambios en la expresión de claudinas causan el trastorno y la fuga de las uniones estrechas, lo que conduce a la progresión tumoral. En segundo lugar, una disminución en la polaridad celular aumenta el suministro de nutrientes y factores de crecimiento al tumor y aumenta la expansión de las células tumorales. Finalmente, una disminución en la adhesión intercelular puede aumentar el riesgo de metástasis y promover la invasión tumoral.(12) Las claudinas forman interacciones homólogas y heterólogas entre células adyacentes y son un regulador clave de la tumorigénesis y la metástasis. Las claudinas clásicas (claudina 1-10, 14, 15, 17 y 19) también exhiben una homología de secuencia mucho más fuerte que los claudinas no clásicas (Claudina

11-13, 16, 18 y 20-27). Hallazgos recientes han demostrado que la expresión anormal de claudinas está estrechamente relacionada con la aparición, la progresión y el pronóstico de los tumores. Específicamente, la Claudina 6 se expresa en numerosos tumores, pero rara vez se encuentra en tejidos adultos normales. La alta expresión de claudina 6 en ciertos tumores la hace un potencial biomarcador en estos tipos de tumores.(11, 13)

El microambiente tumoral es una entidad compleja que surge de los cambios moleculares, celulares y físicos que propicia la propia célula tumoral durante el proceso de carcinogénesis. Este microambiente tumoral es esencial para mantener la viabilidad tumoral y posterior progresión de la enfermedad. Su conformación es muy heterogénea entre los diferentes tumores, pero en general las características distintivas incluyen células inmunitarias, células del estroma, vasos sanguíneos y matriz extracelular, así como la presencia de múltiples moléculas como citocinas, factores de crecimiento, hormonas, etc.(14-16)

Un componente del microambiente tumoral que ha recibido considerable atención en los últimos años es el inmunológico. Los linfocitos infiltrantes de tumor como parte de este componente inmunológico han mostrado ser un biomarcador pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento del CCyC. Balermipas y colaboradores demostraron que una infiltración tumoral por células T CD3+ y CD8+ se correlaciona con un mejor resultado a tratamiento con quimiorradioterapia definitiva en pacientes con CCyC, de una manera que está influenciada por el estado del virus del papiloma humano y el compartimento tumoral.(17, 18) Un

metaanálisis reciente también demostró el valor pronóstico en supervivencia global de los linfocitos CD8+ y CD4+ infiltrantes de tumor en pacientes con CcyC.(19)

La compleja coordinación de los diferentes componentes del microambiente tumoral depende de una adecuada o deficiente comunicación entre los diferentes componentes celulares. Entendiendo que las uniones estrechas intercelulares son una parte fundamental de dicha comunicación, se ha estudiado la asociación entre la claudina 1 como un componente de las uniones estrechas y el componente inmunológico del microambiente tumoral.(20)

En un estudio por Pope y colaboradores se mostró que Claudina-1 ayuda a regular la homeostasis epitelial intestinal a través de la regulación de la vía de señalización Notch.(21) La sobre expresión de claudina-1 induce la señalización de MMP-9 y p-ERK para activar la vía de señalización de Notch, en un modelo murino de enfermedad inflamatoria intestinal. Por otro lado, activación de Notch juega un papel importante en la regulación entre los diferentes componentes del microambiente tumoral, de forma importante es necesario para el reclutamiento de células inmunológicas, incluyendo los linfocitos infiltrantes de tumor. (22, 23)

CXCL13 y su receptor CXCR5 han sido reconocidos como clave en la iniciación y progresión del cáncer. Pacientes con expresión alta de CXCL 13/CXCR5 tienen peor pronóstico. CXCL13 promueve la proliferación y migración celular y activa la vía PI3K/Akt/mTOR. Las células tumorales, los fibroblastos asociados a cáncer, las células dentríticas, los linfocitos CD4 y CD8 secretan CXCL13, el cual se une a

CXCR5 y activa Sobrevida por la via PI3C- AKT, proliferación celular por la vía MEK-ERK, y migración celular por la via RAC –GEF. (24)

