



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

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



SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE O METASTÁSICO VPH POSITIVO Y NEGATIVO EN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA Y CETUXIMAB. COHORTE RETROSPECTIVA DE 2017 A 2023 EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

Alumna

Dra. Yelitza Esmeralda Campos Salgado

TUTORES DE TESIS

Dra. Patricia Piña Sánchez

Dr. Abdel Karim Dip Borunda

COLABORADORES

Dra. Alejandra Mantilla Morales

Dra. Rosario Castro Oropeza

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, MARZO DE 2025



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.

Identificación de investigadores

Alumna

Dra. Yelitza Esmeralda Campos Salgado
Médico Residente de la Especialidad de Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN S XXI. Facultad de Medicina
Tel. 56276900, ext. 22530 Matrícula 97385405 yelitzafacmed@gmail.com

Investigadora responsable

Dra. Patricia Piña Sánchez
Investigadora Titular
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Laboratorio Oncología Molecular. CMN SXXI IMSS, CDMX
Tel. 5556276900 ext. 22703. Directo 5524546476
Correo electrónico: patricia_1307@yahoo.com.mx

Investigador corresponsable

Dr. Abdel Karim Dip Borunda
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología CMN SXXI. Tel. 56276900, ext. 22530 Matrícula: 98376930
Correo electrónico: abdel.dip@imss.gob.mx

Colaboradores

Dra. Alejandra Mantilla Morales
Investigadora Colaboradora Departamento de Patología UMAE Hospital de Oncología CMN S XXI
Tel. 5556276900 ext. 22733
Correo electrónico: alemantimora@yahoo.com.mx

Dra. Rosario Castro Oropeza
Laboratorio Oncología Molecular
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas
CMN SXXI IMSS, CDMX
Tel. 5556276900 ext. 22703. Directo 5524546476
Correo electrónico: rosariocastrooropeza@gmail.com

Este estudio se desarrollo en el departamento de Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología CMN S XXI y en el Laboratorio de Oncología Molecular de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas del CMN S XXI del IMSS.

Este proyecto fue parcialmente financiado por el Instituto Mexicano del Seguro Social a través de la convocatoria de temas prioritarios 2023.

AGRADECIMIENTOS

Con profundo reconocimiento, extiendo mi mas sincera gratitud a mis tutores de tesis, la Dra. Patricia Piña y el Dr. Abdel Dip, por su educación docente y su inestimable guía, han sido pilares fundamentales en la dirección y enriquecimiento en esta investigación.

Expreso mi agradecimiento a la Dra Rosario Castro, a la Dra. Alejandra Mantilla y a todo el equipo de la UIMEO, por su colaboración y sus comentarios constructivos que fueron cruciales para la consolidación de este trabajo.

Se extiende mi gratitud al servicio de la UIMEO y al Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI, por que gracias a su infraestructura, a los pacientes y su personal, ya que gracias a su pasión por la investigación, se pudo realizar este proyecto.

A mis padres y hermano, por estar siempre para mí.

CONTENIDO

1. Dictamen de Aprobación.....	5
2. Resumen	6
3. Marco teórico.....	8
4. Planteamiento del problema	18
5. Pregunta de investigación	19
6. Justificación	19
7. Hipótesis del trabajo.....	20
8. Objetivos.....	20
9. Materiales y métodos	21
10. Resultados	26
11. Discusión.....	31
12. Conclusiones.....	34
13. Consideraciones éticas.....	34
14. Referencias bibliográficas.....	35
15. Cronograma de actividades	37
16. Anexos	38



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3602**.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 057**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082**

FECHA **Lunes, 10 de febrero de 2025**

Doctor (a) Patricia Piña Sánchez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Sobrevida Global de pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recurrente o metastásico VPH positivo y negativo en tratamiento con quimioterapia y cetuximab, Cohorte retrospectiva de 2017 a 2023 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2025-3602-008

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) Rafael Medrano Guzman
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

2. RESUMEN

Antecedentes: El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) representa aproximadamente el 5% de todas las neoplasias y ocupa el séptimo lugar de cáncer en todo el mundo. Hasta el 80% de los casos se asocian con el consumo de tabaco y alcohol, el resto se asocia a la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH), 90% de los cuáles se atribuyen a VPH16, principalmente en orofaringe, con un riesgo 2-4 veces mayor en hombres. La presentación de la enfermedad en etapa localmente avanzada o metastásica es hasta del 60%, con alto riesgo de presentar recurrencia local (15 a 40%) y metástasis a distancia, alcanzando una sobrevida global a 5 años <50%. Si CCECC se atribuyen a VPH, tiene mejor pronóstico, al asociarse a mayor infiltrado inmunológico y mejor respuesta al tratamiento. La regulación positiva de p16 es reflejo de la transformación inducida por la oncoproteína E7, por lo que es un biomarcador subrogado de VPH. Hasta el 90% de los pacientes con CCECC, tienen sobreexpresión de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), lo cual se asocia con peor pronóstico. Actualmente existen inhibidores del EGFR, como el Cetuximab, así como inhibidores de puntos de control inmunológicos dirigidos a PD-1, tanto para enfermedad recurrente como metastásica. Sin embargo, el pronóstico sigue siendo malo, por el alto riesgo de recurrencia y la mala respuesta al tratamiento, solo se logra una respuesta duradera en el 15-20% de los pacientes. Al conocer la fisiopatología de la infección por VPH en CCECC se pensaría que los pacientes VPH+ tendrían mejor respuesta al tratamiento con anti-EGFR, se ha demostrado que los pacientes con infección por VPH tienen menor porcentaje de expresión de EGFR y aunque existen datos contradictorios. Es de vital importancia conocer, cual es diferencia en sobrevida global (SG) de pacientes con CCECC con VPH positivo o negativo tratados con quimioterapia y cetuximab, para individualizar el tratamiento e impacto en costo efectividad con base en los resultados. En México existen pocos estudios que describan la relación del VPH y el CCECC, así como el beneficio al tratamiento sistémico y dirigido.

Objetivo general:

Evaluar la sobrevida global de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico VPH positivo y negativo tratados con Cetuximab y quimioterapia.

Material y métodos:

Estudio de Cohorte, observacional, descriptivo, retrospectivo. Se identificaron pacientes que fueron diagnosticados con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico tratados con cetuximab y quimioterapia en la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, en el periodo de enero 2017 a diciembre 2023. Se determinó la atribución de los CCECC a VPH mediante la sobreexpresión de p16 por inmunohistoquímica y la detección de DNA de VPH oncogénicos mediante PCR e hibridación en línea reversa. Se analizó la sobrevida global (SG) mediante curvas de Kaplan-Meier y el impacto de la expresión de p16

y presencia de VPH en la SG mediante el análisis de Log-rank. Para el análisis pronóstico del modelo completo se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Se identificaron 154 pacientes en los registros, de los cuáles sólo en 38 pacientes se tuvo información clínica y acceso al material biológico. Se identificaron 25 hombres y 13 mujeres, con una edad media de 61 años. El tabaquismo estuvo presente en el 52.6% de los pacientes, la expresión de p16 fue positiva en 31.5% de los pacientes y negativa en 68.5%. El VPH se detectó en 26%, el genotipo más frecuente fue VPH 16 en 90% de los casos y el sitio de afectación más frecuente fue en orofaringe en 44.8% de los casos. Se analizó la SG por Kaplan-Meier, para p16 negativo con 16.5 meses y p16 positivo de 19 meses, con $p=0.527$. Por estado de VPH negativo SG 13 meses y para VPH positivo 23 meses, $p=0.096$. La Sobrevida global fue mayor en los pacientes dobles positivos (VPH+/p16+) con SG 32 meses, los dobles negativos de 19 meses y los discordantes de 10 meses, siendo estadísticamente significativo, con $p=0.041$.

Conclusiones:

En general la sobrevida global de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello metastásicos o recurrentes que recibieron cetuximab, es comparable con los reportes internacionales. La SG es mayor en pacientes dobles positivos (p16+/VPH+) respecto a los dobles negativo y a los discordantes. Sin embargo, el estudio tiene limitaciones por el reducido tamaño de muestra, por lo que es necesario ampliar el estudio.

Palabras clave: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, estado de VPH, supervivencia global.

3. MARCO TEÓRICO

Epidemiología

La mayoría de los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) se derivan del epitelio de cavidad oral, faringe, laringe, cavidad nasal y glándulas salivales. El CCECC es el séptimo cáncer más común en todo el mundo (890,000 casos nuevos y 450,000 muertes anualmente. Para 2030 se estima un aumento en la incidencia aproximado del 30%, atribuido a carcinoma de células escamosas de orofaringe asociado a VPH, en pacientes jóvenes (1-3).

Los cánceres de cavidad oral y laringe se asocian con el consumo de tabaco y alcohol entre un 75-85% de los casos y su consumo excesivo, aumenta 35 veces el riesgo de CCECC (1). Sin embargo, actualmente hay un aumento en la incidencia de sitios específicos que sugieren otras etiologías, los carcinomas de orofaringe se asocian a la infección por Virus de Papiloma Humano (VPH), con una prevalencia de 30-48%, causado principalmente por VPH 16 hasta en el 90% de los casos y en menor medida por VPH 18, 33, 35, 52, 45 y 39 en el 10% restante. El VPH 16 está asociado principalmente con cáncer de orofaringe, amígdalas, base de la lengua y otros sitios de cáncer de orofaringe (2,4-6).

Existe alta prevalencia en Asia y Australia; sin embargo, la incidencia está aumentando por la infección por VPH en Estados Unidos y Europa Occidental (2). Actualmente se ha observado un aumento del CCECC asociado a infección por VPH y una disminución de los casos relacionados con el tabaquismo en Europa y América del Norte (1). La prevalencia del VPH varía según el sitio anatómico, su presencia es de aproximadamente el 48.5% en orofaringe, 24% en cavidad oral, 22% de laringe (10). La incidencia anual del carcinoma de orofaringe es de 225 casos nuevos en hombres y 103 en mujeres y la mortalidad anual es de aproximadamente 155 casos en hombres y 57 en mujeres (6). En México, no existe información actualizada; sin embargo, constituye aproximadamente el 5 % de todas las neoplasias y no se encuentra en las primeras 10 causas de muerte (8); la tasa de mortalidad de cáncer de labio, cavidad oral, orofaringe entre 1980 a 2008 se ha triplicado, representando aproximadamente el 1.5% del total de las neoplasias, 0.6-0.9 por cada 100,000 habitantes (6-7).

En general, los hombres tienen entre 2 a 4 veces mayor riesgo que las mujeres de desarrollar CCECC. En México, debido a los factores de riesgo, la incidencia sigue siendo más alta en hombres, con una relación 2.4-1, hombre a mujer, con una edad media alrededor de los 55 años. Los estados con tasas más altas de mortalidad son: Colima, Veracruz, Baja California Sur, Yucatán y Tabasco (2, 7). La mediana de edad no asociado a VPH es alrededor de los 66 años; sin embargo, se ha

incrementado la prevalencia de CCECC en pacientes menores a 45 años, en mujeres, en no fumadores, que son características asociadas a infección por VPH (2, 8). En Estados Unidos, la presentación de la enfermedad en etapa temprana (I y II) es aproximadamente del 27%, la etapa localmente avanzada (III y IVB) del 51% y etapa avanzada (IVC) es del 15%. La supervivencia a 5 años es del 86.6% para etapa temprana, 69.1% para etapa localmente avanzada y del 39.3% para la etapa avanzada (1). La supervivencia relativa a 5 años es del 61% el carcinoma de laringe, 49% el carcinoma de cavidad oral, 41% el carcinoma de orofaringe y 25% el carcinoma de hipofaringe (4).

Los pacientes con carcinoma de orofaringe VPH+ tienen mejor pronóstico que los VPH negativo, ya que presentan mayor infiltrado inmunológico, lo que hace que presenten mejor respuesta a la quimioterapia y radioterapia, comparado con pacientes con VPH negativo, que cambian fisiológicamente por el antecedente de consumo crónico de tabaco y alcohol. Por ello, se recomienda la evaluación de la expresión de p16, la presencia de transcritos virales o detección de DNA para identificar casos de CCECC atribuidos a VPH (9). Es importante mencionar que en México existen pocos estudios que describan la relación del VPH y el CCECC. En una serie realizada en nuestra Unidad, se encontró que el 24,1% de los pacientes, el diagnóstico se produjo a los 55 años o menos; el 71,3% de los casos fueron hombres, en cuanto al sitio, el 19.6% de los casos se presentaron en orofaringe, el 41.2% en cavidad oral y el 39.1% se identificaron como tumores primarios de laringe, el 65% de los casos se diagnosticaron en estadios avanzados (III y IV), y el grado histológico más frecuente fue moderadamente diferenciado en el 66.6% de los casos. (10).

Existen estudios internacionales que demuestran el mejor pronóstico en pacientes con VPH positivo, con tasas de respuesta más altas a la quimioterapia, se asociaban con un estadio tumoral más bajo, menor progresión locorregional y una supervivencia global mayor que en pacientes con VPH negativo. (25)

En contraste, los pacientes con altos niveles de expresión de EGFR, se asocian a un peor pronóstico, con un resultado clínico desfavorable, una respuesta menor a la radioterapia y un aumento en el riesgo de recurrencia locorregional posterior a la radioterapia. (26)

Factores de riesgo

El consumo de tabaco y alcohol son los factores de alto riesgo que se presentan con mayor distribución geográfica. Los grandes consumidores de ambas sustancias tienen un riesgo >35 veces mayor de desarrollar CCECC. Mientras que la infección por VPH se transmite principalmente a través del sexo oral, especialmente en poblaciones no vacunadas, con una prevalencia de VPH en carcinoma de orofaringe de 30-70%, surgen principalmente en amígdalas palatinas y base de la

lengua, mientras que los asociados a consumo de tabaco surgen en cavidad oral, hipofaringe y laringe (2).

