



Universidad
Internacional
de Andalucía

TÍTULO

**ROL DE LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA P16, EN TUMORES
NASOSINUSALES**

AUTOR

Juan Carlos Benavides Méndez

	Esta edición electrónica ha sido realizada en 2024
Tutor	Dr. D. José María Palacios García
Institución	Universidad Internacional de Andalucía
Curso	<i>Máster de Formación Permanente en Rinología Avanzada y Base de Cráneo Anterior (2021/22)</i>
©	Juan Carlos Benavides Méndez
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2023



Universidad
Internacional
de Andalucía



**Atribución-NoComercial-SinDerivadas
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**

Para más información:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>



Rol de la expresión de la proteína P16, en Tumores Nasosinusales.

Autor

Dr. Juan Carlos Benavides Méndez

Tutor

Dr. José María Palacios García

Contenido

Resumen:	3
1. Introducción	4
2. Justificación	5
3. Metodología	11
4. Pregunta de investigación:	11
4.1 Objetivos:.....	12
4.2 Criterios de selección:.....	12
4.3 Método de búsqueda para la identificación de los artículos	13
4.4 Recolección y análisis de datos:.....	14
4.5 Calidad de los estudios	14
4.6 Síntesis de los datos:.....	14
5. Resultados	14
6. Discusión	19
7. Conclusiones:	22
8. Agradecimientos	23
Referencias bibliográficas	24

Resumen:

Introducción: Los TNS son neoplasias poco comunes pero desafiantes. La proteína P16 regula el ciclo celular y su pérdida se relaciona con la progresión tumoral. La expresión de P16 es importante como biomarcador pronóstico y puede influir en la respuesta al tratamiento.

Objetivos: Identificar la frecuencia de expresión de la proteína P16 en los TNS. >

Metodología: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura siguiendo las pautas PRISMA y la guía de Cochrane. Se realizaron búsquedas exhaustivas en diversas bases de datos y se incluyeron estudios observacionales y ensayos clínicos relacionados con TNS. Dos investigadores realizaron la selección de artículos de forma independiente y extrajeron los datos relevantes en una tabla en Excel. Se realizó un análisis cualitativo y narrativo de los resultados obtenidos.

Resultados: Se identificaron 81 artículos en la búsqueda, 13 se incluyeron en el análisis final. El carcinoma de células escamosas fue el tipo de cáncer más común en los estudios primarios, respecto al sexo, el masculino fue predominante y la edad media de presentación fue de más de 50 años. El número total de pacientes en los estudios fue de 721, con un promedio de 47. La media de biopsias positivas para p16 en las muestras fue de 18.3.

Conclusión: La proteína p16 se usa como marcador de infección, pero su expresión no es específica y se necesita más investigación sobre su relación con la supervivencia en diferentes tipos de cáncer.

Palabras claves: *p16 protein, sinonasal tumor, HPV, herpes papilomavirus.*

1. Introducción

Los Tumores nasosinusales (TNS) son neoplasias poco comunes pero clínicamente desafiantes que afectan la región de los senos nasales y paranasales. La comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la progresión tumoral es crucial para el desarrollo de estrategias de diagnóstico temprano, pronóstico preciso y terapias efectivas. En este contexto, el rol de la expresión de la proteína p16, también conocida como inhibidor del ciclo celular 2A (INK4A), ha surgido como un aspecto de gran interés científico (1). La proteína p16 es un supresor tumoral clave que regula negativamente el ciclo celular al inhibir la actividad de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6), bloqueando así la progresión del ciclo celular de G1 a la fase S. La pérdida o disminución de la expresión de p16 se ha relacionado con la progresión tumoral en una variedad de cánceres, incluyendo los TNS (2).

La importancia de conocer el rol de la expresión de la proteína p16 en TNS radica en su potencial papel como biomarcador pronóstico y predictor de respuesta al tratamiento. Varios estudios han demostrado que la pérdida de la expresión de p16 se asocia con una mayor agresividad tumoral, una mayor tasa de recurrencia y una disminución en la supervivencia global en pacientes con TNS. Además, la expresión de p16 también puede tener implicaciones terapéuticas. Algunos estudios han sugerido que la presencia de p16 funcional está asociada con una mayor sensibilidad a ciertos tratamientos, como la radioterapia y la quimioterapia (3). Por lo tanto, comprender el estado de la expresión de p16 en TNS puede ayudar a seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente, optimizando así los resultados terapéuticos.

Sin embargo, a pesar del creciente interés en el rol de la expresión de p16 en TNS, existe una necesidad de una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura científica disponible. Una revisión sistemática proporcionaría una síntesis rigurosa y objetiva de los estudios existentes, evaluando la consistencia de los resultados, identificando posibles lagunas en el conocimiento y ofreciendo una visión más completa sobre el impacto de la expresión de

p16 en la patogénesis y el pronóstico de los TNS (4). En esta revisión, se pretende examinar críticamente la evidencia científica actualmente disponible para determinar el rol de la expresión de la proteína P16 en TNS. La comprensión de este papel puede mejorar la precisión del diagnóstico, la estratificación del riesgo y el desarrollo de terapias personalizadas más efectivas para los pacientes con TNS.

2. Justificación

La proteína p16, también conocida como inhibidor del ciclo celular 2A (INK4A), desempeña un papel crucial en la regulación del ciclo celular y la supresión tumoral. La importancia de comprender el rol de la expresión de la proteína p16 en los TNS radica en varios factores científicos fundamentales. La evaluación de la expresión de p16 en estos tumores puede proporcionar información diagnóstica y pronóstica importante. La pérdida o disminución de la expresión de p16 se ha asociado con la progresión tumoral y la agresividad de ciertos tipos de cánceres, incluidos los TNS. Por lo tanto, el análisis de la expresión de p16 puede ayudar a determinar el grado de malignidad de un tumor y predecir la probabilidad de supervivencia del paciente.