El microambiente tumoral es un sistema complicado compuesto principalmente de células tumorales, células inmunes infiltrantes (como macrófagos, células dendritcas y linfocitos), células del estroma tumoral (como los Fibroblastos Asociados al Cáncer,CAF),. La mayoría de las subpoblaciones de CAF se originan de una amplia variedad de tipos celulares, muestran efectos promotores del cáncer por incremento en la expresión de α - SMA (actina de músculo liso alfa), proteína de activación fibroblástica (FAP), Proteína 1 específica de fibroblastos (FSP1), Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α/β y Vimentina. (25)

En tumores de cabeza y cuello se han reportado la presencia de sobre expresión y subexpresion de claudinas especificas, sin embargo, no se han explorado la presencia de las claudinas conocidas a la fecha por lo que se asume que diferentes claudinas podrían participar en las diferentes etapas de desarrollo de los tumores cancerosos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El CCyC es un problema de salud en México y el mundo, ocupando el 6to lugar en incidencia y siendo una causa importante de morbimortalidad. A pesar de contar con múltiples opciones de tratamiento, la recurrencia y progresión de este tipo de cáncer sigue siendo importante, lo cual impacta en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.

Aún cuando se han estudiado múltiples biomarcadores pronósticos y predictivos para este grupo de pacientes, aún es una necesidad no satisfecha. Entender mejor la asociación entre componentes del microambiente tumoral como son las claudinas y las células inmunológicas puede permitirnos contar con un mejor biomarcador pronóstico y predictivo en pacientes con CCyC.

Por lo tanto, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la asociación entre la expresión de Claudina 1 y el grado de infiltrado leucocitario en pacientes con cáncer de cavidad oral?

JUSTIFICACION

El cáncer de Cavidad Oral es el más frecuente de las neoplasias de Cabeza y Cuello. A menudo se presentan con invasión local, destrucción de tejido y metástasis en los ganglios linfáticos, tanto la profundidad de invasión como la etapificación ganglionar representan factores pronósticos significativos para su evolución, sin embargo aún no está claro porque algunos pacientes no responden de igual manera al tratamiento por etapas. En algunos estudios se ha sugerido que la expresión de claudinas podría estar asociada a la respuesta terapéutica.

Se propone la presente investigación para identificar las posibles relaciones del tipo de infiltrado tumoral y de la Claudina 1 como posible biomarcador pronóstico de respuesta a tratamiento.

HIPÓTESIS

H1: Existe una asociación fuerte directamente proporcional entre la expresión de Claudina 1 y el grado de infiltrado leucocitario en pacientes con cáncer de cavidad oral.

H0: No existe o la asociación es débil, entre la expresión de Claudina 1 y el grado de infiltrado leucocitario en pacientes con cáncer de cavidad oral

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la magnitud de la asociación entre la expresión de Claudina 1 con el infiltrado linfocitario en pacientes con cáncer de cavidad oral.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Determinar la expresión Claudina 1 en tejido tumoral de pacientes con cáncer epidermoide de cavidad oral.
2. Determinar el infiltrado leucocitario tumoral pacientes con cáncer epidermoide de cavidad oral.
3. Analizar la asociación entre la expresión de Claudina 1 y el grado de infiltrado leucocitario tumoral en pacientes con cáncer de cavidad oral

Objetivos Secundarios:

1. Estimar la supervivencia libre de recurrencia/progresión y supervivencia global.
2. Comparar la supervivencia libre de recurrencia/progresión y la supervivencia global de los pacientes con cáncer de cavidad oral de acuerdo a la expresión de Claudina 1 y la presencia de leucocitos infiltrantes de tumor.
3. Determinar la asociación entre los factores de riesgo para desarrollo de cáncer epidermoide de cavidad oral con la expresión de Claudina 1 y el infiltrado leucocitario tumoral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de Cohorte, prospectivo, prolectivo, observacional, longitudinal, y comparativo.

