

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**ANÁLISIS DE DIFERENCIAS EN LOS HALLAZGOS  
TOMOGRÁFICOS DE CÁNCER LARÍNGEO CON PRUEBA  
POSITIVA Y NEGATIVA A EPSTEIN BARR VIRUS EN UN  
INSTITUTO ONCOLÓGICO DE REFERENCIA NACIONAL. 2022-  
2024**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA  
PRESENTADO POR**

**CLAUDIA PATRICIA VILLOSLADO ESPINOZA**

**ASESOR**

**MOISÉS ERNESTO ROSAS FEBRES**

**LIMA - PERÚ  
2024**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada  
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**ANÁLISIS DE DIFERENCIAS EN LOS HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS  
DE CÁNCER LARÍNGEO CON PRUEBA POSITIVA Y NEGATIVA A  
EPSTEIN BARR VIRUS EN UN INSTITUTO ONCOLÓGICO DE  
REFERENCIA NACIONAL. 2022-2024**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
CLAUDIA PATRICIA VILLOSLADO ESPINOZA**

**ASESOR  
MOISÉS ERNESTO ROSAS FEBRES**

**LIMA, PERÚ**

**2024**

## INDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	4
1.4 Justificación	6
1.5 Limitaciones	9
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>11</b>
2.1 Antecedentes	11
2.2 Bases teóricas	20
2.3 Definición de términos básicos	28
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>29</b>
3.1 Formulación	29
3.2 Variables y su definición operacional	29
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>31</b>
4.1 Tipo y diseño	31
4.2 Tamaño de la muestra	31
4.3 Técnicas de recolección de datos	32
4.4 Procesamiento y análisis de datos	32

4.5 Aspectos éticos 33

**CRONOGRAMA 34**

**PRESUPUESTO 35**

**BIBLIOGRAFIA 36**

**ANEXOS**

1. Matriz de consistencia
2. Instrumento de recolección de datos

NOMBRE DEL TRABAJO

**ANÁLISIS DE DIFERENCIAS EN LOS HALAZGOS TOMOGRÁFICOS DE CÁNCER LARÍNGEO CON PRUEBA POSITIVA Y NEGATIVA**

AUTOR

**CLAUDIA PATRICIA VILLOSLADO ESPINOZA**

RECUENTO DE PALABRAS

**9734 Words**

RECUENTO DE CARACTERES

**53775 Characters**

RECUENTO DE PÁGINAS

**45 Pages**

TAMAÑO DEL ARCHIVO

**138.8KB**

FECHA DE ENTREGA

**Oct 29, 2024 8:31 AM GMT-5**

FECHA DEL INFORME

**Oct 29, 2024 8:32 AM GMT-5****● 9% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 9% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

**● Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la situación problemática**

Cáncer sigue siendo la principal causa de defunción del mundo que ocasiona uno de cada seis fallecimientos y alrededor de casi 10 millones de defunciones anualmente (1). En las Américas, el cáncer está en el segundo lugar de defunciones, siendo el responsable de hasta 1.4 millones de fallecimientos, diagnosticándose anualmente 3.8 millones de casos nuevos, y se espera que su incidencia se incremente en un 32% para el año 2030 debido a la mayor esperanza de vida (2). A nivel nacional, el cáncer sigue ubicado entre las 10 primeras causas de mortalidad, ocasionando un total de 33 098 muertes, con una incidencia de 66 627 casos en el país anualmente, además de causar mortalidad prematura en un 27% (3).

Se conoce que el cáncer de cabeza y cuello representa aproximadamente el 8% de las patologías neoplásicas en el país y abarca diversos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer laríngeo (3). Al respecto, el cáncer laríngeo compromete en la mayoría de los casos, las cuerdas vocales; por ello, es una de las patologías malignas que, a pesar de detectarse en estadios tempranos, el tratamiento quirúrgico puede ocasionar discapacidad, afectando principalmente la capacidad de comunicación y problemas respiratorios (3). Con el paso de los años y la mejora tecnológica se ha visto que este tipo de cáncer puede estar relacionado a la presencia de patógenos infecciosos (se incluye a Epstein-Barr Virus) pudiendo llegar a corresponder a 2 200 000 casos o 25 por 100 000 personas-años) un valor nada despreciable (4).

A nivel nacional, se espera que los casos nuevos de esta neoplasia aumenten, debido a la frecuencia de hábitos nocivos como el uso del cigarro, la mayor exposición a infecciones por virus oncogénicos que actualmente son adquiridos a edad más temprana condicionando mayor tiempo de exposición en los tejidos permitiendo que interactúen con el virus oncogénico que se considera un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad y el pronóstico (5). Conocer si estas infecciones por virus oncogénicos, pueden actuar como un factor predictor de padecer enfermedad o gravedad de la misma y su comportamiento permitiría poder trabajar sobre medidas preventivas para su diagnóstico, seguimiento y tratamiento personalizado y aunque no contamos con el reporte anual del crecimiento de esta patología en el Perú, contamos con reportes anuales realizados en los Estados Unidos, donde se evidencia un incremento del 3% en los casos de cáncer de laringe (6).

La tomografía computarizada ha demostrado ser un examen que permite precisar el diagnóstico de cáncer laríngeo, su estadificación y por consiguiente conocer el pronóstico de la enfermedad (7-9); sin embargo, al evaluar los informes tomográficos se encontraron características imagenológicas muy variables, como la evaluación del tamaño tumoral, la invasión de estructuras adyacentes, tamaño, forma, bordes, densidad y extensión ganglionar y extra ganglionar; esto llevó a la suscrita, a realizar una revisión de la literatura, evidenciándose que existen múltiples factores que pueden generar mayor agresividad de la enfermedad, ganando en los últimos años mayor relevancia, la presencia de virus Epstein Barr en el desarrollo de esta patología, la misma que tiene una importante relevancia en la población peruana, y por lo tanto se

considera relevante establecer si es el causante de las diferencias imagenológicas relacionadas con la presencia del virus.

Por lo tanto, es fundamental analizar cómo varían las imágenes tomográficas de los pacientes con cáncer de laringe, con presencia o ausencia del Virus Epstein Barr. Comprender estas diferencias, no solo contribuirá al conocimiento científico, sino que también puede ayudar a los médicos a realizar diagnósticos más precisos y tener la posibilidad de iniciar tratamientos personalizados.

Este estudio busca analizar las diferencias en los hallazgos tomográficos de cáncer laríngeo con prueba positiva y negativa a virus Epstein Barr en un instituto oncológico de referencia nacional. No he podido encontrar publicaciones locales respecto a este tema, por lo que este trabajo podría establecer bases para futuras investigaciones.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Existen diferencias en los hallazgos tomográficos en pacientes con cáncer laríngeo con prueba positiva y negativa a virus Epstein Barr en un instituto de referencia oncológica nacional durante el periodo del 2022 al 2024?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar si existen diferencias en los hallazgos tomográficos en pacientes con

cáncer laríngeo con prueba positiva y negativa a virus Epstein Barr en un instituto de referencia oncológica nacional durante el periodo del 2022 al 2024.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Describir los hallazgos tomográficos encontrados en referencia a tamaño del tumor en cáncer laríngeo, extensión a estructuras adyacentes, extensión a distancia, presencia o ausencia de ganglios, tamaño ganglionar, forma ganglionar y densidad ganglionar, con presencia u ausencia del virus de Epstein Barr en pacientes atendidos en un instituto de referencia oncológica nacional durante el periodo del 2022 al 2024.

Analizar las diferencias de los hallazgos tomográficos en pacientes con cáncer laríngeo con presencia y ausencia de Epstein Barr Virus en pacientes atendidos en un instituto de referencia oncológica nacional durante el periodo del 2022 al 2024.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

La importancia del estudio se basa en la necesidad de determinar si las características imagenológicas obtenidas por estudio tomográfico en pacientes con cáncer de laringe están relacionadas con la presencia o ausencia de virus Epstein Barr y si está asociada al pronóstico.