La infección por VPH se asocia con CCECC, especialmente de orofaringe, con distribución más alta en amígdalas, asociándose a un mejor pronóstico, aunque existen algunos estudios en los que no se muestran los mismos resultados. (30) En un metaanálisis que evaluó la relación entre el estado VPH y la Sobrevida global y Sobrevida Libre de Progresión, los pacientes con VPH + tuvieron menor riesgo de muerte y un menor riesgo de recurrencia comparado con pacientes con CCECC VPH negativo.

En el análisis por subgrupos, se observó que los pacientes con tumores orofaríngeos VPH +, tuvieron un riesgo menor de muerte del 28%, no observando este beneficio en tumores no orofaríngeos. (30)

La presencia de VPH en cavidad oral se asoció con un aumento en el riesgo de presentar CCECC de orofaringe o cavidad oral, esto se reportó en un estudio de casos y controles, en donde se reportó un Odds ratio (OR) de 3.7, IC 95%=1.5 a 9.3, independientemente de la exposición a alcohol y tabaco. (29)

Existen otros factores de riesgo más débiles, entre los cuales se encuentra el antecedente de radiación, infecciones crónicas, mala higiene bucal, inmunosupresión, masticación de nueces de betel. Otras causas raras, son las hereditarias como Anemia de Fanconi, Ataxia telangiectasia, Síndrome de Bloom, Síndrome de Li Fraumeni, disqueratosis congénita, así como los polimorfismos en genes que codifican enzimas que metabolizan carcinógenos como glutatión S-transferasa Epóxido hidrolasa microsomal humana (I) (4).

La disminución del tabaquismo, la salud bucal, así como la vacunación contra VPH, reducirán la incidencia global del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. De acuerdo con los datos epidemiológicos, se espera que la vacunación profiláctica contra el VPH reducirá la prevalencia de la infección oral por VPH entre un 88- 93% y se verá reflejada para 2060 (2, 9,11,12).

Fisiopatología

La infección por VPH, se inicia con el contacto directo sobre las células de la capa basal, las amígdalas palatinas y la lengua que se caracterizan por presentar criptas, que son invaginaciones recubiertas por epitelio escamoso reticulado, en donde existen fisuras en la membrana basal, lo que facilita el ingreso del virus y así entra en contacto con las células inmunitarias (15, 3).

El genoma viral consta de 7 genes tempranos (E1-E7), E1 y E2 son proteínas reguladoras, E5, E6, E7 son oncoproteínas, y 2 genes tardíos L1 y L2 que codifica a

las proteínas estructurales de la cápside viral. E1 y E2 codifican proteínas responsables de la replicación y transcripción del genoma viral. E5 se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibiendo así su internalización, también se une al receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF1) y al receptor B del Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRB), una vez unido, promueve la proliferación celular. E6 y E7 son esenciales para la transformación oncogénica de la célula en el huésped. E6 se une a través de la proteína ubiquitina ligasa E3A (UBE3A) mejor conocida como E6-AP y forman un complejo que ubiquitina a p53, lo que conduce a su degradación y consecuentemente a la pérdida de regulación de puntos de control G1/S y G2/M, que conlleva a la inestabilidad genómica (14,15, 16). Ver Figura 1.

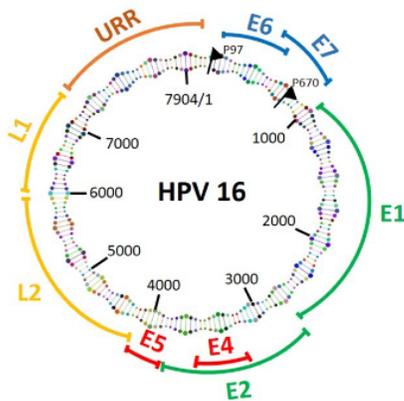


Figura 1. Estructura del VPH

7 genes tempranos, E1 Y E2 son proteínas reguladoras, que se encargan de la replicación y transcripción del genoma viral. L1 y L2 son genes tardíos que codifican proteínas de la cápside viral. E5, E6, y E7 son oncoproteínas, E5 se encarga de la unión a EGFR, inhibiendo así su internalización y su degradación, así estimulando la proliferación celular. E6 y E7, se encargan de la transformación oncogénica en el huésped. Adaptado, modificado y traducido al español de Sano and Oridate, *Int. J. Clin. Oncol.* (2016) 21:819-826)

A diferencia de los pacientes VPH negativos, en donde el gen TP53 que codifica a p53, se encuentra frecuentemente mutado, rara vez se altera en los casos VPH positivos, pero es inactivado por la degradación inducida por E6. Se ha observado que también aumenta la actividad de telomerasa, uniéndose a proteínas anti apoptóticas y promoviendo la proliferación celular. E7 se une a la proteína del gen del Retinoblastoma (RB1) que es regulador del ciclo celular, esta unión induce su degradación y liberación de factores de transcripción como E2F, con pérdida de control de la fase G1/S, impulsando así la proliferación celular y la regulación positiva por retroalimentación de p16. Rb reprime la transcripción del

gen P16INK4, la infección por VPH conduce a una mayor expresión del gen P16INK4, que es un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina (2, 16).

Es por eso que, la alta expresión de la proteína p16 es un marcador de infección por VPH en los tumores (13). Es así, que los mecanismos de E6 y E7 son fundamentales para el desarrollo de la transformación celular con el objetivo de continuar la proliferación y la inmortalización celular (2, 14). Mientras que, E5 aumenta la expresión de EGFR, ya que inhibe su internalización y su degradación, de esta manera promueve la proliferación celular (15). La expresión de EGFR, se puede llegar a detectar hasta en el 90% de los pacientes con CCECC y se asocian con un peor pronóstico, una alta sobreexpresión de EGFR, se asocia con peores desenlaces, y se ha observado que un mayor número de copias del gen EGFR, se asocia a CCECC de orofaringe p16 negativo, con una peor supervivencia, por el contrario, los pacientes con VPH tenían menos probabilidades de sobreexpresión de EGFR, existe una correlación inversa entre la expresión de p16 y EGFR, a pesar de la mayor sobreexpresión de EGFR en pacientes p16 negativos, en comparación con p16 positivos, no es posible predecir resistencia al tratamiento con anticuerpos anti EGFR (13). En estudios in vitro se demostró que el silenciamiento de E6/E7 en células de CCECC VPH positivas, da como resultado una disminución en la fosforilación del EGFR. (25)

Tratamiento

Más del 60% de los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello se presentan con una enfermedad localmente avanzada, etapas III y IV, con un alto riesgo de presentar recurrencia local (15 a 40%) y metástasis a distancia, asociada a mal pronóstico, alcanzando una Sobrevida Global a 5 años <50% (11,16). Debido a que la mayor parte de la población debuta con una enfermedad avanzada, el tratamiento sigue siendo un desafío, por esta razón es importante definirlo. Actualmente se requiere de enfoques multimodales, tomando en cuenta las comorbilidades del paciente, la anatomía, así como la preservación de órganos. El tratamiento de elección en pacientes con CCECC localmente avanzado irsecable o metastásico es la quimioradioterapia concomitante. Sin embargo, a pesar del tratamiento bimodal, más del 50% de los pacientes recaen o presentan enfermedad metastásica. Debemos recordar que la piedra angular del tratamiento es la quimioterapia basada en platino en donde la cirugía seguida de radioterapia sola o quimio radioterapia concomitante y actualmente terapias dirigidas son el tratamiento de elección (3, 17).

Actualmente existen agentes dirigidos, como inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como el Cetuximab, el cual es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico que inhibe competitivamente la unión del ligando al

EGFR, fomentando la internalización del EGFR, así es como se inhibe la señalización dependiente del EGFR, lo que lleva a la muerte celular mediada por células NK (3). EGFR pertenece a la familia HER/ErbB de receptores tirosina quinasas (RTK) y su activación aumenta la proliferación celular, metástasis y un aumento de la angiogénesis. Actualmente sabemos que se sobre expresa hasta en 80-90% de los CCECC, y que sus niveles se relacionan de manera inversamente proporcional con el pronóstico a largo plazo, lo que impacta directamente en la sobrevida (3,12).

Cetuximab ha mostrado beneficio en la enfermedad localmente avanzada, así como inhibidores de puntos de control inmunológicos dirigidos a proteínas de muerte celular PD-1 en las células T o a su ligando PD-L1 en las células tumorales, para enfermedad recurrente o metastásica, Ver Figura 2. Sin embargo, el pronóstico sigue siendo malo con estos nuevos agentes, ya que solo se logra una respuesta duradera en 15 a 20% de los pacientes. Más de la mitad de los pacientes con CCECC experimentan recurrencia locorregional o metástasis a distancia, con un riesgo de 15 a 40% de metástasis a distancia, asociada a mal pronóstico, alcanzando una Sobrevida Global a 5 años <50% (3, 10-11). Aunque el VPH esta presente entre el 25-60% de los pacientes con CCECC , aun no tiene un efecto claro en la terapia anti-EGFR. (31).

Se han realizado metaanálisis, para investigar si existe una relación de pacientes con CCECC p16 positivo o negativo y su respuesta al tratamiento con inhibidores del receptor del factor de EGFR. Algunos de estos ensayos demostraron que los pacientes con CCECC, en especial de orofaringe, y jóvenes, mejor estado funcional y una enfermedad con P16 negativa, se benefician de los tratamientos con inhibidores de EGFR (17).

Como se comentó previamente, el VPH promueve el crecimiento tumoral, con una sobreexpresión de EGFR en la membrana, y se podría plantear la hipótesis de que los CCECC VPH positivos, son más susceptibles a tratamiento con inhibidores de EGFR. Sin embargo, existen datos contradictorios sobre esto. Se analizó una cohorte donde se trató de responder si la infección por VPH modula la respuesta al cetuximab, recordando que existen oncogenes del VPH (E6 y E7) que anulan las funciones de RB y P53, y aumentan la expresión de EGFR mediante E5, por lo cual se ha intentado explicar si existe una relación entre el estado de VPH y su respuesta al tratamiento con Cetuximab. En esta cohorte se concluyó que el VPH no modula la respuesta al tratamiento con anti-EGFR, y que el tratamiento debe otorgarse independientemente del estado de VPH. Hasta el momento se requieren nuevos estudios que expliquen cuales son los marcadores predictivos de la respuesta al cetuximab en CCECC (13). En otros estudios de cohorte, se observó una relación inversamente proporcional entre la expresión de p16 y el

número de copias del gen EGFR, así como una correlación negativa, siendo excluyentes entre sí, siendo la expresión de p16 el único biomarcador predictivo independiente (18).

En 2010, resultados del estudio de Bonner, en donde se agregaba cetuximab a la Radioterapia, en pacientes con CCECC localmente avanzado de orofaringe, hipofaringe y laringe, se demostró el beneficio en Sobrevida global para pacientes a quienes se les agregó Cetuximab a la Radioterapia, en un seguimiento de 5 años con una SG de 45.6 % en el grupo de cetuximab mas radioterapia vs 36.4% en el grupo de RT sola.(26) Sin embargo, no se evaluó la relación con la presencia de VPH.

En el estudio RESGEX, Fase II, en donde el objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de Tomuzotuximab (anti-EGFR) vs Cetuximab en combinación con quimioterapia en pacientes con CCECC recurrente o metastásico, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG, 11.6 meses en el grupo de Tomuzotuximab vs 13.8 meses en el grupo de cetuximab con $p=0.96$, ni en SLP de 6.5 vs 6.2 meses, con $p=0.86$. Sin embargo, en el análisis por subgrupos, se observó que pacientes con p16 positivos tuvieron SG significativamente más prolongada en comparación con los pacientes con p16 negativo (19). La positividad de p16 se ha establecido como un factor pronóstico en CCECC VPH+ tratados con radioterapia, pero es de vital importancia, investigar la relación entre el estado de VPH y la respuesta al tratamiento con inhibidores de EGFR (4).

En 2001, se realizaron estudios en CCECC, en etapa localmente avanzada, donde se demostró adecuada tolerancia del Cetuximab al combinarse con radioterapia, así como beneficio en control de la enfermedad así como en SG, sin diferencias significativas en efectos adversos, por lo cual en 2006 se aprobó por la FDA, como tratamiento combinado con Radioterapia en CCECC localmente avanzado. Sin embargo, se realizaron estudios comparativos con la terapia estándar, cisplatino y radioterapia, en donde se demostró la inferioridad de la combinación con cetuximab (3).

El estudio SPECTRUM, es un ensayo aleatorizado, Fase III, en donde se comparó Panitumumab combinado con quimioterapia con cisplatino y 5 Fluorouracilo, en pacientes con CCECC recurrente o metastásico, en donde se analizó el estado de VPH, como biomarcador predictivo, en el análisis por subgrupos, se observó que los pacientes con P16 negativos, la SG fue mayor en el grupo de Panitumumab comparado con el grupo control 11.7 vs 8.6 meses, con HR 0.73 [IC del 95% 0,58-0,93]; $p=0,0115$.

Este beneficio no se observó en pacientes con p16 +, con una sobrevida global de 11 vs 12.6 meses [7,7-17,4]; 1,00 [0,62-1,61]; $p=0,998$).