La población de estudio consistió en muestras de tejido tumoral obtenidas de biopsias diagnósticas de pacientes con cáncer de cavidad oral, atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, durante el periodo comprendido en dos años a partir de la fecha de aprobación del presente protocolo.

El estudio que se realizó no contempló ninguna intervención, la obtención de biopsias o tejido tumoral de cáncer oral forma parte del tratamiento que requiere el paciente para su enfermedad oncológica, independientemente de su inclusión en el estudio que se propone.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes mayores de 18 años hombres y mujeres con diagnóstico histopatológico de carcinoma escamoso de cavidad oral.
2. Estado funcional por ECOG de 0-2
3. Que acepten participar en el estudio y firmen una carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Antecedente de cualquier tipo de neoplasia en otras partes del organismo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Deseen retirar su muestra del estudio o retire su consentimiento.
2. Que el tejido fijado no sea de calidad para llevar a cabo el estudio inmunohistoquímico.

METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra utilizando la fórmula para coeficiente de correlación con el programa EPIDAT versión 4.2, con un nivel de confianza de 0.95 y un coeficiente de correlación r de 0.5, considerando de acuerdo a escala de kappa, una correlación moderada, obteniendo un tamaño de muestra bilateral de 29 pacientes.

VARIABLES

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Periodo de tipo transcurrido entre el nacimiento y la fecha actual.	Cuantitativa, razón	Años
Sexo	Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo.	Cualitativa, Binaria	Hombre o Mujer
Subsitio	Sitio anatómico que es parte un sitio más grande.	Cualitativa, nominal	Mucosa bucal, reborde alveolar superior e inferior, trigonos retromolar, piso de la boca, paladar duro y dos tercios anteriores de la lengua
Etapa Clínica	Extensión anatómica del cáncer al momento del diagnóstico.	Cualitativa, ordinal	TNM
Antecedente de tabaquismo	Antecedente de consumo crónico de tabaco obtenido de historia clínica	Cualitativa, Binaria	Sí o No
Antecedente de etilismo	Antecedente de consumo crónico de alcohol >30 g/día obtenido de historia clínica	Cualitativa, Binaria	Sí o No
Invasión linfovascular	Presencia de células malignas en un espacio con revestimiento endotelial definido (como los vasos linfáticos o los vasos sanguíneos)	Cualitativa, Binaria	Sí o No
Invasión Perineural	Presencia de células cancerosas en torno a o alineadas a lo largo	Cualitativa, Binaria	Sí o No

	de una fibra nerviosa.		
Grado de diferenciación histológica	Descripción de un tumor según cuán anormales se ven las células al microscopio y cuán rápido se podrían multiplicar y diseminar .	Cualitativa, discreta	Grado 1, 2 ó 3
Expresión de Claudina 1	Porcentaje de positividad de claudina 1 en análisis inmunohistoquímico del tejido tumoral	Cuantitativa, razón.	Porcentaje
Intensidad de la expresión de Claudina 1	Medición en inmunohistoquímica, por cruces, de acuerdo a la intensidad de tinción de células malignas que expresen Claudina 1.	Cualitativa, ordinal	+++ : visible con un aumento de 10x ++ : visible con un aumento 40x + : visible con un aumento a 100x
Infiltrado leucocitario	Proporción del tejido tumoral con presencia de leucocitos.	Cuantitativa, razón.	Porcentaje
Sobrevida libre de recurrencia/progresión	Tiempo transcurrido en meses desde el final del tratamiento hasta la aparición de enfermedad oncológica.	Cuantitativa, razón.	Porcentaje
Sobrevida global	Porcentaje de pacientes que viven un determinado tiempo después de que se les diagnosticó el cáncer.	Cuantitativa, razón.	Porcentaje

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó la selección de biopsias de pacientes que cumplieron con los criterios de selección, se explicó a los pacientes las características del estudio y se solicitó firma de consentimiento informado.