La consideración de la expresión de p16 puede tener un impacto terapéutico considerable. Varios estudios han revelado que la presencia de p16 funcional se relaciona con una mayor receptividad a tratamientos específicos, tales como la radioterapia y la quimioterapia. Por ende, al conocer el estado de la expresión de p16 en TNS, es posible elegir el enfoque terapéutico más idóneo para cada paciente, incrementando así las perspectivas de obtener una respuesta positiva al tratamiento. Esto se traduce en una mejor optimización de las opciones terapéuticas y una mayor probabilidad de alcanzar resultados satisfactorios.

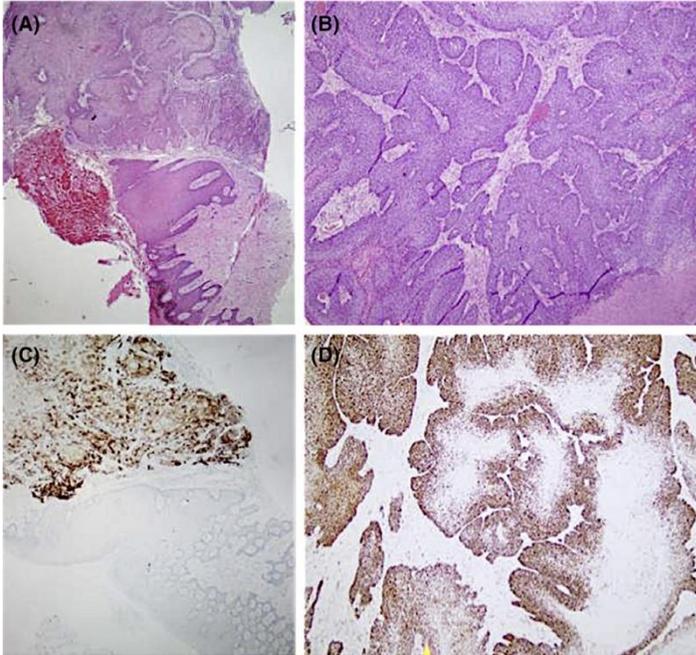


Figura 1: Tinción, Hematoxilina y eosina (HyE) y patrones de tinción P16 en carcinoma de células escamosas sinonasales.

A y B carcinoma de células escamosas queratinizante con cordones de interconexión y bandas de epitelio neoplásico con crecimiento invertido. **C y D** inmunorreactividad P16, con tinción nuclear y citoplasmática en las células neoplásicas. [La figura en color se puede ver en wileyonlinelibrary.com]

La comprensión del rol de la expresión de P16 en TNS puede revelar vías moleculares y mecanismos de señalización específicos que están involucrados en el desarrollo y la progresión de estos tumores. Estos conocimientos pueden llevar a la identificación de nuevos blancos terapéuticos y el desarrollo de enfoques terapéuticos más efectivos y dirigidos contra el cáncer de las fosas nasales y los senos paranasales.

La proteína P16 también se ha investigado como un biomarcador potencial en diferentes tipos de cáncer, incluidos los TNS. Los biomarcadores son características medibles que pueden indicar la presencia o la progresión de una enfermedad. Al estudiar la expresión de P16 en TNS, se pueden identificar patrones de expresión distintivos que podrían utilizarse como biomarcadores para la detección temprana, el seguimiento del tratamiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con TNS.

Los TNS (TNS) son una enfermedad rara que afecta a menos de 1 persona de cada 100 000 personas por año en todo el mundo. Representan menos del 1 % de todos los cánceres

malignos humanos, menos del 3 % de todos los carcinomas de cabeza y cuello, y tienen una incidencia máxima entre la quinta y la séptima décadas con predominio masculino (5).

Los TNS pueden tener su origen en los diferentes tejidos que recubren las cavidades nasales y los senos paranasales, como el epitelio mucoso, el epitelio de las glándulas serosas, los tejidos mesenquimales, los cartílagos, los tejidos neurales/neuroectodérmicos, las células hematolinfoides y el aparato odontogénico. Los tumores epiteliales son la forma más común y se originan en el revestimiento epitelial, las glándulas salivales accesorias, el tejido neuroendocrino y el epitelio olfativo. Por el contrario, los tumores mesenquimales se derivan del tejido de sostén (3).

Los TNS son una categoría heterogénea de neoplasias malignas, que presentan características histológicas y comportamiento clínico diferentes. No deben incluirse en la “miscelánea” de los cánceres de cabeza y cuello, sino considerarse como entidades separadas. El pronóstico es sombrío, con una supervivencia general a cinco años que oscila entre 60 % para tumores tempranos (T1-2) y 20 % para enfermedad avanzada. La mayoría de los TNS recién diagnosticados son cánceres localmente avanzados o metastásicos, no aptos para tratamientos radicales. La cirugía representa el pilar del tratamiento y todo paciente con diagnóstico de TNS, independientemente de su histología, debe ser evaluado por un cirujano en el contexto de un equipo multidisciplinario (5).

Los tumores irreseccables presentan mala evolución y se tratan con estrategias paliativas. El conocimiento de la etiología, biología y características clínicas de los TNS puede ayudar a los especialistas a enfrentarlos, ya que no se dispone de pautas claras de tratamiento. En imagen sinusal, es bien conocido que los tumores benignos provocan una ligera remodelación y engrosamiento del hueso adyacente, mientras que los malignos lo destruyen. Sin embargo, los tumores malignos también pueden remodelar el hueso en lugar de destruirlo; por ejemplo, sarcomas nasosinusales, carcinomas de glándulas salivales

menores, plasmocitomas extramedulares, linfomas de células grandes, neuroblastomas olfatorios y hemangiopericitomas (6).

En la práctica clínica, los cinco histotipos más frecuentes de TNS incluyen carcinoma de células escamosas, carcinoma linfoepitelial, carcinoma nasosinusal indiferenciado(CNSI), adenocarcinomas y tumores neuroendocrinos. Presentan diferente aspecto patológico y comportamiento clínico (la supervivencia a los 5 años varía del 22 al 67%). Actualmente, los esfuerzos científicos están orientados a conocer mejor las vías tumorigénicas y definir estrategias alternativas de tratamiento (7).

