



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS Y FRECUENCIA DE
LA EXPRESIÓN DEL P16 EN EL CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS DE OROFARINGE EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2007-2013**

**PRESENTADO POR
ANDREA KARINA GOMERO VALDEZ**

**ASESOR
FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA**

**LIMA – PERÚ
2018**



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

La autora permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS Y FRECUENCIA DE
LA EXPRESIÓN DEL P16 EN EL CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS DE OROFARINGE EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2007-2013**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMIA PATOLÓGICA

**PRESENTADO POR
ANDREA KARINA GOMERO VALDEZ**

**ASESOR
DR. FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

**LIMA, PERÚ
2018**

ÍNDICE

PORTADA	i
ÍNDICE	ii
CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos de la investigación	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos	4
1.4 Justificación de la investigación	5
1.5 Viabilidad del estudio	6
1.6 Limitaciones del estudio	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes de investigación	7
2.2 Bases teóricas	12
2.2.1 Virus del Papiloma Humano	12
2.2.2 Tumores de Orofaringe	14
2.2.3 Carcinoma de Células Escamosas de Orofaringe VPH+	15
2.3 Definición de términos	19
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	20
3.1 Formulación de la hipótesis	20
3.2 Variables y su operacionalización	20
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	23
4.1 Diseño metodológico	23
4.2 Diseño muestral	23
4.3 Procedimientos de recolección de datos	24
4.4 Procesamiento y análisis de los datos	25
4.5 Aspectos éticos	25
CRONOGRAMA	26
FUENTES DE INFORMACION	28
ANEXOS	33
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

El cáncer de cabeza y cuello es la sexta neoplasia más frecuente a nivel mundial,⁽¹⁾ siendo el tipo histológico predominante el carcinoma de células escamosas o también llamado carcinoma epidermoide, ocupando éste alrededor del 90% de todos los casos.⁽²⁾

Anualmente se diagnostican más de 650.000 nuevos casos de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello a nivel mundial; y se estima alrededor de 300.000 muertes.⁽³⁾

Se sabe que el tabaco y el alcohol son dos de los mayores factores de riesgo para el desarrollo del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.⁽⁴⁾ Sin embargo, actualmente se sabe que uno de los factores de riesgo que está tomando mucha importancia a nivel mundial es la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Se estima que cerca de un 20 a 61% de esta neoplasia está asociada al VPH, siendo los lugares de mayor prevalencia, la amígdala y base de lengua como parte de la orofaringe (40%).⁽³⁾

Los primeros en proponer al VPH como factor de riesgo en el desarrollo del carcinoma de cabeza y cuello fueron Syrjänen y colegas en el año 1983. Es a partir que en el año 2010, el panel de expertos de la Asociación Dental Americana reconoce como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer orofaríngeo al VPH.⁽¹⁾

Diferentes estudios muestran que los carcinomas escamosos de cabeza y cuello asociados al VPH son entidades distintas a los carcinomas que no están asociados a éste virus, por lo tanto van a tener factores de riesgo distintos, evolución distinta y sobre todo un pronóstico diferente.

En el Perú, una neoplasia frecuente es el carcinoma de cabeza y cuello, y dentro de éste el carcinoma orofaríngeo. En la actualidad no tenemos estudios sobre los carcinomas orofaríngeos relacionados al VPH.

La importancia de éste virus con respecto a esta neoplasia radica en que los pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe VPH+ tienen un mejor pronóstico que los VPH-.⁽⁵⁾⁽⁶⁾ Saber si los carcinomas son VPH+ o VPH- no solo nos servirá para ver el pronóstico sino además nos servirá de guía para establecer el tratamiento.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las características histopatológicas y la frecuencia de expresión del p16 en el carcinoma de células escamosas de orofaringe, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2007-2013?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Describir las características histopatológicas y la frecuencia de la expresión del p16 en el carcinoma de células escamosas de orofaringe en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2007-2013.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia del p16 en el carcinoma de células escamosas de orofaringe.
- Describir las características histológicas del carcinoma de células escamosas de orofaringe en relación al p16.
- Describir las características clínicas del carcinoma de células escamosas de orofaringe en relación al p16.
- Determinar la asociación del p16 con el tiempo libre de recurrencia y la supervivencia global.

1.4 Justificación de la investigación

A nivel mundial, el cáncer de cabeza y cuello se encuentra dentro de los 10 cánceres más frecuentes, además de ser una de las neoplasias más letales para el organismo.

Actualmente, el VPH es un factor de riesgo que juega un rol importante en éstas neoplasias, siendo el genotipo predominante el VPH-16, en aproximadamente un 90 a 95%.

Se ha demostrado mediante diversos estudios, que es de importancia establecer si el carcinoma de orofaringe es VPH+ o VPH-, de manera que así podamos establecer su clasificación y determinar su origen.

En la actualidad, la detección del VPH y la expresión de inmunohistoquímica del p16 nos permite clasificar estos tumores en: Carcinoma de células escamosas de orofaringe VPH-positivo y en Carcinoma de células escamosas de orofaringe VPH-negativo. La importancia de esta clasificación radica en que los carcinomas escamosos de orofaringe VPH+ además de ser más sensibles al tratamiento y tener mejor pronóstico, tienen una mejor tasa de supervivencia que los carcinomas orofaríngeos VPH-.

Los estudios de los factores pronósticos asociados a estos tumores, sobre todo a los de orofaringe, son fundamental para llevar a cabo nuevos planes terapéuticos en dichos pacientes. Actualmente el estudio pronóstico del carcinoma escamoso de orofaringe ha presentado muchas controversias. En la actualidad en Latinoamérica no hay muchos casos estudiados, y en Perú no contamos con información actualizada sobre los carcinomas escamosos de orofaringe asociados al VPH.