Se realizó un estudio en 2019 que comparó el uso de cetuximab vs cisplatino concomitante con radioterapia en CCECC, en donde se demostró que el Cetuximab con RT produce una SG inferior en comparación con el cisplatino con RT, esta diferencia fue significativa en todos los subsitios (20). La quimiorradioterapia con cisplatino como radio sensibilizador, sigue siendo de primera elección, con mayor beneficio en pacientes con VPH positivos, teniendo como alternativa el cetuximab (3, 20). En este contexto, se debe evaluar el beneficio de resección o re irradiación, cuando el tratamiento local no es una opción, ya sea por consideraciones anatómicas, múltiples resecciones, la indicación es el tratamiento sistémico(16).

Actualmente con el conocimiento sobre el microambiente tumoral en CCECC, ha provocado cambios en el tratamiento, en particular sobre la Inmunoterapia. El descubrimiento de que la modulación del sistema inmunológico podría provocar la regresión de los tumores sólidos ha cambiado nuestra comprensión y tratamiento del cáncer. En particular, el desarrollo de inhibidores de los puntos de control inmunológico de muerte programada 1 (PD-1) ha influido en gran medida en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Los anticuerpos anti-PD-1 pembrolizumab y nivolumab mostraron respuestas duraderas y mejoras en la supervivencia en pacientes tratados con platino con CCECC recurrente o metastásico, lo que llevó a la aprobación de estos dos agentes por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 2016 (11). Ver figura 3.

Los inhibidores de puntos de control PD1, han aportado beneficio en tasa de respuesta, así como SG en el tratamiento de CCECC recurrente o metastásico, actualmente existen dos inhibidores anti PD1, aprobados por FDA desde 2016 (2,10, 16).

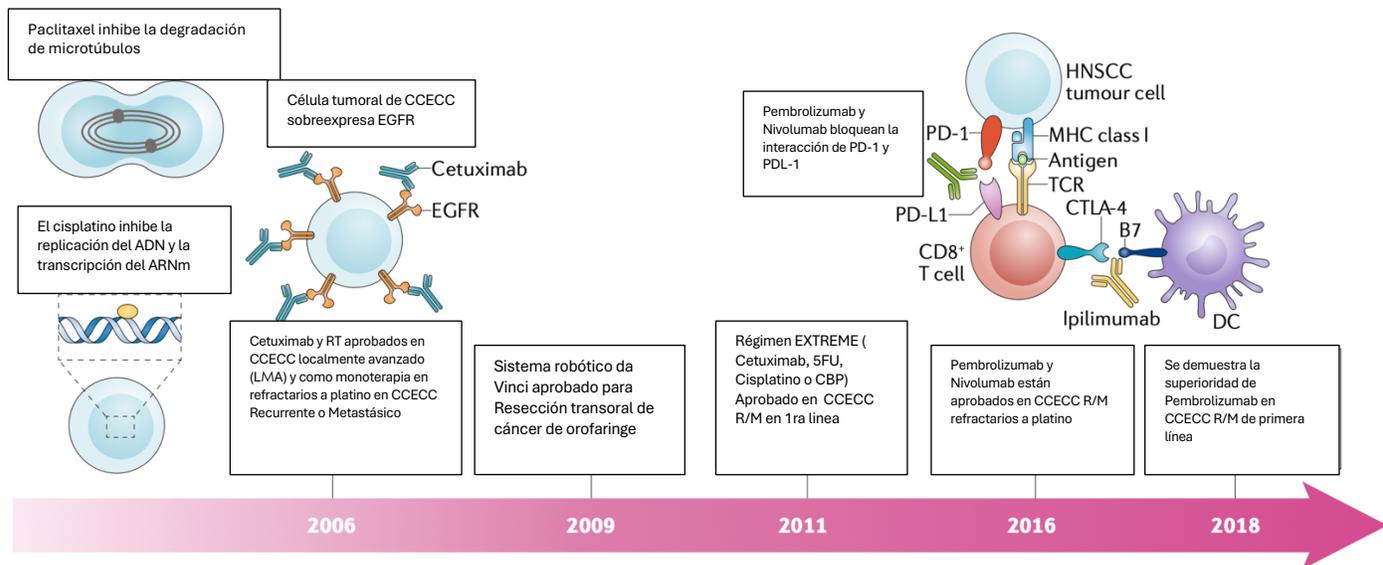


Figura 2. Cronología de los avances en la terapia de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Cetuximab (inhibidor de EGFR) fue el primer fármaco aprobado por la FDA para su uso en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico (CCECC R/M) en 2006 y como radiosensibilizador en CCECC localmente avanzado (CCECC LMA). En 2011, el régimen EXTREME fue aprobado para su uso en pacientes con CCECC R/M. En 2016, la FDA aprobó nivolumab y pembrolizumab para su uso en pacientes con CCECC R/M refractario al platino. En 2018, se demuestra la superioridad de pembrolizumab sobre cisplatino como tratamiento de primera línea para el CCECC R/M. 5-FU, 5-fluorouracilo; CTLA-4, Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; CD, célula dendrítica; LMA, localmente avanzado; PD-1, muerte celular programada 1; PD-L1, ligando 1 de muerte celular programada; TCR, receptor de células T. Adaptado y modificado, traducido al español de Cramer JD et. Al. The changing therapeutic landscape of head and neck cancer. Vol. 16, Nature Reviews Clinical Oncology. Nature Publishing Group; 2019. (12)

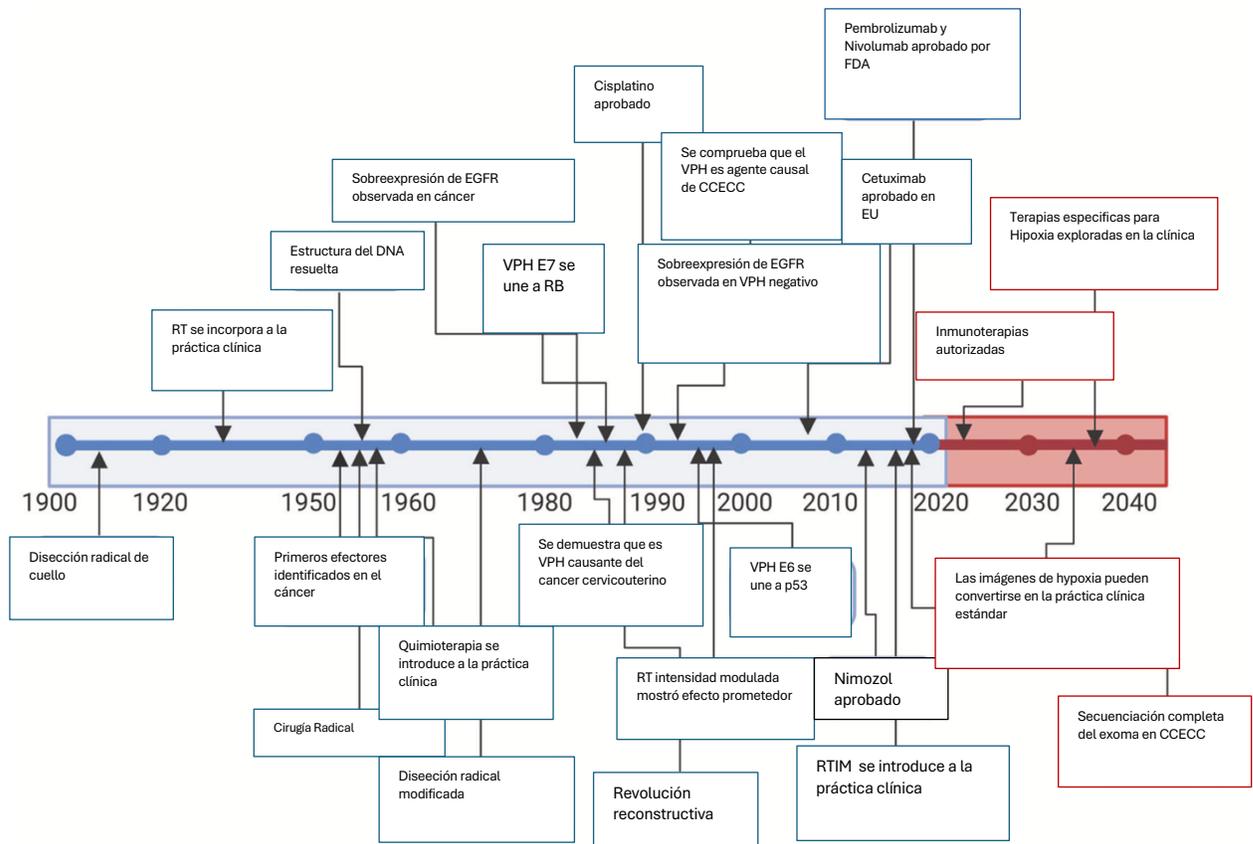


Figura 3. Cronología de los esquemas de tratamiento , nuevas terapias dirigidas en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello y futuras investigaciones. La cirugía se utilizó por primera vez para tratar el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC). Se realizaron investigaciones importantes entre la década de 1980 y 2020. El pronóstico de CCECC mejoró ligeramente, sin embargo seguía siendo insuficiente. Se encontraron y aprobaron más agentes para CCECC, lo que puede mejorar drásticamente el pronóstico de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. ADN, Ácido desoxirribonucleico, Receptor del factor de Crecimiento Epidérmico EGFR, virus del papiloma humano VPH, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello CCECC, Administración de Alimentos y Medicamentos de la FDA, radioterapia de intensidad modulada RTIM. Adaptado , modificado y traducido al español de Li, Q. et. Al. Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies. Vol. 8, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2023 (3).

La terapia estándar en ese momento, en primera línea es con inhibidores del punto de control inmunológico, en pacientes con expresión de PDL1, ya sea en monoterapia o combinado con quimioterapia basada en platino y en pacientes que no expresan PD-L1, un doblete con quimioterapia y cetuximab es la indicación. Ver Figura 3. Sin embargo, se han realizado estudios, como en el KEYNOTE 048, en donde se compararon 3 brazos, Pembrolizumab en monoterapia, Pembrolizumab más quimioterapia o Cetuximab más quimioterapia; en donde la combinación de quimioterapia y Pembrolizumab mejoró la SG 13 meses en comparación con quimioterapia y Cetuximab, 10.7 meses. La monoterapia con Pembrolizumab mostró mejor SG en comparación con Cetuximab y quimioterapia en pacientes con puntaje positivo combinado (CPS)

>20 ó CPS >1. Pembrolizumab más quimioterapia mejoró la SG vs Cetuximab más quimioterapia, independientemente de CPS. Con base en los resultados de este estudio, en 2019 la FDA lo aprueba como tratamiento de primera línea, y en monodroga en pacientes con CPS > 1 (21, 22). A pesar de esto, la eficacia del tratamiento sigue siendo limitada, con sólo 15-17% de los pacientes de la población total respondiendo a la monoterapia, alcanzando una sobrevida global a 4 años en menos del 30% (3, 6, 12).

Otro inhibidor es la molécula pequeña Afatinib; sin embargo, hasta este momento el único tratamiento anti EGFR que ha demostrado mejoría en tasas de respuesta de un 11-15% es el Cetuximab y actualmente es la única terapia dirigida aprobada por la FDA. Cetuximab está aprobado por la FDA para el tratamiento del CCECC en múltiples entornos; sin embargo, en donde mostró un claro beneficio en sobrevida global fue en la recurrencia y en la enfermedad metastásica, con una tasa de respuesta del 13-16% (3,12).

Aun queda por aclarar cuál es el impacto del estado tumoral de VPH en CCECC recurrente o metastásico, la cual solo se ha analizado en el estudio prospectivo, fase III SPECTRUM, en donde el estado de p16 se utilizó como marcador sustituto de VPH. (28)

El estudio SPECTRUM, es un ensayo aleatorizado, Fase III, en donde se comparó Panitumumab combinado con quimioterapia con cisplatino y 5 Fluorouracilo, en pacientes con CCECC recurrente o metastásico, en donde se analizó el estado de VPH, como biomarcador predictivo, no mejoró la Sobrevida global en la población no seleccionada, la SG media fue de 11.1 meses (IC del 95%: 9,8-12,2) en el grupo de panitumumab y de 9 meses en el grupo de control [HR] 0.873; IC del 95%: 0.729-1.046; p=0.1403), pero sí mejoró la Sobrevida libre de progresión, 5.8 meses (IC del 95%: 5,6-6,6) en el grupo de panitumumab y de 4.6 meses en el grupo de control (HR 0.780; IC del 95%: 0.659-0.922; p=0.0036).

En el análisis por subgrupos, se observó que los pacientes con P16 negativos, fue mayor en el grupo de Panitumumab comparado con el grupo control 11.7 vs 8.6 meses, con HR 0.73 [IC del 95% 0,58-0,93]; p=0,0115. Este beneficio no se observó en pacientes con p16 +, con una sobrevida global de 11 vs 12.6 meses [7,7-17,4]; 1,00 [0,62-1,61]; p=0,998). (27)

En EXTREME, un estudio aleatorizado, Fase III sobre el tratamiento de primera línea en CCECC recurrente o metastásico, la adición de cetuximab a la quimioterapia de primera línea mejora las tasas de respuesta objetiva de 36% frente a 20%, SLP de 5.6 meses frente a 3.3 meses, la SG DE 10.1 meses versus 7.4 meses, en comparación con la quimioterapia sola, se asoció con un aumento de sobrevida media de 2.7 meses y reducción significativa del 20% del riesgo relativo de muerte, en comparación con la quimioterapia sola. Con aumento en la sobrevida

libre de progresión de 2.3 meses, y una reducción del 46% de riesgo de progresión de la enfermedad, y un aumento del 83% de la tasa de respuesta y una reducción del 41% del fracaso a tratamiento. Se mostró un beneficio en todos los subgrupos al agregar cetuximab a la quimioterapia. (12, 23, 24).