De igual manera, la contribución de este estudio es importante debido al impacto que tiene el cáncer laríngeo en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen; por otro lado, esta investigación también es significativa, debido a los escasos estudios que existen a nivel nacional sobre los hallazgos morfológicos tomográficos del cáncer laríngeo en presencia y ausencia de este virus y si este, condiciona al desarrollo de este tipo de cáncer, y si predispone una mayor agresividad de la enfermedad oncológica en pacientes nacionales.

Por otro lado, permitirá ampliar el estudio a una mayor población con la finalidad de mejorar los protocolos de atención de pacientes portadores del virus, implementar campañas preventivas en los portadores, crear protocolos de seguimiento a los mismos y mejorar los tiempos de respuesta de atención a los que desarrollan la enfermedad, a fin de poder disminuir el impacto en la calidad de vida de pacientes que padecen esta patología.

#### **1.4.2 Viabilidad y factibilidad**

Realizar el proyecto es viable, ya que se cuentan con los datos en el sistema informático del Instituto Oncológico de referencia Nacional y cuenta con base de datos informáticos de la patología oncológica según reporte histológico, de los últimos 8 años, luego de tener la aprobación del proyecto por la universidad, se tramitarán las autorizaciones para la recolección de datos en la ficha de recolección de datos. Es importante mencionar que se cuenta con el apoyo de asistentes en las áreas de Radiología y Patología Quirúrgica, lo que facilitara la localización de casos. Además,

es importante precisar que también se tiene el apoyo del Comité de Investigación, debido a que el Instituto fomenta el apoyo al desarrollo de Investigación en el área oncológica. De igual manera, se tiene la asesoría que proporciona la Universidad San Martín de Porres, aspecto que representa un soporte académico importante y que garantiza el cumplimiento de los objetivos de este estudio de manera satisfactoria. Además, es importante mencionar que este estudio cuenta con recursos humanos para desarrollarlo, y por ello se tiene el apoyo de médicos especialistas en radiología y patología quirúrgica; así como, la colaboración de los internos de medicina quienes apoyaran con la revisión de historias clínicas durante el proceso de recolección de datos. Cabe mencionar que el financiamiento será solventado por la investigador principal, quien como responsable de esta investigación, se compromete a brindar el tiempo necesario para el desarrollo del presente proyecto de investigación.

### **1.5 Limitaciones**

Durante la ejecución de la presente investigación se podrían presentar diversas limitaciones para la validez interna; una de ellas referidas a los datos registrados en las historias clínicas, es decir, es posible que pueda haber un deficiente llenado del registro electrónico de algunos datos del paciente; sin embargo, esta limitación sería mínima, como medida correctiva se podría solicitar la historia clínica física en el archivo y de persistir el problema será excluido del estudio.

Asimismo, al ser un estudio retrospectivo podría existir la limitación al no contar con determinados datos que no fueron solicitados al paciente durante su evaluación clínica;

a pesar de ello, se espera que esto ocurra en un limitado número de historias clínicas, puesto que los profesionales de la salud realizan un adecuado llenado de datos en el sistema de registro vía digital; lo cual hace que esta institución disponga de una base robusta de datos clínicos y personales de los pacientes que acuden a atenderse a este establecimiento de salud.

Por otro lado, también sería posible que se encuentren datos incompletos al momento de realizar la revisión de los informes tomográficos, puesto que podría ser posible que en algunas evaluaciones tomográficos no se haya usado el formato establecido (con la información mínima necesaria para la informes tomográficos) para el reporte de cáncer de laringe, por parte de algunos médicos asistentes nuevos en la institución por falta de entrenamiento; sin embargo, el instituto tiene implementado sistemas de control de calidad interno y capacitaciones periódicas para minimizar el impacto de esta limitación, cabe precisar, que de no encontrarse los informes tomográficos o estos se encuentren incompletos se procederá a solicitar el apoyo del Servicio de Radiología para realizar la lectura de dichas placas nuevamente; aspecto que requerirá realizar una adenda al mencionado informado por un médico radiólogo del Servicio de Radiología, utilizando para ello los formatos institucionales.

Otro aspecto para considerar es que los resultados del presente estudio no podrían ser aplicados a otras instituciones, puesto que esta investigación solo se estaría realizando en el establecimiento donde se realiza estudio, sin embargo, por ser un establecimiento de salud de referencia a nivel nacional para pacientes oncológicos, se considera que los hallazgos de este estudio serian valiosos y

podrían ser usadas como base para nuevos proyectos nacionales o regionales que reúnan las mismas características permitiendo una validación externa del estudio.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Julia Wojnicka et al, publicó en Polonia (2024), un estudio analítico cuyo objetivo fue determinar la relación entre el cáncer de laringe, infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) y dosaje total sérico de hierro, zinc y cobre; empleó 40 pacientes con cáncer de laringe y 20 de control; realizó la cuantificación en suero y mediante el análisis de correlación, ANOVA y Prueba de Kruskal-Wallis, encontró un  $p < 0,05$ , dando como resultado una asociación significativa y la validez interna del estudio. La correlación establecida, mostró una asociación entre los niveles de los elementos analizados y los parámetros del sistema de estadificación TNM (tumor, ganglio, metástasis), el inmunofenotipo y la cantidad de material genético del VEB en pacientes con cáncer de laringe que sobrevivieron más de 5 años, pudiéndose concluir que los resultados sugieren que los niveles séricos totales de los micronutrientes definidos pueden afectar seriamente la inmunopatogenia y progresión de la enfermedad (13).

Jyotiman Nath et al, en la India (2023), realizó una revisión y pone en evidencia que el carcinoma linfoepitelial (LEC) de laringe, es poco frecuente llegando a representar aproximadamente el 0,2 % de todas las neoplasias laríngeas. El diagnóstico, debido a la falta de directrices específicas, genera indecisión sobre el tratamiento y el seguimiento de esta enfermedad. La asociación del VEB como factor de predisposición del LEC se ha planteado en algunos informes. Pese a la poca frecuencia de aparición del LEC en laringe, es fundamental diferenciarlo del carcinoma de células escamosas. Se debe realizar prueba de inmunohistoquímica para demostrar la expresión de

tonofibrila. Es un tumor muy agresivo con alto potencial metastásico; sin embargo, se ha realizado un análisis conjunto de los casos individuales de LEC de laringe disponibles en la literatura para comprender el comportamiento clínico para optimizar el tratamiento de estos pacientes (14).

Janusz Klatka et al, en Polonia (2022), manifiesta que con el desarrollo de técnicas moleculares, se viene evidenciando la existencia de patrones moleculares que podrían corresponder al desarrollo de cáncer de laringe, buscando determinar el nivel de expresión del receptor PD-1 en linfocitos T y B y sus relaciones con base en la clasificación del grado y la escala TNM; a su vez, basados en muestras de sangre, tumores y ganglios linfáticos de pacientes diagnosticados con cáncer de laringe, determinar presencia por ADN del VEB en muestra y el grado de avance en paciente con expresión del receptor PD-1, encontrando como resultado que su expresión (PD-1) en los linfocitos T y B, fue mayor en las muestras tumorales que en ganglios, TNM y su comparación con los resultados del inmunofenotipo de las muestras de sangre proporcionó datos estadísticamente significativos sobre los cambios en la incidencia de subpoblaciones individuales de linfocitos T y B y el nivel de expresión del receptor PD-1. Además, se evidenció que la presencia del VEB, presentó mayor concentración en las muestras tumorales y que la presencia de material genético de este virus se correlacionó positivamente con el nivel de expresión de PD-1 en los materiales biológicos analizados, para finalmente concluir que tiene un valor de  $p < 0,05$  estadísticamente significativo, dándole validez interna al estudio (15).

Irina E. Hotoboc et al, publicó en 2021, un estudio analítico, cuya intención fue determinar las correlaciones entre la expresión de lncRNA H19 y la infección por VEB

en el cáncer de laringe y la implicación de H19 en la progresión neoplásica a través de la asociación con EZH2; se analizó las diferencias entre grupos, los que se examinaron mediante la prueba t (Mann Whitney) y ANOVA (Kruskal-Wallis) para compararlos y se realizó correlación con IC del 95%. En todos los casos, se obtuvo un valor  $p < 0,05$ , lo que se consideró estadísticamente significativo dándose validez interna a la prueba. Se concluyó que ncRNA H19 y EZH2 contribuyen significativamente al desarrollo de carcinoma de laringe, correlacionándose con marcadores de infección por VEB (9).