Del expediente clínico, se tomaron los datos de los sociodemográficos y clinicopatológicos. De la biopsia obtenida por un oncólogo quirúrgico, en el servicio de patología se realizaron los siguientes procedimientos:

1. El análisis inmunohistoquímico de claudina 1 se realizó utilizando secciones de tejido consecutivas de 5 μ m obtenidas de muestras de tejido tumoral fijado en parafina.
2. Posteriormente se procedió a desparafinar en xileno y rehidratar en alcoholes graduados. Después de recuperación antigénica y eliminar la peroxidasa endógena, se bloqueó la unión inespecífica incubando los portaobjetos durante 1 hora con el bloqueador de fondo.
3. Estas secciones se incubaron con los anticuerpos primarios; Se utilizaron los siguientes anticuerpos para IHC: Claudina 1, CD3, CD4, CD8.
4. Para revelar las reacciones de antígeno-anticuerpo se utilizó el complejo avidina-biotinperoxidasa.
5. Todos los portaobjetos fueron contrateñidos con hematoxilina.
6. Las muestras de tejido tumoral previamente clasificadas como positivas para la expresión de los marcadores estudiados se utilizaron como control positivo; para los controles negativos, se omitieron los anticuerpos primarios.
7. Todas las laminillas fueron evaluadas por un patólogo certificado.

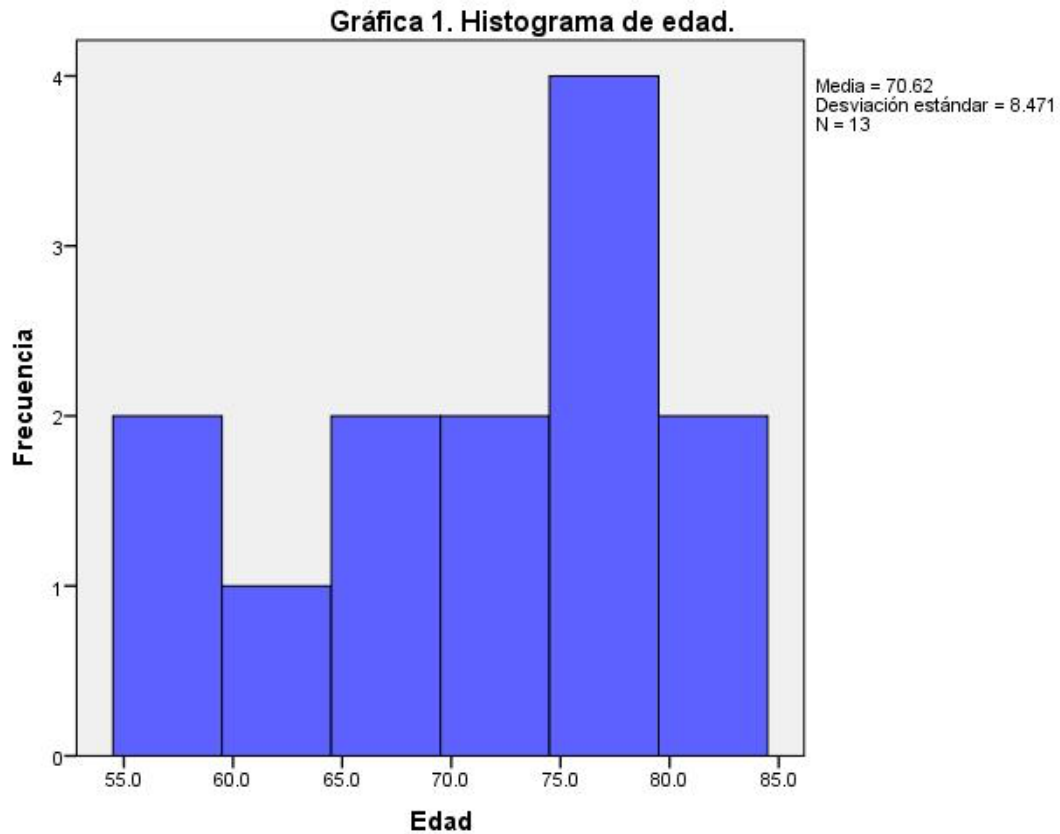
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la prueba Shapiro Wilks para las variables cuantitativas y porcentajes para las cualitativas. Para el análisis inferencial del objetivo específico no. 3, se realizó prueba de correlación de Pearson o spearman de acuerdo a su distribución. Se consideró el grado de correlación de acuerdo a la escala Kappa para el coeficiente de correlación.