El ensayo EXTREME Fase III, informó que la adición de Cetuximab a platino/ 5 Fluorouracilo mejoró la Supervivencia global y la supervivencia libre de Progresión, la respuesta en comparación con platino/5FU, por lo cual se realizó un estudio retrospectivo del estudio EXTREME para investigar el impacto del estado de VPH y P16 del tumor.

En el estudio EXTREME se demostró un beneficio en Sobrevida Global de quimioterapia mas cetuximab vs quimioterapia sola, independientemente del estado de P16/VPH, comparado con SPECTRUM, que mostró beneficios en la población P16 negativa, y en ambos estudios se demostró que el estado de p16/VPH es un factor pronóstico de CCECC recurrente o metastásico. (28)

Se realizó un metaanálisis, de 10 estudios en donde se incluyeron 819 pacientes, el objetivo fue valorar el beneficio del tratamiento anti EGFR con base en el estado de p16, en donde se demostró que la adición de un anti-EGFR no mejoró la SLP ni en SG en pacientes con p16 positivo, sin embargo en el subgrupo con enfermedad P16 negativo, se observó beneficio en SLP y SG, no estadísticamente significativa (17). En un análisis por subgrupos, se observó que agregar un anti EGFR a la quimioterapia vs quimioterapia, era significativamente superior en SLP para pacientes con P16 negativo con un HR de 0.58, IC del 95% : 0,45 a 0,75; $P < 0,001$), pero no para la enfermedad con p16 positivo (HR 0,92, IC del 95 %: 0,65 a 1,31; $P = 0,653$). No se encontró ningún beneficio de agregar un inhibidor de EGFR a la quimioterapia en pacientes con P16 positivo, tampoco se encontró beneficio al agregarlo a la radioterapia, quimiorradioterapia vs quimiorradioterapia independientemente del estado de P16. Esto puede ser explicado porque los tumores asociados a VPH, parecen tener una menor amplificación de EGFR (17).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Históricamente se conoce que los pacientes con CCECC VPH+ tiene mejor pronóstico en respuesta a la radioterapia y quimioterapia basada en platinos. Sin embargo los pacientes con CCECC avanzado, metastásico o recurrente, sigue siendo un reto en el tratamiento y beneficio en supervivencia. Cetuximab fue aprobado como una opción terapéutica, para este tipo de pacientes. Actualmente, el tratamiento de elección en pacientes con CCECC es con inhibidores del punto de control inmunológico, en pacientes con expresión de PDL1, ya sea en monoterapia o combinado con quimioterapia basada en platino y en pacientes que no expresan PDL1, la indicación es con un doblete con

quimioterapia y cetuximab. Sin embargo, en la UMAE Hospital de Oncología, la opción terapéutica dirigida para CCECC avanzado o metastásico sigue siendo cetuximab más quimioterapia.

Varios estudios han mostrado la relación de la respuesta terapéutica de cetuximab en términos de supervivencia global y su relación con VPH. Sin embargo, los resultados han sido inconsistentes. Por otra parte, la relación con VPH generalmente se basa en la expresión del marcador subrogado p16. Sin embargo, en algunos casos puede haber sobreexpresión de p16 independientemente de VPH, así como presencia de VPH como infección transitoria, sin que se relacione con la carcinogénesis. Por ello en el presente proyecto se planteó analizar la atribución de los CCECC relacionados y no relacionados a VPH, basado en la presencia de VPH oncogénico y sobreexpresión de p16, así como su relación con la Supervivencia Global en pacientes tratados con cetuximab en la UMAE Hospital de Oncología. En nuestro conocimiento, a la fecha, no existe un estudio de estas características en población mexicana. Este estudio contribuirá a conocer si hay diferencias en el beneficio de cetuximab y quimioterapia en función de la SG, con base en el estado de VPH, y su potencial uso como biomarcador predictivo.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la diferencia de la Supervivencia Global en pacientes mexicanos con carcinoma de células escamosas recurrente o metastásico VPH positivo y negativo tratados con quimioterapia y cetuximab?

6. JUSTIFICACIÓN

El carcinoma de cabeza y cuello recurrente o metastásico se puede dividir según el estatus de VPH. Esta nueva clasificación ha tenido relevancia por las implicaciones terapéuticas en los recientes ensayos con un impacto importante en SG) y SLP, de forma general es bien sabido que los pacientes con infección por VPH se asocian a un mejor pronóstico impactando en SG.

Existen estudios en donde se reporta el beneficio de Cetuximab independientemente del estado de VPH, sin embargo, se ha observado que el beneficio en VPH+ esta dado por la sensibilidad al platino, no por el tratamiento con anti EGFR, por lo cual demostraron que los pacientes con CCECC, en especial de orofaringe, una edad más joven, mejor estado funcional y una enfermedad con P16 negativa, se benefician de los tratamientos con inhibidores de EGFR. Otros estudios muestran que pacientes con VPH negativo, presentan mejores respuestas al tratamiento con Cetuximab y quimioterapia.(23,27,28)

Es importante valorar como fue que se determinó la positividad de VPH, ya que en la mayor parte de los estudios, fue por hibridación cromogénica in situ (CISH), la cuál es menos sensible que la detección por PCR, mostrando mayor especificidad

que la expresión de p16 mediante inmunohistoquímica. La expresión de EGFR esta dada hasta en 80 % de los pacientes con CCECC y suele relacionarse con una etapa avanzada, así como peor pronóstico.

En México no identificamos estudios que comparen el beneficio del esquema con Cetuximab (Anti-EGFR) y quimioterapia, en pacientes con CCECC y su relación con VPH. En nuestro centro, podemos realizar la determinación de VPH por la expresión de p16 por inmunohistoquímica así como por genotipificación de VPH. Por ello, es importante analizar el desenlace de los pacientes tratados con cetuximab y quimioterapia, detectar si existe o no relación con la atribución a VPH. Este estudio contribuirá a identificar si hay diferencias en sobrevida global en VPH positivo y negativo tratados con cetuximab y Quimioterapia, por lo que podría usarse como biomarcador predictivo a fin de dirigir las opciones terapéuticas con impacto en el costo-efectividad.

Por tanto, es importante conocer las características clínico-patológicas, así como la SG en este subgrupo de pacientes en función de la atribución o no a la carcinogénesis inducida por VPH en la población atendida en la UMAE Hospital de Oncología, ya que es un centro de concentración oncológica de referencia.

7. HIPÓTESIS

Hipótesis nula

La sobrevida global de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico, tratados con quimioterapia y cetuximab, no es diferente en acuerdo con VPH positivo y negativo.

Hipótesis alterna

La sobrevida global de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico, tratados con quimioterapia y cetuximab, es diferente en acuerdo con VPH positivo y negativo

8. OBJETIVOS

Principal

Evaluar la Sobrevida Global de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico VPH positivo y Negativo tratados con Cetuximab y quimioterapia.

Secundarios:

- Describir las características clínico-patológicas de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello tratados con cetuximab y quimioterapia.

- Determinar los casos atribuidos a VPH mediante expresión de p16INK4 y detección de VPH de alto riesgo.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Observacional, descriptivo, Cohorte retrospectivo.

Universo de Estudio.

Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico corroborado por patología, que hayan sido tratados con quimioterapia y cetuximab en la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, en el periodo de enero 2017 a diciembre 2023.

Tipo de Muestreo.

No probabilístico por conveniencia. Casos históricos registrados en los archivos de la UMAE.

Criterios de Selección.

a. Inclusión.

- i. Pacientes mayores de 18 años
- ii. Diagnóstico de CCECC recurrente o metastásico corroborado histológicamente
- iii. Estadios clínicos IV o recurrente.
- iv. En tratamiento con Cetuximab y quimioterapia.

b. Exclusión.

- i. Pacientes que no cuenten con tejido histológico para su evaluación
- ii. Pacientes que no recibieron cetuximab

c. Eliminación.

- i. Muestras biológicas con mala calidad o insuficientes. Pacientes con tejido histológico no susceptible de ser evaluado
- ii. No contar con expediente clínico completo

Detección de la expresión de p16

Se realizaron secciones histológicas (4 µm de espesor) y se montaron en portaobjetos electrocargados (VWR). Se realizó inmunohistoquímica con anticuerpo CINtec® p16 Histología (clon E6H4TM) para detectar p16. Se utilizó el sistema de detección Master Polymer Plus (Peroxidasa) según las instrucciones del fabricante (Vitro). Los portaobjetos se contrastarán con hematoxilina, se deshidrataron y se montaron con resina sintética. Los tejidos se observaron con un

microscopio Leica DM750 y se clasificaron como positivos cuando al menos el 70% de las células tumorales presenten una inmunorreacción nuclear o citoplasmática intensa.

DetECCIÓN Y GENOTIPIFICACIÓN DEL VPH

Se utilizaron de dos a cuatro secciones histológicas representativas de 10 µm para la extracción de DNA con el kit Promega ReliaPrep™ FFPE gDNA Miniprep System. se cuantificó la calidad y cantidad de DNA mediante espectrofotómetro de microplacas Epoch™ (BioTek Instruments, Inc.; Winooski, VT, EE. UU.). En todos los casos positivos a p16, se realizó la identificación de VPH mediante PCR mediante el kit HPV Direct Flow CHIP (Master Diagnóstica, Granada, España), que identifica 35 genotipos virales a partir de una región de 150 pb en el gen L1 que se amplifica mediante PCR. Posteriormente se realizó la hibridación inversa de forma automática con el equipo hybriSpot 24™. Los casos negativos a p16 se evaluaron mediante PCR con el mismo sistema y se realizó electroforesis. Los casos que sean visualizados como positivos se realizará hibridación inversa.

Tabla 1. Definición de las Variables:

	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo de vida de una persona medida en años	Número de años de vida que el paciente refiere en valoración inicial de la Consulta Externa de Oncología Médica	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Sexo	Características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de la especie humana	Con base en las características biológicas se establecen las categorías hombre mujer	Cualitativa dicotómica	1.- Mujer 2.- Hombre
Sitio primario	Lugar anatómico donde se originó la neoplasia maligna	Área de cabeza y cuello	Cualitativa nominal	1. Cavidad oral 2. Nasofaringe 3. Orofaringe 4. Hipofaringe 5. Laringe
Subsitio primario	Lugar anatómico donde se originó la neoplasia maligna	Áreas del sitio primario	Cualitativa nominal	Cavidad Oral 1. Labio 2. Mucosa oral 3. Paladar duro 4. Lengua anterior 5. Piso de la boca 6. Trígono retromolar Orofaringe 1. Amígdalas palatinas 2. Amígdalas linguales 3. Base de la lengua 4. Paladar blando 5. Úvula

				6. Pared faríngea posterior Hipofaringe 1. Fosa piriforme 2. Paredes hipofaríngeas lateral y posterior 3. Región post cricoidea Laringe 1. Laringe supraglótica 2. Glótica 3. Subglótica
Tipo histológico	Tipo morfológico del tumor con base en el análisis patológico	Carcinomas de células escamosas representan del 90 al 95% de las lesiones en la cavidad bucal y la laringe. Las histologías menos comunes incluyen carcinoma verrugoso (una variante del carcinoma de células escamosas), adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico y carcinomas mucoepidermoides.	Cualitativa nominal	1. Escamoso clásico 2. Verrucoso 3. Adenocarcinoma 4. Adenoide 5. mucoepidermoide
Grado de diferenciación	Con base en el porcentaje de queratinización	Se pueden clasificar como tumores bien diferenciados (más del 75 por ciento de queratinización), moderadamente diferenciados (25 a 75 por ciento de queratinización) y pobremente diferenciados (menos del 25 por ciento de queratinización)	Cualitativa nominal	1. Bien diferenciados 2. Moderadamente diferenciados 3. Pobremente diferenciados
Tratamiento quirúrgico	Modalidad de atención médica que implica la realización de una intervención quirúrgica con el fin de controlar o curar una enfermedad.	Múltiples procedimientos quirúrgicos, con el objetivo de reseca un tumor en su totalidad.	Cualitativa dicotómica	1. Sí 2. No
Etapa clínica al diagnóstico (Anexo 2 tablas de TNM)	Etapa clínica de acuerdo a TNM AJCC 8 edición	Etapa clínica de acuerdo a TNM AJCC 8 edición al momento de la primera valoración	Cualitativa ordinal	1. Localizada (I-IIA) 2. Localmente avanzada (IIB-IIIC) 3. Avanzada (IV)
Enfermedad Metastásica de Inicio	Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició al momento del diagnóstico.	Metástasis corroborada mediante técnicas de imagen al momento del diagnóstico.	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No

Esquema terapéutico	Combinación de fármacos y anticuerpos monoclonales que se utilizan para obtener una mayor respuesta.	Tratamiento sistémico en CCECYC recurrente o metastásico basada en cetuximab combinado con alquilantes o estabilizadores de microtúbulos.	Cualitativa nominal	1.EXTREME: Cisplatino/CBP 5FU Cetuximab 2.TPEX: Docetaxel Cisplatino Cetuximab 3.Mantenimiento con cetuximab
Sobrevida Global	Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento hasta la muerte	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico durante el cual los pacientes siguen vivos	Cuantitativa continua	Meses
VPH	Virus de doble cadena de DNA oncogénico identificado en base a secuencia genómica.	Mediante PCR e hibridación reversa para determinar la presencia de VPH y genotipo mediante hibridación reversa que identifica 35 genotipos de alto y bajo riesgo.	Cualitativa dicotómica	0. Negativo a VPH de alto riesgo 1. Positivo a VPH de alto riesgo
P16INK4	Proteína supresora de tumores codificada en humanos por el gen CDKN2A. p16 tiene un papel importante en la regulación del ciclo celular	Sobreexpresión de P16 mediante inmunohistoquímica en más de 70% de las células tumorales.	Cualitativa dicotómica	0. Negativo 1. Positivo
Atribución a VPH	Tumores cuya carcinogénesis sea atribuida a VPH oncogénico	Con base a la presencia de VPH oncogénico y sobreexpresión de p16 mediante inmunohistoquímica	Cualitativa nominal	0.- No atribuido (VPH-/p16-) 1. Atribuido (VPH+/p16+) 2. Discordantes
Tabaquismo	Antecedente de exposición previa o actual a humo de tabaco.	Índice tabáquico: número de cigarrillos al día por años fumando /20	Cualitativa dicotómica	0. Negativo 1. Positivo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El enfoque descriptivo de los resultados se efectuó con porcentaje, media o mediana y rango según correspondía. Para variables categóricas se utilizó Chi cuadrada, considerando significancia estadística cuando los valores de p sean inferiores a 0.05. La SG se evaluaron mediante curvas de Kaplan-Meier y la diferencia según la atribución a VPH se evaluó mediante la prueba de rango logarítmico. Para determinar si existe diferencia en la supervivencia de los dos grupos, VPH positivo y negativo se utilizó la Prueba de Log-rank. El análisis bivariado se realizó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

10. RESULTADOS

Se identificaron 154 pacientes que fueron diagnosticados con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico tratados con cetuximab en la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, en el periodo de enero 2017 a diciembre 2023, de los cuales se excluyeron 111 pacientes por falta de material de patología (bloques de parafina), solo contaban con revisión de laminillas y 5 pacientes por falta de información en el expediente clínico, de los cuales solo 38 pacientes cumplieron con los criterios de selección. Figura 4.

