

Expresión de p16, Ki-67 y Bcl-2 en carcinomas escamosos de cabeza y cuello tratados con quimiorradioterapia

Expression of p16, Ki-67, and Bcl-2 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated with Chemoradiotherapy

Misleidy Nápoles Morales^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0124-1549>

Xiomara Escobar Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4476-2771>

Jenny Carolina Ávila Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5993-2254>

Janet Lamadrid García^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-3795-7960>

Johannes René Méstre Cabello¹ <https://orcid.org/0000-0003-1462-2807>

Carlos Frómeta Neira¹ <https://orcid.org/0000-0001-6080-2767>

Ariel Ventura Díaz^{1,2} <https://orcid.org/0009-0001-1100-1418>

Adriana Carr Pérez^{2,3} <https://orcid.org/0000-00043-3278-2732>

Ramón de Jesús Ropero Toirac¹ <https://orcid.org/0000-0001-9613-983X>

Maria Elena Faxas¹ <https://orcid.org/0000-0001-8853-9198>

Amilcar Duquesne Alderete⁴ <https://orcid.org/0000-0003-3928-3989>

¹Instituto de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba.

³Centro de Ingeniería Molecular. La Habana, Cuba.

⁴Hospital Ortopédico Docente Fructuoso Rodríguez. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: misleidy.napoles@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El carcinoma escamoso de cabeza y cuello es el séptimo cáncer más frecuente a nivel mundial, y en Cuba es la quinta causa de incidencia y sexta en mortalidad. Representa un problema social y sanitario importante.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la radioterapia hipofraccionada comparada con la normofraccionada.

Métodos: Se evaluó la utilidad pronóstica y predictiva de los biomarcadores p16, Ki-67 y Bcl-2 en 75 pacientes mediante inmunohistoquímica, al analizar su asociación con la respuesta clínica y supervivencia en un ensayo clínico fase III multinacional, aleatorizado y de no inferioridad. Los pacientes no fueron aleatorizados con base en la expresión de estos biomarcadores.

Resultados: La mediana de supervivencia no se alcanzó a nueve años en pacientes con expresión de p16, mientras que fue de cuatro años en pacientes p16 negativos. La ausencia de Bcl-2 se asoció con mejor supervivencia (6,3 frente a 3,8 años cuando Bcl-2 es positivo). La combinación de p16 positivo y Bcl-2 negativo correlacionó con mejor respuesta clínica y una supervivencia global a cinco años del 66,7 %. En contraste, p16 negativo y Bcl-2 positivo aumentó el riesgo de resistencia al tratamiento en más de siete veces y se asoció a menor supervivencia. La expresión de Ki-67 ≤ 20 % mostró una tendencia hacia mayor supervivencia, pero sin significación estadística.

Conclusiones: Los biomarcadores p16 y Bcl-2 demostraron ser útiles como pronósticos y predictivos en este contexto, relevantes para la personalización terapéutica de pacientes con neoplasias de cabeza y cuello tratados con quimiorradioterapia.

Palabras clave: biomarcadores; radioterapia; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

ABSTRACT

Introduction: Squamous cell carcinoma of the head and neck is the seventh most common cancer worldwide, and in Cuba, it is the fifth leading cause of cancer incidence and the sixth leading cause of cancer death. It represents a significant social and health problem.

Objective: Evaluar the efficacy and safety of hypofractionated radiotherapy compared with normofractionated radiotherapy.

Methods: The prognostic and predictive utility of the biomarkers p16, Ki-67, and Bcl-2 was evaluated in 75 patients using immunohistochemistry. Their association with clinical response and survival was analyzed in a multinational, randomized, non-inferiority, phase III clinical trial. The trial's objective was to evaluate the efficacy and safety of hypofractionated radiotherapy compared to normofractionated radiotherapy. Patients were not randomized based on the expression of these biomarkers.

Results: Median survival did not reach nine years in patients expressing p16, while it was four years in p16-negative patients. The absence of Bcl-2 was associated with better survival (6.3 years vs. 3.8 years when Bcl-2 was positive). The combination of p16 positivity and Bcl-2 negativity correlated with a better clinical response and a five- year overall survival rate of 66.7 %. In contrast, p16 negativity and Bcl-2 positivity increased the risk of treatment resistance more than sevenfold and was associated with lower survival. Ki-67 expression ≤ 20 % showed a trend toward improved survival, but this was not statistically significant.

Conclusions: The p16 and Bcl-2 biomarkers proved useful as prognostic and predictive markers in this context, relevant for personalized treatment of patients with head and neck cancers treated with chemoradiotherapy.

Keywords: biomarkers, radiotherapy, head and neck squamous cell carcinoma.

Recibido: 16/11/2025

Aceptado: 20/11/2025

Introducción

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) es una neoplasia maligna frecuente a nivel mundial, ocupa el séptimo lugar en cáncer, con una incidencia aproximada de 700 000 casos al año y 300 000 muertes en el mismo período en el mundo. Es un problema sociosanitario de primer orden, no solo por su alta incidencia, sino también porque su control implica un elevado costo, tanto para el enfermo como para la sociedad.⁽¹⁾

En Cuba, el CCECC representa el 8,2 % de todos los tumores y ocupa el quinto lugar dentro de las principales causas de cáncer y el sexto lugar en mortalidad. La incidencia se incrementa en todas las localizaciones de esta región anatómica.⁽²⁾

A pesar de los avances en cirugía, quimioterapia, radioterapia y la inmunoterapia en el tratamiento de los CCECC, los resultados son heterogéneos. El uso de biomarcadores moleculares puede tener valor predictivo para la respuesta terapéutica, lo que permite personalizar las estrategias de tratamiento.⁽¹⁾

La expresión de biomarcadores como: la p16, un marcador sustituto de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) por ejemplo, se relaciona con un mejor pronóstico y con una mayor respuesta al tratamiento. La sobreexpresión de p16 se asocia con una mejor respuesta al tratamiento en comparación con los cánceres no relacionados con VPH.^(3,4) Por el contrario, la Bcl-2, una proteína antiapoptótica que promueve la supervivencia celular, incluso bajo condiciones de estrés inducidas por los tratamientos como la quimioterapia o la radioterapia. Su sobreexpresión se asocia con resistencia terapéutica y una menor respuesta al tratamiento.⁽⁵⁾ El Ki67 sin embargo, refleja la actividad proliferativa, pero su valor pronóstico es aún controvertido.^(6,7,8)

Este estudio tuvo como objetivo evaluar el valor predictivo de estos biomarcadores en pacientes sometidos a quimiorradioterapia normofraccionada o hipofraccionada.

Métodos

Esta investigación es parte de un estudio multinacional, auspiciado por el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), con registro NCT0276550, tuvo lugar en países de bajos y medianos ingresos como Argentina, Brasil, Cuba, India, Indonesia, Pakistán, Filipinas, Sud África, Tailandia, Uruguay y Estados Unidos de América, este último como sitio en cuanto al manejo de los datos. Se desarrolló en el marco del proyecto de investigación 2.2.3.2 Curative Cancer Management Using Radiotherapy del OIEA. La unidad coordinadora en Cuba fue el Departamento de Investigaciones Clínicas del Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR).

Se incluyeron 75 pacientes cubanos con el diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC), en un ensayo clínico fase III, multinacional, longitudinal y de no inferioridad, en el cual se evaluó la eficacia y la seguridad de la radioterapia con esquema hipofraccionado en pacientes tratados con técnicas de radioterapia de intensidad modulada. Los pacientes se reclutaron en el período de marzo de 2014 hasta agosto de 2018, con cinco años de seguimiento.

En cuanto a los criterios de inclusión se tuvo en cuenta los paciente con tumor clasificado como estadio II-IVB ubicado en orofaringe, hipofaringe, laringe (no estadio I-II glótico) o cavidad oral según la clasificación TNM; el diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermoide invasivo en el sitio primario; edad > 18 años; el paciente debe ser candidato a radioterapia radical de haz externo y con expectativa de completar el tratamiento; estado funcional de la OMS de 0-2; y la aceptación del paciente de entrar en el estudio. Se excluyeron los pacientes con enfermedad a distancia (metástasis); el paciente no debe tener comorbilidades importantes que pudieran influir en el resultado del tratamiento, o que interfiera con la evaluación del resultado, en el seguimiento o reduzca la expectativa de vida; aquellos con resultado positivo en la prueba de VIH; escisión quirúrgica previa (excepto biopsia); cirugía planificada relacionadas con el sitio del tumor (electiva); la existencia de múltiples neoplasias malignas sincrónicas (no leucoplasia) o antecedentes de cáncer; El embarazo; factores sociodemográficos u otros que imposibiliten la disponibilidad del paciente para el seguimiento de los resultado del tratamiento a largo plazo. La población estuvo representada por todos los pacientes atendidos en el INOR durante el período de marzo de 2014 hasta agosto de 2018, con diagnóstico anatomopatológico confirmado de CECC. El aporte de pacientes estimado para el sitio, Cuba, dentro del estudio global fue de 75 pacientes, se tuvo en cuenta el total de pacientes con CCECC, atendidos por año en el centro (650 pacientes), proporción de los pacientes con etapas localmente

avanzadas (60 %), proporción de los pacientes que reciben quimiorradioterapia (40 %) y la proporción estimada de los pacientes que no acuden al tratamiento (5 %).

Los pacientes se asignaron de forma aleatoria a dos grupos de tratamiento: radioterapia normofraccionada o convencional que consiste en administrar una dosis diaria de 2Gy en un total de 33-35 fracciones (5 fracciones semanales en un total de 7 semanas) para un total de 66-70 Gy, brazo A (36 pacientes) y radioterapia hipofraccionada, que consiste en administrar una dosis diaria de 2,75 Gy, en un total de 20 fracciones (5 fracciones semanales, total 4 semanas) para un total de 55 Gy, brazo B (39 pacientes). Ambos grupos tratados con cisplatino concurrente semanal 35 mg/m². Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y se cumplió con los principios éticos de la Declaración de Helsinki.⁽⁹⁾

Se evaluaron diversas variables demográficas (edad y sexo), clínico-epidemiológicas (factores de riesgos), contextuales (localización del tumor, estadio clínico) y de eficacia (supervivencia, control locorregional), de seguridad (toxicidad) para demostrar la no inferioridad del estudio.

En particular, en el sitio representado por Cuba, se realizó un subanálisis de la expresión de los biomarcadores: p16, Ki67 y Bcl-2 en las muestras tumorales de los pacientes incluidos, mediante reconocimiento específico por inmunohistoquímica, basada en la reacción antígeno-anticuerpo, antes del inicio del tratamiento. Los resultados no se consideraron para la aleatorización.

La positividad para p16 se utilizó como marcador subrogado de infección por VPH. El índice de proliferación Ki67 se categorizó como $\leq 20\%$ o $> 20\%$. La positividad para Bcl-2 indicó sobreexpresión de la proteína antiapoptótica.

En el análisis estadístico se evaluaron las asociaciones entre la expresión de biomarcadores y los resultados clínicos mediante pruebas de ji al cuadrado (χ^2), razones de riesgo (HR) con intervalos de confianza (IC) del 95 % y análisis de supervivencia. Se empleó un nivel de significación de 0,05.

Resultados

Para analizar la respuesta clínica al tratamiento en los 75 pacientes, se consideraron los resultados de los biomarcadores moleculares detectados mediante inmunohistoquímica (p16, Ki-67 y Bcl-2), para evaluar su posible valor predictivo de la respuesta terapéutica. Se observó una distribución similar en la expresión de estos marcadores en ambos grupos del estudio. Esta variable no se incluyó en la aleatorización.

Durante el procesamiento de las muestras, 13 (17,3 %) no fueron aptas para el análisis inmunohistoquímico debido a la escasa presencia de tumor en los cortes. Estas muestras no útiles se distribuyeron en seis del grupo A y siete del grupo B.

La expresión del biomarcador p16, un marcador sustituto de la infección por VPH, se observó en el 64,4 % de las muestras tumorales, con un 66,3 % de positividad en los pacientes del grupo de radioterapia normofraccionada y un 62,5 % en los del grupo de radioterapia hipofraccionada.

La alta actividad proliferativa, definida por una expresión de Ki67 superior al 20 %, afectó al 21,3 % de los pacientes, con un 23,3 % en el grupo A y un 19,4 % en el grupo B. La proteína Bcl-2, que regula la muerte celular mediante la inhibición de la apoptosis y la estimulación de la proliferación, se identificó en el 31,2 % de los casos, con un 23,3 % en el grupo A y un 38,7 % en el grupo B.

Se observó una reducción significativa del riesgo de muerte con la positividad para p16 ($p = 0,003$) y la negatividad para Bcl-2 ($p = 0,007$). Este perfil molecular indica un comportamiento biológico con baja proliferación celular y ausencia de proteínas que bloquean la muerte celular, lo que puede explicar la mejor respuesta terapéutica en la población estudiada. Por otro lado, la presencia de proliferación elevada ($Ki67 \geq 20$ %) incrementó el riesgo de menor supervivencia en 1,74 veces, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Los pacientes con positividad para p16, negatividad para bcl2 y un índice $Ki67 \leq 20$ % mostraron la mayor tasa de respuesta completa ($p = 0,004$).

Ambos marcadores, p16 y Bcl-2, actúan como factores pronósticos independientes. La ausencia de expresión de p16 y Bcl-2 incrementó el riesgo de resistencia al tratamiento 1,65 veces, mientras que la expresión de ambos lo incrementó 1,17 veces, y la combinación de negatividad para p16 y expresión de Bcl-2 incrementó el riesgo 7,77 veces (tabla 1).

Tabla 1- Riesgo de resistencia al tratamiento según la expresión de biomarcadores

Biomarcador n = 75	Significación	HR	IC 95 % para el riesgo	
			Inferior	Superior
p16 positivo + bcl2 negativo	,000			
p16 negativo + bcl2 negativo	,280	1,653	,665	4,110
p16 negativo + bcl2 positivo	,000	7,773	3,204	18,859
p16 positivo + bcl2 positivo	,780	1,172	,385	3,566

p : valor de probabilidad estimado mediante la prueba de ji al cuadrado; n: número de casos; HR: razón de riesgo (razón de riesgo instantánea); IC: intervalo de confianza.

Los marcadores moleculares evaluados como predictores de la respuesta a la radioterapia proporcionaron información valiosa. Al evaluar la expresión de p16 en muestras tumorales y correlacionarla con la supervivencia de los pacientes se observó, un aumento significativo en la supervivencia global en los tumores que expresaban p16, en el cual la mediana de supervivencia global no se alcanzó a los nueve años, mientras que en los tumores p16- negativos, la mediana se alcanzó a los cuatro años. Este resultado confirmó el valor predictivo de este marcador para pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, localmente avanzado que reciben quimiorradioterapia ($p = 0,001$) (fig. 1).

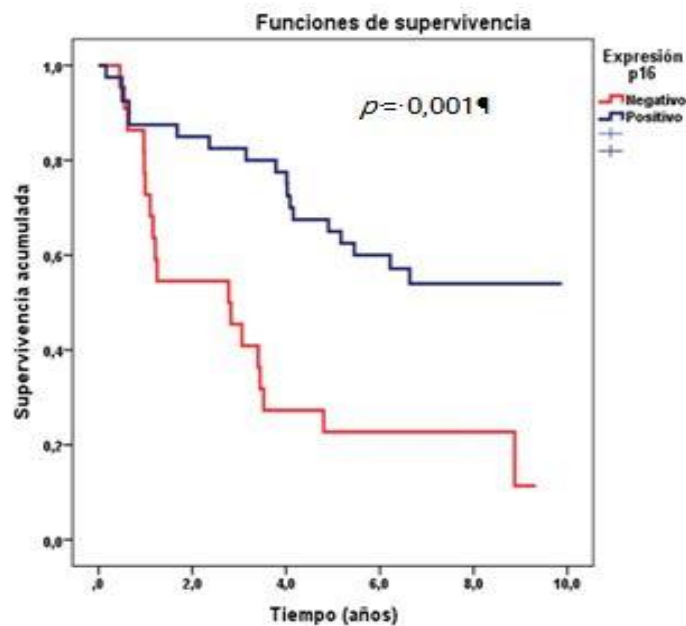


Fig. 1- Función de supervivencia según la expresión de p16. Pacientes tratados con quimiorradioterapia.

De manera similar, la ausencia de expresión del biomarcador Bcl-2 se asoció de manera significativa con una mejor supervivencia en los pacientes del estudio, en el cual la mediana para aquellos con expresión positiva de Bcl-2 fue de 3,811 años y de 6,291 años, con expresión negativa ($p = 0,013$) (fig. 2).

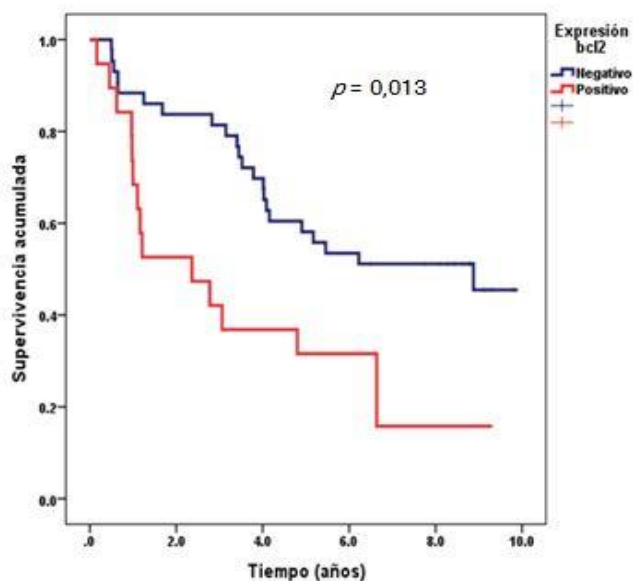


Fig. 2- Función de supervivencia según la expresión de bcl2. Pacientes tratados con quimiorradioterapia.

Al correlacionar los biomarcadores, la asociación entre la expresión de p16 y Bcl-2 fue significativa, con una tasa de supervivencia a cinco años del 66,7 %. No se alcanzó la mediana de supervivencia en los pacientes con expresión de p16 y Bcl-2, mientras que, en aquellos con expresión combinada de ambos, la mediana de supervivencia fue del 99 %.

Las curvas de supervivencia global muestran una clara diferencia en el pronóstico entre los pacientes sin expresión de p16 y aquellos con expresión de Bcl-2 (peor pronóstico), $p = 0,0001$. Este patrón se asocia con una disminución significativa de la supervivencia global, mientras que la combinación de p16 positivo y Bcl-2 negativo (mejor pronóstico) mostró la mejor curva de supervivencia (fig. 3).

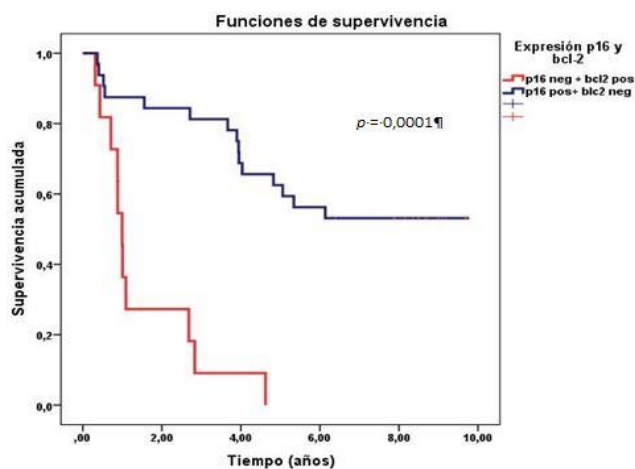


Fig. 3- Función de supervivencia global según expresión p16 y Bcl-2 en pacientes con CECC tratados con quimiorradioterapia.

Al analizar la mejor o la peor condición de la combinación de los marcadores p16 y Bcl-2 en correspondencia con ambos brazos de tratamiento, se observó que no hubo diferencias significativas entre los dos tratamientos de radioterapia con la combinación de biomarcadores (fig. 4 y 5).

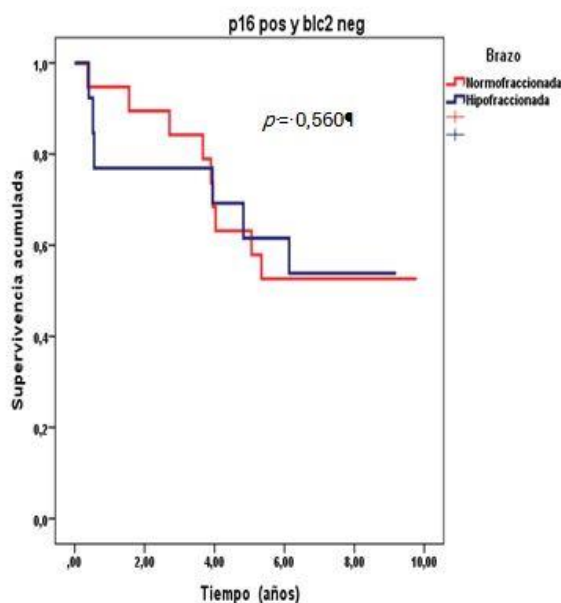


Fig. 4- Función de supervivencia global según expresión de la combinación p16 positivo y Bcl-2 negativo y brazo de tratamiento en pacientes con CECC tratados con quimiorradioterapia.

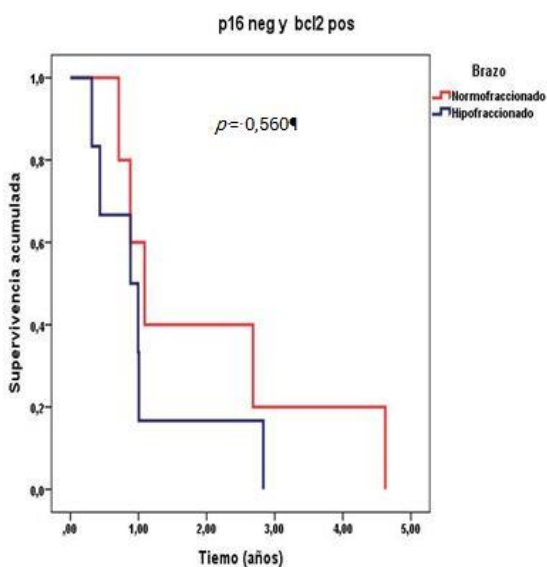


Fig. 5- Función de supervivencia global según expresión de la combinación p16 negativo y Bcl-2 positivo y brazo de tratamiento en pacientes con CECC tratados con quimiorradioterapia.

La expresión de Ki67, no se asoció de forma significativa con una mayor supervivencia global. Sin embargo, una baja expresión de Ki67 mostró una mejor supervivencia en los pacientes del estudio.

Discusión

Los hallazgos de esta investigación confirman que la positividad para p16 es un fuerte predictor de un resultado favorable en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC), en concordancia con estudios previos los cuales demuestran que los tumores relacionados con el VPH responden mejor a la quimiorradioterapia.⁽¹⁾ La mejor supervivencia observada en los pacientes p16 positivos (66,7 %) coincide con informes internacionales.^(10,11,12,13,14,15,16)

Por el contrario, la expresión de Bcl-2 se correlacionó con la resistencia al tratamiento, lo que concuerda con la evidencia previa de su función antiapoptótica y su asociación con un mal pronóstico.⁽⁵⁾ La combinación de negatividad para p16 y positividad para bcl2 en la cohorte objeto de estudio incrementó el riesgo de resistencia al tratamiento 7,7 veces, lo que respalda la utilidad clínica de combinar biomarcadores para la estratificación de pacientes.⁽¹⁾

Resulta interesante que Ki67 no mostrara un valor pronóstico significativo desde el punto de vista estadístico, lo que coincide con los resultados contradictorios de la literatura, en el cual su función varía según la localización del tumor y el estado del VPH.^(16,17) No obstante, la baja expresión de Ki67 (≤ 20 %) mostró una tendencia hacia una mejor supervivencia, por tanto podría justificar la realización de más investigaciones.

Estos resultados subrayan que la integración de la evaluación de p16 y Bcl-2 en la práctica clínica podría optimizar la selección de pacientes para los protocolos de desescalamiento en el cáncer orofaríngeo asociado al VPH, como se destacó en revisiones recientes.^(12,13,14)

Se concluye que la mayor tasa de supervivencia global, independientemente del tipo de radioterapia recibida, se asoció con dos biomarcadores predictivos: uno que sugiere infección por el virus del papiloma humano y la ausencia de proteínas antiapoptóticas. Estos biomarcadores deberían considerarse en la planificación del tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) para mejorar la personalización de la atención y los resultados para los pacientes.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) por su apoyo en la atención a los pacientes y a la recopilación de datos.

Referencias bibliográficas

1. Mendenhall MM, Dziegiecki P, Dunn L. General principles in the management of head and neck cancer. In: DeVita VT, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023 [acceso 17/05/2022]. Disponible en: <https://user-biackli.cld.bz/9788419663085-DeVita-Cancer-12ed>
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Cuba 2021. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2022 [acceso 17/05/2022]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/fatesa/files/2022/11/Anuario-Estad%C3%ADstico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>
3. Zavala AM, Morales-Pinargote MM, Quimiz-Lino MB. Virus del papiloma humano: una actualización al diagnóstico y la prevención. Dominio Cienc. 2022;8(2):402-19. DOI: <https://doi.org/10.23857/dc.v8i2.2652>
4. Nogues BS, Scott F, Collin M, Zapanta PE. Human papillomavirus-associated head and neck cancer. J Am Board Fam Med. 2021;34(4). DOI: <https://doi.org/10.3122/jabfm.2021.04.200588>
5. Silva FF, Caponio VC, Camolesi GC, Padín-Iruegas ME, Lorenzo-Pouso AI, Lima KC, *et al.* Correlation of Bcl-2 expression with prognosis and survival in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2023;187:104021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104021>
6. Gadbail A, Sarode S, Chaudhary M, Gondivkar S, Tekade S, Yuwana T, *et al.* Ki67 labelling Index predicts clinical outcome and survival in oral squamous cell carcinoma. J Appl Oral Sci. 2021;29:e20200751. DOI: <https://dx.doi.org/10.1590/1678-7757-2020-0751>
7. Uxa S, Castillo-Binder P, Kohler R, Stangner K, Müller GA, Engeland K. Ki-67 gene expression. Cell Death Differ. 2021 [acceso 17/05/2022];28:3357-70. Disponible en: <https://share.google/z5mJl2saxMTtY4bDf>
8. Wang T, Xue L, Li Z, Hong Z, Hu N, Li Y, *et al.* A novel nomogram model based on Ki-67 characteristic expression to predict prognosis in head and neck squamous

cell carcinoma. Front Oncol. 2024;14:1376498. DOI: <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2024.1376498>.

9. Kurihara C, Kerpel-Fronius S, Becker S, Chan A, Nagaty Y, Naseem S, *et al*. Declaration of Helsinki: ethical norm in pursuit of common global goals. Front Med. 2024;11:1360653. DOI: <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2024.1360653>

10. Mylly M, Nissi L, Huusko T, Routila J, Vaittinen S, Irjala H, *et al*. Epidemiological study of p16 incidence in head and neck squamous cell carcinoma 2005–2015 in a representative Northern European population. Cancers (Basel). 2022;14(22):5717. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/cancers14225717>

11. Berdugo J, Rooper LM, Chiosea SI. RB1, p16, and human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Head Neck Pathol. 2021;15:10-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01317-5>

12. Anwar SL, Dwianingsih EK, Lestari SP, Sugandhi W, Cahyono R, Pradana GD. High P16INK4A expression, keratinizing features, and surgical margin-free status are associated with improved survival in patients with oral squamous cell carcinomas. Asian Pac J Cancer Prev. 2024;25(3):857-64. DOI: <https://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2024.25.3.857>

13. Doll C, Steffen C, Beck-Broichsitter B, Riedel D, Smeets R, Heiland M, *et al*. The prognostic significance of p16 and its role as a surrogate marker for human papilloma virus in oral squamous cell carcinoma: an analysis of 281 cases. Anticancer Res. 2022;42(5):2405-13. DOI: <https://dx.doi.org/10.21873/anticnres.15719>

14. Shi J, Wang L, Yao N, Li L, Liu M, Lv M, *et al*. The effect of HPV DNA and p16 status on the prognosis of patients with hypopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. BMC Cancer. 2022;22:658. DOI: <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-022-09769-w>

15. Benzerdjeb N, Tantot J, Blanchet C, Philouze P, Devouassoux-Shisheboran M, Garin D, *et al*. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: p16/p53 immunohistochemistry as a strong predictor of HPV tumour status. Histopathology. 2021;79(3):381-90. DOI: <https://dx.doi.org/10.1111/his.14309>

16. Xue DY, Shanguan H, Zhang BH, Luo XY. Expression of p16 and Ki67 in laryngeal squamous cell carcinoma and their clinical significance. Front Oncol. 2024;14:1430830. DOI: <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2024.1430830>

17. Cirauqui Cirauqui B. Factores pronósticos y predictivos de respuesta en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello [Tesis]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2021 [acceso 17/05/2022]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/10803/672595>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Misleidy Nápoles Morales, Xiomara Escobar Pérez, Johannes René Méstre Cabello, Carlos Frómeta Neira, Ariel Ventura Díaz.

Curación de datos: Misleidy Nápoles Morales, Jenny Carolina Ávila Pérez, Adriana Carr Pérez, Ramón de Jesús Ropero Toirac.

Análisis formal: Misleidy Nápoles Morales, Adriana Carr Pérez, Ramón de Jesús Ropero Toirac.

Investigación: Misleidy Nápoles Morales, Xiomara Escobar Pérez, Jenny Carolina Ávila Pérez, Janet Lamadrid García, Johannes René Méstre Cabello, Carlos Frómeta Neira, Ariel Ventura Díaz, Maria Elena Faxas.

Metodología: Misleidy Nápoles Morales, Maria Elena Faxas, Amilcar Duquesne Alderete.

Administración del proyecto: Misleidy Nápoles Morales, Jenny Carolina Ávila Pérez.

Software: Misleidy Nápoles Morales, Xiomara Escobar Pérez, Janet Lamadrid García, Maria Elena Faxas.

Supervisión: Misleidy Nápoles Morales.

Validación: Misleidy Nápoles Morales.

Visualización: Misleidy Nápoles Morales.

Redacción del borrador original: Misleidy Nápoles Morales, Maria Elena Faxas, Amilcar Duquesne Alderete.

Redacción, revisión y edición: Misleidy Nápoles Morales.