Pereira de Lima MA et al., (2021), debido a que, en los últimos 15 años varios trabajos de investigación evidencian la presencia del VEB en carcinomas escamosos de cabeza y cuello, decide realizar un metaanálisis con la finalidad de evaluar la asociación de este virus con el carcinoma de laringe; esta búsqueda se ejecutó en Scopus y PubMed, 187 registros se tuvieron en cuenta, 31 por cumplir con los criterios elegidos. La presencia del VEB se estableció mediante técnica molecular, método inmunológico o ambos. Hubo una prevalencia global del 43.7 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 34.4–53.1) del VEB. Grupos de Oceanía, América del Sur, Europa, Asia y América del norte la prevalencia fue de 46.4 % (IC 95 %: 35.3–57.5;  $p < 0.001$ ). El carcinoma de laringe fue identificado tres veces más entre los individuos infectados con VEB en comparación con aquellos sin infección por este virus (OR = 2.9; IC 95 % 1.9–6.9;  $p < 0.001$ ), lo que valida el estudio. Se determina que existe una asociación entre el VEB y el carcinoma de laringe. Pero al mismo tiempo se observa que se necesitan más estudios antes de reconocer un papel etiológico definitivo del virus (16). Li-Ang Lee et al., en 2021, desarrollaron un estudio retrospectivo de tipo casos y controles en Taiwán, tuvo como objetivo determinar si la infección por el VEB se

relacionó con el riesgo y pronóstico de cáncer de laringe tipo escamoso; para evaluar esto, se determinó la presencia del VEB en 42 pacientes con cáncer de laringe de tipo escamoso primario recién diagnosticado y se comparó con 39 pacientes (grupo control), mediante análisis de PCR para la detección del VEB (48% vs 19%); para la estadística los datos se compararon mediante la U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, chi-cuadrado, o la prueba exacta de Fisher, encontrando  $p < 0,05$ ; los valores  $p$  de dos colas  $< 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos, dando validez interna a la prueba (17)

Janusz Klatka et al., en 2019, publicaron un estudio retrospectivo de casos y control, con la finalidad de analizar si la activación temprana y tardía de los linfocitos T tiene relación con la infección por el VEB, mediante la expresión de marcadores de activación (CD69, CD25) en la superficie de los linfocitos T ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ); el estudio incluyó 33 pacientes con carcinoma de células escamosas de laringe y 20 voluntarios sin cáncer (grupo control) identificándose, que la activación temprana de los linfocitos T  $CD8^+$  y  $CD4^+$  en pacientes con cáncer de laringe. Hubo una proporción significativamente mayor de linfocitos T  $CD4^+$  y  $CD8^+$  que expresaban el antígeno CD69 en los pacientes con cáncer de laringe en comparación con el grupo de control. Las diferencias entre los grupos con un valor de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativas, pudiendo concluir que la disfunción de la respuesta inmune en pacientes con cáncer de laringe podría estar asociada con la infección por VEB (18).

José Manuel Vázquez et al, en 2018, realizaron estudio analítico retrospectivo en México. El objetivo fue determinar el riesgo de carcinogénesis laríngea en relación con la coinfección del virus de Epstein Barr (EBV), virus de papiloma humano (HPV) y el

poliomavirus de células de Merkel (MCPV); realizaron, mediante técnica de PCR, la detección de ADN de los virus en 195 muestras laríngeas con carcinoma de células escamosas; se encontró la prevalencia de HPV y sus genotipos, EBV y MCPV basándose en la detección positiva/negativa de ADN viral en tejidos tumorales y se comparó con las características clínicas y anatomopatológicas de los pacientes se usaron pruebas estadísticas como la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, la prueba U de Mann-Whitney o la prueba exacta de Fisher con análisis en el software IBM SPSS Statistics (versión 20; SPSS. Inc., Chicago IL, EE. UU.) y se concluye que no se encontró riesgo de carcinogénesis laríngea ante la presencia de los tres virus examinados (19).

Bartłomiej Drop et al., en 2017, desarrollaron una investigación analítica retrospectiva, con el fin de determinar la prevalencia de la coinfección por el virus del papiloma humano, el Epstein-Barr virus y el virus del poliovirus BK en carcinomas de células escamosas orales, orofaríngeas y laríngeas; para esto se analizó 146 pacientes polacos, los cuales fueron frecuentemente hombres (87.7%) con antecedentes de tabaquismo (70.6%), abuso de alcohol (59.6%), tipo histológico G2 (64.4%), estadio T2 (36.3%) y N1 (45.8%); en ellos se estudió la presencia de los virus mediante detección de ADN viral, para determinar su prevalencia y desarrollo de cáncer comparando con grupo control, utilizándose análisis estadístico de chi cuadrado, siendo el estudio no concluyente y recomendando para el futuro estudios epidemiológicos sobre la asociación entre infección de estos virus y el género, uso de tabaco, consumo de alcohol e inflamación crónica en el desarrollo del cáncer oral y laríngeo (20).

Carlton J et al., 2017 en Europa, realizaron estudio analítico. El objetivo fue evaluar la tomografía para determinar sensibilidad en cáncer de células escamosas con metástasis ganglionar, para esto se evaluaron estudios tomográficos con contraste pre-operatorios, de 93 pacientes con ganglios metastásicos histopatológicos. Las evaluaciones radiológicas se compararon con las evaluaciones histopatológicas de las muestras de disección del cuello y se midió la concordancia entre observadores y se establecieron criterios de imágenes para su evaluación. Como resultado se identificó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y la precisión que fueron del 57 , 81 , 82, 67 por ciento para el observador 1, y del 66 %, 76 %, 80 % y 70 % para el observador 2, respectivamente. El acuerdo entre observadores para la evaluación general de cáncer de células escamosas demostró una kappa de 0.59. La necrosis central tuvo el kappa más alto de 0.74. Se concluyó, que la tomografía tuvo una especificidad moderada para la evaluación de cáncer de células escamosas en los ganglios cervicales metastásicos. La identificación de tres o más criterios de imagen aumentó la especificidad y el valor predictivo positivo, por lo tanto, la identificación preoperatoria de múltiples criterios puede ser clínicamente útil (21).

Kouhei Tokuyama et al, en 2016, realizaron una investigación retrospectiva en Japón, donde la finalidad fue determinar si el VEB en pacientes con Linfoma presenta características tomográficas significativas en relación a aquellos sin este virus; emplearon para este estudio la inclusión de 9 pacientes con linfoma y el VEB, y 39 pacientes con linfoma y sin el virus, durante septiembre 2007 a agosto 2016, mediante estudio estadístico se identificó la presencia de pacientes con cáncer y presencia del VEB, encontrándose compromiso extra ganglionar en el 33.3% (tamaño de axis menor

entre 15.5 y 51.2 mm), además de necrosis en las lesiones más grandes (66.7%) sin la presencia del VEB; además, se realizó análisis estadístico con el uso de utilizando la prueba exacta de Fisher y la prueba  $\chi^2$ . La comparación de la edad media se realizó utilizando la prueba t de student encontrando  $p=0.005$ , concluyéndose que existen cambios tomográficos significativos en pacientes con linfomas con el VEB, sin embargo, se requiere realizar estudios a mayor escala (22).

Dayahindara Veitía, et al, en 2015, desarrollaron una investigación, analítica y retrospectiva en Venezuela. El objetivo fue detectar el VEB en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, incluido cáncer de laringe. Se evaluaron 50 biopsias. Muestras de ambos sexos, a predominio masculino con edad promedio de  $61.4 \pm 13.7$  años. En el 44% de las biopsias se encontró el VEB. Las muestras que dieron positiva a virus procedían de cavidad oral (40.9 %), seguida de la laringe (32.0%) y la orofaringe (26%), se evaluó la base de datos con la aplicación de una prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ), utilizando como criterio para el rechazo de la hipótesis nula de  $p < 0,05$ . Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 13.0; el 68% de los casos positivos se encontraban en estadios avanzados, lo que podría sugerir una mayor presencia del genoma viral en lesiones que han progresado y que presentan un peor pronóstico. (23).