Etiopatogenia:

La exposición ocupacional al polvo de madera, cuero, harina, tejidos y otros compuestos industriales (cromo y níquel), la exposición a pegamentos, formaldehído y solventes orgánicos han demostrado tener un papel causal en el desarrollo de TNS en varios estudios (8). Por esta razón ciertas estirpes de TNS son reconocidos oficialmente como "enfermedades profesionales". Los factores de riesgo adicionales no ocupacionales para el desarrollo de TNS incluyen el tabaco, la poliposis nasal, el papiloma sinusal invertido, la sinusitis crónica y, por último, la radioterapia utilizada en la infancia. La evidencia de la literatura sugiere que también fumar tabaco puede aumentar el riesgo de TNS y, en particular, del subtipo de células escamosas (*squamous cell carcinoma*, SCC).

Un informe mostró un aumento significativo en el riesgo de desarrollar TNSs en pacientes expuestos a polvo de madera con una razón de probabilidad (OR) de 1,72 (IC 95%: 1,16-2,56) ajustada por muchos factores de riesgo relevantes, incluido el tabaquismo (9). Además, el virus del papiloma humano (VPH) se ha detectado en aproximadamente el 30% de los carcinomas nasosinusales y el VPH 16 de alto riesgo parece estar asociado con mayor frecuencia con el histotipo de células escamosas (10). La identificación del VPH en los carcinomas de senos nasales tiene importantes implicaciones clínicas, ya que se asocia con un pronóstico favorable. Solo unos pocos trabajos científicos demostraron que las

enfermedades nasales benignas pueden representar un riesgo adicional para el desarrollo de cánceres de cavidad nasal/seno paranasal (NCPS) o nasofaríngeo, pero estos datos deben confirmarse (11).

El sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2012 dividió los TNS en diferentes categorías histológicas según el sitio de origen y su comportamiento clínico con una supervivencia global a 5 años que oscila entre el 22 % y el 67 %. Los TNS incluyen una gran variedad de subtipos histológicos. Se pueden subdividir en carcinomas de células escamosas, carcinoma linfopitelial, carcinomas neuroendocrinos o carcinomas nasosinusales indiferenciados (CNSI), adenocarcinomas de tipo intestinal (ITAC) y no intestinal (NON-ITAC), tumores neuroendocrinos (NENS), y más raramente, carcinomas adenoideoquísticos y neuroblastomas olfativos (estesi-neuroblastomas)(12).

La cirugía representa el pilar del tratamiento. Sin embargo, el diagnóstico generalmente se realiza en fases tardías cuando el tumor se ha infiltrado en las estructuras locales y la extirpación quirúrgica es un desafío. El tratamiento debe individualizarse según la ubicación y la extensión de la enfermedad, el estado funcional del paciente, el subtipo histopatológico y la disponibilidad de experiencia local. Debido a la rareza de estos tumores, los pacientes deben ser derivados a centros con alta experiencia en su manejo (13,14).

La disección radical del cuello (niveles I a V según la clasificación de Robbins) o la radioterapia electiva de todo el cuello se prescriben solo para pacientes que presentan ganglios positivos en el cuello (N+). La incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos es generalmente baja (aproximadamente el 20% de todos los casos). Los tumores del seno maxilar y del seno etmoidal en la mayoría de los casos se presentan como enfermedad localmente avanzada (T3 o T4 grandes) y comúnmente se tratan con cirugía y quimiorradioterapia (QTRT) posoperatoria. Los cánceres de la base del cráneo, la nasofaringe o el seno esfenoidal muy a menudo no se pueden extirpar quirúrgicamente. La

quimiorradioterapia concurrente también se puede usar para pacientes con comorbilidades que contraindican la cirugía (15).

En las últimas dos décadas, el desarrollo de la cirugía endoscópica de los senos paranasales ha abarcado el manejo de estos cánceres. Inicialmente desarrollado para patologías funcionales de los senos paranasales, el abordaje endoscópico se aplicó a patologías benignas, luego a patologías tumorales benignas, antes de extenderse al manejo de tumores malignos, con el objetivo global de disminuir la morbilidad quirúrgica. La cirugía es entonces, el tratamiento clave en la estrategia de manejo de los cánceres de seno nasal. El desarrollo de la cirugía endoscópica, cuyas indicaciones van aumentando paulatinamente, parece estar asociado a resultados carcinológicos equivalentes y una morbilidad significativamente reducida. Sin embargo, este procedimiento requiere casos seleccionados y equipos capacitados (14).

El cisplatino o el carboplatino como agente único con radiación de haz externo pueden usarse en carcinomas de células escamosas localmente avanzados e irresecables. En este caso se pueden aplicar técnicas de radioterapia de última generación, como la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) y la hadronterapia [Los tumores del seno maxilar y del seno etmoidal en la mayoría de los casos se presentan como enfermedad localmente avanzada (T3 o T4 grandes) y comúnmente se tratan con cirugía y quimiorradioterapia posoperatoria. La quimiorradioterapia concurrente también se puede usar para pacientes con comorbilidades que contraindican la cirugía (16).

En resumen, la radio y la quimioterapia deben tenerse en cuenta en el postoperatorio como tratamientos adyuvantes en función de los factores de riesgo clínico y patológico. Por el contrario, las lesiones localmente avanzadas suelen requerir una cirugía más demoledora y la resección radical siempre debe ir seguida de radio o quimiorradioterapia adyuvante. Si la cirugía no es factible debido a la extensión de la enfermedad o a la presencia de comorbilidades graves, la radioterapia sigue siendo una opción de tratamiento curativo y,

siempre que sea posible, debe acompañarse de quimioterapia. En particular, los datos de la literatura muestran una mejora significativa de la supervivencia en pacientes tratados con la combinación de dos o más enfoques multidisciplinarios (cirugía, quimioterapia y radioterapia). La enfermedad localmente avanzada/irresecable aún puede abordarse con una actitud de intención curativa. De hecho, aunque no sea la mejor opción, se debe evaluar el tratamiento secuencial de quimiorradioterapia o, alternativamente, la quimioterapia de inducción seguida de cirugía (17).

