

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO
EPIDÉRMICO EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO DE CABEZA Y CUELLO EN EL
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PERÉZ CARREÑO. BÁRBULA,
ENERO 2009 - NOVIEMBRE 2012.**

Bárbula, Diciembre del 2012

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

VEREDICTO

Nosotros, Miembros del Jurado designado para la evaluación del Trabajo de Grado titulado: EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO DE CABEZA Y CUELLO EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PERÉZ CARREÑO. BÁRBULA, ENERO 2009 - NOVIEMBRE 2012, presentado por: FRANKLIN JOSÉ PACHECO HURTADO, titular de la C.I.: 15.190.046, para optar al Título de CIRUJANO ONCOLÓGO, estimamos que el mismo reúne los requisitos para ser considerado como: **APROBADO**.

Nombre y Apellido, C.I., Firma del Jurado

Wilfredo Perfetti C.I.: 4.478.308 _____

Juan M. Scarton C.I.: 7.092.856 _____

Eduardo Caleiras C.I.: 9.527.969 _____

Bárbula, Mayo del 2013



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA



**EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO
EPIDÉRMICO EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO DE CABEZA Y CUELLO EN EL
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PERÉZ CARREÑO. BÁRBULA,
ENERO 2009 - NOVIEMBRE 2012.**

AUTOR: Franklin Pacheco.
TUTOR: Dr. Daniel Verdecchia.

Bárbula, Diciembre del 2012



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
 FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
 DIRECCIÓN DE POSTGRADO
 ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA



ACTA DE APROBACIÓN

Los suscritos miembros del jurado designados para examinar el Trabajo Especial de Grado titulado:

**EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO
 EPIDÉRMICO EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS
 ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO DE CABEZA Y CUELLO EN EL
 INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PERÉZ CARREÑO. BÁRBULA,
 ENERO 2009 - NOVIEMBRE 2012.**

Presentada por:
 Franklin Pacheco

Hacemos constar que hemos examinado y aprobado la misma, y que aunque no nos hacemos responsable de su contenido, lo encontramos correcto en su calidad y forma de presentación.

Fecha: _____

 Profesor

 Profesor

 Profesor

**EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO
EPIDÉRMICO EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO DE CABEZA Y CUELLO EN EL
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PERÉZ CARREÑO. BÁRBULA,
ENERO 2009 - NOVIEMBRE 2012.**

Autor: Franklin Pacheco.

Tutor: Dr. Daniel Verdecchia.
Año: 2012

RESUMEN

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) puede ser un biomarcador importante en los pacientes que presentan carcinoma de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello. En este estudio se propone analizar la determinación del EGFR y correlacionarlo con parámetros clínico epidemiológicos. El estudio es de tipo descriptivo, no experimental, de corte transversal. Se estudiaron un total de 14 pacientes, a quienes se les realizó determinación del EGFR a través de la técnica de microarreglos. Se observó positividad para el EGFR en un 7,14%. La muestra estuvo constituida mayormente por sexo masculino (79,4%). Un 57,1% de los tumores estuvieron localizados en laringe. Todos en estadio IV, (IVA: 79% y IVB: 21%), un 51% de los tumores fueron bien diferenciados. No se evidenció correlación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre ningún parámetro clínico y la determinación del EGFR.

Palabras clave: Receptor del Factor de crecimiento epidérmico (EGFR), carcinoma de células escamosas, cabeza y cuello.

**EXPRESSION OF GROWTH FACTOR RECEPTOR EPIDERMAL IN
PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CELL CARCINOMA OF HEAD
AND NECK IN THE INSTITUTE OF ONCOLOGY "DR. MIGUEL PERÉZ
CARREÑO". BÁRBULA, JANUARY 2009 - NOVEMBER 2012.**

Author: Franklin Pacheco.

Tutor: Dr. Daniel Verdecchia

Year: 2012

ABSTRACT

The epidermal growth factor receptor (EGFR) may be an important biomarker for patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. This study aims to analyze the determination of EGFR and correlate with clinical epidemiological parameters. The study is a descriptive, non-experimental, cross sectional study. We studied a total of 14 patients who underwent EGFR determination by the microarrays technique. Positivity was observed at 7.14% EGFR. The sample consisted mostly of males (79.4%). 57.1% of the tumors were located in the larynx. All stage IV (IVA: IVB 79% and 21%), 51% of the tumors were well differentiated. No correlation was statistically significant ($p > 0.05$) between any clinical parameter and the determination of EGFR.