Dorota P et al., en 2015, publicaron una investigación analítica retrospectiva en Polonia. El objetivo fue determinar la presencia del VEB en 80 pacientes con cáncer de laringe. Se detectó el virus de papiloma humano en un 32.5% de los pacientes con cáncer de laringe, incluido un 22.5% para el tipo 16. A pesar de que se encontró el

papiloma virus con más frecuencia en el carcinoma de laringe (36%) que en el carcinoma de orofaringe (26.7%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El VEB se identificó en el 57.5%, incluido el 60% de los carcinomas de laringe y el 53.3% de los carcinomas de orofaringe, y con mayor frecuencia en los menores de 50 años (66.7%); usando análisis estadístico, se identificó y correlacionó los parámetros clínicos y demográficos mediante la prueba de chi cuadrado de Pearson. La significación estadística se definió como  $p < 0,05$  concluyendo que la presencia del VEB en pacientes con cáncer de laringe tiene un papel en el desarrollo del cáncer de laringe sin embargo se sugiere ampliar estudio con mayor muestra. (24).

Zeyi D et al., en 2014, en China, realizaron un estudio que tuvo como objetivo determinar la prevalencia, genotipos y pronósticos en pacientes portadores de VEB y Papiloma Virus (VPH) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CNH); para el estudio se incluyó a 209 pacientes con diagnóstico de cáncer en cabeza y cuello, mediante técnica de PCR, detectándose ADN de virus mencionados; 63 (30,1%) tenían infección por VPH, siendo el VPH-16 el subtipo más frecuente (86,9%); el sitio de mayor prevalencia de VPH fue la orofaringe (45,9%). De los 146 (69,9%) CNH en los que se identificó ADN del VEB, 107 (73,3%) y 27 (18,5%) respectivamente, y 124 (84,9%) mostraron la existencia de del-LMP-1. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró una mejora significativa en las condiciones específicas de la enfermedad y en general supervivencia en los pacientes con carcinoma de células escamosas de orofaringe (OPC) DNA+/mRNA+ del VPH que en los demás pacientes con OPC ( $P = 0,027$  y  $0,017$ , respectivamente), demostrando validez interna de la prueba. Se concluye que hallazgos indican que la coinfección con el VPH y el VEB es rara en el

HNC. CCE orofaríngeo con VPH activo la infección se relacionó con un resultado muy favorable, mientras que el estado del VEB no fue pronóstico en la cohorte NPC (25).

Tuba Muderris et al., en 2013, empleó como metodología el estudio caso control prospectivo en Brasil cuya finalidad fue determinar el papel del VEB en la etiología del carcinoma de laringe, con respecto a 25 pacientes con carcinoma de laringe y 17 con lesiones laríngeas benignas durante el 2007 y 2008; en los resultados no hubo diferencias entre el grupo de control y el grupo de pacientes con carcinomas de células escamosas de laringe y presencia del VEB; la prueba estadística que se usó fue la prueba de chi-cuadrado lo que permitió comparar la positividad de la PCR para el VEB de los grupos de estudio y poder determinar la asociación entre la positividad con factores de riesgo como uso de cigarro, bebidas alcohólicas, origen del tumor, grado de diferenciación histológica; los cálculos estadísticos usaron la versión 15.0 del software SPSS para Windows y arrojó como resultado  $p < 0,05$  por lo que este estudio concluye que, aunque el virus de Epstein Barr está presente en algunos de los carcinomas de células escamosas de laringe, su presencia no pudo explicar su patogenia (8).

Varsha M et al., en 2012, desarrollaron una revisión sobre el diagnóstico de cáncer de laringe por imágenes, el objetivo fue realizar una actualización de técnicas y protocolos de imágenes laríngeas en cáncer de laringe usando tomografía, resonancia magnética y PET-TC; este artículo encontró que el estudio tomográfico permite visualizar la diseminación ganglionar y la descripción de sus características; así mismo es útil para hacer el diagnóstico de metástasis a distancia. Se concluye que las técnicas mencionadas, es decir el TAC, la RM y el PET-TC, siguen siendo útiles para el

diagnóstico y seguimiento de pacientes con cáncer laríngeo (26).

Yang Z et al, en 2010, ejecutaron un estudio casos y controles. El objetivo fue determinar los factores de riesgo virales para el cáncer de células escamosas en la lengua y la laringofaringe y establecer el papel oncogénico de estos virus. Se incluyó carcinomas de lengua (n=33), faríngeos (n=24) y laríngeos (n=65) del Hospital Kouseiren Takaoka, Japón. Se examinó la presencia del VEB, el virus del papiloma humano 16 y 18, y el virus de John Cunningham. El VEB y virus papiloma humano subtipo 16 estuvieron presentes en los tres tipos de carcinoma estudiados ( $p < 0.05$ ). Se observó lo mismo en el carcinoma de lengua y faringe para virus papiloma humano tipo 18, y carcinoma de faringe para John Cunningham ( $p < 0.05$ ). Hubo menos copias del VEB en el carcinoma lengua en comparación al carcinoma de faringe y laringe ( $p < 0.05$ ). El carcinoma de faringe tuvo un mayor número de copias de virus papiloma humano 16 que el carcinoma de lengua y laringe ( $p < 0.05$ ). El carcinoma moderadamente diferenciado de cabeza y cuello tenía más copias de Epstein Barr virus que el bien diferenciado ( $p < 0.05$ ). En conclusión, los virus aquí estudiados podrían desempeñar un papel importante en la carcinogénesis de los carcinomas escamosos de lengua, faringe y laringe (27).

Connor S, en 2007, realizó una revisión con el objetivo de ayudar al radiólogo a estandarizar conceptos anatómicos, patrones de diseminación tumoral y cómo detectar esto con imágenes axiales óptimas para el cáncer laríngeo. Se ilustraron temas afines con la relación del tumor con el complejo ventricular, los espacios laríngeos submucosos, la extensión anteroposterior, la afectación del cartílago laríngeo y la diseminación ganglionar en invasión de supraglotis (en dirección craneal camino a los ganglios yugulares superiores y continuando el trayecto de los vasos

tiroideos, un pequeño porcentaje hacia las cadenas ganglionares espinales). En la subglotis, el drenaje va hacia los ganglios cervicales profundos, y anteriormente hacia los ganglios prelaríngeos.

Se concluye que las imágenes axiales brindan información sobre el volumen del tumor, la extensión hacia y a través de referencias anatómicas importantes y es útil para determinar diseminación ganglionar, por lo que el radiólogo desempeña un papel importante (28).

Gonzales M, et al., 2004, realizó un estudio analítico retrospectivo en España. El objetivo fue conocer si el uso de la tomografía (en el preoperatorio) tenía importancia para el otorrinolaringólogo en pacientes con cáncer de laringe. Participaron 64 pacientes diagnosticados y tratados quirúrgicamente por cáncer de laringe e hipofaringe sin tratamiento previo. Se evaluó la utilidad de la tomografía en la detección de invasión tumoral de distintas estructuras y compartimentos laríngeos como son los tejidos prelaríngeo, el espacio preepiglóticos, el espacio para glótico, la comisura anterior y el esqueleto cartilaginoso; además, de valorar la detección de adenopatías metastásicas y su respectiva correlación histopatológica. Se concluyó que la tomografía es una herramienta útil para el diagnóstico de extensión del cáncer de laringe e hipofaringe (29).