Para el objetivo secundario no. 1, se realizó curvas de Sobrevida de Kaplan y Meir y se buscó la significancia estadística con log-rank o breslow.

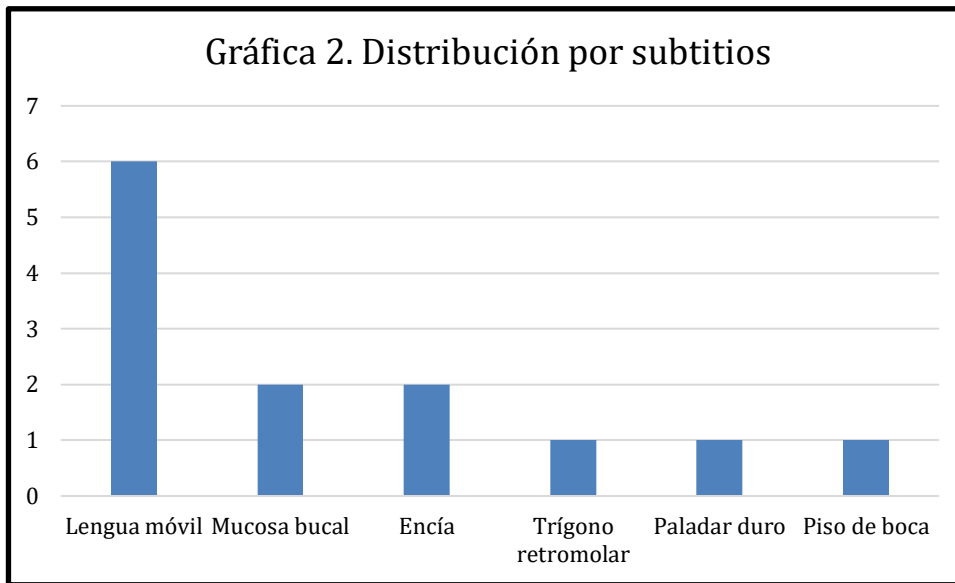
RESULTADOS

Se incluyeron un total de 13 pacientes, con un edad promedio de 70 años. Edad máxima de 81 años, edad mínima de 53 años y una desviación estándar de ± 8.00 .



El antecedente de hábito tabáquico estuvo presente en el 53% de la población, así como hábito etílico en el 38% de la población. Del total de la población, el 61% cursó con algún tipo de morbilidad asociada, siendo la más frecuente la hipertensión arterial sistémica.

En cuanto a los subtitios se describen en la **Gráfica 2**.