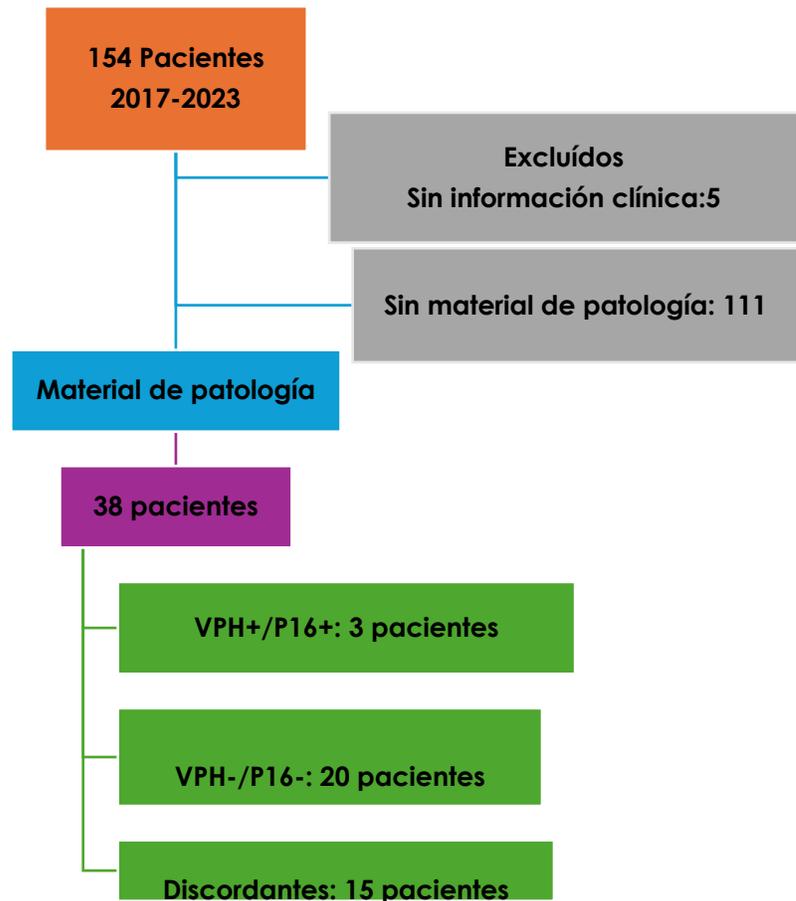


Figura 4. Número de pacientes incluidos y analizados en el estudio

En las características de la población, de los 38 pacientes, fueron 25 hombres y 13 mujeres, con una edad media de 61 años.

El tabaquismo estuvo presente en el 52.6% de los pacientes, la expresión de p16 fue positivo en 31.5% de los pacientes y negativo en 68.5%.

El VPH + fue 26% y el VPH negativo en 73%, el genotipo mas frecuente fue VPH 16 en el 90% de los casos. Tabla 3.

En cuanto a grado de diferenciación, la mayoría fue carcinoma moderadamente diferenciado en 76.3%

El sitio de afectación mas frecuente fue en Orofaringe en 44.8% de los casos, el subsitio mas frecuentemente afectado fue la base de la lengua en 54% y en cavidad oral 36.9%, el subsitio mas frecuente fue paladar duro en 20.8% de los casos, en laringe se presentó en un 18.4% y el subsitio mas frecuente fue transglótico en 10.5%. Sin presentar casos en nasofaringe e hipofaringe. (Tabla 2).

Tabla 2. Características de la población

	N. (%)		N. (%)		N. (%)	
Género	Mujeres N. (%)		Hombres N. (%)			
	13 (34.2)		25 (65.8)			
Tabaquismo	Presente		Ausente		Perdidos	
	20 (52.6)		15 (39.5)		3 (7.9)	
Grado de diferenciación	Bien diferenciado		Moderadamente diferenciado		Pobremente diferenciado	
	2 (5.3)		29 (76.3)		7 (18.4)	
Sitio	Cavidad oral		Orofaringe		Laringe	
	14 (36.9)		17 (44.8)		7 (18.4)	
Subsitio	Labio		Amígdalas palatinas		Supraglótica	
	1 (2.6)		3 (7.9%)		2 (7.9)	
	Paladar duro		Base de la lengua		Transglótica	
	8 (20.8%)		10 (26.3%)		4 (10.5)	
	Lengua anterior		Amígdalas linguales		Subglótica	
	0		0		1 (2.6)	
Piso de la boca 1		Paladar blando				
(2.6%)		3 (7.9%)				
Trígono retromolar 2		Úvula				
(7.9%)		1 (2.6%)				
Mucosa oral		Pared faríngea posterior				
2 (5.3)		0%				
Etapa al diagnóstico	Perdidos	II	IVA	IVB	IVC	
	3	1 (2.8%)	12 (34.2)	16 (45.7)	6 (17.1)	
ECOG al diagnóstico	ECOG 0			ECOG 1 o mas		
	2 (5.3%)			36 (94.7%)		

Se realizó un análisis bivariado, para evaluar la relación de p16 y VPH y las características del paciente, la edad, género, el antecedente de tabaquismo, el sitio, subsitio, el tipo histológico, la etapa clínica al diagnóstico, sin encontrar diferencias significativas. Tabla 4.

Sin embargo, podemos observar que existe mayor asociación de p16 y el género masculino en un 72.7%.

En pacientes con p16 negativo la edad media fue de 66 años y p16 positivo de 58 años, el tabaquismo se presentó con mayor frecuencia en p16 negativo en el 62.5% y con menor frecuencia en pacientes con p16+, en 45.5% y en la histología más

frecuentemente observada fue moderadamente diferenciada en p16+ en 63.6%, el sitio más común de presentación en p16 + fue en Orofaringe en 81.8% de los casos y la etapa más frecuente asociada a p16 fue IVC en 37.5%, sin ser estadísticamente significativa ninguna de ellas.

En cuanto al estado de VPH +, fueron resultados similares, encontrando mayor frecuencia en hombres, la histología más frecuente también fue moderadamente diferenciado, el sitio más afectado fue la orofaringe, y la etapa más frecuente fue IVB, sin encontrar diferencias significativas.

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con base en VPH/P16

	N. (%)	N (%)
VPH	Positivo 10 (26%)	Negativo 28 (73%)
Genotipo	VPH 16 (90%)	Otros 10% (18, 39, 56, 62 y 81)
P16	Positivo 12 (31.5%)	Negativo 26 (68.5%)

Tabla 4. Asociación de características de la población con base en el estado de p16 y VPH.

		% p16 +	% p16 -	P=	% VPH +	%VPH -	P=
Edad		58 (57-68)	61 (56-69)	0.8	58 (57-69)	61 (53-69)	0.8
Género	Mujer	27.3%	37%	0.4	3 (33.3%)	10 (34.4%)	0.64
	Hombre	72.7%	63%		6 (66.7%)	19 (65.5%)	
Tabaquismo	Ausente	54.5%	37.5%	0.3	55.6%	40%	0.33
	Presente	45.5	62.5%		44.4%	60%	
Grado de diferenciación	Bien diferenciado	9.1%	3.7%	0.49	22%	0%	0.3
	Moderadamente diferenciado	63.6%	81.5%		66.7%	78.6%	
	Pobrememente diferenciado	27.3%	14.8%		11.1%	21.4%	
Sitio	Cavidad oral	0%	29.6%	0.8	33%	14.3%	0.41
	Orofaringe	81.8%	51.9%		55.6%	64.3%	
	Laringe	18.2%	18.5%		11.1%	21.4%	
Etapa	II	12.5%	0%	0.15	0%	0%	0.35
	IVA	25%	34.6%		42.9%	32%	
	IVB	25%	53.8%		57.1%	44%	
	IVC	37.5%	11.5%		0%	24%	
ECOG	0	9.1%	3.7%	0.5	22.2%	0%	0.054
	1-2	90.9%	96.3%		77.8%	100%	

Sobrevida global con base p16

Se analizó la SG por Kaplan-Meier, reportando una SG de 10 a 26 meses, con una media de 16.5 meses, para p16 negativo y de 10 a 32 meses, con una media de 19 meses. Ver Figura 5.

Se realizó análisis por Log Rank, $p=0.527$, sin mostrar diferencias significativas en la asociación de variables con p16 positivo y negativo, quienes recibieron tratamiento con cetuximab y quimioterapia y la supervida global.

En nuestra población, menos del 18% están vivos a 5 años, independientemente del estado de p16, sin mostrar diferencias significativas, con una $p=0.5$. Tabla 5.

Sobrevida global con base en el estado de VPH

Se analizó la SG por Kaplan-Meier, reportando una SG de 9 a 22 meses, con una media de 13 meses, para VPH negativo y de VPH positivo de 13 a 46 meses, con una media de 23 meses, no estadísticamente significativo, $p=0.096$. Ver Figura y Tabla 5.

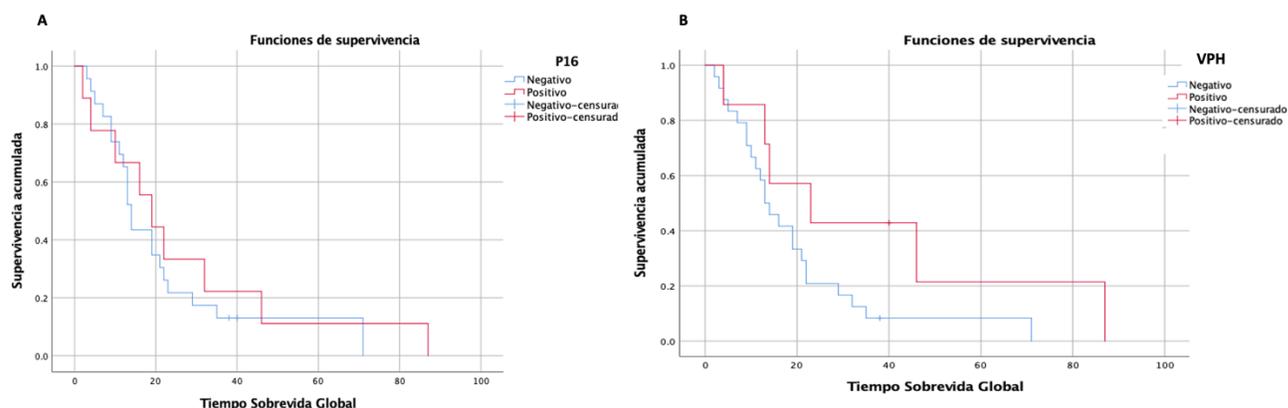


Figura 5. (A) Curva de Kaplan Meier de Supervida global con base en p16. (B) Curva de Kaplan Meier de Supervida global con base en VPH.

Tabla 5. Supervida global con base en el estado de p16/VPH

	Estado	Supervida Global en meses			P
		25	50	75	
P16	Negativo	10	16.5	26	$p=0.527$
	Positivo	10	19	32	
VPH	Negativo	22	13	9	$P=0.096$
	Positivo	46	23	13	

Sobrevida Global en función de la atribución a VPH

Se evaluó la SG en pacientes dobles positivos, dobles negativos y discordantes.

En el análisis por subgrupos, los dobles positivos fueron 3 pacientes en 7.89%, Dobles negativos fueron 20 pacientes que corresponde a 52.6%, y del grupo de discordantes, los p16+/VPH- 9 pacientes en 23.6%, ambos y la población discordante p16-/VPH+ 6 pacientes 15.7%

La Sobrevida global fue mayor en los pacientes dobles positivos con SG de 32 meses, los dobles negativos de 19 meses y los discordantes de 10 meses, siendo estadísticamente significativo, con $p=0.041$. Ver Figura y Tabla 6.