## **2.2 Bases teóricas**

El cáncer ocurre cuando células específicas crecen sin control. A medida que las células se multiplican, invaden y dañan el cuerpo. El cáncer de laringe, es parte de un grupo de cánceres de cabeza y cuello, es una neoplasia frecuente en la región de

cabeza y cuello, ocupa el segundo lugar de las neoplasias malignas en esta región, tiene varios tipos histológicos, se diagnostica con mayor frecuencia en hombres y para su desarrollo intervienen factores ambientales, estilos de vida e infecciones virales como virus papiloma humano, virus Epstein Barr entre otros además de trastornos en el sistema inmunológico (25-27-30). En reportes anuales realizados en los Estados Unidos se evidencia un incremento del 3% en los casos de cáncer de laringe (6); sin embargo, a la fecha no se cuenta con información publicada sobre el número de casos de cáncer de laringe en el Perú.

La laringe está localizada en la garganta, nos permite hablar, respirar y deglutir. Las cuerdas vocales son parte de la laringe, esta se compone principalmente de cartílago, un tejido flexible que forma un marco de apoyo y tiene tres partes:

- Supraglotis (parte superior), se originan en este el lugar alrededor de uno de cada tres cánceres de laringe (35 %).
- Glotis (parte media donde se encuentran las cuerdas vocales), en esta zona ocurren más de la mitad de los cánceres de laringe (60%).
- Subglotis (parte inferior): en esta área alrededor del 5% de los cánceres de laringe (31-32).

Entre sus síntomas principales del cáncer laríngeo tenemos

- Molestias en garganta como dolor.
- Tos constante
- Voz gruesa mayor a 2 semanas.
- Disfagia.
- Tumoración a nivel cervical.

- Otolgia. (25)

Además se conoce que este tipo de cáncer se puede clasificar en diferentes tipos histológicos, entre ellos carcinoma epidermoide es el 95% de los casos. El 5% restante comprende a tumores de las glándulas salivales menores, tumores neuroepiteliales, tumores de partes blandas y tumores cartilagosos del esqueleto laríngeo (27)

Los datos epidemiológicos sugieren que la etiología y la patogenia del carcinoma de laringe están influenciadas por estilo de vida y medio ambiente, consumo de tabaco, el consumo de alcohol, la exposición a sustancias tóxicas y la infección con virus oncogénicos, entre los cuales se tiene al virus de Epstein Barr (26), surge como un candidato potencial de tener un papel oncogénico en varias neoplasias malignas linfoides y epiteliales, incluido el carcinoma de laringe (17). Este virus está presente en hasta en el 95% de la población general, la infección por el virus de Epstein Barr es adquirida, en su mayoría se presenta en la primera década de vida, infectando de esa manera a los linfocitos, y pudiendo quedar en estado latente en la persona que adquirieron esta infección, pudiendo afectar la expresión de P53 y Ki-67 que son antígenos de proliferación que suelen estar expresados en tumores malignos (26), afectando directamente al proceso de proceso de transformación y proliferación celular, alterando la apoptosis programada y finalmente generando células malignas (33). Por ello, alrededor de 2.2 millones de nuevos cánceres se les atribuyen a infecciones incluyendo el Epstein Barr virus, representando el 13% de los casos de cáncer diagnosticados en el mundo o 25 casos x 100 000 personas-años (estandarizado por la edad); y en las Américas se estima que la presencia de patógenos infecciosos (entre los cuales se encuentra el virus de Epstein-Barr) corresponde a 2 200 000 casos o 25 por 100 000 personas-años) (4).

La evaluación del cáncer laríngeo requiere de estudios de imágenes, entre ellos, un estudio de tomografía con contraste en el cuello, dichas imágenes se obtienen utilizando un tomógrafo multidetector tras la inyección de un medio de contraste yodado. La posición del paciente debe ser en decúbito supino, desde la base del cráneo hasta el arco aórtico, con el plano de adquisición paralelo al plano del hueso hioides, para obtener escaneos paralelos a cuerdas vocales verdaderas, con cortes finos. La clara comprensión de la anatomía laríngea es fundamental para la interpretación de tomografías computarizadas en pacientes con cáncer de Laringe (33).

El compromiso de cáncer de laringe y su extensión puede ser determinado por el uso de la tomografía con contraste, esta es el primer paso para determinar la extensión en el Cáncer laríngeo. La clasificación TNM establecida por el American Joint de la Comisión sobre el Cáncer es universalmente aceptada para la estadificación del cáncer de laringe. Esta clasificación incorpora toda la información disponible antes del tratamiento, incluyendo el examen clínico, endoscopia, endoscopia biopsia e imágenes transversales. Las directrices se basan en gran medida en el uso de imágenes transversales para la T puesta en escena; sin embargo, no se hace ninguna recomendación con respecto a la preferencia de una técnica sobre otra (33)

La clasificación usada es la del TNM, para iniciar debemos localiza el tumor (T), El cual puede ubicarse en cualquiera de los siguientes lugares:

- La laringe se extiende desde la punta de la epiglotis hasta la parte inferior margen del cartílago cricoides. La forman 4 cartílagos que incluyen la epiglotis, la tiroides, el cricoides y aritenoides (26).
- La epiglotis es la más superior y está estrechamente relacionada con la base de la lengua y el margen epiglótico aparece antes de que se visualice el hioides (33)
- El cartílago tiroides tiene dos láminas fusionadas anteriormente que forman Los cuernos superiores proporcionan unión al ligamento tirohioideo y el cuerno articular inferior medialmente con los lados del cricoides (33).
- El cricoides es el cartílago laríngeo más inferior en forma de anillo. Los cartílagos aritenoides se asientan a lo largo del margen superior de la lámina cricoides, formando las articulaciones cricoaritenoides. La base de los aritenoides proyecta los procesos vocales verdaderos (33).

Cuando la Localización es supraglótico, en los cánceres de laringe en esta ubicación, debido a la gran red linfática de la supraglotis, la enfermedad ganglionar es frecuente (nivel II y III), y tiene una tasa de supervivencia general a los 5 años del 75% (31). Suele surgir en el compartimento anterior (epiglotis) o el compartimento posterolateral (ariegiglotis), tomográficamente, el tumor se visualizará como una imagen de bordes mal definidos, de contenido heterogéneo, y que invade estructuras anatómicas, las cuales se deben describir a detalle. La afectación tumoral incluye prominencia o engrosamiento asimétrico de los tejidos blandos, realce anormal del contraste, una masa voluminosa, obliteración de los planos y compromiso de espacios grasos normales, o una combinación de estos. Para la descripción de las adenopatías se debe

iniciar con la descripción de su localización, bordes, medir los diámetros anteroposterior, transversal y longitudinal, y finalmente su contenido interno (31)

La localización Glotis, en este caso el cáncer de la laringe afecta a las cuerdas vocales, y los pacientes suelen presentar metástasis a distancia al momento del diagnóstico.

La enfermedad ganglionar es rara en los carcinomas glóticos debido al escaso drenaje linfático de la glotis. La tasa de supervivencia a los 5 años en T1 es del 90 % y descienden a 25% para los cánceres T4 (31). Los tumores surgen, en su mayoría, en la mitad anterior de la cuerda vocal y se extiende a la comisura anterior, esta se visualiza en la tomografía como engrosamiento de partes blandas de más de 1-2 mm, el tumor se visualizara como una asimetría, de bordes mal definidos, con realce heterogéneo, que invade estructuras anatómicas las que se deben describir a detalle, si hay compromiso ganglionar se debe detallar los grupos comprometidos, tamaño en sus diámetros anteroposterior, transversal y longitudinal, interfase con estructuras adyacentes, y su contenido(31).

Localización subglótica, estos cánceres son raros, clínicamente silenciosos y tienen un mal pronóstico con una tasa de supervivencia a los 5 años del 40% (32). Las metástasis en los ganglios linfáticos son comunes y afectan los ganglios pre y paratraqueales. La tomografía computarizada del cuello debe extenderse para incluir la parte superior del mediastino en pacientes con cáncer subglótico primario. El cáncer subglótico se diagnostica si se detecta cualquier engrosamiento del tejido, observado entre la vía aérea y el anillo cricoides, su presentación tardía suele presentar la invasión del cartílago cricoides, tráquea y esófago cervical, tomográficamente el tumor se visualizará como una imagen de bordes mal definidos, de contenido heterogéneo,

que invades estructuras anatómicas las que se deben describir a detalle, la afectación tumoral puede incluir compromiso ganglionar prominencia o engrosamiento asimétrico de los tejidos blandos, con realce anormal del contraste, una masa voluminosa, obliteración de los planos y compromiso de espacios grasos normales, o una combinación de estos, así mismo puede existir compromiso ganglionar del cual debe de reportarse grupo ganglionar, tamaño en sus diámetros anteroposterior, transversal y longitudinal, extensión cefálica, caudal, lateral y medial, contenido y su interfase con estructuras adyacentes (31).