En resumen, conocer el rol de la expresión de la proteína P16 en TNS es importante desde el punto de vista científico porque puede mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estos tumores, así como proporcionar información crucial para el desarrollo de terapias personalizadas y la identificación de nuevos blancos terapéuticos. Además, puede ayudar a establecer biomarcadores que permitan una detección temprana y un seguimiento efectivo de la enfermedad.

3. Metodología

Se realizó un estudio secundario tipo revisión sistemática de la literatura en el que se adhirió la búsqueda, el tamizaje y la selección de los artículos a las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) y a la guía de Cochrane para revisiones sistemáticas de la literatura.

4. Pregunta de investigación:

Para la realización de la revisión de la literatura partimos de la formulación de una pregunta de investigación.

¿Cuál es el rol de la expresión de la proteína p16 en TNS respecto a la agresividad, respuesta a quimioterapéuticos y sobrevida en los pacientes que la padecen?

- **Población:** Estudios primarios de tipo observacional de TNS.
- **Exposición:** Expresión de p16.
- **Comparador:** No expresión.
- **Outcome/Resultado:** Desenlaces duros (muerte), agresividad, respecto a quimioterapéuticos y sobrevida.

4.1 Objetivos:

General: Identificar la frecuencia de expresión de la proteína p16 en los TNS.

Específicos:

- Describir las características generales de los estudios primarios ingresados en la revisión sistemática.
- Identificar de forma narrativa el rol de la expresión de la proteína p16 en los TNS de los estudios primarios ingresados en la revisión.
- Describir el rol de p16 frente a la agresividad, respuesta farmacéutica y sobrevida en los pacientes con TNS.

4.2 Criterios de selección:

Inclusión:

- Estudios observacionales de pacientes con TNS.
- Ensayos clínicos.

Exclusión:

- Estudios de reportes de casos y series de casos.
- Revisiones narrativas.

4.3 Método de búsqueda para la identificación de los artículos

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de identificar estudios primarios (observacionales y/o ensayos clínicos), sin restricción de idioma, con términos indexados y no indexados incluidos sinónimos. Se documentó la búsqueda y sus características de tal manera que esta sea reproducible. Dado que se deseó una búsqueda sensible que abarque todos los estudios primarios en el tema propuesto, se incluyeron revisiones Cochrane y no Cochrane, incluyendo también, bases de datos como MEDLINE, EMBASE, LILACS, además de la Colaboración Cochrane, a través de sus plataformas, PubMed, OVID, BIREME, Cochrane, respectivamente. Así mismo, se consultaron otras fuentes de búsqueda como Google Scholar, OPENGREY para literatura gris, CINAHL para artículos no publicados, y búsqueda manual por referencias bibliográficas.

Para el diseño de las búsquedas electrónicas, se hizo uso de las herramientas de búsqueda avanzada incluyendo operadores de proximidad y truncadores acorde a cada base de datos. Los términos fueron combinados por medio de operadores booleanos (AND, OR, NOT) y utilizando filtros predeterminados por las plataformas de búsqueda para revisiones sistemáticas y adaptado a pruebas diagnósticas.

La siguiente es la estrategia de búsqueda a usar para las plataformas:

((((((p16 protein) OR (p16)) OR (p16[Title/Abstract])) OR (p16 gene[Title/Abstract])) OR (p16 gene[MeSH Terms])) OR (p16 genes[MeSH Terms])) AND (((tumor[MeSH Terms]) OR (cancer[MeSH Terms])) OR (neoplasm[MeSH Terms])) AND (((sinonasal) OR (nasal cavity[MeSH Terms])) OR (paranasal sinuses[MeSH Terms]))))

4.4 Recolección y análisis de datos:

Selección de artículos:

La selección de los artículos fue llevada a cabo por dos investigadores de forma independiente mediante una revisión inicial por título y resumen. Los estudios posiblemente relevantes fueron sometidos a evaluación de elegibilidad por texto completo según los criterios de selección previamente establecidos. Los desacuerdos se resolvieron por consenso, en caso de no ser así, se requerirá la opinión de un tercer evaluador.

Extracción de manejo de datos:

La extracción de datos fue realizada de forma independiente por dos investigadores a través de una tabla elaborada en Excel identificando los elementos establecidos en la tabla de variables consideradas.