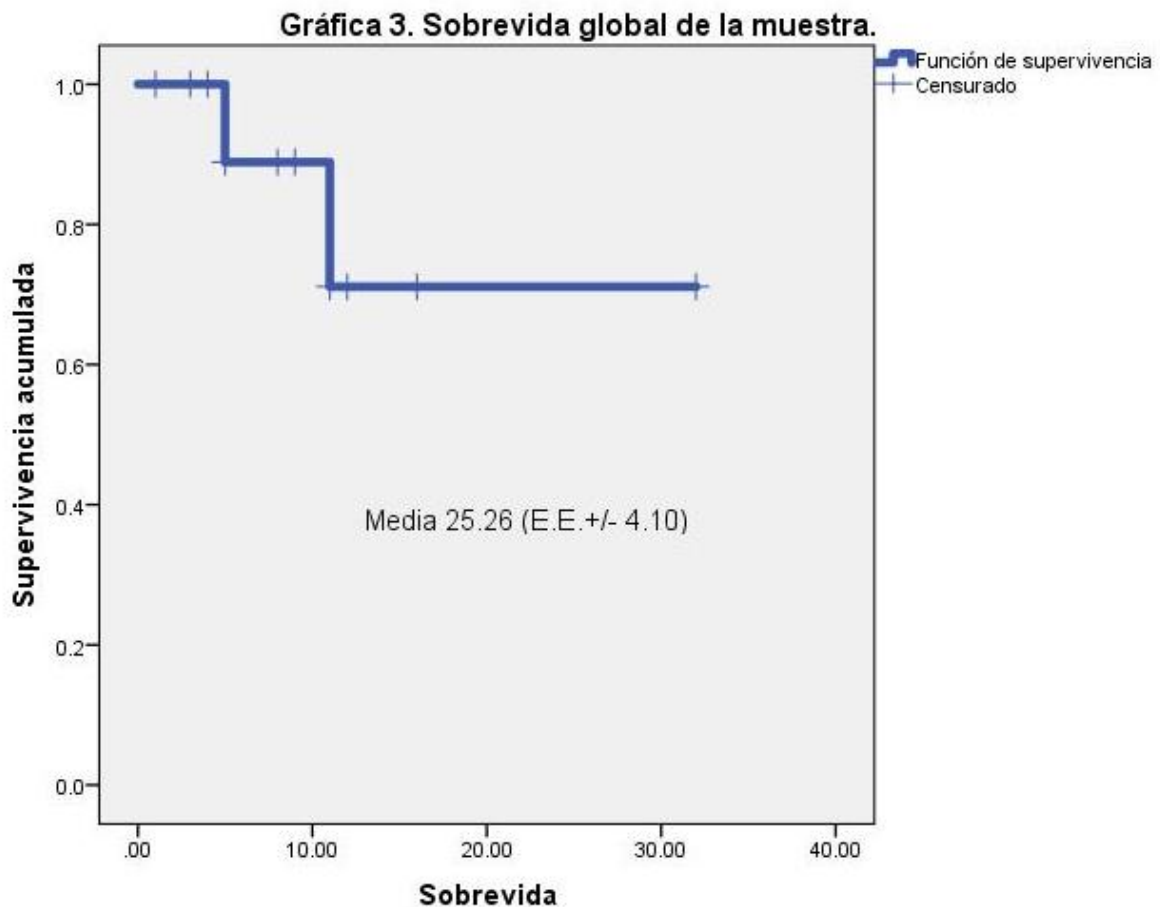
La presentación por etapa fue 5 pacientes en EC III, 7 pacientes en EC IVA y en 1 paciente la etapa clínica no pudo ser asignada por recibir tratamiento quirúrgico inicial fuera de la unidad.

El grado histológico fue reportado como Grado II en 8 casos, Grado I en 3 casos y en 2 casos no fue especificado en el reporte de anatomía patológica. La Invasión vascular fue reportada en 9 de los 13 pacientes: 3 con invasión linfovascular presente y 6 sin invasión linfovascular presente. La invasión perineural fue reportada en 8 de los 13 pacientes: 6 sin invasión perineural y 2 con invasión Perineural presente.

Solo en 1 paciente se reportó el DOI (3 mm), resto no descritos en el reporte de anatomía patológica. En 5 casos, los pacientes recibieron tratamiento previo a

toma de biopsia: 3 tratamiento sistémico y 2 tratamiento quirúrgico. Posterior al completar al abordaje diagnóstico inicial, 9 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, 1 quimiorradioterapia concomitante y el resto tratamiento sistémico paliativo.

La supervivencia global fue del 76.92% a 1 año (10 de 13 pacientes), obteniendo una media de 25.26 meses.