Cuando se invade tanto la glotis como la supraglotis, con o sin componente subglótico y cuando el sitio de origen no está definido, se denomina tumor transglótico. Por su tamaño, se identifica fácilmente en la tomografía, como una imagen hipodensa, con mala interfase de las estructuras adyacentes, frecuentemente acompañada de linfadenopatía metastásica. En reconstrucción coronal las imágenes son particularmente útiles para este tipo de invasión (32).

Los criterios radiológicos generales utilizados para la afectación tumoral incluyen prominencia o engrosamiento asimétrico de los tejidos blandos, realce anormal del contraste, una masa voluminosa, obliteración de los planos y compromiso de espacios grasos normales, o una combinación de estos, y son detectados con el uso de tomografía o resonancia magnética (32).

Para la extensión ganglionar (estadificación N), tomográficamente deberíamos sospechar de extensión ganglionar en cáncer laríngeo, al evaluar los grupos ganglionares a nivel cervical, la diseminación o compromiso ganglionar dependerá de su localización, las características que podemos visualizar son imagen ovalada, redondeada o espiculado con diámetro axial menor con más de 10 mm, con contenido hipodenso que indicaría necrosis. Así mismo se puede evaluar diseminación extra ganglionar, esta aumenta el riesgo de fracaso del tratamiento y aumenta el riesgo de recurrencia por un factor de 10 y reduce la supervivencia en un 50% (32).

En relación a metástasis sistémica (estadificación M), el lugar más frecuente de metástasis a distancia es el pulmón, seguido por los huesos y el abdomen. Las metástasis sistémicas se encuentran en pacientes con cáncer laríngeo en etapa avanzada, Tomográficamente se visualizarán nódulos sólidos, hipodensos o de contenido heterogéneo, se debe incluir el tamaño de la lesión en sus diámetros anteroposterior, transverso y longitudinal, y su extensión céfalo caudal.(31).

En relación con el compromiso ganglionar asociado a la presencia del virus de Epstein Barr en cáncer laríngeo, estudios reportan que cuando una adenopatía presenta una coinfección por Epstein Barr virus, esta presentara un tamaño mayor en su axis menor, incremento de áreas de necrosis, las que se caracterizan por áreas hipodensas en la descripción radiológica con mal pronóstico frente a patología en ausencia del virus.

(17)

En relación a los hallazgos tomográficos en el cáncer laríngeo con presencia del Epstein Barr virus, a la fecha no se han evidenciado trabajos investigando los hallazgos tomográficos del cáncer laríngeo con la coinfección del virus de Epstein Barr en Perú; sin embargo, existen trabajos que mencionan características tomográficas en coinfección con el virus de Epstein Barr y otros tipos de canceres como linfomas, los cuales serán de base para este estudio.

Así mismo se menciona que el cáncer laríngeo tipo histológico células escamosas presenta determinadas características a nivel de los ganglios comprometidos, observándose bordes no definidos, mala interfase con tejidos adyacentes, compromiso bilateral o unilateral según grupo cervical comprometido, áreas hipodensas que corresponderían a áreas de necrosis o la agrupación o conglomerado ganglionar. De este modo, se hace necesario realizar la evaluación de los hallazgos tomográficos del cáncer laríngeo según localización, extensión, compromiso ganglionar, tipo histológico y presencia de virus de Epstein Barr (36).

### **2.3 Definición de términos básicos**

**Virus oncogénico:** Virus que posee la propiedad de modificar componente genético de la célula infectada y transformarla en célula tumoral.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación

¿Existen diferencias tomográficas en pacientes con cáncer laríngeo con prueba positiva y negativa a Virus de Epstein Barr de instituto oncológico de referencia?

### 3.2 Variables y su definición operacional

Variables	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Hallazgos tomográficos en Cáncer de Laringe	Características observadas en tomografías computarizadas de pacientes diagnosticados mediante estudio anátomo-patológico con cáncer de laringe.	Cuantitativa	Tamaño tumor	Razón	milímetros	Informe de estudio tomográfico
		Cualitativa	Compromiso de tejidos adyacentes	Nominal	Si No	Informe de estudio tomográfico
		Cualitativa	Presencia de Ganglios	Nominal	Presente Ausente	Informe de estudio tomográfico
		Cuantitativa	Tamaño ganglionar	Razón	Adenopatías: Mayores a 10 mm	Informe de estudio tomográfico
		Cualitativa	Densidad de ganglio luego del contraste	Razón	Hipodenso Hiperdenso	Informe de estudio tomográfico
		Cualitativa	Forma	Razón	Ovalado Redondo Irregular	Informe de estudio tomográfico
		Cualitativa	Compromiso a distancia	Razón	Si No	Informe de estudio tomográfico
Resultado de prueba para virus Epstein Barr.	Resultado de prueba para detectar la presencia de material genético de virus Epstein Barr en tejido laríngeo.	Cualitativa	Detección de virus mediante PCR.(Técnica de reacción de cadena de la polimerasa)	Nominal	Si No	Resultado de Laboratorio

## **CAPITULO IV: METODOLOGIA**

### **4.1 Diseño metodológico**

Este estudio es de cohortes, ya que es investigación es observacional-analítica, debido a que el autor buscará comparar la frecuencia de un evento entre dos grupos con patología ya conocida, dividiéndolos según su exposición o no al evento, siendo su enfoque comparativo, según el momento de la recolección de dato es retrospectivo ya que los individuos al momento de iniciar el estudio ya tienen un diagnóstico conocido para lo cual se usará como fuente de información la historia clínica la cual permitirá realizar la segregación de grupos según patología y evento.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **4.2.1 Población universo**

Todas las muestras de patología quirúrgica de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de laringe que cuenten con prueba para detección de material genético de virus Epstein Barr con resultado positivo o negativo y que además cuente con estudio tomográfico de ingreso, sin tratamientos previos.

#### **4.2.2 Población de estudio**

Todas las muestras de patología quirúrgica de pacientes mayores de 18 años del instituto oncológico de referencia nacional con diagnóstico de cáncer de laringe que cuenten con prueba para detección de material genético de virus Epstein Barr con resultado positivo o negativo y que además cuente con estudio tomográfico de ingreso, sin tratamientos previos, atendidos durante el año 2022 y 2024.

#### **4.2.3 Criterios de elegibilidad**

Muestras de anatomía patológica de laringe, con diagnóstico de cáncer, con estudio de PCR positivo y negativo para Epstein Barr virus y estudio tomográfico de ingreso, sin tratamientos al ingreso en mayores de 18 años del instituto oncológico de referencia nacional durante año 2022-2024.

#### **4.2.4 De exclusión**

Muestras de anatomía patológica de laringe, con diagnóstico de cáncer de otra institución, que no hayan sido revisados en instituto oncológico de referencia nacional.

Muestras de anatomía patológica de laringe, con diagnóstico de cáncer, con prueba positivo o negativa para virus Epstein Barr y con estudio tomográfico de ingreso que no hayan sido revisados en instituto oncológico de referencia nacional.

Muestras de anatomía patológica de laringe, con diagnóstico de cáncer, con prueba no concluyente, insuficiente o no determine la presencia para virus Epstein Barr.

#### **4.2.5 Tamaño de la muestra**

La muestra estará constituida por toda la población de estudio que cumple con los criterios de elegibilidad y que según la oficina de estadística se estima en 154.