1.5 Viabilidad del estudio

El estudio es viable debido a que contamos con la disponibilidad de las historias clínicas, teniendo acceso a los datos clínicos, pruebas de imágenes y resultados anatomopatológicos de los pacientes. También contamos con las muestras de los tumores en el servicio de patología, las cuales se encuentran archivados en tacos. Además, actualmente el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas cuenta con pruebas de inmunohistoquímica y cuenta con el reactivo p16, el cual utilizaremos para determinar los casos VPH+ y VPH-.

1.6 Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones de éste estudio es la falta de datos clínicos y/o historias clínicas incompletas, así como también la falta de registro o pérdida de los resultados anatomopatológicos y/o estudios complementarios.

Otra limitación es que anteriormente no se contaban con las pruebas de inmunohistoquímica diagnósticas, por lo que muchos de los pacientes seleccionados no cuentan con la prueba de inmunohistoquímica p16. Para ello seleccionaremos a los pacientes que no tienen dicha prueba y la realizaremos.

Una tercera limitación es la variable calidad de tejido. Debido a que es un estudio retrospectivo nos encontramos ante muestras previamente trabajadas y almacenadas. Se sabe que con el pasar del tiempo dichas muestras pierden su estado normal, y éstas pueden dar falsos negativos a las tinciones de inmunohistoquímica que se les realizará.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de investigación

En el año 2003, se desarrolló un estudio multicéntrico, de casos y controles, que incluyó como población de estudio a pacientes con diagnóstico de carcinoma de cavidad oral y de orofaringe. Se analizaron muestras de 1670 pacientes (1415 con carcinoma de cavidad oral y 255 con carcinoma de orofaringe). La investigación determinó que el VPH, agente causal del cáncer de cuello uterino, estaba también involucrado en éstos dos cánceres. El trabajo concluyó que el VPH juega un papel etiológico importante en muchos cánceres de la orofaringe y sólo en un pequeño subgrupo de los cánceres de la cavidad oral. También concluyó que el tipo de VPH más común en cánceres genitales (VPH-16) fue también el más común en estos tumores.⁽¹⁶⁾

En el año 2005, se desarrolló una revisión sistemática en la que se analizó 60 estudios realizados entre los años 1991 y 2003, que incluyó a pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, en los cuales se emplearon métodos como el PCR para detectar y genotipificar al VPH. Esta investigación determinó la prevalencia y distribución del VPH por el sitio del cáncer anatómico, concluyendo que la prevalencia de la infección por el VPH en los tumores de cabeza y cuello era del 25.6%, siendo el lugar afectado más frecuente la orofaringe (35.6%), seguido por los tumores de la cavidad oral (23.5%) y por los tumores de la laringe (24%). También se concluyó que hubo una mayor prevalencia del carcinoma de orofaringe relacionado al VPH en Norte América (47%) y Asia (46.3%).⁽¹⁷⁾

En el año 2008, se desarrolló un meta-análisis donde se analizaron 62 estudios que examinaban las biopsias incluidas en parafina de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello y de los carcinomas de células escamosas oral. Este meta-análisis determinó la prevalencia combinada del ADN del VPH en biopsias de carcinomas escamosos de cabeza y cuello versus los de carcinoma escamoso oral, en relación con el método de detección del ADN viral, concluyendo que la prevalencia combinada del ADN

del VPH en las muestras del carcinoma escamoso oral fue del 38.1%, mientras que las del carcinoma escamoso de cabeza y cuello fue 24.1%. Con respecto al método de detección, los estudios basados en PCR informaron una mayor tasa de prevalencia que las tasas basadas en hibridación-in situ, especialmente en el subgrupo de los carcinomas escamosos oral.⁽¹⁸⁾

En el año 2011, se desarrolló una investigación de tipo descriptivo, retrospectivo, que incluyó como población de estudio a pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso oral y orofaríngeo durante 15 años (1994-2008), determinando sus características clínicas y patológicas. La investigación concluyó que el carcinoma escamoso oral y orofaríngeo afecta con mayor frecuencia al sexo masculino, con una relación de 5:1, y predomina en personas de raza blanca. El promedio de edad general fue de 67.6 años. Respecto al tamaño de las lesiones, el promedio fue de 28mm, siendo las lesiones un poco más grandes en las mujeres.⁽⁷⁾

En el año 2012, se desarrolló una revisión sistemática y un meta-análisis, donde se determinó la prevalencia del VPH en el cáncer de cabeza y cuello orofaríngeo y no orofaríngeo. Esta revisión concluyó que la prevalencia general del VPH en el cáncer de orofaríngeo aumento significativamente con el tiempo, además de que la prevalencia aumentó en América del Norte y Europa.

En el año 2013, se publicó una investigación de tipo cuantitativo, de diseño analítico, tipo cohorte transversal, que incluyó como población de estudio a todos los pacientes que habían fallecido con diagnóstico de cáncer de boca, orofaríngeo, nasofaríngeo y de piel de la zona de tejidos blandos entre los años 2001 al 2010. La investigación determinó la mortalidad del cáncer orofaríngeo durante este periodo, concluyendo que la tasa de mortalidad del cáncer orofaríngeo alcanzó el 2.6 x 100.00 habitantes, siendo la edad media de fallecimiento 70.59 años. En cuanto a la incidencia éste es más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación de 1.3 a 1 y se suele presentar mayormente en pacientes de la tercera edad.⁽⁸⁾