Se realizó determinación de claudinas en 13 pacientes. Se encontró expresión de claudina 1 en 22.2% de ellos y se describe de la siguiente manera: La expresión de Claudina 1 en los pacientes con Cáncer de Lengua se describe como Poca Expresión (↑) en 1 paciente, Considerable Expresión en 6 pacientes (↑↑) y Mucha Expresión (↑↑↑) en 2 pacientes.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

En la literatura se encuentran distintas series sobre el uso de biomarcadores tales como las claudinas y ocludinas. Se considera que la tumorigenesis se puede asociar a dediferenciación de las células con pérdida de la polaridad y la integridad celular, en acompañamiento con la disfunción de las uniones que conforman una barrera intercelular entre las células epiteliales. Las uniones están compuestas de múltiples proteínas de membrana. Tal como lo describen Zejc y colaboradores en una cohorte prospectiva de 60 pacientes Cáncer de Cavidad oral virgen a tratamiento, con muestras tumorales y muestras de tejido sano del mismo paciente, para posterior análisis de proteínas. Se identificaron las Claudinas 1, 2, 4, 5 y 7. La expresión del nivel de claudina 1 demostró no haber significancia entre las muestras tumorales y las muestras control con una $p=0.596$. Claudina 1 se encontró sobreexpresada en algunos pacientes con CCyC subsitio cavidad oral, mientras que en otros se mantuvo sin cambios o bien con un decremento de la expresión en comparación con las muestras de tejido sano.(26)

Tal como en dicho estudio, en el presente estudio no se encontró conexión relevante entre los parámetros clínico-patológicos con la Claudina 1, no en el tumor primario, ni en los ganglios linfáticos, así como tampoco en la etapa clínica de acuerdo a la UICC. En nuestro medio, no es nada infrecuente el recibir pacientes en un centro de referencia posterior a un tratamiento quirúrgico, por lo que la intención de identificar sujetos vírgenes a tratamiento significó un importante deterioro en la meta para alcanzar la muestra previamente establecida, por lo que

el tratamiento en nuestra unidad termina siendo una modalidad de rescate y en algunas ocasiones con finalidad paliativa únicamente. (27)

CONCLUSIONES

No existe asociación significativa entre la expresión de Claudina 1, mediante inmunohistoquímica, en el pronóstico, así como tampoco en el grado de respuesta al tratamiento. No fue posible determinar la magnitud de la asociación entre la expresión de Claudina 1 con el infiltrado linfocitario en pacientes con cáncer de cavidad oral, ya que éste no fue reportado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology Lippincott Williams & Wilkins.; 2008.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin D, Pineros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021.
3. Gaitan-Cepeda L, Peniche-Becerra A, Quezada-Rivera D. Trends in frequency and prevalence of oral cancer and oral squamous cell carcinoma in Mexicans. A 20 years retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(1):e1-5.
4. Perdomo S, Martin-Roa G, Brennan P, Forman D, Sierra M. Head and neck cancer burden and preventive measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44 Spp 1:S43-S52.
5. Hernandez-Guerrero J, Jacinto-Aleman L, Jimenez-Farfan M, Macario-Hernandez A, Hernandez-Flores F, et al. Prevalence trends of oral squamous cell carcinoma. Mexico City's General Hospital experience. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(2):e306-11.
6. Auperin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. *Curr Opin Oncol*. 2020;32(3):178-86.
7. Braakhuis B, Brakenhoff R, Leemans C. Treatment choice for locally advanced head and neck cancers on the basis of risk factors: biological risk factors. *Ann Oncol*. 2012;23 Spp. 10:x173-7.
8. Gregoire V, Lefebvre J, Licitra L, Filip E, Group E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v184-6.
9. Colevas A, Yom S, Pfister D, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16(5):479-90.
10. Hsieh J, Wang H, Wu M, Chang K, Chang P, Liao C, et al. Review of emerging biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma in the era of immunotherapy and targeted therapy. *Head Neck*. 2019;41 Spp 1:19-45.
11. Du H, Yang X, Fan J, Du X. Claudin 6: Therapeutic prospects for tumours, and mechanisms of expression and regulation (Review). *Mol Med Rep*. 2021;24(3).
12. Kwon MJ. Emerging roles of claudins in human cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):18148-80.
13. Singh A, Dhawan P. Claudins and cancer: Fall of the soldiers entrusted to protect the gate and keep the barrier intact. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;42:58-65.
14. Quail D, Joyce J. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*. 2013;19(11):1423-37.