### **4.3 Técnicas de recolección de datos**

Para la recolección de datos, se realizará la verificación de la base de datos existentes de anatomía patológica según diagnóstico, de ella se obtendrá el listado de paciente con diagnóstico confirmado mediante estudio anatómico-patológico de cáncer de laringe, se obtendrá la historias clínicas permitiendo al investigador realizar una búsqueda exhaustiva de datos como resultados de virus Epstein Barr en las muestras de tejidos, según sus resultados se procederá a segregar 02 grupos de muestras, el primer grupo de cáncer de laringe con detección positiva a virus Epstein Barr y el segundo grupo con detección negativa a virus Epstein Barr, luego se realizará la búsqueda del informe tomográfico y se realizará el llenado de la ficha de recolección de datos la que será filtrada y organizada para su posterior análisis en software estadístico.

#### **4.3.1 Instrumentos de recolección y medición de variables**

Se realizará mediante ficha de recolección de datos, realizada por investigador, lo que permitirá medir variables seleccionadas de informes tomográficos y resultados de virus Epstein Barr. ANEXO 1.

Para la recolección de datos se coordinará con el área de sistemas para que otorgue la lista de pacientes con Cáncer de Laringe, para luego dividir a los pacientes en 02 grupos, el primero con cáncer de laringe y virus Epstein Barr negativo, y un segundo grupo con cáncer de laringe y virus Epstein Barr positivo.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Se iniciara proceso con base de datos de informática de instituto oncológico de referencia nacional, para determinar todos los casos de cáncer de laringe con diagnostico patológico en mayores de 18 años, para luego buscar cada historia clínica y determinar que se cumplan con los criterio de elegibilidad para realizar el llenado de la ficha de recolección de datos,

Se buscará analizar los datos de la ficha de recolección mediante el uso de frecuencias y porcentajes para las variables cuantitativas que lo requieran.

Se realizará la comparación de los hallazgos tomográficos de 2 grupos, el primer grupo serán pacientes con cáncer de laringe y prueba de virus Epstein Barr con resultado positivo y otro grupo serán pacientes con cáncer de laringe y prueba de virus Epstein Barr con resultado negativo, para esto se utilizarán modelos de regresión y curvas de receptor operador (ROC).

Si tenemos como resultado un valor p menor de 0.05, vamos a considerar que existe una relación significativa.

Análisis estadístico se usará programa SPSS y EXCEL.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Utilizarán los principios éticos de la declaración de Helsinki, aplicados para investigaciones médicas en los seres humanos.

El estudio es retrospectivo y solo se requiere de la revisión de la historia clínica, se respetará la confidencialidad de la información vertida en la ficha de recolección de datos, el investigador será el único que podrá acceder a dicha información, las fichas de recolección de datos serán codificadas a fin de evitar la publicación de la identidad del paciente

El proyecto de investigación será presentado al comité de ética de la Universidad San Martín de Porres y del Instituto Oncológico de Referencia Nacional, posterior a su aprobación será ejecutado

## CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	2024						
	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Aprobación del proyecto de investigación	X	X					
Recolección de datos		X	X				
Procesamiento y análisis de datos				X	X		
Elaboración del informe						X	X

## PRESUPUESTO

El costo del proyecto será cubierto por el investigador, para la implementación serán necesarios los siguientes recursos:

<b>PRESUPUESTO</b>		
	<b>Costos</b>	<b>Costo total</b>
<b>Suministros, insumos</b>		
<b>Material de escritorio</b>	100.00	
<b>Adquisición de software</b>	500.00	
<b>Internet</b>	100.00	
<b>Impresiones</b>	100.00	
<b>Logística</b>	3000.00	
<b>Traslados</b>	200.00	4000.00
<b>TOTAL</b>		<b>4000.00</b>

## BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Int. J. Cancer. 2021;149(7):78–89
2. OPS: Programa de Cáncer de la OPS. Washington. 2024. 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer>
3. Ministerio de Salud. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Análisis de las causas de mortalidad en el Perú, 1986-2015.2021.  
[https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/doc2021/ANEXO2\\_6.pdf](https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/doc2021/ANEXO2_6.pdf)
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, Bethesda, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017)
4. National Library of Medicine: Infecciones por el VEB y citomegavirus. Madrid. 2014. 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7143684/>
5. José Gregorio Ponce, Henry Lares, Denise Mattar, María Correnti, Mayra Ávila. Determinación genómica de VEB en tumores del tracto aerodigestivo superior. Rev. Venez. Oncol.2008; 20(1):1-10.
6. Ades T, Alteri R, Smith R, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, et al. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2010. Atlanta, Ga: American Cancer Society. Ca Cancer J Clin 2010; 60(8):99–119.
7. Tuba M, Seyyal R, Togay M, Erdogan İ, Isıl F. Does Epstein-Barr virus infection have an influence on the development of laryngeal carcinoma? Detection of EBV by Real-Time Polymerase Chain Reaction in tumour tissues of patients with laryngeal carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2013; 79(4):418-23.
8. Irina E. Hotoboc, Alina Fudulu, Raluca Grigore, Serban Bertesteanu, Irina Huica, Iulia V., et al. The association between lncRNA H19 and EZH2 expression in patients with EBV-positive laryngeal carcinoma. Acta otorhinolaryngologica italica. 2021;41:537-543.
9. Aaron Auerbach, Nadine Aguilera. EBV-associated lymphoid lesions of the head and neck. Semin Diagn Pathol. 2015; 32(1):12-22.

10. Teru Kanda, Misako Yajima, Kazufumi Ikuta. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Sci.* 2019; 110(4):1132-9.
11. Nikolaou AC, Markou CD, Petridis DG, Daniilidis CI. Second primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma. 2000; 110(1):58–64.
12. Julia Wojnicka, Ewelina Grywalska, Anna Hymos, Paulina Mertowska, Sebastian Mertowski, Małgorzata Charytanowicz, et al. The Relationship between Cancer Stage, Selected Immunological Parameters, Epstein–Barr Virus Infection, and Total Serum Content of Iron, Zinc, and Copper in Patients with Laryngeal Cancer. *J. Clin. Med.* 2024; 13, 511:1-27.
13. Jyotiman Nath, Gautam Sarma, Ankita Das, Kishore Das, Lopamudra Kakati. Lymphoepithelial carcinoma of the larynx: A clinical report with pooled analysis and review of published cases. *J Can Res Ther.* 2023;19:S466-71.
14. Janusz Klatka, Anna Szkatuła-Łupina, Anna Hymos, Maria Klatka, Paulina Mertowska, Sebastian Mertowski, Ewelina Grywalska, et al. The Clinical, Pathological, and Prognostic Value of High PD-1 Expression and the Presence of Epstein–Barr Virus Reactivation in Patients with Laryngeal Cancer. *Cancers* 2022; 14 (480): 1-21.
15. Pereira De Lima MAP, Teodoro IPP, Galiza LE, Filho PHBM, Marques FM, Pinheiro Junior RFF, et al. Asociación entre el virus de Epstein-Barr y el carcinoma oral: una revisión sistemática con metanálisis. crítico *Rev. Oncog.* 2019; 24(10):349–68.
16. Li-Ang Lee, Tuan-Jen Fang, Hsueh-Yu Li, Hai-Hua Chuang, Chung-Jan Kang, Kai-Ping Chang, et al. Effects of Epstein-Barr Virus Infection on the Risk and Prognosis of Primary Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: A Hospital-Based Case-Control Study in Taiwan. *Cancers.* 2021; 13:1-20.
17. Janusz Klatka, Anna Hymos, Anna Szkatuła-Łupina, Ewelina Grywalska, Barbara Klatka, Michał Terpiłowski, et al. T-Lymphocyte Activation Is Correlated With the Presence of Anti-EBV in Patients With Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *In Vivo.* 2019; 33(6): 2007–2012.
18. José Manuel Vázquez-Guillén, Gerardo C. Palacios-Saucedo, Lydia Guadalupe Rivera-Morales, Mónica Valeria Alonzo-Morado, Saira Berenice Burciaga-Bernal, Maribel Montufar-Martínez, et al. Infection and coinfection by human papillomavirus, Epstein–Barr virus and Merkel cell polyomavirus in patients with squamous cell carcinoma of the larynx: a retrospective study. *Peer J.* 2018; 6(10):1-17.
20. Bartłomiej Drop, Małgorzata Strycharz-Dudziak, Ewa Kliszczewska and Małgorzata Polz-Dacewicz. Coinfection with Epstein–Barr Virus (EBV), Human Papilloma Virus (HPV) and Polyoma BK Virus (BKPyV) in Laryngeal,

Oropharyngeal and Oral Cavity Cancer. *En t. J. Mol. Ciencia.* 2017; 18(12): 27-52.