Keywords: epidermal growth factor receptor, head and neck, squamous cell carcinoma.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	iv
INTRODUCCIÓN.....	1
Antecedentes.....	3
Formulación y delimitación del problema de estudio.....	5
Objetivos.....	6
Justificación.....	7
METODOLOGÍA.....	7
Tipo de Diseño de la investigación.....	7
Población y muestra.....	7
Resultados.....	9
Discusión.....	14
Conclusiones.....	17
Recomendaciones.....	18
Referencias Bibliográficas.....	19
Anexo.....	23

INTRODUCCIÓN

El cáncer ocupa el segundo lugar de causa de muerte a nivel mundial. De entre ellos, el cáncer de cabeza y cuello, ocupa el sexto lugar en las estadísticas a nivel internacional, constituyendo el 7% de las neoplasias. Se diagnostican, al menos, 650.000 nuevos casos de cáncer de cabeza y cuello cada año, y se producen cerca de 350.000 defunciones, como consecuencia de esta patología (1).

La tendencia del comportamiento de la incidencia es a incrementarse en los próximos años, realidad de la que no escapa nuestro país. Según datos reportados por Globocan 2000, la Agencia Internacional para la investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, la tasa de mortalidad en Venezuela para el cáncer de laringe es de 4.9 en hombres y de 2.6 en mujeres; para el cáncer de faringe es de 1.6 en hombres y de 0.5 en mujeres y para el cáncer de cavidad oral es de 1.4 en hombres y de 1.1 en mujeres (2).

Este incremento en los últimos años, se debe al aumento del consumo de bebidas alcohólicas y del hábito tabáquico, especialmente en la población joven, debido a que son estos, los principales factores de riesgo, y su combinación, potencia los efectos en la génesis de esta patología (2). Aunado a ello, en otras investigaciones, se establece la relación entre el virus del papiloma humano y el desarrollo del carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello (3-5).

El cáncer de células escamosas comprende el tipo más común de cáncer diagnosticado en cabeza y cuello. Generalmente, estos tumores son muy agresivos y en la mayoría de los casos, el pronóstico es malo, debido a

que en un 80% de los casos, el diagnóstico se realiza, cuando el cáncer se encuentra en estadios avanzados y el paciente ya presenta metástasis. Entendiendo a la enfermedad localmente avanzada como todos aquellos pacientes que presentan carcinoma de células escamosas localmente T4 según el TNM de la AJCC en su 7ma edición, metástasis ganglionares sin criterios de resección, enfermedad metastásica y/o enfermedad recurrente. (6).

Sin embargo, cuando el diagnóstico se realiza de manera precoz, la posibilidad de curación se eleva, especialmente en los estadios I y II de la enfermedad, siendo las cifras de curación de 80% aproximadamente, pero según las estadísticas, sólo un 30 a 35% de los pacientes son diagnosticados en estas etapas (7, 8).

De hecho, un 50% de los pacientes diagnosticados en estadios localmente avanzados tiene una supervivencia menor de 5 años, aunque se encuentre recibiendo algún tipo de tratamiento. Además, la mayoría de ellos recae localmente y/o con metástasis a distancia, reduciendo su supervivencia a un lapso de tiempo comprendido entre 6 a 9 meses (4,9).

En cuanto a tratamientos, estos son complejos, por lo que el abordaje de este tipo de pacientes debe hacerse de manera multidisciplinaria, tomando en consideración las complicaciones a corto y largo plazo que resultan de la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Actualmente, se realiza la combinación de varias opciones terapéuticas, ya sean estas de quimioterapia, radiación o cirugía (10).

Lo que se conoce hasta ahora de los tumores malignos, es que la progresión metastásica de sus células implica un proceso escalonado donde

cada paso involucra interacciones estrechas entre las células cancerígenas y el microambiente que las rodea. En este proceso se involucran proteínas que incluyen a varias queratinas, proteasas de superficie celular, marcadores de células mesenquimáticas, moléculas de adhesión y factores de modulación de la matriz extracelular y factores que se encuentran en la transición de epitelio a mesénquima (11,12, 13).

El EGFR es un receptor transmembrana, miembro de la familia de tirosín-kinasas que traduce señales tanto del exterior como del interior de la célula y juega un papel importante en numerosos procesos que afectan a la evolución del tumor, crecimiento, progresión, diferenciación, inhibición de apoptosis y al desarrollo de metástasis (11,14).

Normalmente, se encuentra en la célula de manera habitual, pero la sobreexpresión del mismo, ha sido observada en una amplia variedad de tumores malignos. Uno de los primeros investigadores en mencionar este hecho fue Gullick (15).

Por lo tanto, la manifestación de expresión de EGFR es crítica para el crecimiento celular del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. De hecho, el EGFR tiene expresión en casi todos los tumores de este tipo de cáncer. El EGFR y dos de sus ligandos, el EGF y el TGF- α , son sobreexpresados en muchos tumores sólidos, incluyendo el de células escamosas de cabeza y cuello, estando relacionados con un pronóstico y evolución terapéutica desfavorable (16,17).

Además de ello, de esto se deriva que el bloqueo o la inhibición de señales del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su red

molecular adyacente permiten impedir el proceso de replicación, multiplicación y progresión de los tumores (18).

Otro dato importante de mencionar, se refiere a que la sobreexpresión del EGFR mediante inmunohistoquímica en carcinoma de células escamosas varía entre el 40-80% y se le ha adjudicado un valor pronóstico en estos carcinomas (19).

Como antecedentes, se pueden mencionar investigaciones que abordan el tema desde diversos enfoques: desde el punto de vista molecular, Grugan y cols, afirman que en el proceso de génesis del tumor, proliferan una serie de fibroblastos especializados que se concentran en la matriz extracelular y que influyen en la aparición tumoral jugando un papel importante en la invasión del carcinoma de células escamosas, junto con la sobreexpresión del EGFR y del p53, que actúan sinérgicamente en este tipo de cáncer (12).

Más recientemente, Smirnova y cols, describen que en este proceso de invasión del carcinoma no se necesitan macrófagos (13), mientras que Wang menciona que la hipoxia activa la migración de células y tiene un impacto en la actividad del EGFR, concluyendo que la hipoxia producirá un fenotipo más agresivo de carcinoma de células escamosas (20).

Siguiendo el mismo orden de ideas, se ha propuesto el uso del EGFR como un marcador molecular útil para evaluar el tratamiento instaurado en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (21).

Licitra y cols, evalúan la eficacia del uso de la combinación del cetuximab con quimioterapia en cánceres recurrentes o metastásicos de células escamosas en cabeza y cuello (22).

Por su parte, Xu y cols, proponen que el bloqueo doble tanto del EFGR como del c-Met redundaría en la reducción de las señales transmitidas por los mismos y en la disminución de la proliferación de células cancerígenas (18). Leeman y cols, evalúan el uso de componentes naturales como el Honokiol para inhibir al EGFR, obteniendo resultados prometedores en su investigación (23).

Asimismo, Guix y cols, estudian la resistencia que invariablemente se desarrolla en los pacientes después de aplicárseles el tratamiento farmacológico, aun cuando inicialmente, el cáncer haya sido sensible a los inhibidores tipo proteína kinasa como el EGFR, respondiendo favorablemente al tratamiento pero adquiriendo luego una resistencia al mismo (24).

Considerando el importante papel que el EGFR puede tener en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello y su valor pronóstico, en este trabajo se plantea estudiar la sobreexpresión de este factor asociando los resultados obtenidos con el grado de diferenciación; el estadio del tumor y otras características clínico-epidemiológicas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la positividad del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) en pacientes con carcinoma de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello del Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño". Enero 2009– Noviembre 2012.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la positividad del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) mediante el estudio inmunohistoquímico y de microarreglos de las biopsias de los pacientes.

Distribuir los pacientes incluidos en el estudio con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello según sexo y localización anatómica del tumor.

Catalogar a los pacientes de acuerdo a la clasificación TNM del Comité Conjunto Americano del Cáncer, estadio y grado de diferenciación histológica del carcinoma.

Relacionar la sobreexpresión del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) con el grado de diferenciación del carcinoma.

Por la importancia que reviste tanto para los pacientes como para los médicos el contar con una herramienta que pueda guiar y dirigir la terapéutica, o darle un valor pronóstico que pudiera ser útil en este tipo de patología, se plantea en esta investigación, realizar un acercamiento al fenómeno de la sobreexpresión del EGFR, estudiándose su manifestación a través del estudio inmunohistoquímico con microarreglos en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, con la finalidad de que esta información contribuya a ampliar el conocimiento existente sobre este tema y conlleve al profesional a tomar mejores decisiones que efectivamente contribuyan a elevar la calidad de vida de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de campo, de corte transversal, no experimental. La muestra fue de tipo no probabilística.

Los pacientes incluidos en el presente estudio fueron aquellos que presentaron carcinoma de células escamosas localmente avanzados.

Se excluyeron, por tanto, aquellos pacientes que presentaron cáncer en otras partes de la cabeza y el cuello, como la tiroides, los ojos, el cerebro y piel, o que presentaron tipos histológicos diferentes al carcinoma de células escamosas.

Además, debían ser pacientes con tumores primarios que no hubieran recibido tratamiento previamente, lo cual también fue un criterio de inclusión.

La muestra analizada estuvo constituida por 14 biopsias de tumores de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, recolectadas por el Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño".

El estudio consistió en efectuar tinciones simples de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica sobre los cortes completos de las muestras representativas del tumor, repitiendo el mismo estudio en los microarreglos, obtenidos del mismo bloque.

Se seleccionaron las zonas más representativas del tumor en los cortes de hematoxilina-eosina.

Se construyeron los microarreglos con dos representaciones del tumor (centro y periferia del tumor). Se procedió a homogeneizar las muestras una vez introducidas en el bloque receptor mediante calor.

Se realizaron cortes de 4 micras para la tinción con hematoxilina-eosina y estudio inmunohistoquímico.

Las muestras fueron enviadas a un laboratorio para el estudio inmunohistoquímico. Se les aplicó Ki67 para validar la calidad de las muestras.

Los datos clínicos y de seguimiento fueron revisados a partir de las historias clínicas de los pacientes y se prestó especial interés al sexo, localización anatómica del tumor primario, estadio, grado de diferenciación histológica.

En cuanto al análisis estadístico, se elaboró una base de datos en el software Excel y la misma se importó posteriormente a un paquete estadístico para el procesamiento de los datos (Statistica, versión 4.0, Stasoft).

Se realizó el análisis de Kolmogorov Smirnov, con la finalidad de conocer la distribución de los datos.

Se calcularon los valores porcentuales absolutos y relativos de cada una de las variables, elaborándose tablas de frecuencia y de asociación. Se realizó test de Fischer para comparar frecuencias, para un nivel de p, estadísticamente significativo de $p < 0,05$.

Se empleó el estadístico de Pearson para conocer la asociación entre las variables estudiadas.

Los resultados se presentan en Tablas y Gráficos según lo obtenido en la investigación.

RESULTADOS

La muestra de pacientes estudiados, estuvo constituida por 14 individuos, quienes fueron diagnosticados con carcinoma de células escamosas localmente avanzado en cabeza y cuello.

Al realizar la determinación del receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico en las muestras tomadas, se evidenció, sólo positividad del mismo en un 7,14% de la muestra estudiada (un solo caso), siendo un 92,86% negativo para el receptor. Según sexo, la mayoría fueron del sexo masculino (78,6%), siendo sólo un 21,4% del sexo femenino.

Los porcentajes según localización anatómica para cada sexo, se encuentran especificados en la Tabla 1.

TABLA 1. Distribución de los pacientes estudiados con carcinoma de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello según sexo y localización anatómica.

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	SEXO		
	Masculino	Femenino	Total
	f (%)	f (%)	f (%)
Laringe	7 (50%)	1 (7,1%)	8 (57,1%)
Antro maxilar	1 (7,1%)	1 (7,1%)	2 (14,2%)
Amígdala	1 (7,1%)	0 (0%)	1 (7,1%)
Base de lengua	0 (0%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)
Piso de Boca	1 (7,1%)	0 (0%)	1 (7,1%)
Trígono retromolar	1 (7,1%)	0 (0%)	1 (7,1%)
Total	11 (79,4%)	3 (21,3%)	14 (100%)

Fuente: Pacheco (2012).

En general, un 57,1% estuvieron localizados en laringe, un 14,2% en antro maxilar, y el resto, representando un 7,1% para cada uno, en amígdala, base de lengua, piso de boca y trígono retromolar.

TABLA 2. Distribución de los pacientes estudiados con carcinoma de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello según Clasificación TNM (Comité Conjunto Americano del Cáncer) año 2012.

TAMAÑO DEL TUMOR	f	(%)
T1	0	(0%)
T2	0	(0%)
T3	1	(7%)
T4A	11	(79%)
T4B	2	(14%)
<i>Total</i>	<i>14</i>	<i>(100%)</i>
NÓDULO (GANGLIOS)		
N0	5	(36%)
N1	4	(28,5%)
N2	4	(28,5%)

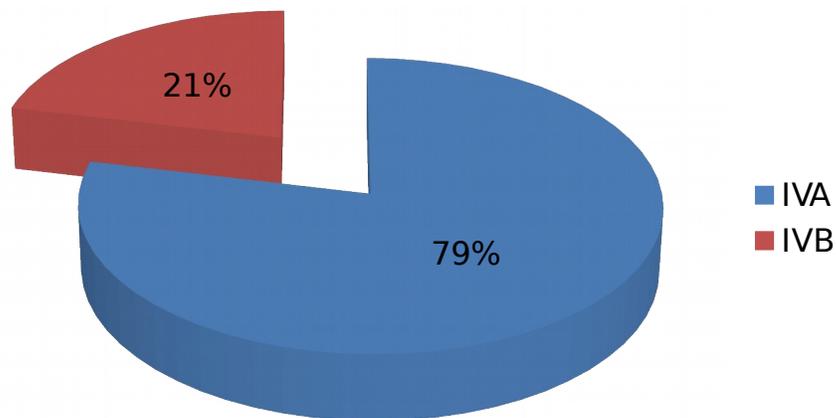
N3	1	(7,1%)
<i>Total</i>	<i>14</i>	<i>(100%)</i>
METÁSTASIS		
M0	14	(100%)
<i>Total</i>	<i>14</i>	<i>(100%)</i>

Fuente: Historias médicas del IOMPC (2009-2012).

En la Tabla 2, se presenta lo que se observó en los pacientes según la Clasificación TNM avalada por el Comité Conjunto Americano del Cáncer y otros organismos internacionales y que permite estadificar el carcinoma. En cuanto a tamaño del tumor un 93%, se ubicó en T4, mientras que un 7% se ubicó en T3. En cuanto a ganglios linfáticos, evaluados por examen físico, se observó que en un 36% los ganglios fueron catalogados como N0, 28,5% como N1, otro 28,5% como N2 y sólo un 7% como N3. No se evidenció metástasis M1 en ninguno de los casos estudiados.

En base a esta información, se realizó la estadificación del carcinoma, obteniéndose, que todos se ubicaron en el estadio IV, un 79% fueron estadio IVA y un 21% estadio IVB (Gráfico Nro. 1).

GRÁFICO 1. Distribución de los pacientes estudiados con carcinoma de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello por Estadio del Cáncer según el TNM año 2012.



Fuente: Historias médicas del IOMPC (2009-2012).

En cuanto al grado de diferenciación del tumor, determinado a través de la biopsia realizada al tejido tumoral, se observó, que en un 50% los tumores fueron G1, es decir, bien diferenciados, un 28,5% fueron G2 o moderadamente diferenciados, mientras que un 21,4% fueron pobremente diferenciados (G3). No hubo ningún caso que estuviera dentro de la clasificación referente a indiferenciado. Este caso que dió positivo fue de Grado 2, es decir, moderadamente diferenciado.

TABLA 3. Grado de diferenciación del tumor y Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico en pacientes con carcinoma de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN	EGFR		Total f (%)
	POSITIVO f (%)	NEGATIVO f (%)	
G1	0 (0%)	7 (50%)	7 (50%)
G2	1 (7,14%)	3 (21,4%)	4 (28,5%)
G3	0 (0%)	3 (21,4%)	3 (21,4%)
Total	1 (7,14%)	13 (92,86%)	14 (100)

** NS $p > 0,05$ (test de Fischer)

Fuente: Historias médicas del IOMPC (2009-2012) y Pacheco (2012).

Finalmente, se realiza el test de Fischer, evidenciándose que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre los resultados de la determinación del EGFR con respecto a los distintos grados de diferenciación del tumor. No se observó correlación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre el grado de diferenciación del tumor y la expresión del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico.

DISCUSIÓN

La sobreexpresión del EGFR, ha sido estudiada por numerosas investigaciones, tratando de relacionarla o entender el mecanismo por el cual, se manifiesta mayormente en los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, o cuales parámetros clínicos pudieran estar influenciados por este fenómeno que ocurre a nivel molecular.

Entre esas características clínicas, se encuentra la localización y tamaño del tumor. Aún cuando Rodrigo y colaboradores (2004), obtienen como localizaciones anatómicas más frecuentes la orofaringe e hipofaringe, la localización no es un factor determinante para la sobreexpresión del EGFR. De igual manera, Altuna y colaboradores, al igual que Chung y colaboradores, colocan en primer lugar la faringe y de segundo la laringe, hecho que coincide con la presente investigación, pero no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre la expresión de EGFR y la localización anatómica del tumor (25, 26, 27).

Otro enfoque abordado por Keller y colaboradores, analiza la fosforilación, expresión y mutación en 60 tumores primarios de cabeza y cuello, encontrando que no existe relación entre la activación del tumor y el tamaño del mismo, ni con el tamaño de los ganglios (28).

Este hallazgo llama la atención, debido a que a nivel molecular, existe la premisa de que son las mutaciones, las que llevan a la sobreexpresión del EGFR (conocidas como regulación positiva) o a la hiperactividad. Estas mutaciones, también son llamadas ampliaciones o falta de regulación del EGFR (29).

Se cree pues que la naturaleza de esta sobreexpresión parece radicar en un aumento de la transcripción de EGFR, aunque su amplificación también se ha observado en otros estudios (30).

Rodrigo y colaboradores (2004), obtienen en su investigación una amplificación del EGFR, sólo en 18% de los pacientes que conformaron la muestra estudiada; presentando ésta característica similar a la de éste estudio, en cuanto a sexo (todos pertenecieron al género masculino) y estadio (ubicados mayormente en estadio IV de manera global) (25, 31,32).

Pero valores aún mayores, han obtenido otros estudios, llegando incluso a determinarse la sobreexpresión del EGFR en un 80% de cánceres de cabeza y cuello, existiendo mayor número de publicaciones que avalan este último hallazgo. Altuna y colaboradores, se ubican en una posición intermedia, al describir, una amplificación del EGFR del 41%, siendo su muestra de pacientes todos del sexo masculino y de estadios avanzados (III y IV) (14, 17, 26, 33, 34).

Conociendo que los carcinomas de cabeza y cuello se manifiestan de manera heterogénea, en cuanto a su presentación clínica y su patrón histológico, los primeros estudios basados en microarreglos se enfocaron en comparar el comportamiento del tumor con los patrones normales de expresión del EGFR, para posteriormente, intentar analizar diferentes patrones que permitieran conocer cuales tumores tenían la tendencia a expresar más el EGFR, es decir, que pudiera determinar una mayor o menor sobreexpresión del EGFR. Sin embargo esta relación entre el EGFR y el grado de diferenciación del tumor, no está claramente definida ni comprobada, porque no existe consenso entre los diversos autores internacionales (27, 35).

Unos describen la amplificación del EGFR como asociada a tumores localmente avanzados (T4), con metástasis ganglionares y pobremente diferenciados, mientras que otros, describen que son los tumores bien diferenciados los que expresan en mayor cantidad el EGFR debido a su similitud con el tejido original (31, 32,36).

Otros autores, no encuentran correlación estadísticamente significativa entre la expresión de EGFR y el estadio tumoral o el grado histológico. Este mismo hecho no pudo establecerse en la presente investigación (26).

Otro aspecto a considerar, es referente a la técnica utilizada para la determinación del EGFR. Al respecto, se puede mencionar que estos microarreglos fueron comparados con el estudio inmunohistoquímico de las muestras de ésta investigación, coincidiendo ambos en los resultados, por lo que se considera que la técnica fue válida y confiable. Sin embargo, las investigaciones con las que se ha comparado éste estudio han utilizado diversas técnicas, distintas a la empleada en éste estudio, las cuales, pueden variar en su especificidad y sensibilidad. Una posible explicación a los resultados contradictorios obtenidos en los diferentes estudios publicados es la falta de consenso para la visualización del receptor y definir los niveles de los puntos de corte; además, la intensidad de la tinción puede ser dependiente de la fijación del tejido. Otras explicaciones posibles para las diferencias observadas podrían estar relacionadas con diferencias en la expresión de EGFR en varios puntos del tumor, entre otros aspectos a considerar (21).

Aunque algunos autores coinciden en que su sobreexpresión determina un peor pronóstico, otros creen que su valor pronóstico es

controversial, por lo que se deduce que se hacen necesarias más investigaciones (8).

Finalmente, todo lo descrito anteriormente deja entrever que este es un amplio campo de estudio y debido a su complejidad, debe ser abordado desde varios enfoques, tomando en consideración que el proceso de activación del EGFR involucra numerosas redes, factores y proteínas.

Se considera que como el grupo de pacientes incluido en el estudio fue reducido; debido a que sólo se uso material procesado en la institución y que además no estuviera dañado o fuera insuficiente, los resultados deben interpretarse con cautela.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, fueron hallazgos obtenidos del mismo, los siguientes hechos:

- Se observó positividad de sobreexpresión del EGFR en un 7,14%, con tumor de grado moderadamente diferenciado.
- La mayoría de los individuos estudiados fueron del sexo masculino (79,4%).
- Un 51,7% de los tumores de cabeza y cuello, estuvieron localizados en laringe.
- Según los estadios determinados en base a la clasificación TNM, todos pertenecieron al estadio IV, estando un 79% en el IVA y un 21% en el IVB.
- Un 50% de los tumores estudiados fueron bien diferenciados.
- No se observó asociación entre el EGFR y el grado de diferenciación del tumor.

RECOMENDACIONES

- Realizar estudios, incluyendo mayor número de pacientes y registrando otras variables como: edad, raza, antecedentes familiares, tratamientos recibidos por otras patologías oncológicas, hábitos tabáquicos y alcohólicos, procesamiento del material; que no se estudiaron en el presente estudio.
- Evaluar el pronóstico y supervivencia de los pacientes, en el tiempo, con relación a la positividad o negatividad del EGFR.
- Comparar la positividad del EGFR con carcinomas en otras localizaciones anatómicas, para determinar si esta sobreexpresión es más frecuente en otro tipo de cánceres con relación al carcinoma epidermoide de células escamosas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. - Argiris A, Karamouzis MV, Raben R, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008; 371: 1695-1709.
- 2.- Tirado Gómez L, Granados M. Epidemiología y Etiología del Cáncer de la Cabeza y el Cuello. *Cancerología* 2007; 2: 9-17.
- 3.- De Petrini M, Ritta M, Schena M, Chiusa L, Campisi P, Giordano C, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: Role of the human papillomavirus in tumor progression. *The New Microbiol* 2006; 29: 25-33.
- 4.- Veitía D, Guglielmo Z, Ávila M, Luzzi J, Correnti M. Detección de VPH y expresión de p53 en carcinoma de cabeza y cuello. Instituto de Oncología y Hematología. UCV Caracas, Venezuela. *Rev Venez Oncol* 2009; 21: 123-131.
5. - Fakhry C, Gillison M. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006; 17: 2606-2611.
6. - Yogi Veenita et al. Induction followed with concurrent chemoradiotherapy in advanced head & neck cancer. *J Cancer Res Ther* 2005; 4: 198-203.
7. - Gillison ML, Kosh WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wul H, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and subset of head and neck cancers. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92: 709-720.
8. - Parise JO, Carvalho LV, Villela RE, Kowalski LP. Prognostic impact of p53, c-erbB-2 and epidermal growth factor receptor on head and neck carcinoma. [Sao Paulo Med J](#) 2004; 122: 264-268.
9. - Specenier PM et al. Recurrent head and neck cancer: current treatment and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 375-391.
- 10.- Haddad RI, Shin DM. Recent advances on the head and neck cancer. [N Engl J Med](#) 2008; 359: 1143-1154.
11. - Molinolo AA, Amornphimoltham P, Squarize CH, Castilho RM, Patel V, Gutkind JS. Dysregulated molecular networks in head and neck carcinogenesis. [Oral Oncol](#) 2009; 45: 324-334.

- 12.- Grugan KD, Miller CG, Yao Y, Michaylira CZ, Ohashi S, Klein-Szanto AJ et al. Fibroblast-secreted hepatocyte growth factor plays a functional role in esophageal squamous cell carcinoma invasion. [Proc Natl Acad Sci USA](#) 2010; 107: 11026-11031.
- 13.- Smirnova T, Adomako A, Locker J, Van Rooijen N, Prystowsky MB, Segall JE. In vivo invasion of head and neck squamous cell carcinoma cells does not require macrophages. [Am J Pathol](#) 2011; 178: 2857-2865.
- 14.- Van Damme N, Deron P, Van Roy N, Demetter P, Bols A, Van Dorpe J et al. Epidermal growth factor receptor and K-RAS status in two cohorts of squamous cell carcinomas. [BMC Cancer](#) 2010; 10: 189.
15. - Gullick WR. Prevalence of aberrant expression of the Epidermal Growth Factor Receptor in human cancer. *B Med Bull* 1991; 47: 87-98.
16. - Egloff AM, Grandis JR. Targeting epidermal growth factor receptor and SRC pathways in head and neck cancer. [Semin Oncol](#) 2008; 35: 286-297.
- 17.- Yoon MS, Nam TK, Lee JS, Cho SH, Song JY, Ahn SJ, et al. VEGF as a predictor for response to definitive chemoradiotherapy and COX-2 as a prognosticator for survival in esophageal squamous cell carcinoma. [J Korean Med Sci](#) 2011; 26: 513-520.
18. - Xu H, Stabile LP, Gubish CT, Gooding WE, Grandis JR, Siegfried JM. Dual blockade of EGFR and c-Met abrogates redundant signaling and proliferation in head and neck carcinoma cells. [Clin Cancer Res](#) 2011; 17: 4425-4438.
19. - Ford AC, Grandis JR. Targeting EGFR in HNSCC. *Head and Neck* 2003; 1: 67-73.
20. - Wang X, Schneider A. HIF-2alpha-mediated activation of the epidermal growth factor receptor potentiates head and neck cancer cell migration in response to hypoxia. [Carcinogenesis](#) 2010; 31: 1202-1210.
21. - Almadori G, Bussu F, Paludettii G. Predictive factors of neck metastases in laryngeal squamous cell carcinoma. Towards an integrated clinic-molecular classification. [Acta Otorhinolaryngol Ital](#) 2006; 26: 326-334.
- 22.- Licitra L, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Hitt R, Erfan J, et al. Evaluation of EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the efficacy of

cetuximab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: EXTREME study. [Ann Oncol](#) 2011; 22: 1078-1087.

23. - Leeman-Neill RJ, Cai Q, Joyce SC, Thomas SM, Bhola NE, Neill DB et al. Honokiol inhibits epidermal growth factor receptor signaling and enhances the antitumor effects of epidermal growth factor receptor inhibitors. [Clin Cancer Res](#) 2010; 16: 2571-2579.

24.- Guix M, Faber AC, Wang SE, Olivares MG, Song Y, Qu S, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in cancer cells is mediated by loss of IGF-binding proteins. [J Clin Invest](#) 2008; 118: 2609-2619.

25.- Rodrigo JP, Domínguez F, Álvarez C, González MV, García J, Suárez C. Amplificación del gen del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico y Expresión de la e-cadherina en los carcinomas de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004; 55: 482-487.

26.- Altuna MX, Algaba GJ, Wang RJ, Weisman R, Ongkeko W. Estudio por inmunohistoquímica de la expresión de EGFR en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; 55: 143-146.

27.- Chung CH, Parker JS, Karaca G, Wu J, Funkhouser WK, Moore D et al. Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression. *Cancer Cell* 2004; 5: 489-500.

28.- Keller J; Shroyer KR; Batajoo SK; Zhao HL; Dong LM; Hayman MJ et al. Combination of phosphorylated and truncated EGFR correlates with higher tumor and nodal stage in head and neck cancer. [Cancer Invest](#) 2010; 28: 1054-1062.

29. - Kari C, Chan TO, Rocha de Quadros M, Rodeck U. Targeting the epidermal growth factor receptor in cancer: apoptosis takes center stage. *Cancer Res* 2003; 63: 1–5.

30. - Ferguson KM. Active and inactive conformations of the epidermal growth factor receptor. *Biochem Soc Trans* 2005; 32: 742–745.

31.- Rikimaru K, Tadokoro K, Yamamoto T, Enomoto S, Tsuchida N. Gene amplification and overexpression of epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1992; 14: 8-13.

- 32.- Rodrigo JP, Ramos S, Lazo PS, Alvarez I, Suárez C. Amplification of ERBB oncogenes in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Eur J Cancer* 1996; 32: 2004-2010.
33. - Quon H, Liu FF, Cummings BJ. Potential molecular prognostic markers in head and neck squamous cell carcinomas. *Head and Neck* 2001; 2: 147-159.
- 34.- Díaz PS, Gallego G, López-Cedrún JL, Ferreras GJ, Antón AL. La ciclooxigenasa-2 (COX-2) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) en lesiones epiteliales orales premalignas. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2009; 31: 3.
- 35.- El-Naggar AK, Kim HW, Clayman GL, Coombes MM, Le B, Lai S et al. Differential expression profiling of head and neck squamous carcinoma: significance in their pheno-typic and biological classification. *Oncogene* 2002; 21: 8206–8219.
36. - Irish JC, Bernstein A. Oncogenes in head and neck cancer. *Laryngoscope* 1993; 103: 42-52.

ANEXO

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente: _____ N° historia: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Diagnóstico histológico: _____ N° de biopsia: _____

Localización anatómica de la lesión: _____

TNM: T: _____ N: _____ M: _____ ESTADIO: _____

Grado de diferenciación: G1: _____ G2: _____ G3: _____ G4: _____

Expresión del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico: _____

ANEXO 2**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Por medio de la presente, yo _____,
CI: _____, en pleno uso de mis facultades mentales,
acepto formar parte del estudio: **“EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DEL
FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO EN PACIENTES CON
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS LOCALMENTE AVANZADO DE
CABEZA Y CUELLO EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL
PERÉZ CARREÑO. BÁRBULA, ENERO 2009 - NOVIEMBRE 2012”**; para el
cual aportaré los datos necesarios para la investigación y biopsias tomadas
en la institución, requeridos por el investigador para tal fin. Constancia que se
expide en Bárbula, a los ____ días del mes de _____ de 20__.

Firma: _____