Tabla 6. Sobrevida Global de VPH+/P16+, VPH-/P16- y Discordantes en población de CMN Siglo XXI

	VPH+/P16+ (N)	VPH-/P16- (N)	Discordantes (N)
SGm	32 meses (3)	19 meses (20)	10 meses (15)
P	$p=0.041$		

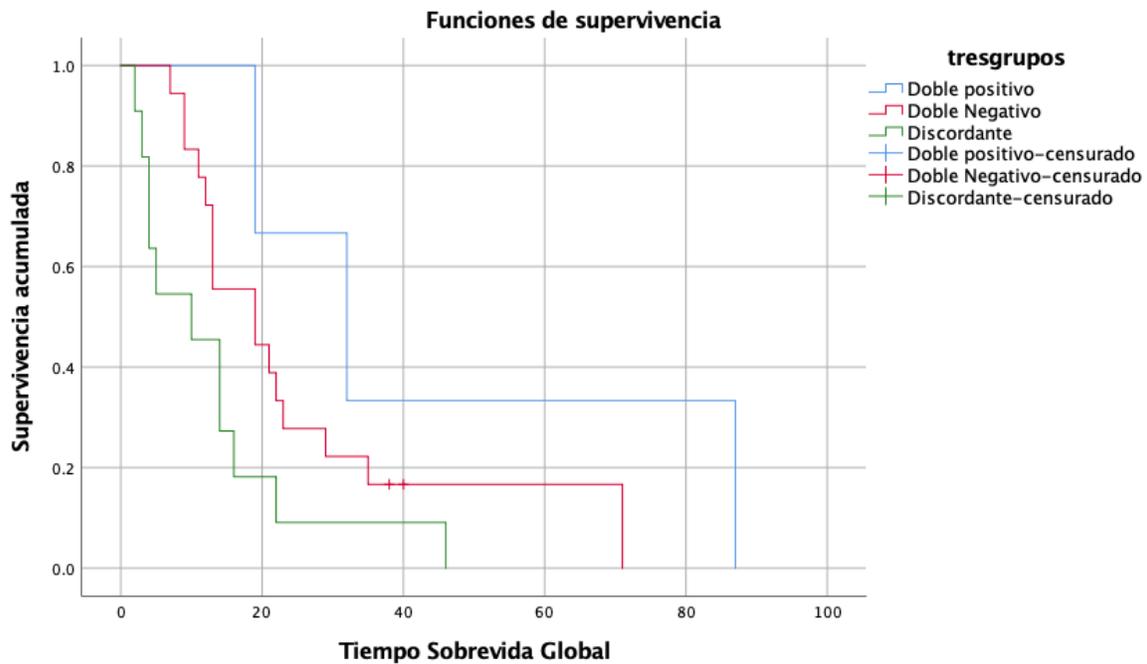


Figura 6. Sobrevida Global de VPH+/P16+, VPH-/P16- y Discordantes

Sobrevida global con base en Tabaquismo

Se observó mayor SG en pacientes con Tabaquismo presente, con una SGm de 19 meses vs 9 meses en quienes no tenían antecedente de tabaquismo, sin ser estadísticamente significativo, con una $p=0.795$. Ver Figura y Tabla 7.

Tabla 7. Sobrevida global con base en Tabaquismo

	Tabaquismo +	Tabaquismo -
SGm	19 meses	9 meses
P	$p=0.795$	

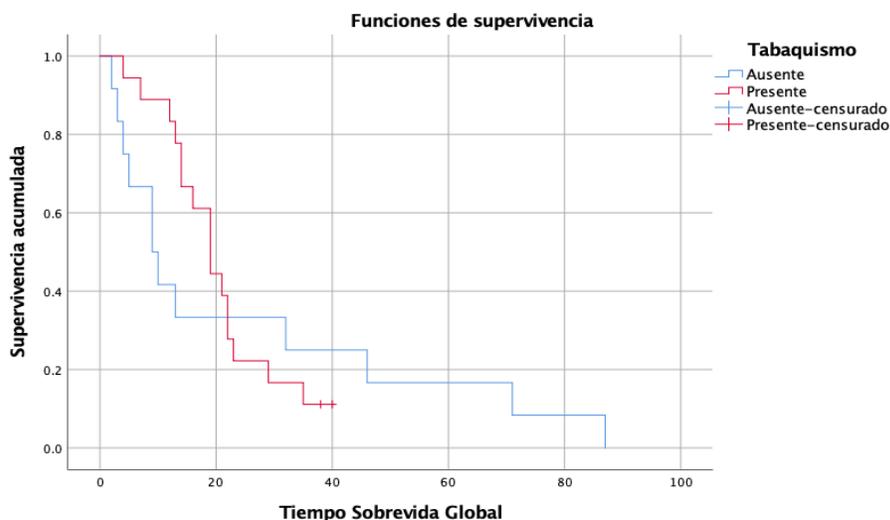


Figura 7. Sobrevida global con base en el estado de Tabaquismo

11. DISCUSIÓN

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello es una neoplasia heterogénea en la que la presencia de VPH/p16+, es un marcador pronóstico independiente, y su presencia impacta en Sobrevida Global (2, 32, 33) Sin embargo, el estado de VPH en la respuesta al tratamiento con inhibidores de EGFR en pacientes con CCECC recurrente o metastásico sigue siendo controversial, en donde algunos estudios reportan beneficio independientemente del estado de VPH/P16, otros refieren beneficio en SLP y SG en pacientes con VPH negativo, sin beneficio de agregar un anti EGFR a la quimioterapia en pacientes con VPH positivo. (23, 27,28)

El objetivo de nuestro análisis fue determinar si los pacientes recurrentes o metastásicos tratados con cetuximab tenían diferencias en la supervivencia global con base en la infección por VPH y en función de la atribución a VPH (VPH+/p16+) respecto a los no atribuidos a VPH.

A pesar de que contamos con estudios internacionales, así como metaanálisis previos que indican un beneficio marginal en SG y SLP en pacientes con VPH negativos (27). En este estudio analizamos la Sobrevida global en función de dos marcadores: p16 y VPH, y no solo de uno de ellos, como lo reportan varios estudios. Sin embargo, una limitante del estudio es el reducido número de muestras que se pudieron analizar, ya que no se contaba con el material en los archivos de patología de todos los casos.

Se demostró una SG de 19 meses en p16+ y de 16.5 meses en p16-, y de VPH negativo 13 meses, VPH + 23 meses, sin ser estadísticamente significativo, lo cual es superior a lo reportado en el ensayo retrospectivo de EXTREME, con SGm de 9.7 meses en p16- y 12.6 meses en p16+, con atribución a VPH+/P16+ alcanzando SGm 12 meses en quienes recibían un anti EGFR+ quimioterapia (23, 28).

La Sobrevida global observada en nuestro estudio de cohorte en pacientes con VPH positivo o negativo, es mayor a la reportada a nivel mundial, lo que puede deberse a las características demográficas de la población estudiada, el tamaño

de muestra, como es la edad de los pacientes, el grado de diferenciación, el sitio anatómico y la etapa clínica al diagnóstico.

La tasa de Supervivencia Global a 5 años sigue siendo inferior al 18%, similar a la población internacional, donde a los 24 meses, su tasa de SG era menos del 20% (23, 27): como consecuencia del retraso en el diagnóstico, el diagnóstico en etapas avanzadas, así como retrasos en el inicio del tratamiento; sin embargo, al ser un análisis descriptivo, el tamaño de muestra es limitado para tener conclusiones, es posible que un tamaño de muestra mayor nos ayude a revelar si existen diferencias no detectadas en este estudio.

En la población atribuida a p16+/VPH+, se observó una mayor SG media de 32 meses, en la población no atribuida p16-/VPH-, SG media de 19 meses y en el grupo de discordantes con una SG media de 10 meses, siendo estadísticamente significativa.

Sin embargo, una limitación de nuestro estudio, es que solo 3 pacientes presentaban atribución a VPH+/P16+ (dobles positivos), lo cual es lo que puede modificar los resultados.

Se confirma que los pacientes atribuidos a VPH+/P16+ tienen mejor pronóstico, este hallazgo es consistente con estudios previos que atribuyen el beneficio en Supervivencia global a las características biológicas del tumor asociadas a VPH, con mayor sensibilidad a radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y por la menor presencia de mutaciones, sin embargo, por el pequeño número de pacientes en la población de VPH+/P16+, es necesario ampliar el número de muestras para estratificar la población con mayor detalle. (27,33)

En nuestra población, la Supervivencia global fue menor en el grupo de discordantes, a diferencia de la literatura mundial, en donde los pacientes con doble negativo son los que presentan peor pronóstico, lo que puede ser explicado por nuestro tamaño de muestra. (33)

Con base en nuestros resultados, consideramos que es de vital importancia realizar la determinación de VPH y de P16, combinados para una evaluación integral, ya que consideramos que p16 no es suficiente para establecer el pronóstico del paciente, impactando directamente en la supervivencia global.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, observamos que el CCECC asociado a VPH/p16+, fue más frecuente en hombres con una relación 2.4:1, una edad media de 58 años, el 45.5% de la población tenía antecedente de tabaquismo, el sitio de mayor afectación fue la orofaringe, al realizar el análisis de VPH, el genotipo prevalente fue VPH 16 en el 90% de los casos, en el 10% presentaron 18, 39, 56, 62 y 81, similar a lo reportado en la literatura internacional. (1,2)

Este hecho subraya la importancia de mejorar los programas de detección temprana, continuar con programas de vacunación que se espera que para 2060 se reducirá de manera significativa la incidencia de CCECC asociado a infección

por VPH (9) y optimizar el acceso a tratamientos de manera oportuna. En particular en nuestro medio, es necesario contar con notas clínicas más detalladas, que nos permitan identificar con mayor claridad los factores de riesgo como el tabaquismo que afecta de manera negativa el pronóstico aún en los casos asociados a VPH. (4, 9)

Se realizó un análisis de SG con base en el tabaquismo, encontrando hallazgos inesperados, con mayor Sobrevida global en pacientes con antecedente de tabaquismo positivo, lo cual contrasta con la literatura mundial, donde sabemos que el tabaquismo se asocia con peor pronóstico, con peores tasas de respuesta a tratamiento, impactando en Sobrevida global (1,11), debemos tomar en cuenta que el 45.5% de los pacientes con p16+ tenían antecedente de tabaquismo, lo cual puede influir de manera directa con los resultados obtenidos.

Sin embargo, es importante considerar que la falta de información en el expediente clínico sobre el índice tabáquico limita la interpretación de este resultado.

Adicionalmente, se desconoce si los pacientes que niegan tabaquismo fueron fumadores pasivos o tuvieron alguna exposición laboral de riesgo para el desarrollo de carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

Para validar este hallazgo, sería necesario realizar estudios con un mayor tamaño de muestra, teniendo información clínica detallada que nos permita reportar el índice tabáquico, para tener conclusiones confiables.

Tabla 8. Comparación de resultados de SG de nuestra población con la población mundial de Duplete basado en platino + anti-EGFR vs Duplete basado en platino en el ensayo EXTREME y SPECTRUM.

Ensayos clínicos SG	CMN Siglo XXI CBP/Cisplatino+/- Cetuximab	P	EXTREME Cetuximab+/- Cisplatino/CBP+5FU	HR	P	SPECTRUM Panitumumab+/- Cisplatino+5FU	HR	P	
Edad	58 años		<65 a 82% >65 a 18%			<65 a 82% >65 a 18%			
P16 -	16.5 meses	0.52	9.7 vs 7.3 meses	0.82	0.106	11.7 vs 8.6 meses	0.73	0.011	
P16+	19 meses		12.6 vs 9.6 meses	0.63		0.224			11 vs 12.6 meses a favor de QT
P16+/VPH+	32 meses	0.026	12 vs 7.1 meses		0.552				
P16-/VPH-	19 meses		9.6 vs 6.7 meses			0.025			
P16-/VPH+ P16+/VPH-	10 meses		12.6 vs 10.6 meses				0.613		

12. CONCLUSIONES

En general, la Sobrevida Global de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello recurrentes o metastásicos que recibieron cetuximab +QT, es comparable con los reportes internacionales, independientemente del estado de VPH.

El grupo de pacientes atribuidos a VPH (p16 +/VPH+) presentan mayor SG comparado con los no atribuidos y discordantes siendo estadísticamente significativo.

Sabemos que actualmente en el sistema de estadificación solo se considera el estado de p16; sin embargo, la determinación de VPH debería integrarse con el objetivo de estratificar mejor a los pacientes, lo que permitirá tener un pronóstico más preciso.

Al ser un análisis descriptivo, el tamaño de muestra es limitado para tener conclusiones, lo que impulsaría a realizar estudios prospectivos con un tamaño de muestra mayor, y esto nos ayude a revelar si existen diferencias no detectadas en este estudio.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se acuerdo con los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki y la Ley General de Salud de México. Debido a que éste es un estudio retrospectivo, y no se requiere contacto con el paciente o familiar, así como intervención en el paciente, no ameritó el llenado de consentimiento informado. Se consideró un estudio sin riesgo. Se respetó la confidencialidad puesto que no se especificaron nombres ni número de afiliación. Se sometió a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud. Debido a que se trata de material archivado en el departamento de patología y que este ya fue usado para diagnóstico, se solicitó la exención del consentimiento informado, ya que no implica modificación en el pronóstico o tratamiento de los pacientes, sino del análisis de las muestras archivadas para su caracterización biológica y asociación con datos derivadas de los expedientes clínicos, todo ello de manera retrospectiva. Se codificaron los casos para no identificar a los pacientes por su nombre o datos sensibles.

RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio y que no hubo contacto con los pacientes ya que la información se obtuvo por medio de investigación documental de expedientes físicos y electrónicos consideramos que se trata de una investigación sin riesgo. La información de los pacientes fue resguardada por los investigadores del protocolo. Se asignó un número identificador a cada paciente para resguardar la confidencialidad y privacidad de los datos.

BENEFICIOS

Los pacientes incluidos en este estudio no obtuvieron beneficio directo, pero la información que se obtuvo con los resultados nos ayudó a conocer las

características clínicas y biológicas de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello que son atendidos en la UMAE Hospital de Oncología, así como a conocer las diferencias en la supervivencia de los pacientes en función de la atribución a VPH.

Recursos financieros

Este proyecto está vinculado al proyecto global VALIDACIÓN DE BIOMARCADORES ASOCIADO AL DESARROLLO Y PRONÓSTICO DE NEOPLASIAS ATRIBUIDAS A LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, el cual tiene número de registro R-2017-3602-31 y contó con financiamiento institucional en temas prioritarios 2023-2024. Por lo que fue financiado parcialmente por el mismo.

14. REFERENCIAS

- 1) Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Medical Sciences*. 2023 Jun 13;11(2):42.
- 2) Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. Vol. 6, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2020.
- 3) Li Q, Tie Y, Alu A, Ma X, Shi H. Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies. Vol. 8, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2023.
- 4) Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2020 Nov 1;31(11):1462–75.
- 5) Haddad RI, Hicks WL, Hitchcock YJ, Jimeno A, Leizman D, Pinto HA, et al. NCCN Guidelines Version 1.2024 Head and Neck Cancers Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2023. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
- 6) Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gomez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases Report MEXICO [Internet]. México; 2023. Available from: www.hpvcentre.net
- 7) Córdova Villalobos JA, Hernández Ávila M, Ortíz Domínguez M, Martínez Ampudia L, Lezana Fernández MÁ, López -Gatell Ramírez H, et al. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México [Internet]. Available from: www.dgepi.salud.gob.mx
- 8) Gallegos-Hernández AC, Francisco J, Paredes-Hernández , Flores-Díaz E, Minauro-Muñoz R, Apresa-García G, et al. Virus de papiloma humano asociado con cáncer de cabeza y cuello. *Cirugía y Cirujanos*. *Cir Cir* [Internet]. 2007;151–5. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66275302>
- 9) Ruffin AT, Li H, Vujanovic L, Zandberg DP, Ferris RL, Bruno TC. Improving head and neck cancer therapies by immunomodulation of the tumour microenvironment. Vol. 23, *Nature Reviews Cancer*. Nature Research; 2023. p. 173–88.
- 10) Méndez-Matías G, Velázquez-Velázquez C, Castro-Oropeza R, Mantilla-Morales A, Ocampo-Sandoval D, Burgos-González A, et al. Prevalence of HPV in mexican patients

- with head and neck squamous carcinoma and identification of potential prognostic biomarkers. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 1;13(22).
- 11) Chow LQM. Head and Neck Cancer. Longo DL. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Jan 2;382(1):60–72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1715715>
 - 12) Cramer JD, Burtneß B, Le QT, Ferris RL. The changing therapeutic landscape of head and neck cancer. Vol. 16, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 669–83.
 - 13) Pogorzelski M, Ting S, Gauler TC, Breitenbuecher F, Vossebein I, Hoffarth S, et al. Impact of human papilloma virus infection on the response of head and neck cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy. *Cell Death Dis*. 2014 Feb;5(2).
 - 14) Castro-Oropeza, R., & Piña-Sánchez, P. (2022). Epigenetic and Transcriptomic Regulation Landscape in HPV+ Cancers: Biological and Clinical Implications. *Frontiers in genetics*, 13, 886613. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.886613>
 - 15) Devita H and R. *Cancer, principles and practice of oncology*. 12th edition. Vincent T. DeVita Jr. M, Theodore S. Lawrence MP, Steven A. Rosenberg MP, editors. Vol. 4. Wolters Kluwer; 2023. 784–833 p.
 - 16) Bhatia A, Burtneß B. Treating Head and Neck Cancer in the Age of Immunotherapy: A 2023 Update. Vol. 83, *Drugs*. Adis; 2023. p. 217–48.
 - 17) Su Y, Cui J, Xu D, Wang M, Xu T, Tian H, et al. p16(INK4a) status and survival benefit of EGFR inhibitors in head and neck squamous cell cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 124, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 11–20.
 - 18) Young RJ, Rischin D, Fisher R, McArthur GA, Fox SB, Peters LJ, et al. Relationship between epidermal growth factor receptor status, p16 INK4A, and outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2011 Jun;20(6):1230–7.
 - 19) Klinghammer K, Fayette J, Kaweckí A, Dietz A, Schafhausen P, Folprecht G, et al. A randomized phase II study comparing the efficacy and safety of the glyco-optimized anti-EGFR antibody tomuzotuximab against cetuximab in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck – the RESGEX study. *ESMO Open*. 2021 Oct 1;6(5).
 - 20) Bauml JM, Vinnakota R, Anna Park YH, Bates SE, Fojo T, Aggarwal C, et al. Cisplatin versus cetuximab with definitive concurrent radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of Veterans Health Affairs data. *Cancer*. 2019 Feb 1;125(3):406–15.
 - 21) Parmar K, Mohamed A, Vaish E, Thawani R, Cetnar J, Thein KZ. Immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: An updated review. Vol. 33, *Cancer Treatment and Research Communications*. Elsevier Ltd; 2022.
 - 22) Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915–28.

- 23) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer Abstract [Internet]. Vol. 359, N Engl J Med. 2008. Available from: www.nejm.org
- 24) Bossi P, Resteghini C, Paielli N, Licitra L, Pilotti S, Perrone F. Prognostic and predictive value of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma [Internet]. Vol. 7. 2016. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
- 25) Bhatia A, Burtneess B. Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer: Defining Risk Groups and Clinical Trials. J Clin Oncol. 2015 Oct 10;33(29):3243-50.
- 26) Bonner JA, Harari PM. et.al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):21-8.
- 27) Jan B Vermorken, et. al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial, The Lancet Oncology, Volume 14, Issue 8, 2013.
- 28) Vermorken JB, Psyrri A. et.al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. Ann Oncol. 2014 Apr;25(4):801-807.
- 29) Maura L. Gillison, Wayne M. Koch, et. al. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 92, Issue 9, 3 May 2000, Pages 709–720.
- 30) Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. Int J Cancer. 2007 Oct 15;121(8):1813-20.
- 31) Ayuso JM, Vitek R, et. al. Effects of culture method on response to EGFR therapy in head and neck squamous cell carcinoma cells. Sci Rep. 2019 Aug 28;9(1):12480.
- 32) Ang, K, et.al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2010 Jul 1;363
- 33) Reimers, N. et.al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. Int. J. Cancer, 2007 120: 1731-1738

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

	Enero-Febrero 2025	Marzo 2025	Abril 2025
Aprobación por los comités de investigación y ética	X		
Revisión de expedientes físicos y electrónicos	X		

Recopilación de material biológico del departamento de patología	X	X	
Procesamiento de las muestras disponibles	X	X	
Análisis de resultados		X	
Publicación de tesis		X	X
Envío a publicación de resultados			X

16. ANEXOS

Anexo 1

Esquema	Fármaco	Dosis	Duración de los ciclos
Concomitancia	Cisplatino	40mg/m2 Semanal 100mg/m2 trisemanal	Semanal durante RT 6 ciclos Día 1 cada 21 días durante 3 ciclos
	Carboplatino	AUC5 trisemanal AUC 2 Semanal	Durante RT (3 ciclos) Durante RT (6 ciclos)
EXTREME	Cisplatino/CBP	100mg/m2/ AUC 5	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
	5FU	1000mg/m2	Día 1 a 4 cada 21 días por 6 ciclos
	Cetuximab	Dosis inicial 400 mg/m2 Dosis de mantenimiento 250 mg/m2	Día 1, 8 y 15 como anteriormente cada 21 días durante seis ciclos, c
TPEX	Docetaxel	75 mg/m2	Cada 21 días durante 6 ciclos
	Cisplatino	75 mg/m2	Cada 21 días durante 6 ciclos
	Cetuximab	400mg/m2 Dosis inicial y 250 mg/m2 semanal	Hasta la progresión o toxicidad inaceptable
Cetuximab MTTO	Cetuximab	250 mg/m2 semanal	Hasta la progresión o toxicidad inaceptable

Anexo 2 TNM

Cavidad oral y labio TNM AJCC UICC 8a edición

Tumor primario	
Categoría	Criterios T
T	
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
Tis	Carcinoma in situ

T1	Tumor ≤2 cm con profundidad de invasión (DOI)* ≤5 mm
T2	Tumor ≤2 cm, con DOI* >5 mm y ≤10 mm; o Tumor >2 cm y ≤4 cm, con DOI* ≤10 mm
T3	Tumor >2 cm y ≤4 cm con DOI* >10 mm; o Tumor >4 cm con DOI* ≤10 mm
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada
	T4a: Enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor >4 cm con DOI* >10 mm; o El tumor invade únicamente estructuras adyacentes (p. ej., a través del hueso cortical de la mandíbula o el maxilar, o afecta el seno maxilar o la piel de la cara). <i>NOTA:</i> La erosión superficial del hueso/alvéolo dental (sola) por un primario gingival no es suficiente para clasificar un tumor como T4
	T4b enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el espacio masticador, las placas pterigoideas o la base del cráneo y/o encierra la arteria carótida interna.
*****DOI es la profundidad de la invasión y no el espesor del tumor	
Ganglios linfáticos regionales (N)	
N Clínico cN	
Categoría N	N criterios
NX	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su mayor dimensión ENE(-)
N2	Metástasis en un único ganglio ipsilateral mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); o Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); o En ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor, y ENE(-)
	N2a Metástasis en un único ganglio ipsilateral mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor, y ENE(-)
	N2b Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
N3	Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-); o Metástasis en cualquier nódulo(s) y ENE(+) clínicamente manifiesto
	N3a Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-)
	N3b Metástasis en un único ganglio ipsilateral mayor de 3 cm en su mayor dimensión y ENE(+); o Múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales cualquiera con ENE(+); o Un único ganglio contralateral de cualquier tamaño y ENE(+)

Se puede utilizar una designación de "U" o "L" para cualquier categoría N para indicar metástasis por encima del borde inferior del cricoides (U) o por debajo del borde inferior del cricoides (L). De manera similar, la ENE clínica y patológica debe registrarse como ENE(-) o ENE(+).

Metástasis a distancia M

Categoría M	Criterios M
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis distantes

Grupos de estadios pronósticos				
Cuando T es	N es	Y M es		
Tis	N0	M0	0	
T1	N0	M0	I	
T2	N0	M0	II	
T3	N0	M0	III	
T1, T2, T3	N1	M0	III	
T4a	N0, N1	M0	IVA	
T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA	
Cualquier T	N3	M0	IVB	
T4b	Cualquier N	M0	IVB	
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVC	

Cáncer de orofaringe (p16 negativo) Estadificación clínica TNM AJCC UICC 8.a edición

Tumor primario	
Categoría T	Criterios T
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2	Tumor mayor >2cm pero no mayor de 4 cm en su dimensión mayor
T3	Tumor mayor de 4 cm en su mayor dimensión o extensión a la superficie lingual de la epiglotis
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada
	T4a Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula. *
	T4b Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el músculo pterigoideo lateral, las placas pterigoideas, la nasofaringe lateral o la base del cráneo o encierra la arteria carótida.
La extensión de la mucosa a la superficie lingual de la epiglotis a partir de tumores primarios de la base de la lengua y la valécula no constituye invasión de la laringe.	

Ganglios linfáticos regionales	
N clínico	N criterios
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE(-)
N2	Metástasis en un único ganglio ipsilateral mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); ○ Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); ○ En ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2a Metástasis en un solo ganglio ipsilateral mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2b Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
N3	Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-); ○ Metástasis en cualquier nódulo(s) y ENE(+) clínicamente manifiesto
	N3a Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-)
	N3b Metástasis en cualquier ganglio y ENE(+) clínicamente manifiesta
Se puede utilizar una designación de "U" o "L" para cualquier categoría N para indicar metástasis por encima del borde inferior del cricoides (U) o por debajo del borde inferior del cricoides (L). De manera similar, la ENE clínica y patológica debe registrarse como ENE(-) o ENE(+).	
Metástasis a distancia M	
Categoría M	Criterios M
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadios pronósticos				
Cuando T es	N es	Y M es		
Tis	N0	M0	0	
T1	N0	M0	I	
T2	N0	M0	II	
T3	N0	M0	III	
T1, T2, T3	N1	M0	III	

T4a	N0, N1	M0	IVA	
T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA	
Cualquier T	N3	M0	IVB	
T4b	Cualquier N	M0	IVB	
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVC	

Cáncer de orofaringe (p16 negativo) Estadificación patológica TNM AJCC UICC 8.a edición

Tumor primario	
Categoría T	Criterios T
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2	Tumor mayor >2cm pero no mayor de 4 cm en su dimensión mayor
T3	Tumor mayor de 4 cm en su mayor dimensión o extensión a la superficie lingual de la epiglotis
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada
	T4a Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula. *
	T4b Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el músculo pterigoideo lateral, las placas pterigoideas, la nasofaringe lateral o la base del cráneo o encierra la arteria carótida.
La extensión de la mucosa a la superficie lingual de la epiglotis a partir de tumores primarios de la base de la lengua y la vallecula no constituye invasión de la laringe.	
Ganglios linfáticos regionales	
N clínico	N criterios
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE(-)
N2	Metástasis en un único ganglio ipsilateral mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); o Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); o En ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2a Metástasis en un solo ganglio ipsilateral mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2b Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
N3	Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-); o Metástasis en cualquier nódulo(s) y ENE(+) clínicamente manifiesto

	N3a Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-)
	N3b metástasis en un único ganglio ipsilateral mayor de 3 cm en su mayor dimensión y ENE(+); o Múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, cualquiera con ENE(+); o Un único ganglio contralateral de cualquier tamaño y ENE(+)
Se puede utilizar una designación de "U" o "L" para cualquier categoría N para indicar metástasis por encima del borde inferior del cricoides (U) o por debajo del borde inferior del cricoides (L). De manera similar, la ENE clínica y patológica debe registrarse como ENE(-) o ENE(+).	
Metástasis a distancia M	
Categoría M	Criterios M
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadios pronósticos				
Cuando T es	N es	Y M es		
Tis	N0	M0	0	
T1	N0	M0	I	
T2	N0	M0	II	
T3	N0	M0	III	
T1, T2, T3	N1	M0	III	
T4a	N0, N1	M0	IVA	
T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA	
Cualquier T	N3	M0	IVB	
T4b	Cualquier N	M0	IVB	
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVC	

Carcinoma orofaríngeo relacionado con el VPH Estadificación clínica TNM AJCC UICC 8.a edición

Tumor primario	
Categoría T	Criterios T
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2	Tumor mayor >2cm pero no mayor de 4 cm en su dimensión mayor
T3	Tumor mayor de 4 cm en su mayor dimensión o extensión a la superficie lingual de la epiglotis

T4	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula o más allá.*
La extensión de la mucosa a la superficie lingual de la epiglotis a partir de tumores primarios de la base de la lengua y la valécula no constituye invasión de la laringe.	
Ganglios linfáticos regionales	
N clínico	N criterios
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Uno o más ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm.
N2	Ganglios linfáticos contralaterales o bilaterales, ninguno mayor de 6 cm
N3	Ganglio(s) linfático(s) mayor(es) de 6 cm
Metástasis a distancia M	
Categoría M	Criterios M
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadios pronósticos clínicos				
Cuando T es	N es	Y M es		
T0, T1 o T2	N0 o N1	M0	I	
T0, T1 o T2	N2	M0	II	
T3	N0, N1 o N2	M0	II	
T0, T1, T2, T3 o T4	N3	M0	III	
T4	N0, N1, N2 o N3	M0	III	
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV	

Carcinoma orofaríngeo relacionado con el VPH Estadificación patológica TNM AJCC UICC 8.a edición

Tumor primario	
Categoría T	Criterios T
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2	Tumor mayor >2cm pero no mayor de 4 cm en su dimensión mayor
T3	Tumor mayor de 4 cm en su mayor dimensión o extensión a la superficie lingual de la epiglotis
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula o más allá.*

La extensión de la mucosa a la superficie lingual de la epiglotis a partir de tumores primarios de la base de la lengua y la valécula no constituye invasión de la laringe.	
Ganglios linfáticos regionales	
N clínico	N criterios
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en cuatro o menos ganglios linfáticos
N2	Metástasis en más de cuatro ganglios linfáticos.
Metástasis a distancia M	
Categoría M	Criterios M
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadios pronósticos Patológicos				
Cuando T es	N es	Y M es		
T0, T1 o T2	N0 o N1	M0	I	
T0, T1o T2	N2	M0	II	
T3 o T4	N0, N1	M0	II	
T3 o T4	N2	M0	III	
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV	

Cáncer de hipofaringe Estadificación clínica TNM AJCC UICC 8a edición

Tumor primario	
Categoría T	Criterios T
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a un subsitio de la hipofaringe y/o 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2	El tumor invade más de un subsitio de la hipofaringe o un sitio adyacente, o mide más de 2 cm pero no más de 4 cm en su dimensión mayor sin fijación de la hemilaringe.
T3	Tumor mayor de 4 cm en su mayor dimensión o con fijación de hemilaringe o extensión a mucosa esofágica
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada
	T4a Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade el cartílago tiroides/cricoides, el hueso hioides, la glándula tiroides, el músculo esofágico o el tejido blando del compartimento central.*
	T4b Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade la fascia prevertebral, recubre la arteria carótida o afecta las estructuras mediastínicas
* El tejido blando del compartimento central incluye los músculos de la correa prelaríngea y la grasa subcutánea.	
Ganglios linfáticos regionales	

N clínico	N criterios
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE(-)
N2	Metástasis en un único ganglio ipsilateral mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); o Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); o En ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2a Metástasis en un solo ganglio ipsilateral mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2b Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
N3	Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-); o Metástasis en cualquier nódulo(s) y ENE(+) clínicamente manifiesto
	N3a Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-)
	N3b Metástasis en cualquier ganglio y ENE(+) clínicamente manifiesta
Se puede utilizar una designación de "U" o "L" para cualquier categoría N para indicar metástasis por encima del borde inferior del cricoides (U) o por debajo del borde inferior del cricoides (L). De manera similar, la ENE clínica y patológica debe registrarse como ENE(-) o ENE(+).	
Metástasis a distancia M	
Categoría M	Criterios M
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadios pronósticos				
Cuando T es	N es	Y M es		
Tis	N0	M0	0	
T1	N0	M0	I	
T2	N0	M0	II	
T3	N0	M0	III	
T1, T2, T3	N1	M0	III	
T4a	N0, N1	M0	IVA	

T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA	
Cualquier T	N3	M0	IVB	
T4b	Cualquier N	M0	IVB	
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVC	

Cáncer de hipofaringe Estadificación patológica TNM AJCC UICC 8a edición

Tumor primario	
Categoría T	Criterios T
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a un subsitio de la hipofaringe y/o 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2	El tumor invade más de un subsitio de la hipofaringe o un sitio adyacente, o mide más de 2 cm pero no más de 4 cm en su dimensión mayor sin fijación de la hemilaringe.
T3	Tumor mayor de 4 cm en su mayor dimensión o con fijación de hemilaringe o extensión a mucosa esofágica
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada
	T4a Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade el cartílago tiroides/cricoides, el hueso hioides, la glándula tiroides, el músculo esofágico o el tejido blando del compartimento central.*
	T4b Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade la fascia prevertebral, recubre la arteria carótida o afecta las estructuras mediastínicas
* El tejido blando del compartimento central incluye los músculos de la correa prelaríngea y la grasa subcutánea.	
Ganglios linfáticos regionales	
N patológico	N criterios
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE(-)
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE(+) o Mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); ○
	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); ○ En ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2a Metástasis en un solo ganglio ipsilateral mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)

	N2b Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
N3	Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-); o En un único ganglio ipsilateral mayor de 3 cm en su dimensión mayor y ENE(+); o Múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, cualquiera con ENE(+); o Un único ganglio contralateral de cualquier tamaño y ENE(+)
	N3a Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-)
	Metástasis en un único ganglio ipsilateral mayor de 3 cm en su mayor dimensión y ENE(+); o Múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, cualquiera con ENE(+); o Un único ganglio contralateral de cualquier tamaño y ENE(+)
Se puede utilizar una designación de "U" o "L" para cualquier categoría N para indicar metástasis por encima del borde inferior del cricoides (U) o por debajo del borde inferior del cricoides (L). De manera similar, la ENE clínica y patológica debe registrarse como ENE(-) o ENE(+).	
Metástasis a distancia M	
Categoría M	Criterios M
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadios pronósticos				
Cuando T es	N es	Y M es		
Tis	N0	M0	0	
T1	N0	M0	I	
T2	N0	M0	II	
T3	N0	M0	III	
T1, T2, T3	N1	M0	III	
T4a	N0, N1	M0	IVA	
T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA	
Cualquier T	N3	M0	IVB	
T4b	Cualquier N	M0	IVB	
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVC	

Cáncer de laringe Estadificación TNM AJCC UICC 8ª edición

Tumor primario SUPRAGLOTIS

Categoría T	Criterios T
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a un subsitio de supraglotis con movilidad normal de las cuerdas vocales.
T2	El tumor invade la mucosa de más de un subsitio adyacente de la supraglotis o la glotis o una región fuera de la supraglotis (p. ej., mucosa de la base de la lengua, valécula, pared medial del seno piriforme) sin fijación de la laringe
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de cuerdas vocales y/o invade cualquiera de los siguientes: área poscricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico y/o corteza interna del cartílago tiroides.
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada
	T4a Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe (p. ej., tráquea, tejidos blandos del cuello, incluido el músculo extrínseco profundo de la lengua, músculos de la correa, tiroides o esófago).
	Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el espacio prevertebral, recubre la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.
GLOTIS	
Categoría T	Criterios T
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a las cuerdas vocales (puede afectar la comisura anterior o posterior) con movilidad normal
	T1a Tumor limitado a una cuerda vocal.
	T1b El tumor afecta ambas cuerdas vocales
T2	El tumor se extiende a la supraglotis y/o subglotis y/o con movilidad reducida de las cuerdas vocales.
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de cuerdas vocales y/o invasión del espacio paraglótico y/o corteza interna del cartílago tiroides
T4	Moderadamente avanzado o muy avanzado
	T4a Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe (p. ej., tráquea, cartílago cricoides, tejidos blandos del cuello, incluido el músculo extrínseco profundo de la lengua, músculos de la correa, tiroides o esófago).
	T4b Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el espacio prevertebral, recubre la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.
SUBGLOTIS	
Categoría T	Criterios T
Tx	El tumor primario no se puede evaluar

Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limitado a la subglotis
T2	El tumor se extiende a las cuerdas vocales con movilidad normal o alterada
T3	Tumor limitado a la laringe con fijación de cuerdas vocales y/o invasión del espacio paraglótico y/o corteza interna del cartílago tiroideos.
T4	Moderadamente avanzado o muy avanzado
	T4a Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade el cartílago cricoides o tiroideos y/o invade los tejidos más allá de la laringe (p. ej., tráquea, tejidos blandos del cuello, incluido el músculo extrínseco profundo de la lengua, músculos de la correa, tiroideos o esófago).
	T4b Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el espacio prevertebral, recubre la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.
Ganglios linfáticos regionales	
N clínico	N criterios
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE(-)
N2	Metástasis en un único ganglio ipsilateral mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); o Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); o En ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2a Metástasis en un solo ganglio ipsilateral mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2b Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
N3	Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-); o Metástasis en cualquier nódulo(s) y ENE(+) clínicamente manifiesto
	N3a Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-)
	N3b Metástasis en cualquier ganglio y ENE(+) clínicamente manifiesta
Ganglios linfáticos regionales	
N patológico PN	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE(-)
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE(+) o Mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); o Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-); o En ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2a Metástasis en un solo ganglio ipsilateral, de 3 cm o menos en su dimensión mayor y ENE(+); o Metástasis en un solo ganglio ipsilateral, mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2b Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
	N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su dimensión mayor y ENE(-)
N3	Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-); o En un único ganglio ipsilateral mayor de 3 cm en su dimensión mayor y ENE(+); o Múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, cualquiera con ENE(+); o Un único ganglio contralateral de cualquier tamaño y ENE(+)
	N3a Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-)
	Metástasis en un único ganglio ipsilateral mayor de 3 cm en su mayor dimensión y ENE(+); o Múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, cualquiera con ENE(+); o Un único ganglio contralateral de cualquier tamaño y ENE(+)
Se puede utilizar una designación de "U" o "L" para cualquier categoría N para indicar metástasis por encima del borde inferior del cricoides (U) o por debajo del borde inferior del cricoides (L). De manera similar, la ENE clínica y patológica debe registrarse como ENE(-) o ENE(+).	
Metástasis a distancia M	
Categoría M	Criterios M
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos de estadios pronósticos				
Cuando T es	N es	Y M es		
Tis	N0	M0	0	
T1	N0	M0	I	
T2	N0	M0	II	
T3	N0	M0	III	
T1, T2, T3	N1	M0	III	
T4a	N0, N1	M0	IVA	
T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA	
Cualquier T	N3	M0	IVB	
T4b	Cualquier N	M0	IVB	
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVC	

Anexo 3 criterios de RECIST

Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones, ganglios linfáticos menores de 10 mm
Progresión de la Enfermedad (PE)	Incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones, o aparición de nuevas lesiones
Respuesta parcial (RP)	Disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles
Enfermedad estable (EE)	Sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones, no se puede clasificar como respuesta completa o parcial.

Anexo 4.

Hoja de recolección de datos

Hoja de recolección de datos	
Número de identificación	
Folio de patología	
Edad	
Sexo	Hombre () Mujer ()
Sitio	
Subsitio	
Histología	
Grado histológico	Bien diferenciado () Moderadamente diferenciado ()

	Pobremente diferenciado ()
Etapa al diagnóstico	T N M EC
Enfermedad metastásica de inicio	Sí () No ()
Tratamiento quirúrgico	Sí () No ()
Fecha de diagnóstico	
Fecha de inicio de tratamiento con Cetuximab y QT	
Esquema de QT + Cetuximab	1.Cisplatino/CBP+ 5FU +Cetuximab 2.TPEX: Docetaxel+ Cisplatino/CBP+Cetuximab 3.Mantenimiento con cetuximab
Estado de VPH	Positivo () O Negativo ()
P16	Positivo () O Negativo ()
Atribución a VPH	Atribuido a VPH () No atribuido a VPH () Discordantes ()
Tabaquismo	Positivo () O Negativo ()
Fecha de recurrencia/Progresión	
Fecha de última de última consulta	
Fecha de Fallecimiento	