4.5 Calidad de los estudios

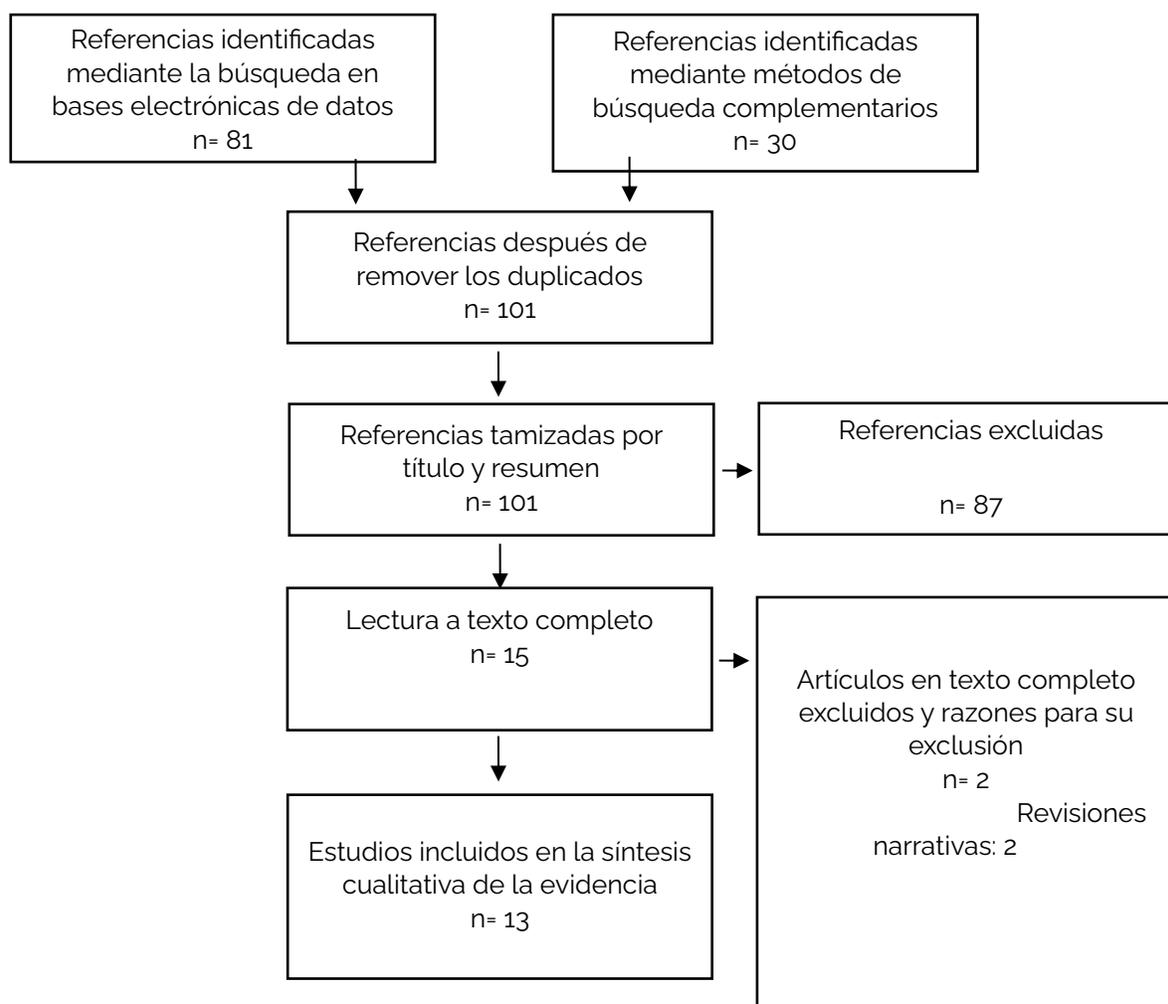
La calidad de los estudios incluidos fue evaluada independientemente por dos investigadores, la herramienta que se usó para los ensayos clínicos fue Risk of bias Tools II, y para los estudios observacionales incluidos se usó la herramienta de JB.

4.6 Síntesis de los datos:

Los resultados del estudio se resumieron de forma narrativa (síntesis de datos cualitativos) por cada uno de los desenlaces anteriormente descrito, debido a la considerable heterogeneidad clínica, metodológica o estadística.

5. Resultados:

Se identificaron 81 artículos en las bases de datos y búsquedas manuales. 70 quedaron después de la eliminación de los duplicados. 15 artículos cumplieron los criterios de inclusión en el primer tamizaje por título y resumen. 13 se incluyeron en el presente análisis.



Durante la realización de la revisión sistemática, específicamente la extracción de datos después de la lectura a texto completo, se evidenció que el 30.8% de los estudios

encontrados, fueron realizados en Estados Unidos de América, como se puede evidenciar en la tabla 1, seguidos de España (15.3%), al igual que Italia (15.3%) y Japón (15.3%).

Respecto al idioma de publicación el inglés fue evidenciado en un 92.3% (n=12) y solo un artículo fue realizado en idioma español. El total de artículos fue reportado entre los años 2006 y 2020, hablando de la creciente evidencia respecto a dicho tema en los últimos años.

Fue evaluada también el ranking de las revistas en donde se publicaron los artículos científicos que cumplieron con los criterios de exclusión e inclusión, en donde la gran mayoría de ellos fue publicado en revistas Q1 (n= 8 – 61.5%), seguida de las revistas Q 2 con un 15.3%.

El mayor número de estudios utilizó como metodología base el tipo de estudio corte transversal (53.9%), seguido de los estudios de cohorte con direccionalidad retrospectiva en un 23.1% (n=3), los demás fueron series y reportes de caso.

Ahora bien, respecto a los tipos de cáncer el que se encontró con mayor frecuencia fue el carcinoma de células escamosas (n=4) con un 30.8%, un estudio reportó el tipo de melanoma maligno sinusal y el 20.1% los papilomas invertidos, incluso uno de ellos, clasificado además como Schneideriano, y una serie de casos de carcinomas neuroendocrinos.

El sexo más predominante fue el masculino en el 61.5% de los estudios incluidos y la edad media de presentación fue mayor de 50 años en el 69.2%, aunque se encontraban algunos pacientes menores incluso de 30 años.

El número total de pacientes y material histopatológico incluido en los estudios primarios tuvo una media de 47 (RIQ 19 – 101), con un número total de 721, en donde se encontraron reportes de caso con un mínimo de 5 pacientes y un estudio de corte transversal

retrospectivo con 137 pacientes. Respecto a la positividad de p16 en las muestras, se encontró una media de 18.3 biopsias positivas, respecto a una n total de 238, como se puede observar en detalle en la tabla 2. A pesar de recolectar información respecto a la mortalidad y la supervivencia libre de enfermedad no se encontró suficiente evidencia para analizar dichos resultados.

Por último, vale la pena mencionar que 3 estudios (23.1%) se hicieron directamente en material histopatológico histórico resguardado en los laboratorios de los autores principales, y no en muestras histológicas recientes por lo que puede suponer un sesgo.

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos.