15. Balkwill F, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci.* 2012;125(23):5591-6.
16. Tsai JH, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev.* 2013;27(20):2192-206.
17. Balermipas P, Michel Y, Wagenblast J, Seitz O, Weiss C, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer.* 2014;110(2):501-9.
18. Balermipas P, Rodel F, Rodel C, Krause M, Linge A, et al. CD8+ tumour-infiltrating lymphocytes in relation to HPV status and clinical outcome in patients with head and neck cancer after postoperative chemoradiotherapy: A multicentre study of the German cancer consortium radiation oncology group (DKTK-ROG). *Int J Cancer.* 2016;138(1):171-81.
19. Borsetto D, Tomasoni M, Payne K, Polesel J, Deganello A, et al. Prognostic Significance of CD4+ and CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(4).
20. Salvador E, Burek M, Forster C. Tight Junctions and the Tumor Microenvironment. *Curr Pathobiol Rep.* 2016;4:135-45.
21. Pope J, Bhat A, Sharma A, Ahmad R, Krishnan M, et al. Claudin-1 regulates intestinal epithelial homeostasis through the modulation of Notch-signalling. *Gut.* 2014;63(4):622-34.
22. Meurette O, Mehlen P. Notch Signaling in the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell.* 2018;34(4):536-48.
23. Zhdanovskaya N, Firrincieli M, Lazzari S, Pace E, Scribani Rossi P, et al. Targeting Notch to Maximize Chemotherapeutic Benefits: Rationale, Advanced Strategies, and Future Perspectives. *Cancers (Basel).* 2021;13(20).
24. Kazanietz M, Durando M, Cooke M. CXCL13 and Its Receptor CXCR5 in Cancer: Inflammation, Immune Response and Beyond. *Front. Endocrinol.* 2019; 10:471.
25. Xiaoqi Mao, Jin Xu, Wei Wang et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblast and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives. *Molecular cancer* 2021; 20:131.
26. Zejc T, Piontek J, Schulzke JD, Fromm M, Ervens J, Rosenthal R. Clinical Significance of Claudin Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 23;23(19):11234.
27. Monteiro L, Delgado L, Amaral B, Ricardo S, Fraga M, Lopes C, Warnakulasuriya S. Occludin and claudin-1 are potential prognostic biomarkers in patients with oral squamous cell carcinomas: An observational study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2022 Nov;134(5):588-598.

ANEXO 1 AVISO DE PRIVACIDAD DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE SUJETOS OBLIGADOS.

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: “Asociación entre la expresión de Claudina 1 y el grado de infiltración leucocitaria en pacientes con cáncer de cavidad oral.”

Número de registro: _____

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se les dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección: Arturo Pabel Miranda Aguirre

Dirección del sitio de investigación: Avenida Felix Cuevas 540, Colonia Del Valle. Alcaldía Benito Juarez. CDMX, C.P. 03100

Número de teléfono 24 Horas: Celular 55-8805-1766

Su información personal será utilizada para los análisis demográficos y pertinentes al estudio para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: nombre, fecha de nacimiento y edad, teléfono particular y correo electrónico, estos datos son considerados como sensibles de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos obtenidos de su expediente serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán: su nombre no figurará en ningún producto final de este estudio, así mismo toda la información obtenida de su expediente se codificará con un número de serie para evitar toda posibilidad de identificación, la información será vertida en un documento de Excel con contraseña sólo accesible para los investigadores principales.

Los datos obtenidos del expediente no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos presentando una carta escrita dirigida al investigador responsable Dr. Arturo Pabel Miranda Aguirre, o con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN “20 de Noviembre”, Dr. Ricardo Ortega Pineda. Tel. 52003544.

DECLARACION DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales.

Nombre y firma del paciente: _____

Lugar y fecha: _____

AUTORIZACIONES

Dra. Martha Alvarado Ibarra
Directora de la Unidad
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dra. Denisse Añorve Bailón
Jefe de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Jorge Ramirez Heredia
Jefe de Servicio de Oncología Quirúrgica
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Arturo Pabel Miranda Aguirre
Asesor de Tesis
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE