



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



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

## **TITULO DE TESIS**

ENMIENDA AL ESTUDIO VALIDACIÓN DE BIOMARCADORES  
ASOCIADOS AL DESARROLLO Y PRONÓSTICO DE  
NEOPLASIAS ATRIBUIDAS A LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL  
PAPILOMA HUMANO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN  
**RADIO ONCOLOGÍA**

PRESENTA:  
**DRA. ANA ARACELI BURGOS GONZÁLEZ**

ASESOR PRINCIPAL DE TESIS:  
**DRA. PATRICIA PIÑA SÁNCHEZ**

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO DE 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
PROGRAMAS DE POSGRADO**

**TITULO:**

**ENMIENDA AL ESTUDIO VALIDACIÓN DE  
BIOMARCADORES ASOCIADOS AL DESARROLLO Y  
PRONÓSTICO DE NEOPLASIAS ATRIBUIDAS A LA  
INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

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

**TESISTA:**

---

**DRA. ANA ARACELI BURGOS GONZÁLEZ**

Matrícula IMSS 98378298 UNAM 515210987

Médico residente de División de Oncología del servicio de Radioterapia en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

Correo electrónico: ana\_14157@hotmail.com

Teléfono: 56276900 extensión. 22624

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:**

---

**DRA. PATRICIA PIÑA SÁNCHEZ**

Investigador Titular B, Laboratorio de Oncología Molecular

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas,

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

Matrícula IMSS: 10100032. Correo electrónico: patricia\_1307@yahoo.com.mx

Teléfono: 56276900 extensión 22710

**INVESTIGADORES ASOCIADOS:**

---

**DRA. MARÍA FÁTIMA CHILACA ROSAS**

Médico Adscrito en División de Oncología del servicio de Radioterapia  
en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.  
Matrícula IMSS: 98373965. Correo electrónico: fatychro@hotmail.com  
Teléfono: 56276900 extensión: 22624

---

**DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES**

Médico Patólogo Adscrito al Departamento de Patología Unidad Médica de Alta Especialidad,  
en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.  
Matrícula IMSS: 10955730. Correo electrónico: alemantimora@yahoo.com.mx  
Teléfono: 56276900

---

**M. en C. GALO ABAD MÉNDEZ MATÍAS**

Estudiante de doctorado en Ciencias UNAM. Unidad  
de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, laboratorio de Oncología  
Molecular, CMN S XXI, IMSS. México D.F. 56276900 ext. 22710

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2018.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**Dr. Jesús Armando Félix Leyva**

Profesor titular de la especialidad  
de Radio Oncología  
Hospital de Oncología  
CMN Siglo XXI

---

**Dra. Patricia Piña Sánchez**

Investigador Titular B, Laboratorio de Oncología  
Molecular en Unidad de Investigación Médica en  
Enfermedades Oncológicas.  
Hospital de Oncología  
CMN Siglo XXI

---

**Dra. Patricia Pérez Martínez**

Jefe de la División de Educación en Salud  
Hospital de Oncología  
CMN Siglo XXI

---

**Dr. Odilón Félix Quijano Castro**

Director de Educación e Investigación en Salud  
Hospital de Oncología  
CMN Siglo XXI

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

*Dedico este proyecto a cada uno de los involucrados, principalmente a mis asesoras las doctoras Patricia Piña, Fátima Chilaca, Alejandra Mantilla y al M. en C. Galo Abad Méndez por todas las facilidades otorgadas en el desarrollo de esta tesis, su paciencia, todo su conocimiento y tiempo compartido, así como el desarrollo de pruebas de determinación y genotipificación de VPH.*

*Contando con financiamiento por CONACyT: Fondos sectoriales de investigación en salud y seguridad social 2017 con número 290427 (FIS/IMSS/PROT/1775).*

*Gracias a mis padres Ana e Ignacio por la vida, por todo su amor, sus consejos que me han guiado en cada paso, por su ejemplo y siempre procurar nuestro bienestar. Por su dedicación y compromiso con mi educación, su paciencia todos estos años y por ser los principales promotores de mis sueños, por cada día confiar y creer en mí.*

*A mis hermanos Alejandro y Alexis por acompañarme en este viaje llamado vida, por todas sus enseñanzas, apoyo incondicional, y amor.*

*A mi hermano Abdiel y mi abuelo Anselmo por su ejemplo de vida, de voluntad, de lucha y valentía, pero sobre todo por inspirarme a ser mejor persona y profesionalista.  
Un abrazo hasta el Cielo.*

*A mis abuelas Amparo y Martha por todo su amor, sus consejos, por preocuparse tanto por mí. Sus canas son sinónimo de sabiduría. Gracias por enseñarme tanto y encaminarme por el buen sendero.*

*Gracias a todos mis profesores, médicos adscritos, amigos y compañeros de residencia, ha sido un placer conocerlos, aprender de ustedes, tener la oportunidad de trabajar con todos y poder crecer profesionalmente juntos en estos años.*

*Por último, gracias a mis pacientes y sus familiares por la confianza y sus enseñanzas que enriquecen mi vida y el ejercicio de mi práctica profesional. Esto es por y para ustedes.*

### Solicitud de Enmienda

FECHA: **Viernes, 01 de junio de 2018**

**Estimado Pedro Mario Escudero De los Ríos**

**Presidente Comité Local de Investigación y Ética en Investigación No. 3602**

**PRESENTE**

Por medio del presente solicito de la manera más atenta, se sirva realizar la enmienda el protocolo de investigación con título: "VALIDACION DE BIOMARCADORES ASOCIADOS AL DESARROLLO Y PRONÓSTICO DE NEOPLASIAS ATRIBUIDAS A LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO " que se registró a través del SIRELCIS ante éste Comité Local de Investigación y Ética en Investigación Salud.

En los puntos que a continuación se exponen:

Cambio de alumnos		
Alumno actual	Alumno propuesto	Justificación
	Ana Araceli Burgos González	La médico Burgos González, residente de radio oncología, participará en el protocolo desarrollando su trabajo de tesis para obtener el grado de especialidad.

Atentamente



**Dr(a). Patricia Piña Sánchez**

investigador principal del Protocolo

MEXICO



Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602 con número de registro 17 CI 09 015 057 apte COFEPRIS  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 19/10/2018

**DRA. PATRICIA PIÑA SÁNCHEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que la modificación al protocolo de investigación en salud con título: **VALIDACION DE BIOMARCADORES ASOCIADOS AL DESARROLLO Y PRONÓSTICO DE NEOPLASIAS ATRIBUIDAS A LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO** y con número de registro institucional: **R-2017-3602-31** y que consiste en:

Cambio de alumnos
Cambio metodológico

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **MODIFICACION AUTORIZADA.**

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RÍOS**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACION EN SALUD No.3602

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: R-2017-3602-31

## **TABLA DE CONTENIDO**

	<b><i>Página (s)</i></b>
<b><i>RESUMEN</i></b>	<b>2-3</b>
<b><i>HOJA DE DATOS DE TESIS</i></b>	<b>4</b>
<b><i>ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRONIMOS</i></b>	<b>5</b>
<b><i>I. MARCO TEÓRICO</i></b>	<b>6-24</b>
<b><i>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i></b>	<b>24</b>
<b><i>III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i></b>	<b>25</b>
<b><i>IV. JUSTIFICACIÓN</i></b>	<b>25-26</b>
<b><i>V. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</i></b>	<b>26-27</b>
<b><i>VI. MATERIAL Y MÉTODOS</i></b>	<b>27-30</b>
<b><i>VII. RESULTADOS</i></b>	<b>30-39</b>
<b><i>VIII. DISCUSIÓN</i></b>	<b>40-44</b>
<b><i>IX. CONCLUSION</i></b>	<b>44-45</b>
<b><i>X. REFERENCIAS</i></b>	<b>46-49</b>

## RESUMEN

### **Enmienda al estudio “Validación de biomarcadores asociados al desarrollo y pronóstico de neoplasias atribuidas a la infección del virus del papiloma humano”.**

**Antecedentes:** A nivel mundial se estiman más de 640,000 nuevos casos de cáncer asociados a Virus de Papiloma Humano (VPH). El VPH está asociado a 99% de los casos de cáncer cervicouterino y en menor proporción a cáncer de la región anogenital y carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CECyC), pero con incremento en la asociación con este último. Se ha descrito que los CECyC asociados a VPH+ son entidades biológicas y clínicas distintas a las neoplasias negativas a HPV, en particular en los carcinomas de orofaringe se reconoce como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia, con diferentes características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, biológicas y de pronóstico con aquellos casos negativos a VPH, siendo hasta el momento el único sitio de los CECyC con este vínculo viral etiológico demostrado. Estas observaciones conducen a la necesidad de evaluar el estatus de VPH y expresión de p16<sup>INK4a</sup> como los establecen las guías de manejo internacionales en sus actualizaciones, con la finalidad de identificar su comportamiento clínico e impacto en el desenlace oncológico de nuestra población, así como la variación de acuerdo con cada subsitio anatómico de la orofaringe. Debido a que el Hospital de Oncología es un centro de referencia oncológica a nivel nacional, es necesario implementar la determinación del virus de papiloma humano y expresión de p16<sup>INK4a</sup>, mismas que contribuyan a la generación de información epidemiológica en nuestro país y a la estratificación de pacientes con base a sus perfiles moleculares en correlación con la clínica, con la finalidad de brindar las mejores opciones terapéuticas disponibles y/o para el desarrollo de ensayos clínicos enfocados a la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas en el beneficio clínico y sobrevida de los pacientes.

**Subtítulo del estudio:** Asociación pronóstica entre la presencia de Virus de Papiloma Humano de alto riesgo con el control locorregional de pacientes con carcinoma epidermoide de orofaringe, tratados en el servicio de Radioterapia de la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

**Objetivos:** Determinar la proporción de casos atribuidos a VPH en orofaringe, mediante genotipificación de VPH y expresión de p16<sup>INK4a</sup> con relación a la distribución por sexo, edad, sitio y subsitio, así como etapa clínica. Describir las características clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma de orofaringe VPH+ y VPH-. Determinar la asociación pronóstica entre la presencia del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) en el control locorregional, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de los pacientes con carcinoma epidermoide primario de orofaringe tratados con radioterapia en la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, IMSS.

**Material y métodos:** Posterior a la aprobación de la enmienda al proyecto inicial con folio de registro **R-2017-3602-31**, se desarrolló un estudio de cohorte retrospectiva. A través de la base de datos del departamento de patología de la UMAE Hospital de Oncología del CMN SXXI se obtuvieron todos los tejidos embebidos en parafina del periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2016. Para este estudio fueron incluidos pacientes de cualquier género, mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado por estudio histopatológico de carcinoma epidermoide primario de orofaringe en cualquiera de sus subsitios anatómicos, todas las etapas clínicas, que hubieran recibido tratamiento con Radioterapia en este hospital y contaran con tejido tumoral en parafina disponible en esta unidad con muestra biológica con al menos 50% de tejido tumoral para ser procesado, aquellos pacientes que no cumplieron con dichos criterios, fueron excluidos de nuestro estudio.

De los pacientes que cumplieron los criterios de selección se obtuvieron del expediente clínico y electrónico de este hospital los datos demográficos y clínicos de la enfermedad oncológica; así como del expediente radiológico de la misma, los estudios de imagen del diagnóstico, estudios control posterior al tratamiento y durante todo el seguimiento de cada paciente consignados en el expediente, hasta la última consulta registrada, la pérdida o muerte del paciente. El estatus del VPH se determinó mediante reacción en cadena de ADN polimerasa (PCR) y la expresión de p16<sup>INK4a</sup> por medio de inmunohistoquímica (IHQ), considerándose como casos positivos aquellos en los que estuvieran presentes ambos; el desarrollo de estas pruebas moleculares se llevó a cabo en el laboratorio de Oncología Molecular de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas (UIMEO). El Análisis Estadístico se realizó mediante el paquete SPSS® versión 25, de las principales variables dependientes y de la variable independiente, se realizaron pruebas de normalidad, con prueba de Kolmogórov-Smirnov. Para las variables categóricas con normalidad se realizó Chi-cuadrada y t de Student y el resto se realizó prueba U de Mann-Whitney. Se calculo medidas de ocurrencia para la presencia de VPH, correspondiente a su genotipo. Se evaluó mediante gráficas de Kaplan Meier el control locorregional, Sobrevida libre de enfermedad (SLE) y Sobrevida Global (SG) y se analizaron mediante log-Rank ajustado por la etapa clínica, esquema de radioterapia, el estatus de infección por Virus del papiloma humano y expresión de p16<sup>INK4a</sup>, considerando diferencia estadísticamente significativa  $p \leq 0.05$ .

**Aspectos éticos:** Declaramos este estudio sin conflicto de interés, sin riesgo y apegados con los principios de bioética vigentes se mantendrá la privacidad y confidencialidad de los pacientes incluidos.

**Resultados:** 44 pacientes cumplieron con criterios de inclusión, media de seguimiento de 25.7 meses (rango 0-57 meses) y un promedio de 8 consultas recibidas durante el seguimiento. Prevalencia de 68.2% en hombres, con relación H:M de 2.2:1, mediana de 61 años al diagnóstico (rango 43-84), 84.1% con ECOG  $\leq 1$ . El principal subsitio anatómico de orofaringe afectado es amígdala en 59.1% y prevalencia de VPH positivos de 22.7% en esta población. El 97.7% se diagnóstico con enfermedad localmente avanzada, recibiendo en su mayoría tratamiento de QT-RT concomitante con intención radical. El control locorregional alcanzado es de 82%, en VPH+ de 100% y 73.5% en VPH- ( $p=0.74$ ), SLE de 77.3% y ajustada a la presencia o ausencia de VPH fue de 100% y 69%, respectivamente con  $p=0.56$ . Reportamos SG de 79.5% ( $p=0.57$ ), ajustada en VPH+ del 100% y 72.4% en VPH- ( $p=0.17$ ).

**Conclusiones:** El presente trabajo propone la implementación en la realización de pruebas para evaluar la expresión de p16<sup>INK4a</sup> y detección de VPH para la adecuada etapificación de los pacientes con cáncer de orofaringe como lo recomiendan las guías internacionales vigentes. Y mejorar la calidad de la atención médica para favorecer el diagnóstico de esta patología en etapas tempranas, ya que pese al buen pronóstico que ofrece la presencia de VPH positivo en el cáncer epidermoide de orofaringe en países desarrollados, esto no es suficiente para garantizar mejoría en el CL, SLE y SG de los pacientes con enfermedad localmente avanzada en los países en vías de desarrollo.

**Palabras clave:** • Virus del papiloma humano • Expresión de p16<sup>INK4a</sup> • Cáncer de orofaringe • Carcinoma epidermoide • Carcinoma de células escamosas • Pronóstico • Control locorregional • Esquema de radioterapia.

## HOJA DE DATOS DE ENMIENDA DE TESIS

<b>Datos del alumno</b>	
Apellido paterno:	Burgos
Apellido materno:	González
Nombre (s):	Ana Araceli
Teléfono:	56276900 extensión. 22624
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Medicina, Radio Oncología
No. De cuenta:	515210987
<b>Datos de asesor</b>	
Apellido paterno:	Piña
Apellido materno:	Sánchez
Nombre (s):	Patricia
<b>Datos de la Tesis</b>	
Título:	ENMIENDA AL ESTUDIO VALIDACIÓN DE BIOMARCADORES ASOCIADOS AL DESARROLLO Y PRONÓSTICO DE NEOPLASIAS ATRIBUIDAS A LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
No. De páginas:	56
Año:	2019
Número de Registro:	R-2017-3602-31

## ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

<b>3D-C</b>	Radioterapia Conformal Tridimensional	<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la ADN polimerasa
<b>5-FU</b>	5-Fluorouracilo	<b>PET-CT</b>	Tomografía por Emisión de Positrones
<b>AJCC</b>	American Joint Committee of Cancer	<b>PTV</b>	Planning Target Volume. Volumen de planeación.
<b>BIO-RT</b>	Bioradioterapia	<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>CACU</b>	Cancer cervicouterino	<b>QT/RT</b>	Quimioterapia concomitante con radioterapia
<b>CECyC</b>	Carcinoma epidermoide la cabeza y cuello	<b>Rb</b>	Retinoblastoma
<b>CL</b>	Control Local	<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>CMN</b>	Centro Médico Nacional	<b>RT</b>	Radioterapia
<b>CTV</b>	Clinical Target Volumen. Volumen de enfermedad subclínica.	<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group. Grupo Oncológico de Radioterapia
<b>CDDP</b>	Cisplatino	<b>SC</b>	Superficie corporal
<b>CBP</b>	Carboplatino	<b>SG</b>	Sobrevida Global
<b>ENE o ECE</b>	Extensión extracapsular	<b>SLE</b>	Sobrevida Libre de Enfermedad
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group. Escala que evalúa el estado funcional o rendimiento de pacientes oncológicos.	<b>SLP</b>	Sobrevida Libre de Progresión
<b>EGFR</b>	Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico	<b>SLR</b>	Sobrevida Libre de Recurrencia
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer. Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer.	<b>SXXI</b>	Siglo XXI
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology. Sociedad Europea de Oncología Médica	<b>TC</b>	Tomografía Computarizada
<b>FUP</b>	Esquema de quimioterapia basado en Platino y Flouropirimidina (cisplatino y 5-Fluorouracilo)	<b>TPF</b>	Esquema de quimioterapia basado en Taxano, Platino y Flouropirimidina (Docetaxel, cisplatino y 5-Fluorouracilo)
<b>GTV</b>	Gross Tumor Volume. Volumen tumoral macroscópico.	<b>UIMEO</b>	Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas
<b>Gy</b>	Gray	<b>UMAE</b>	Unidad Médica de Alta Especialidad
<b>IHQ</b>	Inmunohistoquímica	<b>VPH +</b>	Virus del Papiloma Humano positivo
<b>IMRT</b>	Radioterapia de Intensidad Modulada	<b>VPH -</b>	Virus del Papiloma Humano negativo
<b>NC</b>	Nervios de cráneo	<b>VPH-AR</b>	Virus del Papiloma Humano de alto riesgo
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network	<b>VMAT</b>	Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada.

## I. MARCO TEÓRICO:

### *EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA*

El cáncer de cabeza y cuello, que incluye tumores que surgen de la cavidad oral, orofaringe, laringe, hipofaringe y el tracto nasosinusal, representa un problema grave de atención médica y causa significativa de morbilidad a nivel mundial, constituyendo el 16.6% y el 3.4% de las muertes por cáncer en Europa y Estados Unidos de América, respectivamente. La variedad epidermoide representa el tipo histológico más frecuente, reportándose en las diferentes bibliografías alrededor del 90%, siendo la laringe, cavidad oral y orofaringe los sitios anatómicos más comunes para este tipo de carcinoma. <sup>(1)</sup>

Además de la histología, estos tumores comparten otras características comunes que incluyen el predominio por el género masculino, la presentación entre la 5ª y 6ª décadas de la vida y su asociación a factores de riesgo conocidos como el consumo de alcohol, tabaco y cambios en la inmunología local y alteraciones en oncogenes, principalmente p53. Con un aumento en las últimas dos décadas de la asociación con infección por virus del papiloma humano (VPH) sobre todo en orofaringe. <sup>(1,2)</sup>

De acuerdo con los registros de la Sociedad Americana contra el Cáncer reporta que la incidencia de cáncer de cavidad oral y orofaringe fue de 11.2 por 100,000 habitantes, representando el 2.9% del total de neoplasias, por cada tres a cinco casos de cavidad oral, uno tiene lugar en la orofaringe, con una prevalencia en Estados Unidos de 346,902 personas y una tasa de mortalidad de 2.5 por cada 100,000 habitantes (estas tasas están ajustadas según la edad y se basan en los datos de 2012-2014). <sup>(2, 3)</sup>

La relación hombre-mujer reportada es de 3.8:1.3. (estas tasas están ajustadas según la edad y se basan en los datos de 2012-2014). <sup>(3)</sup> El género masculino es afectado en una edad media de 50 años, especialmente en fumadores y consumidores de alcohol, pero en otros pacientes masculinos y en mujeres no fumadoras ni bebedoras, se asocia a la infección por VPH 16 y 18, con un incremento en la incidencia de este tipo de cáncer hasta en 48.6%. <sup>(4)</sup> La incidencia mundial de cáncer de orofaringe en el año 2012 fue de 96,000 casos, de los cuales 29,000 casos se asociaron a VPH+, con una fracción poblacional atribuible del 30.8%. <sup>(5)</sup>

En México, la información epidemiológica en relación al cáncer de orofaringe es escasa, según el Registro Histopatológico de Neoplasias de México en el año 2002, la incidencia de

carcinoma epidermoide de cabeza y cuello era de un 5%, con 147 casos de cáncer de orofaringe de un total de 108,064 (representando casi el 1% de estas), con una relación hombre-mujer de 3.4:1. Siendo un problema clínico significativo, ya que 65% de los casos se diagnóstica en etapas avanzadas, asociándose a pronóstico grave con secuelas estéticas y funcionales importantes.<sup>(2)</sup> De acuerdo a la reciente publicación del Instituto Catalán de Oncología sobre las enfermedades asociadas al VPH, menciona que, en México hasta noviembre del 2015, hubo 403 casos nuevos anuales en hombres y 105 en mujeres, con una tasa de incidencia de 0.7 en hombres y 0.2 en mujeres, por cada 100,000 mil, estos datos engloban de manera general los casos de cáncer faríngeo (excluyéndose nasofaringe). Sin embargo, en el apartado de orofaringe los datos son nulos.<sup>(6)</sup>

### *CONSIDERACIONES ANATÓMICAS*

La faringe constituye un canal musculo membranoso que en el adulto se extiende de arriba abajo, con una longitud aproximada de 12-13 cm de largo, estrechándose paulatinamente, y que queda dividido en tres regiones: **nasofaringe, orofaringe e hipofaringe**, cada una de ellas con una comunicación en su cara ventral (Ver anexo, Figura 1).

La **orofaringe** se relaciona anatómicamente en su límite superior con la nasofaringe, inferior con la hipofaringe a nivel de la vallecule y hueso hioides, hacia la región anterior es la continuación posterior de la cavidad oral y en el segmento posterior se encuentra en contacto con la fascia prevertebral en relación con los cuerpos vertebrales cervicales 2 y 3 (C2-C3). Cumple con una función aerodigestiva en la deglución y respiración, pero también en la fonación y participa como parte del sistema inmunológico a través del anillo del Waldeyer.<sup>(7)</sup>

Está constituida por 5 subsitios anatómicos: 1) Amígdala palatina y 2) pilares amigdalinos (anteriores y posteriores) que en conjunto forman la fosa amigdalina, 3) Base de la lengua, 4) Paladar blando y 5) Pared faríngea posterolateral. (Ver anexo, Figura 2)

El drenaje linfático es una vía clave en la diseminación de la enfermedad, viéndose afectados para este sitio y subsitio los niveles ganglionares de cuello II-IV (Yugulares superior, medio e inferior) y retrofaríngeos.<sup>(7)</sup>

### *PATOGENESIS MOLECULAR Y FISIOPATOLOGÍA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO*

En el carcinoma epidermoide de la orofaringe, la progresión neoplásica se asocia con trastornos genéticos que conducen a displasia moderada y severa (deleción de 3p, mutación

en TP53 y/o tetraploidía), carcinoma *in situ* (11q13, 13q21, delección de 8p, aneuploidía y/o amplificación de ciclina D1) y carcinomas invasores (delección de 18q, 10q23, 3q26 e inactivación de PTEN). Estudios sugieren la contribución de genes supresores, como *p16<sup>INK4a</sup>* y *p14ARF*, responsables de la regulación de la fase G1 del ciclo celular, y la degradación mediada por MDM2 de p53, *APC* y *P53*.<sup>(8)</sup> El potencial replicativo ilimitado con frecuencia se adquiere por inactivación genética o epigenética de *p16<sup>INK4a</sup>*, mutaciones en *p53* y actividad incrementada de la telomerasa. La ausencia funcional de *p16<sup>INK4a</sup>* permite evitar la senescencia inducida por estrés, mientras que la actividad incrementada de la telomerasa previene el acortamiento de telómeros y con ello la generación de señales que afectan a p53 y otras moléculas involucradas en la respuesta al daño del DNA.<sup>(9,10,11)</sup>

Los virus del papiloma humano (VPH) son una familia de virus ADN de aproximadamente 200 tipos, que muestran un marcado tropismo por el epitelio escamoso. A pesar de una composición genómica similar, diferentes VPH infectan epitelios en distintas ubicaciones anatómicas. Aproximadamente 30 tipos de VPH infecta la mucosa anogenital y oral y puede clasificarse además como de "bajo riesgo" y "alto riesgo" basado en el pronóstico clínico de sus lesiones asociadas. Los VPH de bajo riesgo causan lesiones generalmente benignas, caracterizadas por hiperplasias epiteliales (verrugas), mientras que los VPH de alto riesgo causan lesiones que tienen una propensión a progresión maligna. Prácticamente todos los casos de carcinoma cervical están asociados con infección por VPH de alto riesgo y dos oncoproteínas virales, E6 y E7, que se expresan consistentemente en tumores, son necesarios tanto para la inducción como para el mantenimiento del fenotipo transformado<sup>(12, 13)</sup>.

E7 desempeña un papel central tanto en el ciclo de vida viral como en la transformación carcinogénica. En el ciclo de vida viral del VPH, E7 interrumpe la asociación íntima entre células, diferenciación y proliferación en el epitelio normal, lo que permite la replicación viral en células que ya no estaría en la población en división. Esta función se refleja directamente en la actividad transformante de E7, incluida la iniciación tumoral y la inducción de la inestabilidad genómica. Por su parte las proteínas E6 de alto riesgo son las más conocidas por su capacidad para asociarse con el gen supresor tumoral celular p53. Esta asociación desencadena la degradación de p53 mediante el reclutamiento de una ubiquitina ligasa, E6-AP y su degradación por vía del proteosoma, dando como resultado la inhibición de las actividades reguladoras de la transcripción de la proteína p53.<sup>(13)</sup>

En tumores con VPH biológicamente activo, la inactivación funcional de la proteína retinoblastoma (Rb) por la proteína E7 del VPH conduce a la sobreexpresión de p16<sup>INK4a</sup> porque Rb -mediante E2F- normalmente reprime la transcripción de p16<sup>INK4a</sup>. Un patrón fuerte y difuso de inmunotinción de p16<sup>INK4a</sup> se considera un marcador sustituto altamente sensible para la identificación de tumores impulsados por VPH. Sin embargo, no garantiza que un tumor sea positivo para VPH, ya que otras vías pueden conducir a la sobreexpresión de p16<sup>INK4a</sup>. De hecho, los estudios han demostrado que aproximadamente entre el 15% y el 20% de los casos de carcinoma epidermoide orofaríngeo positivo a p16<sup>INK4a</sup> tienen una hibridación in situ negativa para VPH. Sin embargo, se desconocen las características de dichos tumores y su comportamiento clínico. Por lo cual resulta importante la identificación de VPH y expresión de p16<sup>INK4a</sup> para establecer el diagnóstico. <sup>(13)</sup>

Recientes estudios globales de detección genómica en busca de una distinción biológica entre VPH positivo y negativo en carcinoma epidermoide de orofaringe, ha demostrado que la carcinogénesis inducida por VPH tiene un claro impacto en la adquisición y mantenimiento de ganancias y pérdidas cromosómicas dentro de las células tumorales, en los VPH transcripcionalmente activo se caracterizan por pérdida cromosómica ocasional y/o desequilibrio alélico.<sup>(14)</sup> Por el contrario, aquellos negativos a VPH se caracterizan por deleciones que involucran todo o grandes partes de los brazos cromosómicos.<sup>(15, 16)</sup> Además, los estudios han confirmado que los carcinomas epidermoides de subsitio amígdala y VPH positivos presentan un menor número de alteraciones cromosómicas en comparación con su contraparte VPH negativos.<sup>(17, 18)</sup> La biología del cáncer de orofaringe positivo a VPH es tipificada por la degradación de p53, proteína de retinoblastoma (Rb) con regulación negativa e incremento de p16<sup>INK4a</sup>, por lo que son útiles como marcadores subrogados de transformación inducida por VPH de alto riesgo.<sup>(19, 20)</sup>

## *HISTOLOGÍAS*

La histología predominante en los tumores de cabeza y cuello, y más concretamente en los tumores de orofaringe, es el carcinoma epidermoide, que constituye el 80-90% de todas las neoplasias en esta localización. Por otro lado, los linfomas se encuentran en el 10-20% de todos los tumores amigdalinos, siendo más frecuentemente que se trate de linfomas no Hodgkin. Otros tipos histológicos como adenocarcinomas, carcinoma mucoepidermoide y adenoideo quístico son muy infrecuentes, en total representan menos del 5%. <sup>(11,21)</sup>

Dentro de la clasificación morfológica del carcinoma epidermoide se reportan 4 variedades principales: Típica, verrucosa, basaloide y adenoescamosa. El carcinoma verrucoso es una variante de bajo grado, se presenta como una verruga de crecimiento lento, con alta tasa de recurrencia, pero rara vez presenta metástasis e histológicamente presenta proyecciones de queratina y pequeña atipia celular. La variedad basaloide surge predominantemente en el tracto respiratorio superior y se caracteriza por su comportamiento agresivo, histológicamente presenta componentes escamosos y basaloides, con alta asociación a virus del papiloma humano. Otras variantes raras incluyen células fusiformes, acantolítico y papilar. <sup>(8)</sup>

En la mayoría de los casos para su diagnóstico, la tinción de hematoxilina y eosina es suficiente, pero en algunas circunstancias, como en los tumores poco diferenciados es esencial la realización de inmunohistoquímica para demostrar que se trata de un carcinoma de células escamosas, la técnica usa anticuerpos específicos contra marcadores de interés para demostrar su expresión en el tumor, para el caso de histología epidermoide los principales, son la expresión de citoqueratina 5/6, pancitoqueratina AE1/AE3 y p63 que sugieren origen escamoso pobremente diferenciado y/o lesiones anaplásicas y la sobreexpresión de p16<sup>INK4a</sup> asociada con VPH positivo. <sup>(8)</sup>

A su vez, se clasifican de acuerdo con su grado de diferenciación en bien diferenciados, moderadamente diferenciados, poco diferenciados e indiferenciados, siendo un factor pronóstico de la enfermedad. De manera general se reporta mayor asociación a pobre grado de diferenciación, lo que confiere mayor capacidad metastásica. Sin embargo, el carcinoma epidermoide de tipo basaloide se asocia con la presencia de VPH, expresión de p16<sup>INK4a</sup> y mejor pronóstico clínico. <sup>(11, 21)</sup>

### *PRESENTACIÓN CLÍNICA*

En la orofaringe, los sitios afectados, en orden de frecuencia, son base de la lengua, fosa amigdalina, paladar blando y pared posterior. En etapas tempranas, los síntomas son vagos y los signos sutiles. En las lesiones invasivas, la manifestación más común es una lesión primero superficial y pequeña, que evoluciona a una exofítica, o plana e infiltrante, que puede estar ulcerada o no. En los tumores orofaríngeos avanzados puede haber dolor local, pero son más comunes otalgia, linfadenopatía cervical, trismos, odinofagia, disfagia, hemorragia, movilidad disminuida de la lengua y formación de fístulas. <sup>(11)</sup>

De acuerdo con el subsitio afectado, se asocia de manera particular con algunos síntomas. Fosa amigdalina y base de la lengua se manifiesta por Odinofagia, disfagia, trismus (T4b), otalgia (NC IX – N. Jacobson) y adenopatía cervical, parálisis o atrofia de lengua (NC XII). Paladar blando: Leucoplaquia, odinofagia con defectos en la fonación (voz gutural) y trismus, para el caso de la Pared faríngea: alteraciones en deglución (parálisis de los constrictores), sangrado y odinofagia. <sup>(23)</sup>

Las adenopatías palpables pueden ser solitarias o múltiples, de dimensiones variables, esféricas, firmes o pétreas, y movibles o fijas a planos profundos, los niveles ganglionares cervicales que están afectados de manera clínica principalmente son los yugulares altos (I), medios (II) e inferiores (III), en porcentaje decreciente de 71, 42 y 28% respectivamente y subclínica el nivel II y III, en 25 y 19% aproximadamente. La relevancia clínica de los ganglios linfáticos en el carcinoma de orofaringe, es ser la principal vía de diseminación de la enfermedad. <sup>(23)</sup>

Los tumores positivos para VPH son más propensos a presentar una etapa T temprana (T1-T2) <sup>(24)</sup> y una etapa N superior (generalmente quística y multinivel) <sup>(25)</sup> y tienen características histológicas distintas, como moderada y/o pobre diferenciación tumoral y no queratinizante o variedad histológica basaloide. <sup>(26,27,28)</sup> Estudios recientes han demostrado la diferencia radiológica entre HPV-positivo y HPV-negativo orofaríngeo cáncer. Específicamente, los carcinomas positivos para VPH tenían a menudo lesiones primarias pequeñas o incluso ocultas con bordes bien definidos y metástasis ganglionar quística, mientras que el VPH negativo, se evidenciaba con lesiones de bordes mal definidos e invasión de musculo adyacente. <sup>(20, 24, 29)</sup>

A continuación, se resumen de manera general en el cuadro 1, las principales diferencias de los tumores VPH+ y VPH- que reporta la bibliografía. <sup>(29)</sup>

	<b>VPH +</b>	<b>VPH -</b>
<i>SUBSITIO A.</i>	<i>Amígdala /BOT</i>	<i>Todos</i>
<i>HISTOLOGÍA</i>	<i>No- queratinizado</i>	<i>Queratinizado</i>
<i>EDAD</i>	<i>Joven (&lt;50 años)</i>	<i>60-70 años</i>
<i>RELACION H:M</i>	<i>3:1</i>	<i>3:1</i>
<i>T (ESTADIO)</i>	<i>T1-T2</i>	<i>Variable</i>
<i>N (ESTADIO)</i>	<i>N2b</i>	<i>Variable</i>
<i>FACTORES RIESGO</i>	<i>Actividad sexual</i>	<i>Alcohol y tabaco</i>

<i>INCIDENCIA</i>	<i>Aumento</i>	<i>Disminución</i>
<i>EXPRESIÓN EGFR</i>	<i>Negativa</i>	<i>Positiva</i>

*Cuadro 1.*

### *PATRONES DE DISEMINACIÓN NO GANGLIONARES*

Los carcinomas orofaríngeos se caracterizan por su inicial invasión locorregional. Al principio crecen extendiéndose en la superficie mucosa, luego se hacen profundos e invaden y destruyen estructuras locales y adyacentes, como la mandíbula, e incluso la base del cráneo, al tiempo que se diseminan por vía linfática. Los factores predictores de afección ganglionar son el Estatus de VPH, subtipo histológico y grado histológico, el tamaño tumoral y si rebasan la línea media, el subsitio anatómico de la orofaringe, la invasión perineural y linfovascular. <sup>(23, 30)</sup>

Los grupos ganglionares más afectados por los tumores de la orofaringe son los yugulares altos, medios e inferiores (II, III y IV), además de los retrofaríngeos. <sup>(31,32)</sup> Sin embargo, los niveles restantes podrían verse afectados cuando ya existen metástasis clínicas en los niveles ganglionares mencionados. Cuando los tumores involucran la línea media, pueden metastatizar a ambos lados del cuello, sobre todo cuando se trata de tumores de la base de la lengua.

Son raras las metástasis a distancia y se asocian con más frecuencia a tumores con metástasis ganglionares y ruptura capsular, en especial en los tumores recurrentes (15 a 20% de la totalidad). <sup>(33)</sup> Los órganos más afectados son pulmón, hígado y hueso. Por lo general, el paciente muere con una enfermedad locorregional no controlada, que conduce a hemorragia e inanición, aunque no es raro el desarrollo de segundos primarios y metástasis a distancia. <sup>(11)</sup>

### *DIAGNÓSTICO*

En el diagnóstico de los tumores de cabeza y cuello, realizar una buena historia clínica es fundamental, analizando los factores de riesgo y los antecedentes personales. A continuación, el primer paso es practicar una buena exploración física, con exploración visual directa, así como una nasofaringoscopia y una palpación del área para detectar afectación ganglionar o de partes blandas. Siempre es necesario obtener una biopsia de la lesión, que dará la confirmación histológica. <sup>(8, 34)</sup>

Las recomendaciones actuales sugieren la realización de una prueba de detección de VPH si es posible, por reacción en cadena de la ADN polimerasa del VPH y/o hibridación in situ, pero sin ser estándar a nivel mundial, y evaluar expresión de p16<sup>INK4a</sup> mediante inmunohistoquímica. Las pruebas diagnósticas de imagen deben ser una tomografía computarizada (TC) con contraste y/o una resonancia magnética (RM) de la zona de cabeza y cuello, así como un estudio de extensión pulmonar que descarte segundos tumores primarios o metástasis. <sup>(8, 34)</sup>

Además, se ha observado que los tumores que muestran adenopatías cervicales bajas tienen una alta probabilidad de presentar metástasis a distancia, por lo que en estos casos sería recomendable realizar una TC por emisión de positrones (PET-CT) que descarte enfermedad a distancia en EC III y IV, recomendación nivel 1<sup>(34)</sup>, el PET Detecta el tumor primario en 22-44 % de los casos con CCC desconocido después de un protocolo estándar con alta sensibilidad y especificidad para detectar metástasis a distancia y segundos primarios (89% y 95%) y detección de recurrencias (S:98% E:78%).<sup>(35)</sup> Así mismo el abordaje integral de los pacientes recomienda una evaluación odontológica, nutrición, situación social, fisioterapia y psicooncología durante el diagnóstico, después del tratamiento y el seguimiento.<sup>(8)</sup>

### *ETAPIFICACIÓN*

Los carcinomas epidermoides de orofaringe, se estadifican de acuerdo a la American Joint Comitee of Cancer (AJCC) mediante el sistema TNM, donde T describe el tamaño de tumor primario y su extensión al tejido adyacente, N describe el involucro de los ganglios linfáticos, tomando en cuenta el número total de ganglios comprometidos, el tamaño de estos y su distribución unilateral, contralateral o bilateral y la M evalúa la diseminación del cáncer de una parte del cuerpo a otra (metástasis) y de acuerdo a esto se otorga una etapa clínica a cada paciente conforme a sus características. <sup>(36)</sup>

Los pacientes que serán incluidos en este protocolo fueron estadificados con la AJCC 7ª edición, publicada en el año 2010.

#### **AJCC 7ª edición** <sup>(36)</sup>

<b>TUMOR PRIMARIO (T)</b>	
<b>Tx</b>	Tumor primario no puede evaluarse
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario

<b>T1</b>	El tumor primario mide menos de 2cm en su máxima dimensión
<b>T2</b>	El tumor primario mide más de 2cm, pero menos de 4cm en su dimensión máxima.
<b>T3</b>	El tumor primario mayor a 4cm o con extensión a superficie de la lengua o epiglotis.
<b>T4a</b>	Enfermedad moderadamente avanzada: invade laringe, músculos extrínsecos de la lengua, pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula.
<b>T4b</b>	Enfermedad local muy avanzada: el tumor invade la pared del musculo pterigoides lateral, las láminas pterigoides, la pared lateral de la nasofaringe, la base del cráneo o envuelve la carótida.
<b>EXTENSIÓN GANGLIONAR (N)</b>	
<b>Nx</b>	Los ganglios regionales no pueden evaluarse
<b>N0</b>	No existen metástasis ganglionares regionales
<b>N1</b>	Existe metástasis a un ganglio ipsilateral de 3cm o menor en su dimensión mayor.
<b>N2</b>	Metástasis a un ganglio ipsilateral, de más de 3cm, pero no mayor de 6cm en su mayor dimensión. Ó Presencia de múltiples ganglios ipsilaterales, pero ninguno mayor de 6cm en su eje mayor O Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, pero ninguno mayor a 6cm en su eje mayor.
<b>N2a</b>	Metástasis a un ganglio ipsilateral, de más de 3cm, pero no mayor de 6cm en su mayor dimensión.
<b>N2b</b>	Presencia de múltiples ganglios ipsilaterales, pero ninguno mayor de 6cm en su eje mayor
<b>N2c</b>	Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, pero ninguno mayor a 6cm en su eje mayor.
<b>N3</b>	Metástasis a uno más ganglios, pero de más de 6cm en su eje mayor.
<b>METASTASIS (M)</b>	
<b>M0</b>	No hay evidencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Existen metástasis a distancia

Las etapas clínicas finales se muestran a continuación:

ETAPA 0	Tis N0 M0
ETAPA I	T1 N0 M0
ETAPA II	T2 N0 M0
ETAPA III	T1 – T2 N1 M0 T3 N0 M0 T3 N1 M0
ETAPA IV A	T4a N0-N1 M0 T1-T4a N2 M0
ETAPA IV B	T4b, cualquier N, M0 Cualquier T, N3 M0
ETAPA IV C	Cualquier T o N, M1

**AJCC 8ª edición, 2018 (37)**

A partir de enero 2018 entra en vigor la modificación en la etapificación de la American Joint Committee of Cancer (AJCC) mediante el sistema TNM, tomando en cuenta las características clínicas y patológica del carcinoma de orofaringe, así como la **subdivisión entre los VPH positivos y VPH negativos (p16<sup>INK4a</sup>)**.

Carcinomas orofaríngeos y p16<sup>INK4a</sup> negativo: En el caso del tumor primario (T), metástasis a distancia (M), grado histológico y etapa clínica final permanece igual a la 7ª edición; realizándose modificación en la extensión ganglionar (N) ya que en esta 8ª edición se subdivide en N clínico y N patológico, y se toma en cuenta la extensión extracapsular (ENE).

Para los carcinomas orofaríngeos y p16<sup>INK4a</sup> positivo con excepción de las metástasis a distancia (M), todos los otros parámetros fueron modificados para esta nueva edición. A continuación, se esquematizan estos cambios en la siguiente tabla:

<b>p16<sup>INK4a</sup> POSITIVO</b>	
<b>TUMOR PRIMARIO (T)</b>	
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario
<b>T1</b>	El tumor primario mide menos de 2cm en su máxima dimensión
<b>T2</b>	El tumor primario mide más de 2cm, pero menos de 4cm en su dimensión máxima.
<b>T3</b>	El tumor primario mayor a 4cm o con extensión a superficie de la lengua o epiglotis.
<b>T4</b>	Enfermedad moderadamente avanzada: invade laringe, músculos extrínsecos de la lengua, pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula.
<b>EXTENSIÓN GANGLIONAR (N)</b>	
<b>CLINICA (cN)</b>	
<b>Nx</b>	Los ganglios regionales no pueden evaluarse
<b>N0</b>	No existen metástasis ganglionares regionales
<b>N1</b>	Uno ó más ganglios ipsilaterales, ninguno mayor a 6cm
<b>N2</b>	Metástasis a ganglios contralaterales o bilaterales, ninguno mayor a 6cm
<b>N3</b>	Cualquier ganglio linfático mayor a 6cm
<b>EXTENSIÓN GANGLIONAR (N)</b>	
<b>PATOLOGICA (pN)</b>	
<b>Nx</b>	Los ganglios regionales no pueden evaluarse
<b>pN0</b>	No existen metástasis ganglionares regionales
<b>pN1</b>	Metástasis 1-4 ganglios linfáticos regionales
<b>pN2</b>	Metástasis en más de 4 ganglios linfáticos regionales
<b>METASTASIS (M)</b>	
<b>M0</b>	No hay evidencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Existen metástasis a distancia

<b>GRADO HISTOLÓGICO (G)</b>	
	NO EXISTE SISTEMA DE GRADUACIÓN PARA TUMORES OROFARINGEOS VPH POSITIVOS

Las etapas finales se subdividen en clínicas y patológicas, se muestran a continuación:

<b>CLINICAS:</b>			
<b>ETAPA I</b>	T0, T1, T2	N0, N1	M0
<b>ETAPA II</b>	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
<b>ETAPA III</b>	T0, T1, T2, T3	N3	M0
	T4	N0, N1, N2, N3	M0
<b>ETAPA IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1
<b>PATOLÓGICAS:</b>			
<b>ETAPA I</b>	T0, T1, T2	N0, N1	M0
<b>ETAPA II</b>	T0, T1, T2	N2	M0
	T3, T4	N0, N1	M0
<b>ETAPA III</b>	T3, T4	N2	M0
<b>ETAPA IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

## TRATAMIENTO

En la actualidad pese al conocimiento del impacto pronóstico de forma favorable del VPH positivo en carcinoma de orofaringe, no se han realizado actualizaciones en el tratamiento de estos pacientes, sólo en ensayos clínicos como en el caso del estudio fase II de desescalamiento de dosis de radioterapia, hasta ahora con resultados preliminares en donde se plantea la hipótesis que la reducción de dosis no compromete el control local ni la supervivencia libre de enfermedad, pero con disminución significativa de la toxicidad aguda; aunque estos datos clínicos aún están en desarrollo, sin considerarse estándar de tratamiento en pacientes con VPH positivo.<sup>(66)</sup>

De manera general, los tumores estadificados clínicamente como T1-T2 N0-N1, se pueden tratar con cirugía del primario mediante abordaje abierto o transoral y/o radioterapia radical, ambos procedimientos con resultados equiparables en control local a 5 años rebasan el 90% y supervivencia global a 5 años mayor al 80%, de acuerdo a la literatura mundial, prefiriéndose

para estos casos la RT para un mejor resultado funcional, sin embargo, hasta el momento no existe información clínica en México sobre los desenlaces oncológicos por esta patología.<sup>(30, 34, 38, 39, 40)</sup>

El campo de tratamiento de radioterapia incluye el tumor primario y el cuello bilateral niveles II-IV, pudiéndose radiar de forma electiva el cuello unilateral ipsilateral al tumor, solo cuando si cumplen los siguientes criterios, carcinoma de orofaringe subsitio amígdala, T1-T2 N0-N1 y N2A pero sin evidencia clínica o por imagen de extensión extracapsular (ECE), tumores bien lateralizados, sin involucrar línea media y/o distancia mayor a 1.5cm de línea media, con enfermedad confinada a fosa amigdalina, sin infiltración de base de lengua, paladar blando y/o seno piriforme y extensión al velo del paladar menor de 1cm, ya que en estos casos el riesgo de enfermedad ganglionar contralateral es menor al 3%, por lo que el campo de radiación puede limitarse de forma segura.<sup>(41)</sup>

En caso de optar por cirugía inicial al tumor primario, los pacientes requieren una disección terapéutica o electiva del cuello unilateral, este tratamiento profiláctico de la enfermedad cervical clínicamente negativa siempre está indicado, ya que cualquier lesión que surja en la orofaringe tiene un riesgo de enfermedad cervical subclínica ipsilateral mayor al 20%. Si se opta por quimioterapia concomitante con radioterapia (QT/RT) y la respuesta es parcial se practica intervención de rescate. Si la respuesta es completa, pero los ganglios originales eran mayores de 3 cm, se requiere una disección planeada del cuello.<sup>(11, 34, 42)</sup>

En los tumores de la orofaringe, en especial en la base de la lengua, o de otros sitios que alcanzan ésta, o que alcanzan la línea media, se considera una disección bilateral. También debe considerarse si hay metástasis ganglionares ipsilaterales evidentes, con independencia del sitio. Otra situación donde se debe considerar una resección bilateral es en los casos donde se practica un rescate quirúrgico, ya que las vías de drenaje a menudo han sido alteradas por el tratamiento previo, y por lo común, ya no existe otra posibilidad de rescate luego de la falla terapéutica. Con independencia de la región, en el caso de enfermedad ganglionar subclínica, la radioterapia o cirugía logran el control en más de 90% de los casos, pero se opta por la modalidad elegida para el tumor primario. Si se prefiere la cirugía, se indica la disección selectiva de los niveles II a IV en los tumores de orofaringe.<sup>(43, 44)</sup>

Sin importar la región de origen, la enfermedad N1 y N2 se trata primero con la modalidad apropiada para el tumor primario, esto es, combinaciones de quimioterapia y radioterapia o

cirugía (disección de los niveles I a V). En el caso de cirugía inicial, si se documenta sólo un ganglio metastásico sin rotura capsular, no se requiere tratamiento adyuvante. Sin embargo, es necesario el tratamiento adyuvante en los cuellos N2. La disección radical clásica, como tratamiento primario o de rescate, se practica si hay adenopatías resecables mayores de 3 cm en relación con el nervio espinal (nivel II); en caso contrario, se efectúa una disección modificada. La evidencia sugiere que se logra mejor control de la enfermedad regional cuando la escisión del tumor primario se hace en continuidad con la disección del cuello. Las adenopatías N3, fijas o que envuelven la carótida hacen al caso irresecable y se tratan con quimioterapia concomitante con radioterapia a la que se adiciona cirugía si la enfermedad se torna resecable, e incluso si se alcanza respuesta completa, aunque esta recomendación no es unánime. <sup>(11, 34)</sup>

El tratamiento adyuvante debe iniciar dentro de las seis semanas posteriores a la cirugía, ya que tiempos mayores se han asociado con menores tasas de control locorregional. Los factores de riesgo menores identificados en el estudio histopatológico que se consideran para indicación de RT posoperatoria sola son: invasión vascular y/o perineural, tumores pobremente diferenciados (G3), tumores pT3-pT4 y número de ganglios patológicos positivos igual o mayor a 2. Para el caso de QT/RT Concomitante adyuvante está indicada en caso de los siguientes factores de riesgo patológicos: margen quirúrgico positivo y extensión extracapsular. <sup>(34, 45)</sup>

El estudio de Bernier demostró una reducción de 13% en el riesgo absoluto de recaída, y el estudio de Cooper de 10% en el riesgo de recaída a dos años, esto mejora la supervivencia libre de enfermedad e incluso la supervivencia global respecto a la radioterapia sola, pero se asocia con mucositis grado 3 y 4 que suele limitar la administración del tratamiento concomitante; la decisión de administrarla debe considerar el estado del paciente, comorbilidades, toxicidad potencial y un beneficio mínimo o inexistente después de los 70 años de edad.<sup>(46)</sup> La quimioterapia está basada en cisplatino a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> administrado cada 21 días durante el tratamiento con radioterapia. La toxicidad, aunque superior de manera significativa a la observada con radioterapia sola, suele ser manejable. <sup>(45, 47)</sup>

Los tumores en etapas clínicas III-IVa (avanzados resecables o avanzados moderados) pueden ser tratados con cirugía de inicio, sin embargo con escasa posibilidad de lograr márgenes quirúrgicos adecuado, lo que confiere necesidad de tratamiento adyuvante, por lo cual en estos pacientes se prefiere el uso de tratamiento de quimioterapia concomitante con

radioterapia ya que permite obtener resultados semejantes en términos de supervivencia y control local, con la conservación orgánica<sup>(48)</sup> y mejor calidad de vida, avalado en los estudios GORTEC 94-01 y MACH-NC.<sup>(49, 50)</sup> En estos esquemas la radioterapia de intensidad modulada, se asocia con menor toxicidad inmediata y tardía con excelente control local y supervivencia.<sup>(51, 52)</sup> Las interrupciones del tratamiento y la hemoglobina menor de 12 g/dL al inicio del tratamiento se asocian con incremento en la recaída locorregional (desde 14% hasta 37 a 46%).<sup>(53)</sup>

Tumores en etapa clínica IVb (avanzados irresecables o muy avanzados) por definición no son susceptibles de cirugía. Los tumores son irresecables cuando el primario invade el espacio masticador, láminas pterigoides, base del cráneo o envuelve la carótida interna; en los tumores de la orofaringe los criterios incluyen aquellos que invaden el músculo pterigoides lateral, láminas pterigoides, pared lateral de la nasofaringe, base del cráneo o tumores que envuelven la carótida. Los pacientes con tumores irresecables en general son incurables, pero se podría alcanzar una paliación prolongada e incluso la curación en algunos casos, cuando se tratan con QT/RT concomitante.<sup>(54)</sup> Si las adenopatías al inicio irresecables responden en forma completa, pero alguna de ellas era mayor de 3 cm, se requiere una disección planeada del cuello, si el tumor primario es resecable o ha sido controlado.<sup>(55)</sup> Los pacientes con respuesta completa corroborada con PET-CT y biopsia dirigida por USG pueden observarse en forma segura.<sup>(56)</sup> Se evitan los cierres primarios y se recurren a colgajos de tejido no radiado para minimizar el riesgo de fistulización. Los esquemas con base en platino son los más utilizados; a menudo se administra cisplatino a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (SC) cada 21 días durante la radioterapia. Los autores han usado gemcitabina a dosis de 50 a 100 mg/m<sup>2</sup> de SC cada semana, alternando o no con cisplatino, y han documentado prometedoras respuestas y supervivencias con aceptable perfil de toxicidad.<sup>(57, 58)</sup> Estos esquemas son tóxicos y no son bien tolerados por todos los pacientes, de hecho, las ventajas en supervivencia parecen perderse en mayores de 70 años. Las limitantes son mucositis y toxicidad hematológica.<sup>(50)</sup>

La bioradioterapia (bio-RT; cetuximab más RT) es una alternativa aprobada. Sin embargo, se prefiere QT/RT concomitante porque una comparación formal entre estas dos opciones terapéuticas sigue siendo necesario. Bio-RT es recomendable para pacientes no aptos para recibir cisplatino. En 90% de los carcinomas sobreexpresan EGFR y el bloqueo del receptor mediante anticuerpos monoclonales (cetuximab) potencia el efecto de la radioterapia. Bonner

llevó a cabo un estudio controlado con cetuximab, en combinación con radioterapia para el tratamiento de primera línea de los carcinomas local o regional avanzado e irresecables (400 mg/ m<sup>2</sup> dosis de impregnación y a continuación 250 mg/m<sup>2</sup> cada semana durante el tiempo de la radioterapia). El estudio demostró mejor supervivencia libre de enfermedad y mejor supervivencia en el brazo experimental, respecto a la radioterapia exclusiva, sin incrementar de forma significativa la toxicidad. <sup>(59)</sup> No se incluyeron tumores primarios en la cavidad bucal, por lo que estas conclusiones son sólo aplicables a la orofaringe. La actualización a cinco años corroboró las diferencias. Cetuximab incrementa la supervivencia a cinco años, de 36.4 a 45.6%. Además, se documentó una mejor supervivencia entre los que sufrían erupción en la piel al menos de grado 2. <sup>(60)</sup>

No hay gran comparación entre radioterapia-cetuximab o QT/RT concomitante, pero se ha propuesto que radioterapia- cetuximab podría ser una opción para los pacientes mayores de 70 años o no aptos para quimioterapia y radioterapia. La adición de cetuximab a la radioterapia mejora el tiempo de recaída, sobrevida libre de progresión y la supervivencia global, sin incremento substancial de la toxicidad. <sup>(61)</sup> La radioterapia exclusiva se reserva para los pacientes no aptos para tratamiento combinado. La quimioterapia de inducción con esquema TPF (docetaxel, cisplatino, 5-fluorouracilo) previo a la quimioterapia y radioterapia concomitante (quimiorradioterapia secuencial), de acuerdo a los resultados de los estudios TAX 324, PARADIGMA y DECIDE ha fallado en demostrar superioridad respecto a la quimioterapia y radioterapia concomitante sola y la toxicidad es superior, por lo que hasta el momento permanece con nivel de evidencia 3 en las guías americanas, ya que no mostró ninguna mejora en la sobrevida global, se puede considerarse solo dentro de los ensayos clínicos. <sup>(34, 62, 63, 64)</sup>

La radioterapia con fraccionamientos alterados, acelerada o hiperfraccionada, con el mayor beneficio de supervivencia para este último, tal como se demuestra en los ensayos clínicos y meta-análisis, de acuerdo al estudio EORTC 22791 cuando se compararon el esquema de radioterapia convencional contra el hiperfraccionamiento, se reportaron tasas de control local del 40% para esquemas convencionales versus 59% para hiperfraccionamiento, con significancia estadística de 0.007, en el caso del estudio MARCH en el que se compararon hiperfraccionamiento, fraccionamiento acelerado y fraccionamiento acelerado con reducción de dosis, la radioterapia con fraccionamientos alterados fue especialmente efectiva en reducción de fallas locales en los 3 grupos con una reducción del 23% y un beneficio absoluto del 8.5% a 5 años. En cuanto al control regional también se vio beneficiado, aunque

fue menos pronunciado, este beneficio fue significativamente mayor con hiperfraccionamiento (8%) en comparación con el fraccionamiento acelerado con 2%. De manera general se obtuvo un beneficio significativo en el control locorregional para el fraccionamiento alterado en comparación con la radioterapia convencional ( $p < 0,0001$ ), este beneficio se observó en los tres grupos, pero fue ligeramente más pronunciada en los dos grupos que no disminuyen la dosis total, en comparación con el brazo de referencia. <sup>(45, 46, 47)</sup>

Por último en el estudio RTOG 9003, con cuatro brazos de tratamiento comparando fraccionamiento convencional, hiperfraccionamiento, fraccionamiento acelerado con Split y fraccionamiento acelerado con boost concomitante, se demuestra un control locorregional a 2 años de 54.4% para el hiperfraccionamiento con  $p= 0.045$ , sin diferencia en sobrevida global, en este mismo estudio durante su actualización en el año 2014 a 10 años de seguimiento el hiperfraccionamiento sigue siendo superior a los otros esquemas de tratamiento, pero sin impacto en sobrevida global a largo plazo. <sup>(65)</sup>

En la actualidad existen estudios fase II corriéndose o con resultados preliminares en los que se valora el des-escalamiento de la dosis de radioterapia a 60Gy a zonas de alto riesgo y 54 Gy en zonas de riesgo intermedio, ambos en 30 fracciones, esto en aquellos pacientes con carcinoma epidermoide de orofaringe en los que se confirma VPH positivo, hasta el momento plantean la hipótesis de que la reducción de dosis disminuye la toxicidad aguda sin comprometer el control local y la sobrevida libre de enfermedad, aunque estos datos clínicos aún se están desarrollando, por lo que al momento no se consideran como tratamiento estándar en estos pacientes. <sup>(66)</sup>

#### *RADIOTERAPIA: ESQUEMAS DE TRATAMIENTO, DEFINICIÓN DE VOLUMENES Y DOSIS DE TRATAMIENTO*

El tratamiento con radioterapia es pilar fundamental en el manejo multidisciplinario de los pacientes con carcinoma orofaríngeo, ya que como pudimos ver en el apartado anterior, su uso como monoterapia o en concomitancia con quimioterapia, es necesario en todas las etapas clínicas de esta enfermedad, tanto en fase neoadyuvante como adyuvante, con finalidad radical y/o paliativa. En relación al tratamiento con radioterapia radical (RT sola), las dosis y los volúmenes de tratamiento recomendados por las sociedades internacionales son: para el PTV (Planning Target Volume) de alto riesgo que incluye el tumor primario o GTV, definido como Gross Tumor Volume por sus siglas en inglés o bien, volumen macroscópico tumoral y ganglionar y el volumen de enfermedad subclínica o CTV (Clinical Target

Volumen), son de 66 a 70Gy (2Gy/fracción) durante 6-7 semanas de tratamiento de lunes a viernes. Para RT acelerada con BOOST (incremento) concomitante la dosis es de 72Gy en fracciones de 1.8Gy diariamente y en los últimos 12 días previos a terminar el tratamiento se agrega una segunda fracción al día como incremento de 1.5Gy, cuando se opta por esquema hipofraccionado las dosis por fracción son mayores a 2Gy por día, en estos casos la dosis total recomendada es de 69.96 Gy en fracciones de 2.12 Gy y una dosis total de 81.6Gy en fracciones de 1.2Gy dos veces por día con separación mínima de 6 horas entre cada fracción en caso de realizar esquema hiperfraccionado. Para el PTV de riesgo intermedio (para los niveles ganglionares ipsilaterales al tumor, de los niveles cervicales II-IV y retrofaríngeos, así como inclusión del nivel IB en caso de ganglios positivos en nivel II e inclusión del nivel V cuando existen ganglios linfáticos positivos en nivel IV cervical ipsilateral al tumor) y PTV de bajo riesgo que incluye los niveles ganglionares II-IV del cuello contralateral al tumor primario, las dosis para el riesgo bajo e intermedio con técnica de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) van de 54-63 Gy en fracciones de 1.6-1.8Gy por día y dosis de 44-50Gy cuando se realiza con técnica de 3D conformal. <sup>(34)</sup>

En aquellos pacientes que hayan sido tratados de manera inicial con cirugía y que por factores adversos ameriten RT adyuvante, deberá iniciarse idealmente antes de la semana 6 de haberse realizado la cirugía, las dosis al PTV de alto riesgo van de 60-66 Gy/2Gy por fracción, 1 diaria de lunes a viernes durante 6 a 6.5 semanas. <sup>(34)</sup>

Cuando el tratamiento de radioterapia es concomitante con quimioterapia preoperatorio o adyuvante, las dosis para el PTV de alto riesgo son típicamente de 70Gy en fracciones de 2Gy por día, durante 5 días de la semana y para el PTV de riesgo intermedio y riesgo bajo dependerá de la técnica de radioterapia empleada, con IMRT de 54-63 Gy y en el caso de 3D-conformal se sugieren dosis de 44-50 Gy. <sup>(34)</sup> Para los casos de carcinoma epidermoide de orofaringe subsitio amígdala en etapa clínica temprana (T1-T2, N0-N1) y de acuerdo con los criterios mencionados en el apartado de tratamiento, se puede optar por radioterapia al tumor primario y solo irradiación al cuello ipsilateral del nivel II al IV y retrofaríngeos, con extensión a nivel IB o V solo en aquellos pacientes en los que se documentó el N1 en nivel II o nivel IV, respectivamente. Con dosis de 66Gy en 30 fracciones para el PTV de alto riesgo de acuerdo con el protocolo de RTOG 0022 o bien dosis de 70 Gy en 33 fracciones para el protocolo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center. <sup>(34, 67)</sup>

Se prefiere el uso de técnicas de intensidad modulada (IMRT) para planeación de tratamiento sobre las técnicas 3D conformal (3D-C) ya que con la primera se minimiza la

dosis a órganos en riesgo adyacentes al volumen tumoral, mejor homogeneidad y conformalidad de la dosis dentro del PTV. <sup>(68)</sup>

### *FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS EN DESENLACES ONCOLOGICOS EN CARCINOMA DE OROFARINGE*

El análisis de la literatura revela una supervivencia a cinco años para los carcinomas de la orofaringe: etapa I, 56.8 a 61.7%, etapa II, 44.7 a 48.8%, etapa III 34.1 a 38.9% y etapa IV 25.4 a 28.2% (IC: 95%). <sup>(36)</sup>

Se han establecido varios factores de pronósticos: antecedentes de tabaquismo, grado histológico, estadio clínico y el estatus del VPH, **siendo este último el de mayor impacto en las últimas dos décadas**. Los tumores en estadio temprano relacionados con el VPH tienen una SG a 5 años del 90%, la incidencia de metástasis a distancia fue más bajo en pacientes con tumores positivos para VPH. Además, el Cáncer de orofaringe positivo al VPH tuvo una reducción del 28% en el riesgo de muerte y una reducción del 49% en el riesgo de la recurrencia de la enfermedad. Por lo tanto, hay muchos ensayos clínicos en curso dirigidos a la des-intensificación o des-escalamiento del tratamiento, sin embargo, en la actualidad, el tratamiento de la orofaringe VPH positivo permanece sin cambios. <sup>(8)</sup>

### *PRINCIPALES ESTUDIOS FASE III Y META-ANALISIS QUE HAN EVALUADO VPH COMO FACTOR DE BUEN PRONOSTICO EN CARCINOMA DE OROFARINGE*

<i>ESTUDIO</i>	<i>Autor - año</i>	<i>Muestra</i>	<i>Marcador</i>	<i>Tasas Sobrevida Global (2 o 5 años)</i>	<i>Sobrevida Libre de Progresión (2 o 5 años)</i>
<i>RTOG 0129 <sup>(69)</sup></i>	<i>Ang, 2010</i>	<i>N= 721</i>	<i>VPH</i>	<i>82% vs 57% p= &lt;0.001</i>	<i>Sobrevida libre de falla local: 13.6% vs 35.1% p= &lt;0.001</i>
<i>TROG 02.02 <sup>(70)</sup></i>	<i>Rischin, 2010</i>	<i>N= 185</i>	<i>p16<sup>INK4A</sup></i>	<i>91% vs 74% p= 0.0004</i>	<i>93% vs 86% p= 0.091</i>
<i>DAHANCA 6/7<sup>(71)</sup></i>	<i>Lassen, 2011</i>	<i>N= 794</i>	<i>p16<sup>INK4A</sup></i>	<i>66% vs 28% p= 0.0005</i>	<i>66% vs 28% p= 0.0005</i>
<i>TAX 324 <sup>(72)</sup></i>	<i>Posner, 2011</i>	<i>N= 501</i>	<i>VPH</i>	<i>82% vs 35% p= &lt;0.0001</i>	<i>78% vs 28% p= &lt;0.0001</i>

### *SEGUIMIENTO Y VIGILANCIA DE LOS PACIENTES*

La Sociedades Europea y Americana recomiendan la realización de examen físico de la orofaringe y cuello; mediante fibroscopia o especuloscopia cada 3 meses el primer año, cada 4-6 meses en el segundo año, cada 6-8 meses del tercer al quinto año y posteriormente de

manera anual al cumplir 5 años de seguimiento. La realización de estudio de imagen del primario y cuello deberá realizarse cada 6 meses y estará indicado la tomografía de tórax en aquellos pacientes con antecedente de tabaquismo. Otras recomendaciones, incluyen la realización de pruebas tiroideas y evaluación dental cada 6 a 12 meses en aquellos pacientes que recibieron radioterapia al cuello y cavidad oral. <sup>(8, 34)</sup>

Por lo anteriormente mencionado, la presencia de VPH y expresión de p16<sup>INK4a</sup>, han sido importantes para la determinación de perfiles biológicos de los pacientes con cáncer de orofaringe, su presencia o ausencia genera subtipos predictivos para la respuesta en los diferentes tratamientos oncológicos, por lo cual es importante la determinación del mismo en nuestra población y debido a que nuestra unidad oncológica es un centro de referencia nacional, surge el interés en realizar este estudio ya que hasta el momento la información en México es nula.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha descrito que los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello asociados a VPH+ son entidades biológicas y clínicas distintas a las neoplasias negativas a VPH. Se ha descrito un mejor pronóstico de los casos VPH+, respecto a los VPH- en particular de los carcinomas de orofaringe. Por lo cual, las guías actuales recomiendan la detección de VPH y ó p16<sup>INK4a</sup> para su uso como factor pronóstico y para manejo terapéutico. <sup>(34)</sup>

En la actualidad se ha postulado la hipótesis de que aquellos pacientes que padecen cáncer de orofaringe asociado a VPH tienen una mejor respuesta al tratamiento de radioterapia y quimioterapia, que en aquellos pacientes con ausencia de infección. Esta suposición ha sido confirmada por algunas revisiones sistematizadas y estudios de metaanálisis, informando que la infección por VPH modifica el perfil molecular de las células cancerosas y propicia una mejor respuesta al tratamiento de quimioterapia y radioterapia con esquemas convencionales, pero con extensa toxicidad aguda y crónica. <sup>(69, 70, 71, 72)</sup>

Por lo cual, en la búsqueda de reducir las complicaciones habituales asociadas a la radiación y quimioterapia, resalta la importancia de la determinación del VPH en carcinoma epidermoide de orofaringe en nuestra unidad médica con la perspectiva futura de realizar ajustes en tratamiento multimodal, y en nuestro interés específico una posible asociación que permita sustentar la valoración de la reducción dosis de radioterapia y evaluar si la reducción

de esta o la administración de esquemas alterados de radiación tiene un impacto pronóstico favorable en nuestros pacientes. Surgiendo a continuación nuestra pregunta:

### **III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Qué asociación pronóstica existe entre la presencia de VPH de alto riesgo con el control locorregional de pacientes con carcinoma epidermoide de orofaringe tratados en el servicio de Radioterapia en la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI?

### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Epidemiológicamente los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, específicamente el de orofaringe continúa en aumento, por lo que en la actualidad se han propuesto diferentes perfiles moleculares, pero hasta el momento los únicos marcadores que se han validado con utilidad han sido la infección de VPH y expresión de p16<sup>INK4a</sup> como marcadores pronósticos de respuesta a tratamiento, Control local (CL), Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) y Sobrevida Global (SG) en cáncer de orofaringe.

Sin embargo, hasta el momento sin datos estadísticos y epidemiológicos en nuestro país, como se demuestra en el reporte realizado por el Instituto Catalan de Oncología, en donde se engloban de manera general los casos de cáncer faríngeo asociados a VPH, pero sin especificar incidencia de cáncer de orofaringe y/o subsitios anatómicos. <sup>(6)</sup>

Dado que el cáncer de orofaringe tiene un impacto importante en el aspecto físico de los pacientes que lo padecen, aunado a la agresividad de la enfermedad que reduce importantemente la sobrevida, no así cuando se encuentra en asociación con el VPH en este sitio anatómico, ya que modifica significativamente el perfil molecular de las células cancerosas, así como la respuesta al tratamiento de radioterapia y quimioterapia, informando en estudios de revisión y metaanálisis un efecto protector que favorece una mejor respuesta al tratamiento y consecuentemente una mejor sobrevida. <sup>(69, 70, 71, 72)</sup>

En específico, el tratamiento con radioterapia convencional contempla la administración de dosis elevadas de radiación ionizante que propicia igualmente un incremento en la incidencia de complicaciones agudas y tardías, por lo que se han buscado condiciones y alternativas que permitan modular el tratamiento, mediante des-intensificación de la dosis de radiación o esquemas alterados con la finalidad de disminuir las complicaciones asociadas al

tratamiento, pero sin que esto influya en el control local y los desenlaces oncológicos, encontrándose mayor beneficio en aquellos pacientes con carcinoma de orofaringe con VPH positivo y/o expresión de p16<sup>INK4a</sup>. (65)

Por lo anterior, surge entonces la necesidad de evaluar el estatus de VPH e identificar su comportamiento clínico e impacto en el desenlace oncológico de nuestra población, así como la variación de acuerdo con cada subsitio anatómico de la orofaringe en asociación al esquema de radioterapia que hayan recibido. Y debido a que el Hospital de Oncología es un centro de referencia oncológica a nivel nacional, es necesario implementar la determinación del virus de papiloma humano y expresión de p16<sup>INK4a</sup>, mismas que contribuyan a la generación de información en nuestro país y a la estratificación de pacientes con base a sus perfiles moleculares en correlación con la clínica, con la finalidad de brindar las mejores opciones terapéuticas disponibles y/o para el desarrollo de ensayos clínicos enfocados a la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas en el beneficio clínico y sobrevida de los pacientes.

## **V. OBJETIVOS**

### *GENERAL:*

Determinar la asociación pronóstica entre la presencia del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) y el control locorregional de los pacientes con carcinoma epidermoide primario de orofaringe tratados con radioterapia en la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, IMSS.

### *OBJETIVOS ESPECÍFICOS:*

1. Describir las características demográficas, etiológicas y clínicas (radiológicas y patológicas) de los pacientes con carcinoma de orofaringe tratados en el servicio de Radioterapia de la UMAE Hospital de Oncología Siglo XXI, IMSS.
2. Determinar las medidas de frecuencia de pacientes con carcinoma epidermoide en orofaringe con y sin VPH, mediante genotipificación de VPH y expresión de p16<sup>INK4a</sup> mediante inmunohistoquímica, tratados en el servicio de Radioterapia de la UMAE H. Oncología siglo XXI.
3. Describir la dosis total y el fraccionamiento del tratamiento de Radioterapia de los pacientes con carcinoma de orofaringe, mediante el reporte dosimétrico del servicio de Radioterapia de la UMAE H. Oncología siglo XXI.

4. Determinar el control locorregional y asociación con la presencia del virus del papiloma humano en pacientes con carcinoma de orofaringe tratados con Radioterapia del servicio de Radioterapia de la UMAE H. Oncología siglo XXI.
5. Determinar sobrevida libre enfermedad y asociación con la presencia del virus del papiloma humano en pacientes con carcinoma de orofaringe tratados con Radioterapia del servicio de Radioterapia de la UMAE H. Oncología siglo XXI.
6. Determinar la sobrevida global y asociación con la presencia del virus del papiloma humano en pacientes con carcinoma de orofaringe tratados con Radioterapia del servicio de Radioterapia de la UMAE H. Oncología siglo XXI.

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Posterior a la aprobación del proyecto inicial con folio de registro **R-2017-3602-31**, se desarrolló un estudio cohorte retrospectiva. En seguimiento a las guías de práctica clínica nacionales vigentes.

**Criterios de inclusión:** Para este estudio fueron incluidos pacientes con diagnóstico confirmado por estudio histopatológico de carcinoma epidermoide orofaringe en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2016. De cualquier sexo, mayores de 18 años, en cualquiera de los subsitios anatómicos de la orofaringe, contemplados todas las etapas clínicas, que hubieran recibido tratamiento con Radioterapia en este hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

**Material Biológico del paciente:** En el servicio de patología se cuenta con un archivo histológico en parafina de los pacientes, y se utilizó bajo el apoyo de Patólogos Oncólogos expertos, el tejido tumoral en parafina disponible, considerándose como muestra biológica con al menos 50% de tejido tumoral para ser procesado, aquellos pacientes que no cumplieron con dichos criterios fueron excluidos de nuestro estudio.

**Información Clínica de los Pacientes:** De los pacientes que cumplieron los criterios de selección se obtuvieron del expediente clínico y electrónico de este hospital los datos demográficos y clínicos de la enfermedad oncológica; así como del expediente radiológico de la misma, los estudios de imagen del diagnóstico, estudios control y posterior al tratamiento y durante todo el seguimiento de cada paciente consignados en el expediente, hasta la última consulta registrada, la pérdida o muerte del paciente.

**Determinación de presencia y genotipificación:** El desarrollo de estas pruebas moleculares se llevó a cabo en el laboratorio de Oncología Molecular de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas (UIMEO), contando con financiamiento por parte de Fondos Sectoriales Salud de CONACyT número 290427. El estatus del VPH se determinó mediante reacción en cadena de ADN polimerasa (PCR). Primero se seleccionaron cortes histológicos para extracción de DNA mediante el kit Wizard FFPE de kit ReliaPrep™ FFPE gDNA Miniprep System Wizard (Promega). Posteriormente se realizó la detección de VPH mediante el método de Inno Lipa (Innogenetics), basado en PCR e hibridación reversa en línea con sondas específicas para identificar los genotipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 26, 53, 66, 70, 73, 82, 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 67, 81, 83 y 89.

Para la detección de p16<sup>INK4a</sup> se realizó mediante inmunohistoquímica con el anticuerpo p16<sup>INK4a</sup> CINTEC de Ventana en el equipo automatizado Benchmark Autostainer™ (Ventana Medical Systems Inc.). La reacción se desarrolló usando el kit UltraView™ Universal DAB (Ventana Medical Systems Inc.). Considerándose como p16 positivos aquellos casos en los que se demostró reactividad intensa nuclear y/o citoplasmática, los grados para evaluar la inmunoreactividad para p16 son: 0 (no tinción), 1 (1-10% células tumorales positivas), 2 (11-40% positivo), 3 (40-70% positivo) y 4 (mayor a 70% positivo), el término sobreexpresión de p16 se define como grados de 3 y 4. <sup>(73, 74)</sup>

***En nuestro trabajo fue considerado como resultado positivo en la carcinogénesis del VPH, cuando estuvieran presentes ambos: VPH+ y sobreexpresión de p16<sup>INK4a</sup> (es decir, grados 3 y 4, previamente especificados).***

**Tratamiento Multimodal:** En acuerdo a las guías de práctica clínica vigentes como se ha mencionado previamente los pacientes candidatos recibieron manejo quirúrgico y médico, siendo predominante para este sitio de cabeza y cuello manejo conservador.

La planeación del tratamiento de Radioterapia fue basada predominantemente por las guías de la RTOG, pero con ajustes en dosis totales y fraccionamiento a discreción del médico tratante. La evaluación de los planes de tratamiento de radioterapia de cada uno de los pacientes incluidos se realizó mediante software de sistema de planeación Varian System® versión 15, para la determinación de las dosis, fraccionamiento, técnica de radioterapia y evaluación del histograma dosis volumen, en el cual se evaluó: volumen del blanco total, la dosis promedio a PTV y la mediana de dosis para órganos de riesgo.

**Análisis Estadístico:** Inicialmente se realizó un análisis estadístico descriptivo mediante el paquete SPSS® versión 25, de las principales variables dependientes y de la variable independiente, se realizaron pruebas de normalidad, con prueba de Kolmogórov-Smirnov. Para las variables categóricas con normalidad se realizó Chi-cuadrada y t de Student y el resto se realizó prueba U de Mann-Whitney. Se calculo medidas de ocurrencia para la presencia de VPH, correspondiente a su genotipo. Se evaluó mediante gráficas de Kaplan Meier el control locorregional, Sobrevida libre de enfermedad (SLE) y Sobrevida Global (SG) y se analizaron mediante log-Rank ajustado por la etapa clínica, esquema de radioterapia, el estatus de infección por Virus del papiloma humano y expresión de p16<sup>INK4a</sup>, considerando diferencia estadísticamente significativa  $p \leq 0.05$ .

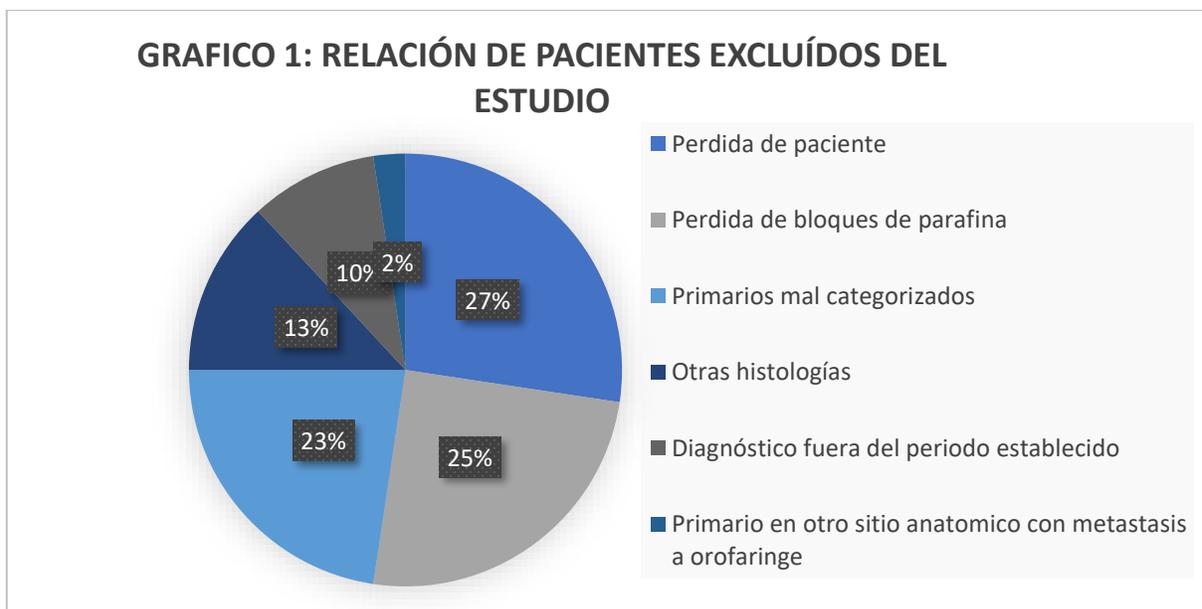
Declaramos este estudio sin conflicto de interés y con total apego a las Normas de la Buena Práctica Clínica de acuerdo con la Conferencia Internacional de Armonización

y a los principios éticos de acuerdo con el Tratado de Helsinki y el registro del buen uso de la información en la confidencialidad y privacidad derivada de los pacientes.

## VII. RESULTADOS

En el servicio de Radioterapia y del departamento de Patología del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI, en el período comprendido entre el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2016, **se registraron 128 pacientes con tumores de orofaringe, de los cuales solo 44 cumplieron con los criterios de inclusión de nuestro estudio.**

Los casos excluidos fueron: 23 pacientes con escasa información clínica en expediente físico y electrónico por pérdida del paciente, 21 pacientes sin bloques de parafina disponible en la unidad, 19 pacientes con enfermedad avanzada inicialmente considerados al diagnóstico, pero fueron excluidos de dicho sitio por tumor primario diferente (9 de cavidad oral, 6 de laringe y 4 de nasofaringe); 11 pacientes con tumores primarios de orofaringe pero con histologías diversas (7 casos de linfoma y 4 de adenocarcinoma), 8 pacientes fueron diagnosticados fuera del periodo establecido para estudio y finalmente, 2 pacientes con metástasis a orofaringe de tumores primarios de otro sitio anatómico fuera de la región de cabeza y cuello (1 caso de ovario y 1 caso de esófago), ver gráfico 1.



Las principales características clínicas y patológicas de los pacientes del presente estudio se resumen en la tabla 1; en la que observamos en su mayoría pacientes hombres (68.2%), con una relación 2.2:1 (Hombre: Mujer) y mediana de edad 61 años (rango 43-84). En la valoración inicial el 84.1% de los pacientes presentaba buen estado funcional (ECOG  $\leq$ 1).

La distribución de los subsitios anatómicos de la orofaringe afectados fue de predominio en amígdala 59.1% (38.6% derecha y 20.5% izquierda) respecto a los otros subsitios siendo estadísticamente significativo con  $p= 0.03$ , en aquellos con presencia de p16<sup>INK4a</sup>/VPH en el 20.4%, y solo un paciente con afección de base de lengua. En pacientes negativos con afección en la mayoría de los subsitios, predominando amígdala (31.8%), exceptuando su localización en la pared faríngea en esta población estudiada.

<b>TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES AL DIAGNÓSTICO EN RELACIÓN CON EL ESTADO DE VPH</b>						
n= 44						
CARACTERÍSTICAS		NEGATIVO n (%)	POSITIVO n (%)	VPH INDETERMINADO n (%)	TOTAL n (%)	p
Edad al diagnóstico (Media en años)		64 (68.1%)	60 (22.8%)	72 (9.1%)	44 (100%)	-
Sexo	Hombre	22 (50%)	6 (13.6%)	2 (4.5%)	30 (68.1%)	-
	Mujer	8 (18.3%)	4 (9.1%)	2 (4.5%)	14 (31.9%)	
Tabaquismo	No fumador	15 (34.1%)	5 (11.4%)	4 (9%)	24 (54.5%)	$p= 0.17^{**}$
	Fumador	15 (34.1%)	5 (11.4%)	0 (0%)	20 (45.5%)	
Índice tabáquico (Mediana)		21	20	0	20 (45.5%)	-
Índice tabáquico						
$\leq 10$		4 (13.3%)	2 (20%)	0 (0%)	6 (33.3%)	$p= 0.54^*$
$>10$		11 (36.7%)	3 (30%)	0 (0%)	14 (36.7%)	
Consumo de alcohol	Positivo	13 (29.6%)	7 (16%)	1 (2.2%)	21 (47.7%)	$p= 0.24^{**}$
	Negativo	17 (38.6%)	3 (6.8%)	3 (6.8%)	23 (52.3%)	
Hipertensión arterial	Presente	8 (18.1%)	0 (0%)	2 (4.5%)	10 (22.7%)	-
	Ausente	22 (50%)	10 (22.7%)	2 (4.5%)	34 (77.3%)	
Diabetes mellitus	Presente	6 (13.6%)	4 (9%)	1 (2.2%)	11 (25%)	-
	Ausente	24 (54.5%)	6 (13.6%)	3 (6.8%)	33 (75%)	
		0	1			
		7 (16%)	4 (9%)	0 (0%)	11 (25%)	
		19 (43.2%)	5 (11.4%)	2 (4.5%)	26 (59%)	

<b>ECOG al diagnóstico</b>	2	4 (9%)	1 (2.2%)	2 (4.5%)	7 (16%)	p= 0.3**
	3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Subsitió de orofaringe</b>	Amígdala:	14 (31.8%)	9 (20.4%)	3 (6.8%)	26 (59%)	p= 0.03**
	Izquierda Derecha	7 (16%) 7 (16%)	1 (2.2%) 8 (18.1%)	1 (2.2%) 2 (4.5%)	9 (20.4%) 17 (38.6%)	
	Base de lengua	10 (22.7%)	1 (2.2%)	2 (4.5%)	13 (29.5%)	
	Paladar blando	4 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (9%)	
	Pilares amigdalinos	1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	
	Pared faríngea	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Etapá clínica</b>	I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p=0.05**
	II	1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	
	III	1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	
	IVA	14 (31.8%)	10 (22.7%)	3 (6.8%)	27 (61.4%)	
	IVB	13 (29.5)	0 (0%)	2 (4.5%)	15 (34%)	
	IVC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>T</b>	T1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p=0.09**
	T2	4 (9.1%)	1 (2.2%)	0 (0%)	5 (11.4%)	
	T3	9 (20.5%)	4 (9.1%)	3 (6.8%)	16 (36.36%)	
	T4A	5 (11.4%)	5 (11.4%)	1 (2.2%)	11 (25%)	
	T4B	11 (25%)	0 (0%)	1 (2.2%)	12 (27.2%)	
<b>N</b>	N0	3 (6.8%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6.8%)	p= 0.3**
	N1	5 (11.4%)	3 (6.8%)	2 (4.5%)	10 (22.7%)	
	N2A	7 (16%)	6 (13.6%)	1 (2.2%)	14 (31.9%)	
	N2B	5 (11.4%)	1 (2.2%)	0 (0%)	6 (13.6%)	
	N2C	1 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	
	N3	8 (18.2%)	0 (0%)	2 (4.5%)	10 (22.7%)	
<b>M</b>	M0	29 (65.9%)	10 (22.7%)	5 (11.4%)	44 (100%)	-
	M1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Grado histológico</b>	Bien	2 (4.5%)	2 (4.5%)	0 (0%)	4 (9%)	p= 0.22**
	Moderado	23 (52.3%)	6 (13.63%)	3 (6.8%)	32 (72.8%)	
	Poco	4 (9%)	2 (4.5%)	2 (4.5%)	8 (18.2%)	

\* Prueba de Chi-Cuadrado de Pearson

\*\* Prueba exacta de Fisher

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. Escala que evalúa el estado funcional o rendimiento de pacientes oncológicos.

**Nota: Fue considerado como resultado positivo en la carcinogénesis del VPH, cuando estén presentes ambos: VPH+ y sobreexpresión de p16<sup>INK4a</sup> (es decir, grados 3 y 4).**

En relación con los principales factores de riesgo del carcinoma epidermoide en este sitio anatómico de cabeza y cuello encontramos una alta frecuencia de índice tabáquico (IT) >10 en ambos grupos, pero sin diferencia estadística entre ellos. El

97.7% de los pacientes al diagnóstico con etapa localmente avanzada (III-IV), siendo estadísticamente significativa con  $p=0.05$ , pero sin encontrar significancia con relación al T y N.

Dentro de los hallazgos histopatológicos frecuentemente en p16<sup>INK4a</sup>/VPH negativos presentaron grado moderado, pero sin lograr significancia estadística a la comparación con los positivos (Tabla 1).

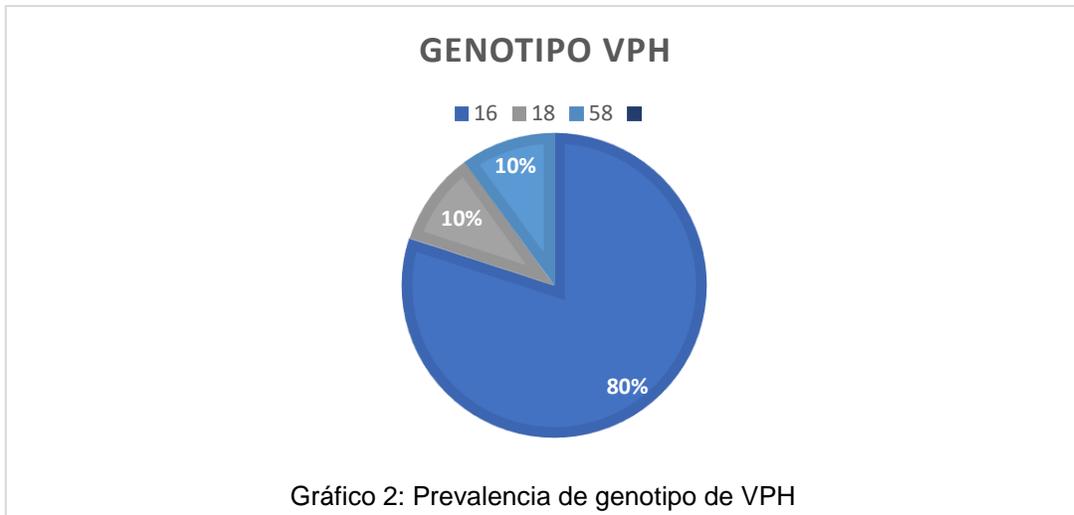
### Determinación de presencia y genotipificación

La detección de p16<sup>INK4a</sup> mediante inmunohistoquímica en los 44 pacientes incluidos, arrojó 43.2% de resultados positivos y 56.8% negativos. Posteriormente en la determinación de VPH mediante PCR se identificaron 65.9% de casos negativos y 22.7% positivos para VPH; 5 pacientes no fue posible la identificación del virus por mala calidad en el ADN (11.4%). Del análisis de ambos resultados positivos en nuestra población de estudio encontramos una prevalencia de p16<sup>INK4a</sup>/VPH de 22.7%, demostrándose una sensibilidad para p16 de 100%, especificidad del 86.2%, VPP (Valor predictivo positivo) 70% y Valor predictivo negativo (VPN) 100% (ver tabla 2).

TABLA 2: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE P16 <sup>INK4a</sup>							
		VPH					
		POSITIVO		NEGATIVO		Total	
		n	%	n	%	n	%
p16 INK4a	POSITIVO	10	100.0%	4	13.8%	14	35.9%
	NEGATIVO	0	0.0%	25	86.2%	25	64.1%
	Total	10	100.0%	29	100.0%	39	100.0%

VPH: Virus de papiloma humano

De los pacientes positivos a VPH, en el 80%, el genotipo identificado fue el 16, 10% VPH 18 y VPH 58 10%, de los cuales ninguno presentó coinfección entre genotipos.



### Resultados tratamiento multimodal

El 97.7% de la población incluida en este estudio se diagnosticó con enfermedad localmente avanzada, por ello recibieron esquemas de tratamiento multimodal que incluyeron uso de quimioterapia concomitante con radioterapia, radioterapia sola o bien, quimioterapia de inducción y posterior radioterapia, cada tratamiento acorde a lo recomendado por las guías internacionales actuales para la etapa clínica y en función del estado funcional de cada paciente al diagnóstico y/o comorbilidades que contraindicaran algún tratamiento en específico. El tratamiento quirúrgico se limitó a realización de biopsia con finalidad diagnóstica en 43 pacientes; en relación con el sitio de toma de biopsia el 95.4% fue del tumor primario y 4.6% de ganglio linfático local. Solo un paciente con etapa temprana (2.3%) fue sometido de forma inicial a tratamiento quirúrgico, realizándose amigdalectomía derecha con disección modificada de cuello derecho y posteriormente se adyuvancia solo con radioterapia.

El tratamiento sistémico con quimioterapia fue otorgado al 75% de los pacientes; el 9.1% recibió quimioterapia de inducción, 22.7% concomitante con radioterapia y en 43.2% se brindó quimioterapia de inducción previo al inicio de RT y posterior se cambió a quimioterapia concomitante con radioterapia (QT-RT), esto principalmente asociado a la postergación en el inicio del tratamiento de radioterapia. El rango de ciclos de quimioterapia en nuestra población estudiada fue de 1 a 6 ciclos, con una moda de 5 y frecuencia de 15 pacientes. Los principales fármacos de quimioterapia

administrados fueron cisplatino, carboplatino y paclitaxel. Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio recibió terapia blanco en nuestra unidad. A continuación se desglosa información sobre esquema de manejo médico en tabla 3.

<b>Tabla 3: Esquemas de manejo multimodal</b>									
<b>MODALIDAD DE TRATAMIENTO</b>		<b>Negativo n (%)</b>	<b>CL (%)</b>	<b>Positivo n (%)</b>	<b>CL (%)</b>	<b>VPH INDETERMINADO n (%)</b>	<b>CL (%)</b>	<b>TOTAL n (%)</b>	
<b>Cirugía</b>	Biopsia al tumor primario	26 (59%)	69%	10 (22.7%)	100%	5 (11.4%)	100%	41 (93.1%)	
	Biopsia a ganglio linfático	1 (2.2%)	100%	0 (0%)	-	0 (0%)	-	1 (2.2%)	
	Cirugía radical	1 (2.2%)	100%	0 (0%)	-	0 (0%)	-	1 (2.2%)	
	Biopsia inicial diagnóstica + Cirugía de rescate	1 (2.2%)	100%	0 (0%)	-	0 (0%)	-	1 (2.2%)	
<b>Quimioterapia</b>	<b>No recibieron quimioterapia</b>		8	50%	1 (2.2%)	100%	2 (4.5%)	100%	11
	Inducción	FUP	1 (2.2%)	75%	0 (0%)	-	0 (0%)	-	1 (2.2%)
		CBP-Paclitaxel	2 (4.5%)		0 (0%)		0 (0%)		2 (4.5%)
		TPF	1 (2.2%)		0 (0%)		0 (0%)		1 (2.2%)
	Concomitante	CDDP	4 (9%)	80%	3 (6.9%)	100%	0 (0%)	-	7 (15.9%)
		CBP-Paclitaxel	0 (0%)		1 (2.2%)		0 (0%)		1 (2.2%)
		CBP	1 (2.2%)		1 (2.2%)		0 (0%)		2 (4.5%)
	Inducción + Concomitante	CDDP	2 (4.5%)	83%	2 (4.5%)	100%	0 (0%)	100%	4 (9%)
		FUP	2 (4.5%)		0 (0%)		0 (0%)		2 (4.5%)
		CBP-Paclitaxel	7 (15.9%)		1 (2.2%)		1 (2.2%)		9 (20.4%)
		CBP	0 (0%)		0 (0%)		1 (2.2%)		1 (2.2%)
		TPF	1 (2.2%)		1 (2.2%)		1 (2.2%)		3 (6.9%)
<b>Terapia blanco</b>	<b>No recibieron</b>	29 (66%)	-	10 (22.7%)	-	5 (11.3%)	-	44 (100%)	
<b>Radioterapia</b>	Adyuvante	1 (2.2%)	-	0 (0%)	100%	0 (0%)	-	1 (2.2%)	
	Radical	25 (56.8%)	80%	9 (20.4%)	100%	5 (11.3%)	100%	35 (88.5%)	
	Paliativa	4 (9%)	0%	0 (0%)	-	0 (0%)	-	4 (9%)	

CBP: Carboplatino, CDDP: Cisplatino, FUP: Cisplatino/5 fluorouracilo, TPF: Docetaxel/Cisplatino/5 fluorouracilo  
Nota: Fue considerado como resultado positivo en la carcinogénesis del VPH, cuando estén presentes ambos: VPH+ y sobreexpresión de p16<sup>INK4a</sup> (es decir, grados 3 y 4).

## Resultados Tratamiento de Radioterapia

Los pacientes 44 pacientes incluidos recibieron tratamiento con radioterapia, de los cuales el 88.6% con intención radical, 9.1% con intención paliativa y adyuvante en el 2.3%. En el 34.1% se otorgo radioterapia sola y en el 65.9% concomitante con quimioterapia.

La dosis media recibida fue de 65 Gy con un rango mínimo de 30 Gy y máximo de 70 Gy, 79.5% con fraccionamiento convencional, 15.9% con boost integrado y con hipofraccionamiento el 4.5%. Las técnicas de radioterapia más empleadas con un 67.3% fueron 3D-C y VMAT y un 22.7% recibieron tratamiento mediante IMRT. A continuación las características principales del tratamiento con radioterapia, su distribución acorde al estatus de p16<sup>INK4a</sup>/VPH y control local, agrupadas en tabla 4.

Tabla 4: Tratamiento de Radioterapia											
Características del tratamiento de radioterapia			NEGATIVO n (%)			POSITIVO n (%)			VPH INDETERMINADO n (%)		
Indicación	Adyuvante		1 (2.2%)			0 (0%)			0 (0%)		
	Radical		25 (56.8%)			9 (20.4%)			5 (11.3%)		
	Paliativa		4 (9%)			0 (0%)			0 (0%)		
			n (%)	Dosis media de RT	CL (%)	n (%)	Dosis media de RT	CL (%)	n (%)	Dosis media de RT	CL (%)
Técnica	3DC	Convencional	11 (25%)	63.31	100%	3 (6.8%)	66.80	100%	1 (2.2%)	70.00	100%
		Hipofraccionamiento	2 (4.5%)	30.00	50%	0 (0%)	-	-	0 (0%)	-	-
	IMRT	Convencional	9 (20.4%)	66.00	77.7%	1 (2.2%)	70.00	100%	0 (0%)	-	-
	VMAT	Convencional	4 (9%)	67.08	100%	4 (9%)	70.00	100%	2 (4.5%)	68.00	100%
		Boost integrado	3 (6.8%)	68.64	100%	2 (4.5%)	69.96	100%	2 (4.5%)	69.96	100%

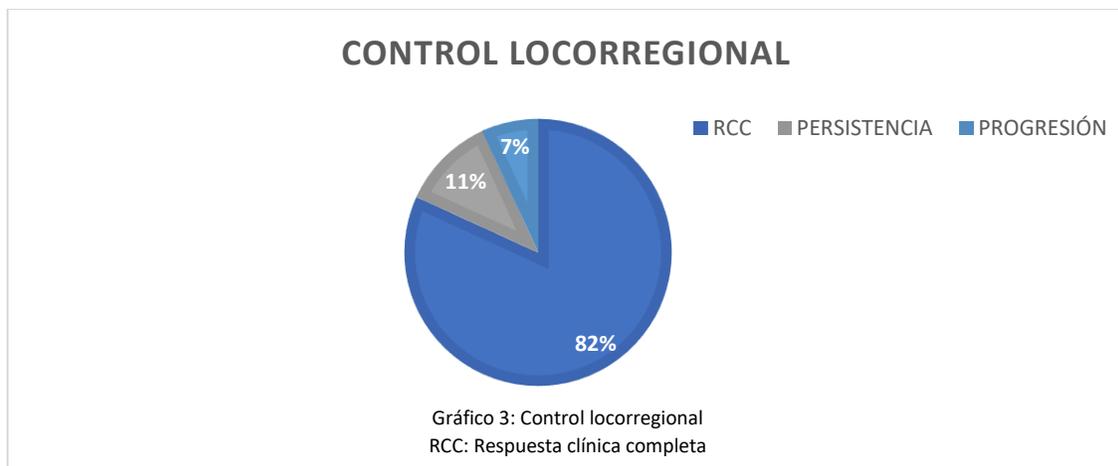
3DC: Radioterapia Conformal Tridimensional, IMRT: Radioterapia de Intensidad Modulada, VMAT: Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada.  
CL: Control local, RT radioterapia  
**Nota: Fue considerado como resultado positivo en la carcinogénesis del VPH, cuando estén presentes ambos: VPH+ y sobreexpresión de p16<sup>INK4a</sup> (es decir, grados 3 y 4).**

## Resultados control locorregional (CL) y sobrevidas

La media de seguimiento desde el inicio de vigilancia y hasta su muerte, pérdida de seguimiento y/o fecha de ultima consulta otorgada en la unidad, de 25.77 meses, mediana de 24.5 meses y un rango de 0 a 57 meses. Con un promedio de 8 y

mediana de 7 citas, un rango mínimo de 1 y máximo de 21 consultas recibidas durante este periodo.

El control locorregional alcanzado fue de 82% (Respuesta clínica completa: documentado mediante estudios de endoscopia y TAC), y 18% con persistencia tumoral y/o progresión de la enfermedad; acorde al estado de p16<sup>INK4a</sup>/VPH el CL obtenido en positivos es de 100% y 73.5% en negativos, con tendencia marcada a favor de los positivos pero sin lograr significancia estadística  $p=0.74$  (ver distribución en gráfico 3).



La sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 77.3% y ajustada a la presencia de p16<sup>INK4a</sup>/VPH, 100% en pacientes positivos y 69% en negativos, sin significancia estadística ( $p=0.56$ ).

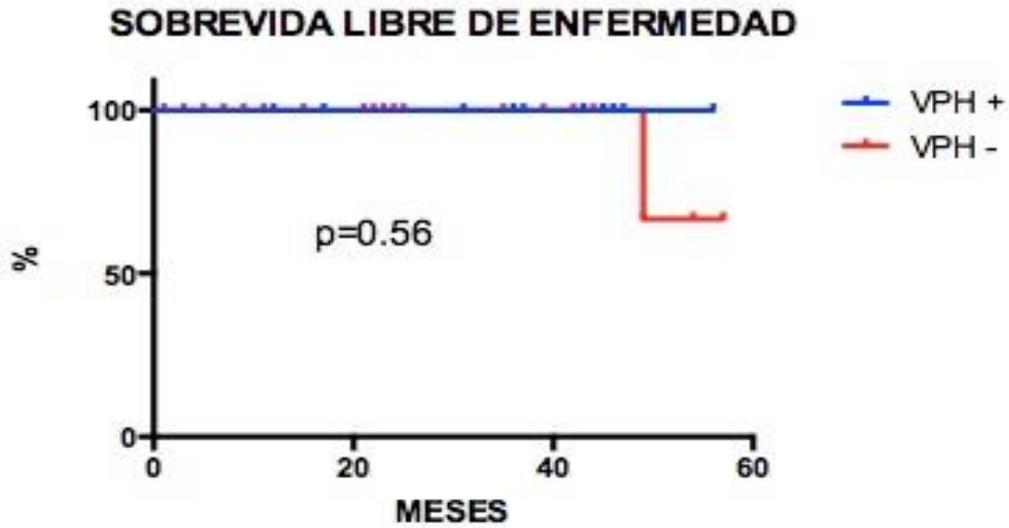


Fig. 2. Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) ajustada a presencia de VPH (Kaplan-Meier)

La sobrevida global (SG) de 79.5% ( $p=0.57$ ), ajustada a la presencia de  $p16^{INK4a}$ /VPH, 100% en positivos y 72.4% en negativos, sin significancia estadística ( $p=0.17$ ).

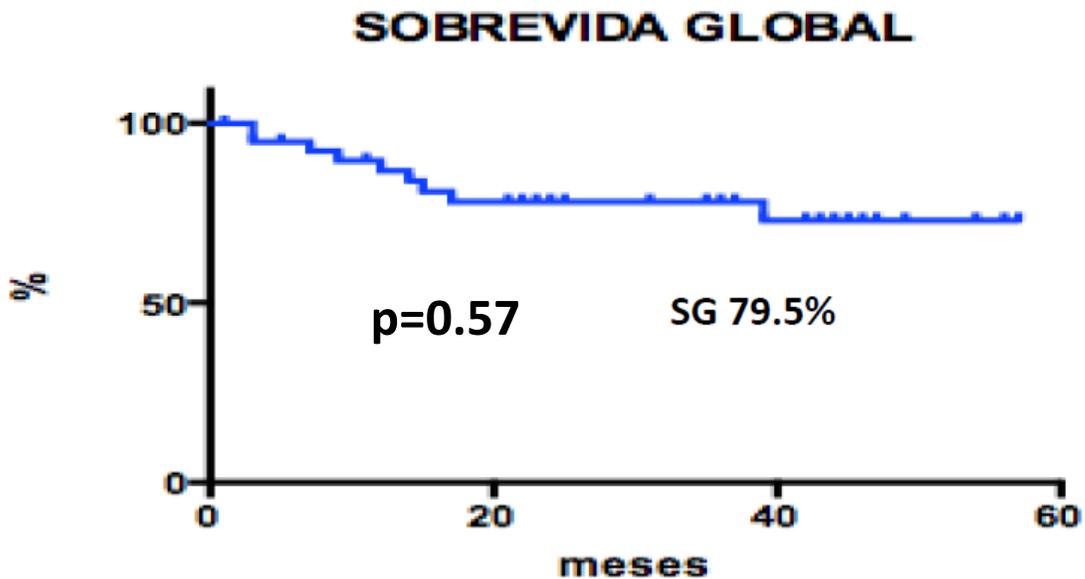


Fig. 3. Sobrevida Global (Kaplan-Meier)

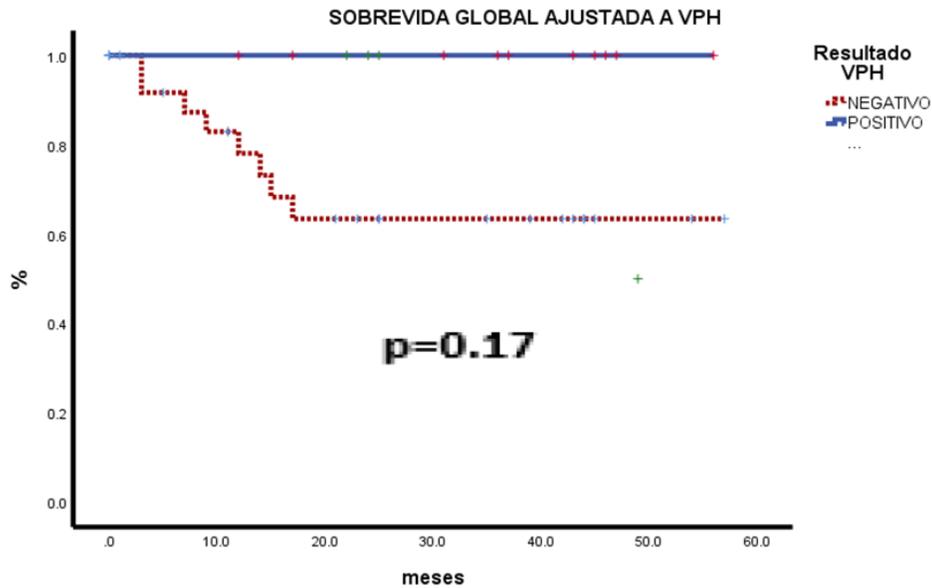


Fig. 4. Sobrevida Global ajustada al estado de VPH (Kaplan-Meier)

Se confirmaron 9 muertes, 6 de las cuales asociadas al diagnóstico oncológico. Por lo que reportamos una sobrevida cáncer específica de 86.4%, ajustada a la presencia de p16<sup>INK4a</sup>/VPH del 100% y de 82.8% en aquellos pacientes negativos con significancia estadística  $p=0.041$ .

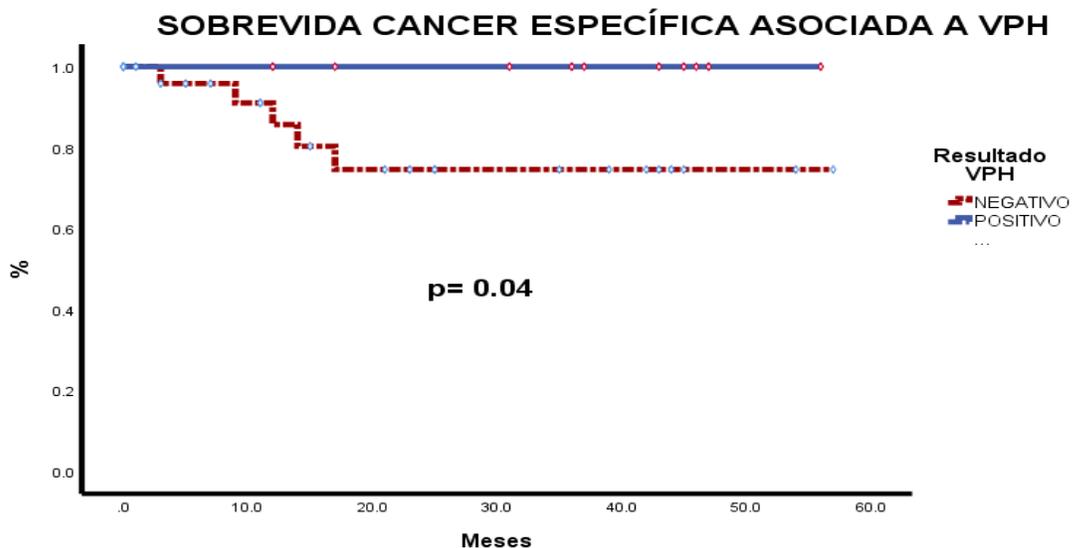


Fig. 5. Sobrevida Cancer Especifica ajustada al estado de VPH (Kaplan-Meier)

## VIII. DISCUSIÓN

En las últimas dos décadas se ha reportado un marcado incremento de la incidencia del cáncer de orofaringe de hasta un 225%, principalmente asociado a la presencia de VPH. Con predominio en el sexo masculino y un pico bimodal de prevalencia por edad de 30-34 años y el segundo de 60-64, información que se correlaciona con la obtenida en nuestros pacientes, donde encontramos una edad media de 60 años en VPH+(1, 2, 3, 5).

De acuerdo con una reciente revisión del National Cancer Database publicada en 2018, en la que se evaluó la tendencia actual en la edad al diagnóstico de cáncer de orofaringe con la finalidad de determinar si la presencia de VPH se asociaba a pacientes más jóvenes y establecer su impacto en los pacientes de edad avanzada. Encontrando que del 2004 al 2014 la edad media de los pacientes con cáncer se incrementó 2.1 años en VPH+ y VPH-<sup>(75)</sup>. En nuestro estudio la proporción de VPH+ aumento en todos los grupos de edad, incluidos los pacientes >70 años del 45 al 60% con  $p < 0.001$ . Aunque todos los pacientes VPH+ tuvieron una mejor supervivencia en comparación con VPH- (HR=0.65, IC 95% =0.55-0.76), este beneficio se atenúa significativamente en pacientes mayores de 70 años (HR=0.45, IC 95% =0.39-0.51)  $p < 0.001$ . Por lo que estos datos disipan la idea de que el cáncer de orofaringe VPH positivo es una enfermedad de pacientes más jóvenes y su beneficio pronóstico en sobrevida se atenúa a mayor edad.

La prevalencia de VPH se ha reportado del 20 y hasta el 80% RTOG 0129 y RTOG 0522<sup>(69)</sup>, dependiendo de la serie y el método por el cual se determinó el virus o la expresión de p16<sup>INK4a</sup>. En la población incluida en nuestro estudio reportamos prevalencia 43% en expresión de p16<sup>INK4a</sup> y 22.7% en VPH+, esta discordancia es debido a que la determinación de p16<sup>INK4a</sup> es más sensible pero menos específica que el ADN-PCR. En RTOG 0129 el 19% de los pacientes p16<sup>INK4a</sup> positivos son VPH negativos y solo el 3% de los p16<sup>INK4a</sup> negativos fueron VPH+<sup>(69)</sup>.

Por nuestra parte reportamos una sensibilidad para p16<sup>INK4a</sup> de 100%, especificidad del 86.2%, VPP 70% y VPN 100%. Todos los genotipos que se identificaron fueron de alto riesgo: 16 (90%), 18 y 58, similar a lo reportado en el estudio RTOG 0522.

Pese a que a partir de enero 2018 entra en vigor la modificación en la etapificación de la American Joint Committee of Cancer (AJCC) mediante el sistema TNM, tomando en cuenta las características clínicas y patológica del carcinoma de orofaringe, así como la subdivisión entre los VPH positivos y VPH negativos (p16<sup>INK4a</sup>), todos nuestros pacientes fueron estadificados con la AJCC 7ª edición, publicada en el año 2010, esto debido al periodo en el que fueron diagnosticados y tratarse de un estudio retrospectivo. Sin embargo, esta actualización hace que cobre relevancia la necesidad de la realización de estas pruebas en todos los pacientes con cáncer de orofaringe para su correcta estadificación.

En relación con los principales factores de riesgo del carcinoma epidermoide en este sitio anatómico de cabeza y cuello encontramos una alta frecuencia de índice tabáquico (IT) >10 en ambos grupos, pero sin diferencia estadística entre ellos. Dentro de los hallazgos histopatológicos frecuentemente en VPH negativos presentaron grado moderado, pero sin lograr significancia estadística a la comparación con VPH positivos el grado.

El 97.7% de nuestros pacientes incluidos al diagnóstico con etapa localmente avanzada (III-IV), siendo estadísticamente significativa con  $p=0.05$ , pero sin encontrar significancia con relación al T y N. A diferencia de las series más importantes en las que reportan diagnóstico en etapa temprana (I-II) del 20 al 30% (69, 70, 71, 72). Esta mayoría en etapas localmente avanzadas difiere en relación con lo reportado en estudios del primer mundo como el TAX 324, TROG 02.02, DAHANCA y RTOG en los que se incluyen pacientes con enfermedad en etapa temprana del 20-30%.

De acuerdo con lo avanzado de la enfermedad al diagnóstico, en su mayoría el tratamiento otorgado fue el de Quimioterapia-Radioterapia concomitante con se encuentra estandarizado, sin embargo el 50% de los pacientes recibieron quimioterapia de inducción previo al inicio de RT a pesar de ser categoría 3 de

recomendación por las guías NCCN por no mostrar ninguna mejoría en sobrevida global como lo demuestran los estudios DECIDE y PARADIGMA <sup>(34,62,63,64)</sup>.

Los 44 pacientes incluidos recibieron tratamiento con radioterapia, de los cuales el 88.6% con intención radical, 9.1% con intención paliativa y adyuvante en el 2.3%. En el 34.1% se otorgó radioterapia sola y en el 65.9% concomitante con quimioterapia.

La dosis media recibida fue de 65 Gy con un rango mínimo de 30 Gy y máximo de 70 Gy, 79.5% con fraccionamiento convencional, 15.9% con boost integrado y con hipofraccionamiento el 4.5%. Reportamos control local de 100% en VPH+ con dosis de RT igual o mayor a 66 Gy.

Las técnicas de radioterapia más empleadas con un 67.3% fueron 3D-C y VMAT y un 22.7% recibieron tratamiento mediante IMRT. El control locorregional obtenido con RT es del 100% en pacientes positivos, independientemente de la técnica y fraccionamiento empleado. Por su parte en aquellos casos negativos se logro CL del 100% pero en aquellos con técnica 3DC y VMAT con fraccionamiento convencional y boost integrado. Estos resultados apoyan lo demostrado en los estudios EORT 22791, MARCH y RTOG 9003 lo que favorece el control local en fraccionamientos alterados <sup>(45, 46, 47, 65)</sup>

El control locorregional alcanzado fue de 82% (Respuesta clínica completa: documentado mediante estudios de endoscopia y TAC), y 18% con persistencia tumoral y/o progresión de la enfermedad; acorde al estado de VPH el CL obtenido en positivos es de 100% y 73.5% en negativos, con tendencia marcada a favor del VPH pero sin lograr significancia estadística  $p=0.74$ .

La sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 77.3% y ajustada a la presencia de p16<sup>INK4a</sup>/VPH, 100% en pacientes positivos y 69% en negativos, sin significancia estadística ( $p=0.56$ ). La sobrevida global (SG) de 79.5%, ajustada a la presencia de p16<sup>INK4a</sup>/VPH, 100% en positivos y 72.4% en negativos, sin significancia estadística ( $p=0.17$ ). Con 9 muertes confirmadas, 6 son atribuidas al diagnóstico oncológico. Reportamos una sobrevida cáncer específica de 86.4%, ajustada a la presencia de

p16<sup>INK4a</sup>/VPH del 100% y de 82.8% en aquellos pacientes negativos con significancia estadística p=0.041.

**TABLA COMPARATIVA DE ESTUDIOS QUE HAN EVALUADO VPH COMO FACTOR DE BUEN PRONOSTICO EN CARCINOMA DE OROFARINGE:**

ESTUDIO	PAÍS/ TIPO	Marcador	LOCALIZACIÓN	OBJETIVO (s)
<b>RTOG 0129</b> Ang, 2010 n= 721	Houston, EUA Prospectivo	VPH	Orofaringe etapa III.IV 10% Etapas tempranas	SG a 3 años: 82% vs 57% p= <0.001  Sobrevida libre de falla local a 3 años: 13.6% vs 35.1% p= <0.001
<b>TROG 02.02</b> Rischin, 2010 n= 185	Australia Prospectivo	p16 <sup>INK4A</sup>	Orofaringe 31% Etapas tempranas	SG a 2 años: 91% vs 74% p= 0.004  Sobrevida Libre de Progresión a 2 años: 93% vs 86% p= 0.091
<b>DAHANCA 6/7</b> Lassen, 2011 n: 794	Dinamarca Prospectivo	p16 <sup>INK4A</sup>	Orofaringe 23% Etapas tempranas	SG a 5 años: 66% vs 28% p= 0.005
<b>TAX 324</b> Posner, 2011 n: 501	Boston, EUA Prospectivo	VPH	Orofaringe 14% Etapas tempranas	SG a 5 años: 82% vs 35% p= <0.001  Sobrevida Libre de Progresión a 5 años: 78% vs 28% p= <0.001
<b>ACTUAL</b>	México Retrospectivo	p16 <sup>INK4A</sup> VPH	<b>Orofaringe</b> <b>97.7% etapas localmente avanzadas</b>	SG 79.5%, ajustada de 100% en positivos y 72.4% en negativos (p=0.17)  SLE 77.3%, ajustada 100% en VPH positivos y 69% en negativos (p=0.56)

				<b>SCE 86.4%, ajustada del 100% en positivos y 82% en negativos (p=0.041)</b>
--	--	--	--	---

Actualmente se llevan a cabo estudios fase II (ECOG 3311) que explora el descenso de la dosis de RT a 66Gy en pacientes con VPH+ posterior a cirugía transoral y el estudio NRG HN002 con dosis reducción de RT (IMRT) a 60Gy concomitante con cisplatino (40mg/m2). Y estudios fase III que evalúan el descenso de dosis: RTOG 1016, De Escalate HPV y NCT01855451, con dosis de RT 70Gy concomitante con cisplatino (40mg/m2) o cetuximab semanal. Esto en aquellos pacientes con carcinoma epidermoide de orofaringe en los que se confirma VPH positivo, hasta el momento plantean la hipótesis de que la reducción de dosis disminuye la toxicidad aguda sin comprometer el control local y la sobrevida libre de enfermedad, aunque estos datos clínicos aún se están desarrollando, por lo que al momento no se consideran como tratamiento estándar en estos pacientes <sup>(66)</sup>

Los resultados obtenidos en este trabajo se encuentran limitados por su naturaleza retrospectiva, pero consideramos pueden servir como base para la realización de trabajos prospectivos en esta unidad que permitan ampliar la información sobre esta patología.

## **IX. CONCLUSIONES**

El presente trabajo propone la implementación en la realización de pruebas para evaluar la expresión de p16<sup>INK4a</sup> para la adecuada etapificación de los pacientes con cáncer de orofaringe como lo recomiendan las guías internacionales vigentes e idealmente realizar la detección de VPH mediante PCR por ser una prueba más sensible y específica para el diagnóstico del virus. Es necesario la optimización en la adquisición de la información clínica y disminuir la pérdida de la misma con el adecuado resguardo en expedientes electrónico y/o físico así como de laminillas y tejido embebido en parafina.

Consideramos que mejorar la calidad de la atención médica es un área de oportunidad para favorecer el diagnóstico de esta patología en etapas tempranas, ya que pese al buen pronóstico que ofrece la presencia de VPH positivo en el cáncer epidermoide de orofaringe en países desarrollados, esto no es suficiente para garantizar mejoría en el CL, SLE y SG de los pacientes con enfermedad localmente avanzada en los países en vías de desarrollo, es posible que dicha falta de significancia estadística en estos desenlaces oncológicos ajustada al estado de VPH+ y VPH- en la población estudiada a pesar de la tendencia en mejoría este siendo enmascarada por lo avanzado de la enfermedad al diagnóstico y posiblemente al incremento de incidencia en población más adulta como lo sugiere la literatura actual.

La desintensificación del tratamiento multimodal (cirugía, radioterapia y quimioterapia) es un objetivo razonable en el carcinoma epidermoide de orofaringe VPH+ pero dentro del marco estricto de ensayos clínicos, con la realización de numerosos estudios que exploran diferentes estrategias, hasta el momento con resultados preliminares prometedores, sin embargo, estos resultados clínicos provienen de estudios fase II con una visión retrospectiva claramente insuficiente. Los resultados de grandes ensayos fase III se encuentran pendientes, por tal motivo se advierte a la comunidad médica que esta modalidad de tratamiento que implica el descenso de dosis de RT o QT aún no se consideran el estándar en el manejo de este grupo de pacientes y deberá considerarse solo bajo el contexto de un ensayo clínico.

Este estudio contribuye en la generación de información epidemiológica en el país sobre el carcinoma epidermoide de orofaringe asociado al virus del papiloma humano e identifica el comportamiento clínico y su impacto en el desenlace oncológico de nuestra población. Los resultados obtenidos en este trabajo se encuentran limitados por su naturaleza retrospectiva, pero consideramos pueden servir como base para la realización de trabajos prospectivos en esta unidad que permitan ampliar la información sobre esta patología.

## X. REFERENCIAS

1. <http://globocan.iarc.fr>
2. Dirección General de Epidemiología: Secretaría de Salud. Compendio del Registro Histopatológico de las Neoplasias en México. Mortalidad y Morbilidad. 2002.
3. <https://seer.cancer.gov>
4. Frías M, Zeichner G, Suchil et al.: Epidemiología descriptiva del cáncer de cavidad bucal en el Instituto Nacional de Cancerología (1985-1992) Rev Inst. Nal. Cancerología 1997;43: 80-85.
5. De Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int. J. Cancer 2017; 141: 664-670.
6. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Mexico. Summary Report 27 July 2017.
7. Netter Frank H. Atlas de anatomía humana. 6ª edición, 2015. Editorial Masson, pág. 230.
8. Licitra L, Karamouzis M. Head and neck cancers. Essentials for clinicians. ESMO Press. 2017.
9. Todd R, Hinds PW, Munger K, Rustgi AK, Opitz OG, Suliman Y et al.: Cell cycle dysregulation in oral Cancer. Crit Rev Oral Biol Med 2002; 13(1):51–61.
10. Collado M, Blasco MA, Serrano M: Cellular senescence in cancer and aging. Cell 2007; 130(2):223–233.
11. Granados-García M, Arrieta Rodriguez O, et al. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. 2016, Editorial manual moderno SA de CV, págs. 253-271
12. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. J Virol 2004;78(21):11451–60.
13. McLaughlin-Dublin M, Múnger K. The human papillomavirus E7 oncoprotein. Virology. 2009; 384:335–344
14. Dahlstrand HM, Dalianis T. Presence and influence of human papillomaviruses (HPV) in tonsillar cancer. Adv Cancer Res 2005;93:59-89.
15. Settle K, Posner MR, Schumaker LM, et al. Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients. Cancer Prev Res (Phila) 2009;2:776-81.
16. Dahlgren L, Mellin H, Wangsa D, et al. Comparative genomic hybridization analysis of tonsillar cancer reveals a different pattern of genomic imbalances in human papilloma virus positive and -negative tumors. Int J Cancer 2003;107:244-9.
17. Lohavanichbutr P, Houck J, Fan W, et al. Genome wide gene expression profiles of HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer: potential implications for treatment choices. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009;135:180-8.
18. Smeets SJ1, Braakhuis BJ, Abbas S, et al. Genome-wide DNA copy number alterations in head and neck squamous cell carcinomas with or without oncogene-expressing human papillomavirus. Oncogene 2006;25:2558-64.
19. Chu A, Genden E, Posner M, et al. A patient centered approach to counseling patients with head and neck cancer undergoing human papillomavirus testing: a clinician's guide. Oncologist 2013;18:180-9.
20. Elrefaey S, Massaro M, Chiocca S, et al. HPV in oropharyngeal câncer: The basics to know in clinical practice. Acta otorhinolaryngologica italica 2014; 34:299-309.
21. Cooper T, Biron V, Adam B, Klimowicz AC, Puttagunta L, Seikaly H: Prognostic utility of basaloid differentiation in oropharyngeal Cancer. J Otolaryngol Head Neck Surg 2013;42:57.
22. Kajanti, MJ and Mantyla, MM. Squamous cell carcinoma of tonsillar region: A retrospective analyses of treatment results. 2011; 30(5): 629-633.
23. Lu J, Brady L, et al. Decision Making in Radiation Oncology. 2011. Editorial Springer-Verlag. Págs. 75-103.
24. Huang SH, Perez-Ordóñez B, Liu FF, et al. Atypical clinical behaviour of p16-confirmed HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:276-83.
25. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: an HPV-associated phenomenon. Head Neck 2008;30:898-903.

26. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004;31:744-54.
27. Rampias T, Sasaki C, Weinberger P. E6 and E7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16 - positive oropharyngeal cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:412-23.
28. Huang SH, Perez-Ordóñez B, Liu FF, et al. Atypical clinical behaviour of p16-confirmed HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:276-83.
29. Cantrell SC, Peck BW, Li G, et al. Differences in imaging characteristics of HPV-positive and HPV negative oropharyngeal cancers: A blinded matched-pair analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:2005-9.
30. Harrison L, Sessions R, Kies M. *Head and neck: A multidisciplinary approach*. Fourth edition. 2014. Editorial Wolters Kluwer. Págs. 373-414.
31. Lim YC, Koo BS, Lee JS, Lim JY, Choi EC: Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the N0 neck. *Laryngoscope* 2006;116(7):1148-1152.
32. Gunn GB, Debnam JM, Fuller CD, Morrison WH, Frank SJ, Beadle BM, Sturgis EM, Glisson BS, Phan J, Rosenthal DI, Garden AS: The impact of radiographic retropharyngeal adenopathy in oropharyngeal Cancer, 2013: 3
33. Shingaki S, Takada M, Sasai K, Bibi R, Kobayashi, Nomura T Saito: Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinoma. *Am J Surg* 2003;185:278-284.
34. <http://www.nccn.org>
35. Cacicedo J, Fernandez I, del Hoyo O, et al. Prognostic value of maximum standardized uptake value measured by pretreatment 18F-FDG PET/CT in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2017; 11(3): 219-232
36. AJCC: Cancer staging handbook. From de AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer 2010:63-79.
37. AJCC: Cancer staging handbook. From de AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer 2017:113-136.
38. Galati LT, Myers EN, Johnson J: Primary surgery as Treatment for early squamous cell carcinoma of the tonsil. *Head and Neck* 2000; 22:294-296
39. Lee J, Yoon N, Choi SY, Moon JH, Chung MK, Son YI, Ko YH, Jeong HS, Baek CH: Extent of local invasion and safe resection in cT1-2 tonsil Cancer. *J Surg Oncol* 2013;107(5):469-473.
40. Clifford Chao K. *Practical essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy*. Third edition. 2015. Editorial Wolters Kluwer. Págs.171- 203.
41. Sher D, Adelstein D, Bajaj G, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence- Based Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology*, 2017;7(4):246-253.
42. Hanai N, Kawakita D, Ozawa T, Hirakawa H, Kodaira T, Hasegawa Y: Neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer: the correlation between cervical lymph node metastasis and prognosis. *Int J Clin Oncol* 2013;23.
43. Jeroen D, Kerrebijn, Freeman JL et al.: Supraomohyoid neck dissection. Is it diagnostic or therapeutic? *Head Neck* 1999;21:39-42.
44. Youssef E, Chuba P, Salib N, Yoo GH, Penagaricano J, Ezzat W, Aref A: Pathological distribution of positive lymph nodes in patients with clinically and radiologically N0 oropharyngeal carcinoma: implications for IMRT treatment planning. *Cancer J* 2005;11(5):412-416.
45. Bernier J, Domenege C, Ozhamin M, Matuszeka K., Lefebvre J, Greiner R et al.: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *New Engl J Med* 2004;350:1945-1952
46. Cooper JS, Pajak TF, Forastieri A, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA et al.: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *New Engl J Med* 2004;350:1937-1944.
47. Cooper JS, Pajak TF, Forastieri A, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA et al.: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *New Engl J Med* 2004;350:1937-1944.

48. Park G, Lee SW, Kim SY, Nam SY, Choi SH, Kim SB, Roh JL, Yoon DH, Kim SS, Park JH, Kim YS, Yoon SM, Song SY, Kim JH, Choi EK, DO Ahn S: Can concurrent chemoradiotherapy replace surgery and postoperative radiation for locally advanced stage III/IV tonsillar squamous cell carcinoma? *Anticancer Res.* 2013;33(3):1237-1243.
49. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22(1):69-76.
50. Pignon JP, Le Maître A, Bourhis J: MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2 Suppl):S112-114.
51. Al-Mamgani A, Van Rooij P, Verduijn GM, Mehilal R, Kerrebijn JD, Levendag PC: The impact of treatment modality and radiation technique on outcomes and toxicity of patients with locally advanced oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2013;123(2):386-393.
52. May JT, Rao N, Sabater RD, Boutrid H, Caudell JJ, Merchant F, Han G, Padhya TA, McCaffrey JC, Tanvetyanon T, Deconti R, Kish J, McCaffrey TV, Trotti A: Intensity-modulated radiation therapy as primary treatment for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2013;6
53. McCloskey SA, Jaggernauth W, Rigual NR, Hicks WL Jr, Popat SR, Sullivan M, Mashtare TL Jr, Khan MK, Loree TR, Singh AK: Radiation treatment interruptions greater than one week and low hemoglobin levels (12 g/dL) are predictors of local regional failure after definitive concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol.* 2009; 32(6):587-591.
54. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, Pignon JP: MACH-CH Collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACHNC): a comprehensive analysis by tumors site. *Radiother Oncol* 2011;100(1):33-40.
55. McHam SA, Adelstein DJ, Rybicki LA et al.: Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2- N3 squamous cell head and neck cancer? *Head and Neck* 2003;25(10):791-798.
56. Goenka A, Morris LG, Rao SS, Wolden SL, Wong RJ, Kraus DH, Ohri N, Setton J, Lok BH, Riaz N, Mychalczak BR, Schoder H, Ganly I, Shah JP, Pfi ster DG, Zelefsky MJ, Lee NY: Long-term regional control in the observed neck following definitive chemoradiation for node-positive oropharyngeal squamous cell cancer. *Int J Cancer* 2013;133(5):1214-1221.
57. Aguilar JL, Granados-García M, Villavicencio V et al.: Phase II trial of gemcitabine concurrent with Radiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2004;15:301-306.
58. Aguilar-Ponce JL, Granados-García M, Cruz López JC, Maldonado-Magos F, Alvarez-Avitia MA, Arrieta O, González- Ramírez I, Lara-Cruz G, Martinez-Juárez I, Medina-Santillan R, Castillo-Hernández C, De la Garza-Salazar J: Alternating chemotherapy: gemcitabine and cisplatin with concurrent radiotherapy for treatment of advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 2013;49(3):249-254.
59. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al.: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-578.
60. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufi an H, Rowinsky EK, Ang KK: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5 years survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):21-28.
61. Cripps C, Winquist E, Devries MC, Stys-Norman D, Gilbert R: Head and Neck Cancer Disease Site Group. Epidermal growth factor receptor targeted therapy in stages III and IV head and neck Cancer. *Curr Oncol* 2010;17(3):37-48.
62. Posner M, Hershock D, Blajman C, et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck (THE TAX 324 Trial). *N Engl J Med* 2007; 357(17): 1695-1704.
63. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 257-264

64. Cohen E, Karrison T, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(25):2735-2743.
65. Beitler J, Zhang Q, Fu K, et al. Final Results of Local-Regional Control and Late Toxicity of RTOG 90-03; A Randomized Trial of Altered Fractionation Radiation for Locally Advanced Head And Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 89(1): 13–20
66. Chera B, Amdur R, Tepper J, et al. Phase 2 trial of de-intensificación de chemoradiation therapy for favorable-risk human papillomavirus- associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(5):976-85.
67. Eisbruch A, Harris J, Garden A, et al. Multi-institutional Trial of Accelerated Hypofractionated Intensity- Modulated Radiation Therapy for Early Stage Oropharyngeal Cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(5): 1333–1338.
68. Schoenfeld G, Amdur R, Morris C, et al. Patterns of Failure and Toxicity after Intensity-Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer. I. *J. Radiation Oncology \*Biology\* Physics*. 2008;71(2):377-385.
69. Kian Ang K, Harris J, Wheeler R, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(1):24-34
70. Rischin D, Young R, Fisher R, Et al. Prognostic Significance of p16INK4A and human Papillomavirus in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated on TROG 02.02 Phase III Trial. *JCO* 2010; 28(27): 4142-4147.
71. Lassen P, Eirksen J, Krogdahl A, et al. The influence of HPV-associated p16-expression on accelerated fractionated radiotherapy in head and neck cancer: Evaluation of the randomized DAHANCA 6&7 trial. *Radiotherapy and Oncology* 2011; 100: 49-55.
72. Posner M, Lorch J, Goloubeva O, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: A subset analysis from an international phase III trial. *Annals of Oncology* 2011; 22: 1071–1077.
73. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D and von Knebel Doeberitz M: Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 92: 276-284, 2001.
74. Singhi AD and Westra WH: Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. *Cancer* 116: 2166-2173, 2010.
75. Eleni M. Rettig, Munfarid Zaidi, Farhoud Faraji, et al.: Oropharyngeal cancer is no longer a disease of younger patients and the prognostic advantage of Human Papillomavirus is attenuated among older patients: Analysis of the National Cancer Database. *Oral oncology* 83 (2018) 147–153.