ID	Nombre autor	Año de publicación	País	Revista	Ranking	Idioma	Tipo de estudio	Tipo de cáncer	n
1	Cohen	2020	USA	Head and Neck	Q1	Inglés	Cohortes	Carcinomas de células escamosas	47
2	Alos	2016	España	Virchows Arch	Q1	Inglés	Serie de casos	Carcinomas neuroendocrinos de alto grado	19
3	Altavilla	2009	Italia	Acta Oto-Laryngologica	Q2	Inglés	Serie de casos	Papiloma de Schneideriano invertido	22
4	Antony	2020	India	Histopathology	Q1	Inglés	Corte transversal	Carcinoma quístico adenoide	102
5	Florence	2010	Japón	Ear, Nose & Throat Journal	Q3	Inglés	Cohortes	Papilomas invertidos, exofíticos u oncocíticos.	67
6	Doxtader	2012	USA	Human Pathology	Q1	Inglés	Corte transversal	Carcinomas de células escamosas	137
7	Franchi	2006	Italia	Virchows Arch	Q1	Inglés	Corte transversal	Melanoma maligno sinusal	37
8	Gray	2014	USA	Head and Neck	Q1	Inglés	Corte transversal	Carcinoma indiferenciado sinusal	19
9	Jiromaru	2019	Japón	The American Journal of Surgical Pathology	-	Inglés	Corte transversal	Carcinomas de células escamosas	101
10	Zydron	2017	Polonia	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology	Q2	Inglés	Corte transversal	Papiloma invertido sinusal	53
11	Vital	2017	Suiza	Head and Neck	Q1	Inglés	Cohortes	Carcinomas de células escamosas	46
12	Vivanco	2013	España	Acta Otorrinolaringol Esp.	Q3	Español	Corte transversal	Adenocarcinomas nasosinuales de tipo intestinal	66
13	Wadsworth	2011	USA	Head and Neck	Q1	Inglés	Reporte de casos	Carcinoma indiferenciado sinusal	5

Tabla 2. Reporte de positividad de p16, mortalidad y supervivencia libre de la enfermedad.

ID	Nombre autor	p16	Mortalidad en P16 +	Supervivencia libre de enfermedad
1	Cohen	23	13%	68%
2	Alos	14	18%	-
3	Altavilla	17	-	-
4	Antony	6	-	-
5	Florence	7	-	-
6	Doxtader	64	-	-
7	Franchi	15	-	-
8	Gray	11	37.5%	45.2%
9	Jiromaru	15	-	-
10	Zydron	15	-	-
11	Vital	7	-	-
12	Vivanco	39	44%	-
13	Wadsworth	5	-	-

6. Discusión:

Es importante recordar que el virus del papiloma muestra las oncoproteínas E6 y E7, que siempre se expresan en los cánceres inducidos por el VPH y son necesarias para mantener el estado maligno. Las oncoproteínas E6 y E7 se unen a p53 y pRb, respectivamente, para inactivar sus propiedades supresoras de tumores, lo que impide la detención del ciclo celular. La unión de E7 también provoca una regulación positiva de p16, un biomarcador de infección por VPH.

Se ha descubierto que los carcinomas de la nariz y los senos paranasales albergan ADN del VPH de alto riesgo (tipos 16 y 18). Syrjänen y colaboradores (18) revisaron 22 estudios que analizaron 322 casos de carcinoma de células escamosas sinonasal y encontró que se detectó ADN del VPH en 70 casos (21,7 %). El VPH-16 fue el tipo más frecuente, seguido del VPH-18. Sin embargo, no se incluyeron casos de carcinoma nasosinusal indiferenciado (CNSI) en el estudio. Se publicó en el *New England Journal of Medicine* en 2007 que los carcinomas de amígdalas tienen una mayor prevalencia de VPH con un 51 %, en comparación con el 22 % de los carcinomas orales y los carcinomas de senos paranasales, siendo el VPH-16 el genotipo aislado con mayor frecuencia (19). El-Mofty et al. (20) investigó la positividad del VPH en 39 casos de carcinoma sinonasal y encontró expresión de ADN del VPH en el 50 % del carcinoma de células escamosas no queratinizante (4 de 8 casos), el 19 % del carcinoma de células escamosas queratinizante (4 de 21 casos) y el 10 % de CNSI (1 de 10 casos). Snjezana Dogan et al. (21) describieron una coexistencia de EBV y ADN de HPV en carcinoma nasofaríngeo indiferenciado (NPC) y SCC de 9 casos VPH positivos, 3 se extendieron desde sitios extranasosinuales. El origen nasosinusal se confirmó en 6 casos. El NPC positivo para VPH tuvo una SG similar al NPC positivo para VEB (85 frente a 141 meses; $p > 0,05$). La SG de los pacientes con NPC EBV/HPV negativo fue peor (34 meses; $p = 0,004$). La histología no queratinizante se asoció con un mejor resultado que la queratinizante (115 frente a 25 meses; $p = 0,001$), mencionando además que durante las

últimas décadas, la proporción de NPC queratinizantes disminuyó del 34,5 % al 14,3 % ($p = 0,026$).

Los cánceres comúnmente contienen alteraciones que involucran el gen p16, un inhibidor de la ciclina quinasa y un gen supresor de tumores. La proteína p16^{INK4A} previene la fosforilación de la proteína supresora de tumores Rb y regula negativamente el ciclo celular (22). La evidencia sugiere que la sobreexpresión de la proteína p16^{INK4A} indica infección e integración genómica de VPH de alto riesgo (23). A pesar de la sobreexpresión de p16, las células infectadas por VPH continúan proliferando por la Rb, el objetivo de la actividad inhibidora de p16, es inactivado por la oncoproteína E7 del VPH (4).

Si bien p16 puede ser un marcador sensible de células con expresión activa de la oncoproteína E7, su expresión debe interpretarse con cautela porque no es específica de la infección por VPH. La mucosa benigna y los carcinomas no relacionados con la infección por VPH también pueden teñirse intensamente con p16. La expresión de p16 se ha detectado en todas las capas de células epiteliales del epitelio respiratorio normal, los papilomas nasosinusales y la mucosa adyacente (24). En contraste con algunos estudios, como el de Beth Wadsworth y colaboradores (25), que encontró positividad difusa para p16 en CNSI solo, El-Mofty et al. (20)2005 encontró que los tumores CNSI eran negativos o débilmente reactivos para p16. Sin embargo, sus resultados se obtuvieron usando un anticuerpo monoclonal diferente. Schwerer et al. (26)también detectó la expresión de p16 en SCC sinonasal. Klusmann et al. (27) demostró que p16^{INK4A}se expresa en gran medida en el SCC orofaríngeo relacionado con el VPH. El estudio encontró positividad para VPH en el 55 % de 57 casos de SCC orofaríngeo, de los cuales el 97 % de los tumores positivos para VPH mostraron una fuerte expresión de p16^{INK4A} (28–31).