En el 2014, se desarrolló una investigación observacional, transversal, que incluyó como población de estudio a 232 pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de orofaringe, los cuales fueron tratados en el período de 1992-2008 en Noruega. La investigación determinó el impacto de la infección por VPH sobre la supervivencia en éstos pacientes quienes recibieron como tratamiento principal la cirugía. El trabajo concluyó que 124 de 226 pacientes tenían tumores positivos para el VPH, de los cuales 119 fueron positivos para VHP-16. La supervivencia específica de enfermedad a los 5 años de los pacientes con tumores VPH+ fue del 77% en comparación con el 53% que tuvieron tumores VPH-. Además se concluyó que los pacientes tratados quirúrgicamente tuvieron una ventaja de supervivencia positiva para el VPH.⁽⁹⁾

En el 2015, se desarrolló una investigación de tipo descriptivo, que incluyó una base de datos de artículos publicados (2000 - 2014) de pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de orofaringe, que informaron el estado del VPH, el régimen de tratamiento y el resultado de supervivencia. Esta investigación determinó el tratamiento y pronóstico del carcinoma escamoso de orofaringe VPH+, e identificó si el tipo de tratamiento afectaba significativamente las tasas de supervivencia. Esta investigación concluyó que el carcinoma escamoso de orofaringe VPH+ tiene mejor pronóstico y menos eventos adversos que los carcinomas VPH-. Además concluyó que los carcinomas VPH+ tuvieron resultados desfavorables cuando se trató con radiación primaria en comparación con la cirugía.⁽¹⁰⁾

En el año 2016, se desarrolló una investigación de tipo cohorte, trasversal, que incluyó como población de estudio a pacientes diagnosticados con carcinoma escamoso de cavidad oral atendidos en el Instituto Nacional del Cáncer, Chile. La investigación determinó la prevalencia y genotipificación del VPH en éstos pacientes. El trabajo concluyó que la prevalencia del VPH en la población estudiada fue un 9.09%, correspondiendo dichos casos a un solo genotipo, el VPH 56, el cuál es un genotipo de alto riesgo, pero no es el más comúnmente encontrado a nivel de cavidad oral.⁽¹¹⁾

Ese mismo año, se desarrolló una investigación de tipo descriptivo, corte transversal, que incluyó como población de estudio a pacientes con diagnóstico de carcinoma de cavidad oral. La investigación determinó cuales son los tipos más frecuentes de VPH en el cáncer de cavidad oral, así como sus niveles de expresión y estado físico del genoma viral. El trabajo concluyó que el genotipo más frecuentemente encontrado en éstos pacientes fue VPH-16, seguido del VPH-58. Determinó además que el estado físico viral más frecuente del VPH-16 fue el estado físico mixto (episómico e integrado), y un nivel de expresión bajo de gen viral E7.⁽¹²⁾

En el 2016 se desarrolló una investigación de tipo observacional, descriptivo, transversal, que incluyó como población de estudio a pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de cavidad oral, orofaringe y laringe que acudieron al Hospital Universitario José Eleuterio Gonzáles, México. La investigación determinó la prevalencia de infección por el VPH en éstos pacientes. El trabajo concluyó que la frecuencia del carcinoma epidermoide en cabeza y cuello es similar a lo que dice la literatura, predominando la cavidad oral como el primer lugar afectado. Además se concluyó que entre los factores de riesgo más predominantes están el tabaco, alcohol y la enfermedad periodontal, siendo el VPH encontrado sólo en un 4.4% de la población estudiada, sin embargo, la mediana de la edad de la población estudiada fue alta, y se sabe que el VPH se ha aislado mayormente en población más joven.⁽¹⁹⁾

En el año 2017, se desarrolló una investigación de tipo descriptivo, de prevalencia; que incluyó como población de estudio a pacientes diagnosticados clínica y patológicamente de carcinoma escamoso de cabeza y cuello pertenecientes al Dhaka Medical Hospital y al Laboratory and Millennium Dental Clinic, Australia. La investigación determinó la prevalencia y tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo en los cánceres de cabeza y cuello, concluyendo que el VPH está asociado a ésta neoplasia y que probablemente sea responsable de alrededor del 21% de éstos casos en Bangladesh, Australia; recomendando su detección mediante la prueba de

IHQ p16, basada en PCR. También concluyó que el tipo de VPH más común fue el VPH-16, seguido del VPH-33 y VPH-31.⁽¹³⁾

En el 2017, se desarrolló una investigación de tipo observacional, descriptivo, transversal, en un periodo de 5 años (2011-2015), que incluyó como población de estudio a pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de orofaringe en los que se realizó la determinación de ADN y microarreglos para la detección del VPH. La investigación determinó la asociación del VPH-16 en relación con el carcinoma escamoso de orofaringeo. El trabajo concluyó que la prevalencia del ADN VPH-16 fue de 13.3%, y que la mayoría de tumores se encontraron en la amígdala palatina (87%), seguido de la lengua.⁽¹⁴⁾

Ese mismo año, se desarrolló una investigación de tipo observacional, cohorte, que incluyó como población de estudio a 118 pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de orofaringe entre los años 2012 y 2014, en el Hospital de la Universidad de Helsinki. Esta investigación determinó las diferencias en la presentación de síntomas y hallazgos clínicos en pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe VPH+ y VPH-. El trabajo concluyó que 51 pacientes fueron VPH+ y 56 fueron VPH-. 49 de los 51 pacientes VPH+ fueron p16+. El síntoma más común en estos pacientes, VPH+/p16+ fue una masa palpable a nivel del cuello, mientras que los pacientes VPH-/p16- sólo presentaron dolor en dicha área. Los tumores VPH+/p16+ se localizaron con mayor frecuencia en el complejo amigdalario, y se diseminaron a los ganglios linfáticos regionales en comparación con los tumores VPH-/p16-. En cuanto a los factores de riesgo, el alcohol y el tabaquismo fueron significativamente más comunes entre los pacientes VPH-/p16-, pero también fueron comunes entre los pacientes VPH+/p16+.⁽¹⁵⁾

En este año, 2018, se publicó un estudio de tipo observacional, retrospectivo, que incluyó como población de estudio a pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de cavidad oral y de orofaringe que fueron tratados durante el año 2011 y tuvieron un seguimiento de 6 años. Este estudio determinó la relación del VPH con el carcinoma de cavidad oral y orofaringe,

y la correlación entre diferentes pruebas para la detección del VPH, PCR e inmunohistoquímica. El estudio concluyó que los tumores VPH+ se localizaron con mayor frecuencia en la orofaringe (42.1%), y tuvieron una predilección por el sexo masculino y pacientes más jóvenes. También se concluyó que la tinción de inmunohistoquímica p16 tiene una gran capacidad diagnóstica para predecir el VPH (95.5%), sin embargo, actualmente aún se prefiere y se utiliza la detección de secuencias del genoma del VPH.⁽²⁰⁾

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Virus del Papiloma Humano

Estructura del VPH

El VPH es un virus DNA perteneciente a la familia Papilomaviridae. Es un virus pequeño compuesto por un genoma de doble cadena circular de apróx. 8000 pares de bases. Éste carece de envoltura y presenta una cápside icosaédrica formada por 72 capsómeros. Su tamaño oscila entre 40 y 55 nanómetros.

Organización genómica del VPH

El genoma del VPH se divide en:

- región temprana: codifica 6 proteínas (E1, E2, E4, E5, E6 y E7)
- región tardía: codifica 2 proteínas (L1 y L2)
- región larga de control

Las proteínas tempranas son responsables de la replicación, transcripción y transformación del genoma:

- E1 y E2: estas proteínas permiten la integración del ADN viral en el ADN de la célula huésped e inician la replicación viral.
- E4 y E5: estas proteínas participan en la maduración de nuevas partículas virales.
- E6 y E7: obstaculizan el control de la transcripción y el control del ciclo celular de la célula huésped.

Las proteínas tardías codifican la información para la formación de proteínas de la cápside viral:

- L1: se une a partículas virus-like o viriones y posee epítomos de conformación reconocibles por el sistema antigénico, activando la respuesta inmune celular y humoral.
- L2: participa en la unión a la célula huésped.

La región larga de control regula la replicación y la transcripción.⁽²²⁾⁽²³⁾

Clasificación del VPH

Dependiendo de su capacidad para persistir y transformar las células epiteliales infectadas, el VPH se divide en 2 subtipos:

- VPH de alto riesgo: se asocia con malignidad. Ej.: neoplasia maligna en cérvix, vulva, vagina, pene, ano, recto y orofaringe
- VPH de bajo riesgo: se asocia con lesiones benignas. Ej.: condiloma acuminado, verruga vulvar, etc.

Dentro de los VPH de bajo riesgo, están incluidas las cepas 6 y 11. Mientras que en VPH de alto riesgo, se identifican las cepas, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59.⁽³⁵⁾

En la gran mayoría de los cánceres relacionados al VPH se encuentran las cepas del VPH 16 y 18.

Actualmente el VPH 16 se reconoce como el agente carcinogénico más frecuente para los carcinomas escamosos de orofaringe. Mientras que los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 están relacionados sólo con aproximadamente el 10% de todos los cánceres VPH positivo.

Patogénesis del VPH

Los mecanismos a través de los cuales la infección del VPH de alto riesgo contribuyen a la carcinogénesis aún permanece en investigación, sin embargo hay muchos estudios de cómo éste virus puede contribuir a ésta.

El VPH para realizar la infección tiene que llegar al estrato basal del epitelio, y para ello es necesario que haya alguna disrupción o trauma en dicho tejido. Normalmente la cavidad oral y orofaríngea son propensas a microtraumas y entre algunos de éstos tenemos a las relaciones sexuales orogenitales, las cuales cuando se realizan con personas portadoras del VPH, convierten a estas regiones en sitios aptos para que el virus ingrese fácilmente. Una vez que el VPH llega al estrato basal, las proteínas de la cápside L1 entran en contacto con los receptores de la superficie celular.

El epitelio de las criptas reticuladas de las amígdalas linguales y palatinas expresan fuertemente el ligando 1 de la muerte celular programada (PD1-L1), éste PD1-L1 va a suprimir la respuesta de las células T al VPH, creando así un sitio “adecuado” para éste virus y por ende para la infección.

Cuando el ADN viral se integra con la célula huésped, se pierde la oncoproteína E2 del virus, la cual está encargada de la regulación transcripcional, y como consecuencia de ello, se sobre expresan las oncoproteínas virales E6 y E7. Estas oncoproteínas tienen como objetivo bloquear los puntos de control del ciclo celular y de ésta manera evaden los mecanismos de apoptosis que están dirigidos por las proteínas supresoras de tumores.

La oncoproteína E6 se une al p53 y lo dirige a la degradación y la oncoproteína E7 promueve la degradación de la proteína supresora de tumores de retinoblastoma (pRb).

El p53 y pRB regulan las funciones biológicas críticas requeridas para la homeostasis celular normal.⁽³³⁾⁽³⁴⁾

2.2.2 Tumores de Orofaringe

Anatomía de la orofaringe

La orofaringe es la porción de la continuidad de la faringe que se extiende desde el plano de la superficie superior del paladar blando hasta la superficie superior del hueso hioides. Incluye:

- mucosa bucal
- encía superior e inferior

- trígono retromolar
- piso de la boca
- paladar duro
- los 2/3 anteriores de la lengua
- labios

Clasificación histológica de los tumores de orofaringe

Para clasificar los tumores de orofaringe histológicamente utilizamos la WHO⁽²¹⁾, que los clasifica en:

- Carcinoma de células escamosas
 - o Carcinoma de células escamosas VPH-positivo
 - o Carcinoma de células escamosas VPH-negativo
- Tumores de la glándula salival
 - o Adenoma pleomórfico
 - o Carcinoma adenoide quístico
 - o Adenocarcinoma polimorfo
- Tumores hematolinfoides
 - o Linfoma de Hodgkin
 - o Linfoma de Burkitt
 - o Linfoma folicular
 - o Linfoma de células del Manto
 - o Leucemia/Linfoma T-linfoblásticos
 - o Sarcoma de células dendríticas foliculares

2.2.3 Carcinoma de Células Escamosas de Orofaringe VPH+

El carcinoma de células escamosas de orofarínge VPH+ es una forma epidemiológica, patológica y clínicamente distinta del carcinoma de células escamosas de orofaringe VPH-.⁽²⁴⁾

El vínculo entre la infección por el virus del papiloma humano y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello fue descrito por

primera vez por Syjanen y colegas en el año 1983. Sin embargo, en algunas publicaciones históricas sobre el VPH, no se hicieron distinciones entre los cánceres que surgen en la cavidad oral y la orofaringe.

Actualmente, está bien establecido que la infección del VPH es un factor de riesgo significativo para el desarrollo del carcinoma de células escamosas de orofaringe, siendo éste reconocido como un subtipo único del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.⁽²¹⁾

Epidemiología

La infección por el VPH es la enfermedad de transmisión sexual más común en los Estados Unidos. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, aproximadamente 6 millones de personas se infectan con éste virus cada año. Se dice, que casi todas las personas sexualmente activas adquirirán la infección por el VPH en algún momento de sus vidas, y aunque la mayoría de estas infecciones son eliminadas por el sistema inmune sin causar síntomas, algunas persisten durante meses o años.

La incidencia del carcinoma escamoso de orofaringe VPH+ se ha ido incrementando en las últimas décadas, mientras que las tasas del carcinoma escamoso de cabeza y cuello relacionadas con el tabaco han estado disminuyendo a nivel mundial.

Se predice que en un futuro la carga mundial del carcinoma escamoso de orofaringe VPH+ superará a la del cáncer de cuello uterino.

Factores epidemiológicos

Los pacientes con carcinoma de orofaringe VPH+ tienden a ser más jóvenes, con una edad media de diagnóstico de 54 años, tienen menos exposición al alcohol y al tabaco, y por lo general se encuentran en un nivel socioeconómico más alto que los pacientes VPH-. La incidencia es más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación de 3:1, al igual que los pacientes VPH-.

La infección oral por el VPH es una enfermedad de transmisión sexual, por lo que esta neoplasia es más frecuente en personas con múltiples parejas y sobre todo que tengan relaciones orogenitales. Se dice también, que las mujeres con antecedentes de cánceres anogenitales asociados al VPH tienen una mayor incidencia de cáncer de orofaringe VPH+, al igual que sus parejas masculinas.

Estadificación TNM del carcinoma de orofaringe VPH+

Para estadificar los carcinomas de orofaringe se utiliza el sistema TNM de la AJCC (American Joint Committee on Cancer Staging System), el cuál fue modificado en ésta 8va edición, dividiendo el carcinoma orofaringe en dos entidades distintas: Carcinoma de orofaringe VPH+ y Carcinoma de orofaringe VPH-.

La categoría T está definida por el tamaño y la extensión del tumor primario:

T0	Tumor no identificado
T1	Tumor de 2cm o menos en su dimensión mayor
T2	Tumor de más de 2 cm pero no más de 4 cm en la dimensión mayor
T3	Tumor de más de 4 cm en la dimensión mayor o extensión a la superficie lingual de la epiglotis
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el pterigoideo interno, el paladar duro y la mandíbula.

La categoría N está definida por la afectación de los ganglios linfáticos regionales:

N0	No metástasis a ganglios linfáticos regionales.
N1	1 o más ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor a 6 cm.
N2	Ganglios linfáticos contralaterales, ninguno mayor a 6 cm.
N3	Ganglio linfático(s) mayor de 6 cm.

La categoría M está definida por la presencia o no de metástasis a distancia:

M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Presentación clínica

Múltiples estudios han demostrado que los carcinomas de orofaringe VPH+ tienen mayor probabilidad de presentarse en estadios más tempranos (T1-T2) que los VPH-.

Además se dice que la incidencia de presentar metástasis a distancia es mucho menor que en los pacientes VPH- y cuando se llegan a presentar, éstas se desarrollan de manera tardía y con un patrón diferente que los que presentan los VPH-.

Pronóstico

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con cáncer orofaríngeo VPH+, tienen una supervivencia global y libre de enfermedad significativamente mejorada en comparación con pacientes con cáncer de orofaringe VPH- .

2.3 Definición de términos

- Inmunohistoquímica: se refiere al proceso de localización de antígenos o proteínas en secciones histológicas mediante el uso de anticuerpos como reactivos a través de interacciones antígeno-anticuerpo y que son visualizados con un marcador, ya sean colorantes fluorescentes, enzimas u otros.
- P16: Marcador de inmunohistoquímica específico de células escamosas displásicas y neoplásicas que poseen alta asociación con el VPH de alto riesgo.

El carcinoma orofaríngeo se estadifica en carcinoma orofaríngeo que sobre expresa p16 (p16+) o en p16 negativo (p16-). Por lo general, el p16+ es fuerte y difuso o totalmente negativo. El punto de corte para determinar p16+ por inmunohistoquímica es la expresión nuclear con $\geq +2/+3$ de intensidad y $\geq 75\%$ de distribución. La tinción citoplasmática es común pero no afecta la determinación del estado p16. Los cánceres orofaríngeos con expresión de p16 de intensidad leve o de distribución limitada se deben clasificar como p16-.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Por ser un trabajo descriptivo no requiere la formulación de hipótesis

3.2 Variables y su operacionalización

Operacionalización:

Las variables sometidas a estudio han sido las siguientes:

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Edad	Número de años de vida cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Años	Discreta	Años cumplidos	Niñez: 5-13 años Adolescente: 14-17 años Adulto joven: 18-35 años Adulto: 36-64 años Adulto mayor: > 65 años	Historia clínica
Género	Características fenotípicas del individuo	Cualitativa		Nominal		Hombre Mujer	Historia clínica
Edad de inicio de relaciones sexuales	Es el primer contacto coital que se realiza entre dos personas.	Cuantitativa		Discreta		Niñez: 5-13 años Adolescente: 14-17 años Adulto joven: 18-35 años Adulto: 36-64 años Adulto mayor: > 65 años	Historia clínica
Número de parejas sexuales	Número de personas con las que tienen contacto coital	Cuantitativa		Discreta	Cantidad de parejas sexuales	1 2-5 >5	Historia clínica

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Consumo de alcohol	Bebedor: Aquella persona que ha consumido en más de una ocasión una copa completa de alcohol.	Cualitativa		Dicotómica	Se expresará en afirmativo o negativo en cada dimensión según la declaración del sujeto investigado	Si No	Historia clínica
Consumo de tabaco	Acción de aspirar humo generalmente producido por el tabaco contenido en un cigarrillo en más de una oportunidad.	Cualitativa		Dicotómica	Se expresará en afirmativo o negativo en cada dimensión según la declaración del sujeto investigado	Si No	Historia clínica
P16	Marcador de inmunohistoquímica específico de células escamosas displásicas y neoplásicas que poseen alta asociación con el VPH de alto grado	Cualitativa	Positivo Negativo	Nominal	Carcinoma escamoso p16+ Carcinoma escamoso p16 -	Carcinoma escamoso VPH + Carcinoma escamoso VPH -	Informe anatomopatológico / Secciones histológicas coloreadas con IHQ
Tamaño tumoral	Dimensión mayor macroscópica	Cuantitativa	Centímetros	Númerica continua		0.1 a más	Historia clínica
Grado de diferenciación	Es la capacidad de maduración que presentan las células	Cuantitativa	Grado de diferenciación identificado	Discreta	Grado de diferenciación según Broders	Grado I: Más del 75% de células bien diferenciadas Grado II: De 75% a 50% de células bien diferenciadas Grado III: Del 50% al 25% de células bien diferenciadas IV: Menos del 25% de células bien diferenciadas	Informe anatomopatológico / Secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina
Índice mitótico	Conteo de figuras mitóticas en 10 campos de alto poder	Cuantitativa	Número de figuras mitóticas por 10 CAP	Razón		0 a más	Informe anatomopatológico / Secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Necrosis tumoral	Células tumorales necróticas	Cualitativa	Presencia de necrosis tumoral	Nominal dicotómica		Presente Ausente	Informe anatomopatológico / Secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina
Permeación vascular	Células tumorales en el espacio linfovascular	Cualitativa	Presencia de invasión del espacio linfovascular	Nominal dicotómica		Presente Ausente	Informe anatomopatológico / Secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina
Invasión perineural	Células tumorales que rodean o invaden los nervios	Cualitativa	Presencia de invasión perineural	Nominal dicotómica		Presente Ausente	Informe anatomopatológico / Secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina
Estadio ganglionar	Ganglios linfáticos comprometidos por células neoplásicas	Cuantitativa	Número de ganglios linfáticos comprometidos por células neoplásicas	Numérica discreta			Informe anatómopatológico/Secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Se realizará un estudio observacional descriptivo de tipo transversal y retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

a) Población de Universo

Pacientes con diagnóstico de carcinoma de orofaringe diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

b) Población de estudio

Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de células escamosas de orofaringe diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en el distrito de Surquillo, en la provincia de Lima, durante el periodo del 2007-2013.

c) Tamaño de muestra

Totalidad de pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas de orofaringe en el periodo del 2007-2013.

d) Muestreo

Se utilizó la información de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas de orofaringe realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo del 2007-2013.

e) Selección de la muestra

– Criterios de inclusión:

- Pacientes admitidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con diagnóstico de carcinoma de células escamosas de orofaringe
- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico realizado en la institución
- Pacientes que hayan recibido tratamiento después del diagnóstico ya sea cirugía, radioterapia u otro tratamiento
- Pacientes tratados exclusivamente en la institución

– Criterios de exclusión:

- Registro de historias clínicas incompletas para el estudio
- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de células no escamosas u otro tipo de neoplasias
- Pacientes que recibieron tratamiento previamente en otra institución
- Pacientes que recibieron tratamiento solo con finalidad paliativa
- Casos sin láminas de secciones histológicas y/o de bloques de parafina

4.3 Procedimientos de recolección de datos

Se realizará el estudio de las historias clínicas y de los informes anatomopatológicos de los pacientes con carcinoma de células escamosas de orofaringe dentro del periodo establecido, recolectándose los datos de interés. Posteriormente se revisarán con observación al microscopio óptico las láminas de secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina, seleccionándose cuidadosamente las áreas con tumor. Además, se realizará la construcción de matriz de tejido (microarray), mediante la selección de los bloques de parafina, donde se obtendrán secciones histológicas de 4µm de espesor. Se establecerá el orden de los bloques en una plantilla que servirá después para su lectura en el microscopio. Luego se realizarán cortes

histológicos de 2µm en un micrótopo para realizar la prueba de inmunohistoquímica p16, la cual será leída e interpretada como positivo, negativo o no evaluable de acuerdo a los criterios ya mencionados.

4.4 Procesamiento y análisis de los datos

El análisis descriptivo para cada variante se estableció mediante el uso de tablas de frecuencias con el software SPSS

4.5 Aspectos éticos

La información y datos que se obtendrán para el estudio provienen de las historias clínicas, informes anatomopatológicos y revisión de láminas de secciones histológicas, por tanto, no atenta contra los derechos del paciente.

CRONOGRAMA

	SEP.	OCT.	NOV.	DIC.	ENE.	FEB.	MAR.	ABR.	MAY.	JUN.	JUL.	AGO.
Presentación del proyecto de investigación												
Solicitud de historias clínicas												
Recolección de información de historias clínicas e informes de anatomopatología												
Solicitud de tacos y láminas de patología												
Revisión de láminas de los casos seleccionados												
Procesamiento de estudios de inmunohistoquímica en los casos seleccionados												
Registro de información en ficha												
Análisis de información												

RECURSOS

1. Recursos humanos

- Asesor de la investigación
- Revisor del informe final

2. Recursos económicos

- Tinción IHQ p16

3. Recursos físicos

- Archivo de historias clínicas
- Computadora
- Internet
- Impresora
- Utilería

4. Presupuesto

Rubro	Detalle	Monto
Asesoría	Asesor de la investigación	600
Pruebas	Tinción de IHQ p16	4000
Servicios	Internet	50
	Empaste	50
Utilería	Papel	20
	Tinta	80
	Folder	10
	Resaltadores	10
	Lapiceros	10
	Lápices	10
	Corrector	5
	Borrador	5
TOTAL		4850

FUENTES DE INFORMACION

1. Elena Sánchez-Legaza, Rosario Guerrero Cauqui, José Alfonso Miranda Caravallo, Jesús Dávila Guerrero. Significado pronóstico de la proteína p16 en el cáncer laríngeo. Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de cabeza y cuello. 2013; 41(3): 186-191
2. BarnesL, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005.p 168-75
3. Felipe Cardemil M. Epidemiología del carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Rev. Chil Cir Vol 66 – N°6, Dic 2014; 614-620
4. Alexis Peña Gonzáles, Miguel Arredondo Lópex, Lisandro Vila Martínez. Comportamiento clínico y epidemiológico del cáncer de cavidad oral. Camaguey, Cuba. Agosto 2015
5. Mehanna H, Paleri V, West MC, Nutting C. Cáncer de cabeza y cuello. BMJ.2010; 341: c4684
6. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gismann L. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. JNCI J Natl Cancer Inst. 2007 ; 99 (10): 777-89
7. Pablo Guzmás G, Miguel Villasea H, Lilia Antonio P, Juan Araya, Paola Aravena, Carla Cravero, Pilar Pino, Juan Roa. Carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo. Estudio clínico-patológico. Rev. Chilena de Cirugía. Vol. 63-N3, Junio 2011; pág 250-256

8. Carolina Colil Muñoz, Alfredo Cueto Urbina, Alejandra Fernández Moraga, Alfredo Esquep Sarah, *Cáncer Orofaringeo: Caracterización de la Mortalidad en Urbanización Valparaíso-Viña del Mar 2001-2010*. Int. J Odontostomat vol. 7 no. 1 Temuco 2013
9. Borghildljokjel, Steinlybak, Hildehaave, Janolofsson, Olay K, Vintrmyr, Hansjorgenaarstad. The impact of HPV infection on survival in a geographically defined cohort of oropharynx squimous cell carcinoma (OPSCC) patiens in whom surgical treatment has been one main treatment. *Acta Oto-Laryngologica*. 2014;134:636-645
10. Marilene B. Wang, Isabelle Y. Liu, Jeffrey A. Gornbein, DrPH, Chau T. Nguyen. HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma: A Systematic Review of Treatment and Prognosis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 1-12
11. Gina Pennacchiotti, Raúl Sáez, María J. Martínez, Marcela Cárcamo, Rodrigo Montes. Prevalencia del virus papiloma humano en pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de la cavidad oral. *Rev. Chil Cir Vol 68 –N2, Abril 2016; 137-142*
12. Alveiro Ereira, Leidy Angélica Motta, Andrés Chala, Andrey Moreno, Fredy Gamboa, Dabeiba Adriana García. Genotipificación, niveles de expresión y estado físico del virus del papiloma humano en pacientes colombianos con cáncer de células escamosas en la cavidad oral. *Biomédica* 2016; 36 (Supl.2): 14-24
13. Mushfiq H. Shaikh, Aminul I. Khan, AnwarSadat, Ahmed H. Chowdhury, Shahed A. Jinnah, VinodGopalan, Alfred K. Lam, Daniel T. W. Clarke, Nigel A. J. McMillan, Newell W. Johnson. Prevalence and types of high-risk human papillomavirus in head and neck cancers from Bangladesh. Shaikh et al. *BMC Cancer* (2017) 17:792
14. Juárez-Nieto OJ¹, Gutiérrez-Gonzáles J². Prevalencia del carcinoma

- escamoso de orofaringe y su relación con los genotipos VPH. *Mex* 2017 oct; 62(4):228-234
15. Timo Carpen, Anni Sjoblom, Marie Lundberg, Caj Haglund, Antti Markkola, Stina Syrjanen, Jussi Tarkkanen, Antti Makitie, Jaana Hagstrom, Petri Mattila. Presenting symptoms and clinical findings in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer patients. *Acta Oto-laryngologic*, 2017
 16. Herrero, R. et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J. Natl. Cancer Inst.* 95, 1772–83 (2003).
 17. Kreimer, A. R., Clifford, G. M., Boyle, P. & Franceschi, S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14, 467–475 (2005).
 18. Termine, N. et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 19, 1681-90 (2008)
 19. Vicente José Villagómez-Ortíz, Diana Estela Paz-Delgadillo, Iván Marino-Martínez, Luis Ángel Ceseñas-Falcón, Anabel Sandoval-de la Fuente, Alfonso Reyes-Escobedo. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. *Cirugía y Cirujanos.* 2016;84(5):363-368
 20. Adai Valls-Ontañón, Javier Hernández-Losa, Rosa Somoza López de Haro, Beatriz Bellosillo-Paricio, Santiago Ramón y Cajal, Coro Bescósatín, Montserrat Munill-Ferrer, Margarita Alberola-Ferranti. Impacto del virus papilloma humano en pacientes afectos de carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe. *Med Clin (Barc).* 2017

21. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. 2008.
22. William Contreras & Bernardo Venegas. Virus papiloma humano en cáncer oral y orofaríngeo. Revisión de la literatura. *Int. J. Odontostomat*; 9(3):427-435, 2015
23. Alveiro Eira, Leidy Angélica Motta, Andrés Chala, Andrey Moreno, Fredy Gamboa, Dabeiba Adriana García. Genotipificación, niveles de expresión y estado físico del virus del papiloma humano en pacientes colombianos con cáncer de células escamosas en la cavidad oral. *Biomédica* 2016; 36 (Supl.2): 14-24.
24. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol*. 2004;31:744-54.
25. Celia Flores-de la Torre, Dulce María Hernández-Hernández, José Francisco Gallegos-Hernández. El virus del papiloma humano como factor pronóstico en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. *Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F. Cir* 2010; 78:221-228.
26. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:489-501.
27. Cuatro Elena Sánchez-Legaza, Rosario Guerrero Cauqui, José Alfonso Miranda Caravallo, Jesús Dávila Guerrero. Significado pronóstico de la proteína p16 en el cáncer laríngeo. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de cabeza y cuello*. 2013; 41(3): 186-191
28. Katherine Walker J.; M. Constanza Domínguez P. Cáncer de cabeza y cuello asociado al virus papiloma humano: revisión de la literatura.

Servicio de Otorrinolaringología, HCUCH, Universidad de Chile. Mayo 2015.

29. Torrente A, Mariela; Yeomans A, Loreto; ABUD P, Maritza et al. Distribución relativa de genotipos de virus papiloma humano en muestras de carcinoma escamoso de laringe. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello 2009;69,87-92
30. Alejandro Garcia, Nora Falcoff, Norma de camillo, Beatriz Sartor, Maria catanese, Valeria Denninghoff. Inmunohistoquímica de la proteína p16INK4a en biopsias y extendidos cervicovaginales y su relación con HPV por PCR. Medicina (Buenos Aires) 2008; 68: 428-432
31. Perie S, Meyers M, Mazzaschi O, De Crouy Chanel O, Baujat B, Lacau St Guily J. Epidemiology and anatomy of head and neck cancers. Bull Cancer 2014;101:404- 10
32. McKaig RG, Baric RS, Olshan AF. Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. Head Neck 1998;20:250-65
33. Owell, N. G. & Evans, M. Human papillomavirus-associated head and neck cancer: oncogenic mechanisms, epidemiology and clinical behaviour. Diagn. Histopathol., 21(2):49-64, 2015
34. Zur Hausen, H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J. Natl. Cancer Inst., 92(9):690-8, 2000.
35. González-Losa, Mdel. R.; Manzano-Cabrera, L.; Rueda- Gordillo, F.; Hernández-Solís, S. E. & Puerto-Solís, L. Low prevalence of high risk human papillomavirus in normal oral mucosa by hybrid capture 2. Braz. J. Microbiol., 39(1):32-4, 2008.

ANEXOS

ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título de la investigación	Pregunta de investigación	Objetivo general	Objetivos específicos	Hipótesis y variables	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio o procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Características histopatológicas y frecuencia de la expresión del p16 en el carcinoma de células escamosas de orofaringe en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2007-2013	¿Cuáles son las características histopatológicas y la frecuencia de la expresión del p16 en el carcinoma e células escamosas de orofaringe durante el periodo 2007-2013 en los pacientes diagnosticados por el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas?	Conocer las características histopatológicas y la frecuencia del p16 en los pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de orofaringe diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2007-2013.	Determinar la prevalencia de la expresión del p16 en el carcinoma de células escamosas de orofaringe. Describir las características histopatológicas del carcinoma de células escamosas de orofaringe en relación al p16. Describir las características clínicas del carcinoma de células escamosas de orofaringe en relación al p16. Determinar la asociación del p16 con el tiempo libre de recurrencia y la supervivencia global.	Por ser un trabajo descriptivo no requiere la formulación de hipótesis.	Estudio observacional descriptivo de tipo transversal y retrospectivo.	Pacientes con diagnóstico carcinoma de células escamosas de orofaringe admitidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre 2007-2013.	Ficha de recolección de datos.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Estadio (AJCC): _____

IHQ realizada (p16): Positivo
 Negativo
 No evaluable

Diagnóstico anatomopatológico final: _____

Recurrencia / Lugar de recurrencia / Fecha: No
 Si

Condición actual del paciente: paciente vivo libre de enfermedad
 paciente vivo con recurrencia
 fallecido