21. Sang Ik Park, Jeffrey P Guenette, Chong Hyun Suh, Glenn J Hanna, Sae Rom Chung, Jung Hwan Baek, et al. The diagnostic performance of CT and MRI for detecting extranodal extension in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *European Radiology*, 2021, 31,(4), 2048–61.
22. Kouhei Tokuyama, Fumito Okada, Haruka Sato, Shunro Matsumoto, Akira Matsumoto, Ayako Haruno, et al. Computed tomography findings in Epstein–Barr virus (EBV)-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the elderly: comparison with EBV-negative DLBCL. *Br J Radiol.* 2017; 90(20):1-6.
23. Dayahindara Veitía, Juan Liuzzi. María Correnti, Maira Ávila, Zoraya de Guglielmo, Saúl Siso, et al. Detección de Epstein Barr virus en pacientes con Cáncer de cabeza y cuello. *Rev Venez Oncol.* 2015; 27(3):149-55.
24. Dorota P, Stec A, Dworzański J, Polz-Dacewicz M. EBV, HSV, CMV and HPV in laryngeal and oropharyngeal carcinoma in Polish patients. *Res. Contra el Cáncer.* 2015;35: 1657–1661.
25. Zeyi Deng ,Takayuki Uehara, Hiroyuki Maeda, Masahiro Hasegawa, Sen Matayoshi, Asanori Kiyuna et al. Epstein-Barr Virus and Human Papillomavirus Infections and Genotype Distribution in Head and Neck Cancers. *Plos One.* 2014; 9(11): e113702.
26. Varsha M, Vineet W , Suresh K . Imágenes en cánceres de laringe. Imágenes de Indian. *J Radiol.* 2012; 22(3): 209–226.
27. Yang Z, Pu X, Hua-Chuan Z, Hiroyuki T, Shinji M, Yasuo T. The screening of viral risk factors in tongue and pharyngolaryngeal squamous carcinoma. *Anticancer Research.* 2010; 30(4):1233-8
28. Connor S. Laryngeal cancer: how does the radiologist help?. *International Cancer Imagin* 2007; 7(1): 93–103.
29. María José González Gimeno. Diagnóstico de extensión en cáncer de laringe: correlación clínica, radiológica e histopatológica. Tesis grado doctoral. España: Servicio de Otorrinolaringología. Universidad Complutense. España. 2002.2022.  
<https://docta.ucm.es/rest/api/core/bitstreams/79280d4d-2239-48f4-94e7-88b7b8b0b8d2/content>

30. Echarri RM, Rivera T, Montojo J, Bermejo C, Fraile E, Cobeta I. Correlación entre los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos en el cáncer de laringe, hipofaringe y orofaringe. *Acta Otorrinolaringol.* 2021; 51(7):587-92
31. Mae Mae A. Y. Chu , Arpakorn Kositwattanarerk, David J. Lee, Jasnit S. Makkar, Eric M. Genden, Johnny Kao, et al. FDG PET with contrast enhanced CT: A critical imaging tool for laryngeal carcinoma. *Radiographics.* 2010; 30(13):53-72.
32. Jonas A Castelijns, Robert Hermans, Michiel W.M van den Brekel, Suresh K Mukherji. Imaging of laryngeal Cancer. *Semin Ultrasound CT MR.* 2004; 19(6):492-504.
33. Akhter M, Hossain S, Rahman QB, Molla MR. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology.* 2011; 15(2): 168–76.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Existen diferencias en los hallazgos tomográficos en pacientes con cáncer laríngeo con prueba positiva y negativa a virus Epstein Barr en instituto de referencia oncológica nacional durante el periodo del 2022 al 2024?</p>	<p><b>General</b></p> <p>Determinar si existen diferencias en los hallazgos tomográficos en pacientes con cáncer laríngeo con prueba positiva y negativa a virus Epstein Barr del instituto de referencia oncológica nacional durante el periodo del 2022 al 2024.</p> <p><b>Específicos</b></p> <p>Describir los hallazgos tomográficos encontrados en referencia a tamaño del tumor en cáncer laríngeo, extensión a estructuras adyacentes, extensión a distancia, presencia o ausencia de ganglios, tamaño</p>	<p>¿Existen diferencias tomográficas en pacientes con cáncer laríngeo con prueba positiva y negativa a Virus de Epstein Barr de instituto oncológico de referencia nacional durante el periodo del 2022 al 2024?</p>	<p>.Este estudio es de cohortes, ya que es investigación observacional-analítica, debido a que el autor buscará comparar la frecuencia de un evento entre dos grupos con patología ya conocida, dividiéndolos según su exposición o no al evento, siendo su enfoque comparativo, según el momento de la recolección de dato es retrospectivo ya que los individuos al momento de iniciar el estudio ya tienen un diagnóstico conocido para lo cual se usará como fuente de información la historia clínica la cual permitirá realizar la segregación de grupos según patología y evento.</p>	<p>Todas las muestras de patología quirúrgica de pacientes mayores de 18 años del instituto oncológico de referencia nacional con diagnóstico de cáncer de laringe que cuenten con prueba para detección de material genético de virus Epstein Barr con resultado positivo o negativo y que además cuente con estudio tomográfico de ingreso, sin tratamientos previos, atendidos durante el año 2022 y 2024.</p> <p>Se iniciara proceso con base de datos de informática de instituto oncológico de referencia nacional, para determinar todos los casos de cáncer de laringe con diagnóstico patológico en mayores de 18 años, para luego buscar cada historia clínica y determinar que se cumplan con los criterio de elegibilidad para</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>

	<p>ganglionar, forma ganglionar y densidad ganglionar, con presencia u ausencia del virus de Epstein Barr en pacientes atendidos en el Instituto de referencia oncológica nacional durante el periodo del 2022 al 2024.</p> <p>Analizar las diferencias de los hallazgos tomográficos en pacientes con cáncer laríngeo con presencia y ausencia de Epstein Barr Virus en pacientes atendidos en el Instituto de referencia oncológica nacional durante el periodo del 2022 al 2024.</p> <p>durante el periodo del 2022 al 2024.</p>			<p>realizar el llenado de la ficha de recolección de datos,</p> <p>Se buscará analizar los datos de la ficha de recolección mediante el uso de frecuencias y porcentajes para las variables cuantitativas que lo requieran.</p> <p>Se realizará la comparación de los hallazgos tomográficos de 2 grupos, el primer grupo serán pacientes con cáncer de laringe y prueba de virus Epstein Barr con resultado positivo y otro grupo serán pacientes con cáncer de laringe y prueba de virus Epstein Barr con resultado negativo, para esto se usará la prueba de chi cuadrado, ANOVA, T de Student, según corresponda.</p> <p>Si tenemos como resultado un valor p menor de 0.05, vamos a considerar que existe una relación significativa.</p> <p>Análisis estadístico se usará programa SPSS y EXCEL.</p>	
--	---	--	--	--	--

## 2. Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

HC						
Código interno						
Iniciales						
Diagnostico anatomico-patologico						
Edad						
Informe tomografico						
Tamaño	mm					
Compromiso de estructuras adyacentes	SI	NO	ESPECIFICAR:			
Compromiso de estructuras a distancia	SI	NO	ESPECIFICAR:			
Presencia de ganglios	SI	NO	ESPECIFICAR:			
Tamaño ganglio	mm					
Densidad de ganglio luego de contraste	Hipodenso		Hiperdenso			
Forma de ganglio	Ovalado		Redondo		Irregular	