Respecto al carcinoma indiferenciado, se encontró un solo artículo primario que cumpliera con los criterios de selección e incluyera este tipo de tumores en su revisión. El CNSI fue descrito por primera vez en 1986 por Frierson et al (32), como una neoplasia poco frecuente

y muy agresiva de la cavidad nasal y los senos paranasales (33), como fue descrito también en el artículo de Gray y colaboradores en el 2014 (34), y puede afectar a un amplio rango de edad (tercera a novena décadas), aunque ocurre con mayor frecuencia en la sexta década.

Por último, el estudio titulado “Effect of p16 Status on Survival Outcomes in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma” en el 2022 por Aarti Agarwal y colaboradores (35) menciona que incluyeron 55 pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas sinonasal, en donde los pacientes fueron p16 positivos en 28/50 (56%) de los casos. La curva de supervivencia de Kaplan Meier no reveló una asociación estadísticamente significativa entre el estado de p16 y la supervivencia libre de la enfermedad o la supervivencia general ($p = 0,780$, $p = 0,474$). Dejando claro que en su población no hubo diferencia en los patrones de recurrencia en pacientes con tumores p16 positivos versus negativos, en esta revisión sistemática no se encontró evidencia suficiente en los estudios primarios incluidos para concluir si existía o no una asociación entre la presencia de p16 y la sobrevida de los pacientes (35).

7. Conclusiones:

En conclusión, el virus del papiloma humano (VPH) muestra las oncoproteínas E6 y E7, que desempeñan un papel importante en el desarrollo de los cánceres inducidos por el VPH al inactivar las propiedades supresoras de tumores de las proteínas p53 y pRb. Se ha encontrado ADN del VPH de alto riesgo en carcinomas de la nariz y los senos paranasales, y la sobreexpresión de la proteína p16 se utiliza como un marcador para detectar la infección e integración genómica del VPH. Sin embargo, la expresión de p16 debe interpretarse con cautela, ya que no es específica de la infección por VPH y puede observarse en otros tipos de tumores y tejidos benignos. En el caso del CNSI, una neoplasia poco frecuente y agresiva, se ha encontrado poca evidencia sobre la asociación entre el estado de p16 y la supervivencia de los pacientes. En general, se requieren más investigaciones para comprender mejor la relación entre el VPH, la expresión de p16 y los resultados clínicos en diferentes tipos de cáncer.

8. Agradecimientos:

En primer lugar quiero expresar mi gratitud a todos los profesores y profesoras, quienes forman parte de este master cuyo esfuerzo se ve reflejado en cada uno de sus alumnos que hemos formado parte de este sueño académico materializado, brindándome educación de calidad y me inspiraron a explorar nuevos temas de investigación.

Quiero agradecer especialmente a mi asesor académico, el Dr. José María Palacios García, por su orientación experta y su constante apoyo a lo largo de este proyecto. Sus conocimientos y sugerencias fueron invaluable para enriquecer mi trabajo y superar los obstáculos encontrados.

Agradezco a mis compañeros y compañeras de master con quienes pude compartir con entusiasmo, experiencias y conocimientos y así aprender un poco de todos.

Finalmente, quiero expresar mi agradecimiento a mi compañera de viaje, gracias por tu apoyo y aliento constante, gracias por tu amor.

Referencias bibliográficas

1. Dutta R, Dubal PM, Svider PF, Liu JK, Baredes S, Eloy JA. Sinonasal malignancies: A population-based analysis of site-specific incidence and survival. *Laryngoscope*. 2015 Nov;125(11):2491-7.
2. Lombardo N, Corte M Della, Pelaia C, Piazzetta G, Lobello N, Duca E Del, et al. Primary mucosal melanoma presenting with a unilateral nasal obstruction of the left inferior turbinate. *Medicina (Lithuania)*. 2021 Apr 1;57(4):359
3. Devi CP, Devi KM, Kumar P, Sindhu RVA. Diagnostic challenges in malignant tumors of nasal cavity and paranasal sinuses. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2019 Sep 1;23(3):378–82.
4. Serrano M. The tumor suppressor protein p16(INK4a). *Exp Cell Res*. 1997 Nov 25;237(1):7–13.
5. Bracigliano A, Tatangelo F, Perri F, Di Lorenzo G, Tafuto R, Ottaiano A, et al. Malignant sinonasal tumors: Update on histological and clinical management. Vol. 28, *Current Oncology*. MDPI; 2021. p. 2420–38.
6. Lund VJ, Clarke PM, Swift AC, McGarry GW, Kerawala C, Carnell D. Nose and paranasal sinus tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May 1;130(S2):S111–8.
7. Goel R, Karthikeyan R, Ramani P, Chandrasekar T. Sino nasal undifferentiated carcinoma: A rare entity. *J Nat Sci Biol Med*. 2012 Jan 1;3(1):101–4.
8. Beachler DC, Engels EA. Chronic sinusitis and risk of head and neck cancer in the US elderly population. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Jan 1;143(1):25–31.
9. Nakamura Y, Suzuki M, Ozaki S, Yokota M, Nakayama M, Hattori H, et al. Sinonasal inverted papilloma associated with small cell neuroendocrine carcinoma: A case report and literature review of rare malignancies associated with inverted papilloma. *Auris Nasus Larynx*. 2019 Aug 1;46(4):641–50.
10. Alwis KU. OCCUPATIONAL EXPOSURE TO WOOD DUST. 1998.
11. Kashima HK, Kessis T, Hruban RH, Wu TC, Zinreich SJ, Shah KV. Human papillomavirus in sinonasal papillomas and squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 1992 Sep;102(9):973-6.
12. Sievert M, Stelzle F, Aubreville M, Mueller SK, Eckstein M, Oetter N, et al. Intraoperative free margins assessment of oropharyngeal squamous cell carcinoma with confocal laser endomicroscopy: a pilot study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021 Nov 1;278(11):4433–9.
13. Pelaz AC, López Álvarez F, Nieto CS. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS EN LOS TUMORES DE SENOS. ABORDAJES DE LA BASE DE CRÁNEO ANTERIOR. 2015.
14. Chatelet F, Simon F, Bedarida V, Le Clerc N, Adle-Biassette H, Manivet P, Herman P, Verillaud B. Surgical Management of Sinonasal Cancers: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 8;13(16):3995.
15. Martínez Carrillo MJ. Radioterapia postoperatoria selectiva ganglionar en cáncer de cavidad oral y faringe : memoria para optar al grado de doctor. Editorial de la Universidad de Granada; 2012.

16. Suntharalingam M, Haas ML, Conley BA, Egorin MJ, Levy S, Sivasailam S, Herman JM, Jacobs MC, Gray WC, Ord RA, Aisner JA, Van Echo DA. The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Apr 1;47(1):49-56.
17. Bergquist JR, Thiels CA, Shubert CR, Habermann EB, Hayman A V., Zielinski MD, et al. Is Chemotherapy or Radiation Therapy in Addition to Surgery Beneficial for Locally Advanced Rectal Cancer in the Elderly? A National Cancer Data Base (NCDB) Study. *World J Surg.* 2016 Feb 1;40(2):447–55.
18. Syrjänen KJ. HPV infections in benign and malignant sinonasal lesions. *J Clin Pathol.* 2003 Mar;56(3):174-81.
19. Syrjänen S. Human papillomaviruses in head and neck carcinomas. *N Engl J Med.* 2007 May 10;356(19):1993-5.
20. El-Mofty SK, Lu DW. Prevalence of high-risk human papillomavirus DNA in nonkeratinizing (cylindrical cell) carcinoma of the sinonasal tract: a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. *Am J Surg Pathol.* 2005 Oct;29(10):1367-72.
21. Dogan S, Hedberg ML, Ferris RL, Rath TJ, Assaad AM, Chiosea SI. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a low-incidence population. *Head Neck.* 2014;36(4):511–6.
22. Joos B, Joos N, Bumpous J, Burns C, French CA, Farghaly H. Laryngeal squamous cell carcinoma in a 13 year-old child associated with human papillomaviruses 16 and 18: A case report and review of the literature. *Head Neck Pathol.* 2009 Mar;3(1):37–41.
23. Holladay EB, Logan S, Arnold J, Knesel B, Smith GD. A comparison of the clinical utility of p16INK4a immunolocalization with the presence of human papillomavirus by hybrid capture 2 for the detection of cervical dysplasia/neoplasia. *Cancer.* 2006 Dec 25;108(6):451–61.
24. Bishop JA. OSPs and ESPs and ISPs, Oh My! An Update on Sinonasal (Schneiderian) Papillomas. *Head Neck Pathol.* 2017 Sep 1;11(3):269–77.
25. Wadsworth B, Bumpous JM, Martin AW, Nowacki MR, Jenson AB, Farghaly H. Expression of p16 in Sinonasal Undifferentiated Carcinoma (SNUC) Without Associated Human Papillomavirus (HPV). *Head Neck Pathol.* 2011 Dec;5(4):349–54.
26. Schwerer MJ, Sailer A, Kraft K, Baczako K, Maier H. Expression of retinoblastoma gene product in respiratory epithelium and sinonasal neoplasms: relationship with p16 and cyclin D1 expression. *Histol Histopathol.* 2003 Jan;18(1):143-51.
27. Klussmann JP, Mooren JJ, Lehnen M, Claessen SMH, Stenner M, Huebbers CU, et al. Genetic signatures of HPV-related and unrelated oropharyngeal carcinoma and their prognostic implications. *Clinical Cancer Research.* 2009 Mar 1;15(5):1779–86.
28. Aguilar Mejía MS, Rojas Mendoza MA, Michelli Gago PJ, Celaya J. Evaluación de la expresión de marcadores celulares p16 INK4a, PCNA y Cadherina E, mediante técnicas inmunohistoquímicas en lesiones de cuello uterino causadas por virus del papiloma humano. *Revista del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel.”* 2015; 46(1): 32-42.

29. Garcia A, Falcoff N, Di Camillo N, Sartor B, Catanese M, Denninghoff V. INMUNOHISTOQUIMICA DE LA PROTEINA p16INK4a EN BIOPSIAS Y EXTENDIDOS CERVICOVAGINALES Y SU RELACION CON HPV POR PCR. 2008; 68(6): 428-432.
30. Oliva C, Santos Dumont G, Pérez F, Zamorano R, Boettiger P. Rol del virus papiloma humano en cabeza y cuello Role of human papillomavirus in head and neck. 2021. 81(3).
31. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJM, Haesevoets A, Snijders PJF, Pawlita M, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer*. 2007 Dec 1;121(11):2465–72.
32. Frierson HF Jr, Mills SE, Fechner RE, Taxy JB, Levine PA. Sinonasal undifferentiated carcinoma. An aggressive neoplasm derived from schneiderian epithelium and distinct from olfactory neuroblastoma. *Am J Surg Pathol*. 1986 Nov;10(11):771-9.
33. Pitman KT, Costantino PD, Lassen LF. Sinonasal undifferentiated carcinoma: current trends in treatment. *Skull Base Surg*. 1995;5(4):269-72.
34. Gray ST, Herr MW, Sethi RKV, Diercks G, Lee L, Curry W, et al. Treatment outcomes and prognostic factors, including human papillomavirus, for sinonasal undifferentiated carcinoma: A retrospective review. *Head Neck*. 2015 Mar 1;37(3):366–74.
35. Agarwal A, Philips R, Chitguppi C, Gargano S, Sahin Z, Curry J, Luginbuhl A, Cognetti D, Toskala E, Rabinowitz MR, Rosen MR, Nyquist GG. Effect of p16 Status on Survival Outcomes in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2023 Aug;132(8):917-925.